

# DE SCHADELIJKE WERKING VAN HET ZAAD VAN DE RICINUS COMMUNIS OP DE GEZONDHEID

Een bedrijfsgeneeskundig onderzoek bij havenwerkers  
te Rotterdam

## ERRATA

- Blz. 19; laatste alinea: allergische = allergene.
- Blz. 87; tabel 18 : in middelste kolom zijn achter  
26 en 29 de percentages verwisseld.
- Blz. 121; tweede alinea: 23% = 36%.
- Blz. 130; laatste alinea: onder j. vervalt de laatste zin.
- Blz. 135 en 140 : in de franse en engelse samen-  
vatting ontbreekt in de nummering  
het cijfer 5.



DE SCHADELIJKE WERKING VAN HET ZAAD  
VAN DE RICINUS COMMUNIS  
OP DE GEZONDHEID

EEN BEDRIJFSGENEESKUNDIG ONDERZOEK BIJ  
HAVENWERKERS TE ROTTERDAM

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE MEDISCHE FACULTEIT TE ROTTERDAM,  
OP GEZAG VAN DE DECAAN PROF. D. C. DEN HAAN,  
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER  
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 26 MEI 1971  
TE 16.00 PRECIES

DOOR

DIRK VROEGE

GEBOREN TE MAASBREE IN 1930

1971  
DRUKKERIJ VEEN & SCHEFFERS N.V.  
ROTTERDAM

PROMOTOR: PROF. DR. L. BUREMA

Co-referenten:

Prof. Dr. H. A. Valkenburg

Dr. K. F. Kerrebijn.

AAN: Atie, Dirk,  
Gerben en  
Marleda

*”Ich wünschte nicht, Euch irrezuführen.  
Was diese Wissenschaft betrifft,  
Es ist schwer, den falschen Weg zu meiden,  
Es liegt in ihr so viel verborgnes Gift,  
Und von der Arznei ist’s kaum zu unterscheiden . . . . .”*

(Mephistopheles in Faust, I. Goethe)

# INHOUD

- I.       **Inleiding**
  
- II.       **Probleemstelling**
  
- Deel I   III.       **Literatuuronderzoek**
  - 1. De *Ricinus communis* of wonderboom.
  - 2. Het zaad van de *Ricinus communis* (castorzaad).
  - 3. De schadelijke werking van castorzaad op de gezondheid:
    - a. inleiding;
    - b. allergologische begrippen;
    - c. de toxische werking;
    - d. het ricinine;
    - e. de allergene werking:  
inleiding; epidemische exposities; beroeps-  
matige exposities; antigeenstructuur; kruis-  
sensibilisatie.
  - 4. Samenvatting en Conclusies.
  
- Deel II   IV.       **Het onderzoek in de haven van Rotterdam**
  - 1. De arbeid der onderzochten.
  - 2. De bedrijfsgeneeskundige zorg in de haven van Rotterdam.
  - 3. Een peilstudie.
  - 4. De overslag van castorzaad te Rotterdam.
  - 5. De opsporing der onderzochten.
  - 6. De uitvoering van het onderzoek.
  - 7. Samenvatting.

V. **Resultaten van het onderzoek van 141 havenwerkers met reacties op castorzaad**

1. De verdeling der onderzochten in atopisch en non-atopisch reagerenden op basis van het tijdstip van hun reactie bij contact met castorzaad.
2. Het vóórkomen van atopische en non-atopische reacties op castorzaad:
  - a. bij havenwerkers;
  - b. bij huisgenoten.
3. Het tijdstip van de atopische sensibilisatie door het castorallergeen.
4. Het anamnestic en medisch onderzoek van de luchtwegen.
5. Het vóórkomen van symptomen bij de atopische en non-atopische reaktievormen op castorzaad.
6. Reacties op andere stoffen bij het werk in de haven.
7. Het spirometrisch onderzoek:
  - a. methodiek;
  - b. resultaten;
  - c. casuïstiek.
8. Bloedeosinofilie.
9. Samenvatting en Conclusies.

Deel III VI. **De bevindingen bij 124 in 1970 voorgekomen reacties op castorzaad bij havenwerkers te Rotterdam**

1. Verzuim gegevens
2. Bronnen voor de reacties
3. Longvolume bepalingen en het onderzoek naar precipiterende antilichamen.
4. Samenvatting

VII. **Nabeschuwing**

VIII. **Therapie en preventie**



**IX. Samenvatting, Résumé, Summary,  
Zusammenfassung**

**X. Literatuurlijst**

1. Specieel.
2. Algemeen.

Bijlagen

Curriculum vitae

Naschrift



## I. Inleiding

Een zeehaven heeft als doel de overgang van zee- in binnenlands vervoer of omgekeerd te vergemakkelijken. Het binnenlands vervoer kan daarbij per spoor, auto of via binnenschepen plaats vinden. Aan de overslag der goederen in beide richtingen ontleent een zeehaven haar reden van bestaan; zij biedt daartoe ligplaats aan zee- en binnenvaartschepen. Voor het laden, overladen en lossen daarvan levert zij de middelen evenals de mogelijkheid van tijdelijke opslag.

Een zeehaven verricht dus diensten. Deze diensten verricht zij voornamelijk voor handels- en industrieondernemingen die merendeels in het achterland gevestigd zijn. Onder de talrijke zeehavens neemt Rotterdam reeds geruime tijd een vooraanstaande plaats in. De totale in-, uit- en doorvoer bedroeg voor het jaar 1970 meer dan 200.000.000 ton. Daarbij deden meer dan 30.000 schepen de haven aan.

De lading, welke in een zeehaven aangeboden wordt, kan bestaan uit stukgoederen of bulkkladingen zoals olie, graan, steenkolen en dergelijke. Een modern aspect voor zowel stuk- als bulkgoederen zijn daarbij containers geworden, evenals het rij-op/rij-af-systeem, waarbij de laadauto's het schip op en af rijden en in hun geheel vervoerd worden. De te nemen veiligheidsmaatregelen bij het laden, lossen en overslaan van goederen in de Nederlandse havens zijn vastgelegd in het Stuwadoorsveiligheidsbesluit. Reeds meer dan 20 jaar bestaan er vakopleidingen voor jeugdigen en volwassenen, daar havenwerk al lang geen beroep meer is voor ongeschoolden.

Tengevolge van de grote stroom nieuwe grondstoffen voor bepaalde chemische industrieën en de daaruit geproduceerde stoffen, brengt arbeid in de haven met zich dat de havenwerker blootgesteld kan worden aan stoffen welke schadelijk zijn voor zijn gezondheid. Een dergelijke blootstelling zal in principe alleen plaats vinden bij beschadiging van het verpakkingsmateriaal of bij ondeugdelijkheid daarvan.

Toch doen zich in een haven ook bij intakte verpakking mogelijkheden tot gezondheidsschade voor. Zo kunnen bijvoorbeeld in fruitladingen van tijd tot tijd hoge concentraties kooldioxyde in combinatie met een laag zuurstofgehalte voorkomen. Een verlaagd zuurstofgehalte met daarnaast verontreiniging van de omgevingslucht met koolmonoxyde kan optreden in broeiende ladingen, doch ook door het gebruik van vorkheftrucks met benzinemotoren in onvoldoende geventileerde ruimten.

Naast deze direkt toxische werkingen, waaraan een havenwerker blootgesteld kan worden, is er een groep chemische, dierlijke en plantaardige stoffen welke bij daarvoor gevoeligen allergische reacties kunnen veroorzaken, waarbij vaak de luchtwegen betrokken zijn. In deze groep

van stoffen neemt het zaad van de *Ricinus communis* een belangrijke plaats in. Het doel van deze studie is de schadelijke werking van dit zaad, ook wel castorzaad genoemd, aan een nader onderzoek te onderwerpen.

## II. Probleemstelling

Gezien het feit, dat zich bij het laden en lossen van het zaad van de *Ricinus communis* (castorzaad) in de haven van Rotterdam gevallen van schadelijke werking op de gezondheid voordoen, lijkt het juist daarbij de volgende vragen te beantwoorden.

1. Wat is er in de literatuur bekend over de schadelijke werking van castorzaad?
2. Hoe groot is de hoeveelheid castorzaad die jaarlijks door de Rotterdamse haven gaat?
3. In welke eenheden worden deze ladingen aangevoerd en met welke frequenties?
4. Bij welke firma's worden deze ladingen behandeld?
5. Welke omvang heeft de groep havenwerkers die met deze lading in contact komt?
6. Welke omvang heeft de groep havenwerkers, die reacties vertonen bij het werken met castorzaad?
7. Welke klinische verschijnselen treden bij deze groep werknemers op?
8. Bestaan er bij huisgenoten additionele symptomen?
9. Hoe groot is het verlies aan arbeidsdagen door de castorzaadover-slag veroorzaakt en welk bedrag aan ziekengelduitkeringen is daarmee gemoeid?
10. Welke bedrijfsgeneeskundige maatregelen behoren er getroffen te worden?



DEEL I.





### III. Literatuuronderzoek

#### 1. De *Ricinus communis*

De castorboon of -pit is het zaad van de *Ricinus communis* (Wonderboom). Castor is een benaming uit de angelsaksische literatuur, welke vermoedelijk terug te voeren is op de sterke geur, die de plant verspreidt. Etymologisch is er een samenhang met het woord castor = bever.

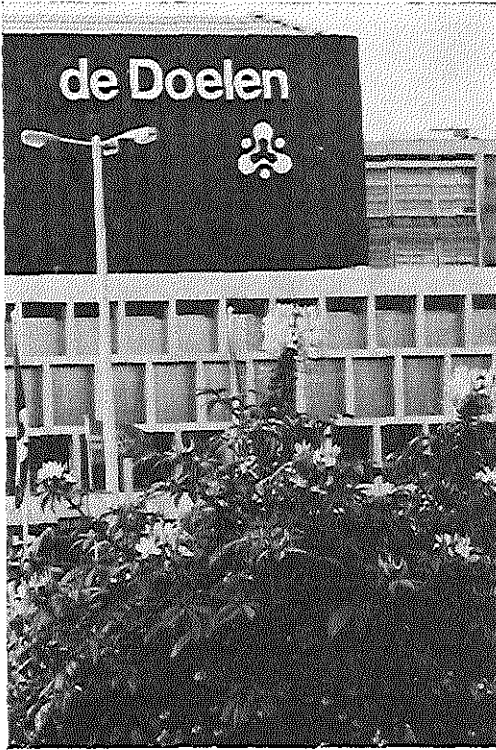
De plant behoort tot de Euphorbiaceae (Wolfsmelkfamilie). Kenmerkend voor deze plantenfamilie is de meestal driehokkige doosvrucht, welke met kleppen openspringt. Het melksap van de Euphorbiaceae is giftig. De plantenfamilie komt over de gehele wereld voor. In Nederland komt onder andere de *Euphorbia Esula* (Heksenmelk) voor, die langs dijken en wegen nabij de rivieren groeit. In Zuid-Limburg komt de *Euphorbia Exigua* (Kleine Wolfsmelk) voor. Bekend is ook de *Euphorbia Pulcherima* (Prachtwolfsmelk), afkomstig uit Mexico welke naar Nederland wordt geëxporteerd als de *Kerstster*.

Stillmark (1888) vermeldt een groot aantal antieke schrijvers, onder wie Herodotus, Hippocrates, Strabo, Plinius en anderen, die de *Ricinus*plant noemen. Zowel de griekse benaming *XPOTWV* als het latijnse *ricinus* hebben de betekenis van het duitse *Hundszecke* (= hondenteek) en het engelse *dogtick* (= hondenuis). De plant wordt ook in de Bijbel genoemd (Jona 4:6).

De *Ricinus communis* is volgens Kulkarni (1960), naar vermoed wordt, oorspronkelijk inheems geweest in Afrika en/of India. Tegenwoordig komt hij overal in de tropen en subtropen voor, bijvoorbeeld in Afrika, China, India, Indonesië en Midden-Amerika. De boom heeft prachtige grote 7- tot 9- slippige bladeren en kan een hoogte bereiken van 12 meter.

Voor industriële doeleinden wordt de *Ricinus communis* vanwege zijn zaden gekweekt in Argentinië, Brazilië, Chili, China, Ecuador, Haïti, India, Pakistan, Peru, Thailand en enige Afrikaanse staten. Ook in de Verenigde Staten heeft men na de Eerste Wereldoorlog aanplantingen gedaan, evenals in Noord-Italië en Zuid-West Frankrijk.

In Zuid-Frankrijk wordt de plant tevens in privétuinen aangetroffen; hij heeft de reputatie muggen te verdrijven. Doch ook in ons land komt de *Ricinus Communis* voor en wel als sierplant. Zo wordt — zoals uit een mededeling van de Plantsoenendienst te Rotterdam blijkt — onder andere de omgeving van de Doelen en het Hofplein er in de zomermaanden door opgesierd. In Nederland bereikt hij een hoogte van ongeveer 2,5 meter (zie afbeelding).



*Ricinus communis*



## 2. Het zaad van de *Ricinus communis* (Castorzaad)

De *Ricinus communis* wordt voor industriële doeleinden gekweekt om zijn zaden, die in Nederland bekend zijn als castorbonen of -pitten.

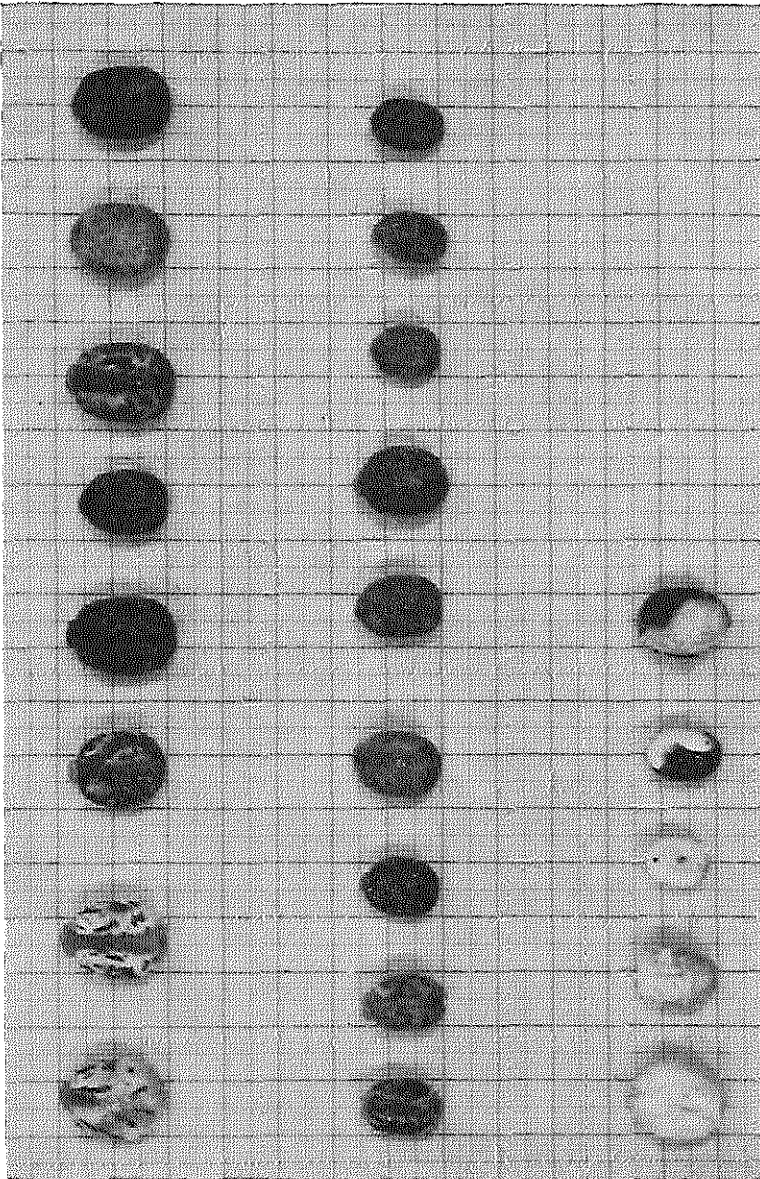
Uit een mededeling van Stillmark (1888) blijkt dat de zaden in enkele egyptische sarcophagen gevonden zouden zijn, die tenminste 4000 jaar oud waren.

Het zaad heeft de vorm van een boon en is glad en glanzend en kan vele kleuren hebben, zoals rood, wit, grijs, bruin en paars. De meest voorkomende kleur is donkerbruin met grijze vlekken, zodat het zaad een gemarmerde indruk maakt. De lengte kan variëren van 7 tot 20 mm en de breedte van 5 tot 13 mm. De meest voorkomende grootte bedraagt 11 bij 8 mm tot 13 bij 9 mm (zie afbeelding).

De zaden worden gebruikt voor de winning van ricinusolie of wonderolie. Een klein deel daarvan wordt gebruikt voor medicinale doeleinden en wel als laxans.

Volgens Kulkarni (1959) wordt de olie reeds genoemd in de oudste werken van de Veda's. Het grootste gedeelte der olie wordt echter in de industrie gebruikt voor allerlei doeleinden zoals verven, lakken, plastics, emaille en vele andere. Zeer bekend is de olie ook als hoogwaardige smeerolie, daar zowel bij extreem hoge als lage temperaturen haar viscositeit behouden blijft. Wegens deze eigenschap wordt de olie vooral voor vliegtuigmotoren gebruikt. Ongeveer 50% van het gewicht van het castorzaad bestaat uit de olie. Na het persen blijft het meel over, dat gebruikt wordt als kunstmest, onder andere in de wijngaarden in Zuid-West Frankrijk, doch dat ook graag toegepast wordt op lawntennisvelden. Het meel bestaat voor ongeveer 36% uit proteïne en is een belangrijke bron voor stikstof, fosfor en calcium in diverse andere kunstmeststoffen.

Zowel het zaad als het meel bevatten toxische en allergische componenten. De olie bevat deze beide bestanddelen niet. Het meel is ongeschikt voor de produktie van veevoeder, daar zowel de giftige als de allergene werking zich ook bij het vee openbaren.



Castorzaad

De wereldproductie van castorzaad varieerde volgens het Indian Oilseeds Committee (1960) in de jaren 1947—1958 van 385.000 tot 480.000 ton.

De wereldproductie en export voor 1968 wordt door Hayes (1970) als volgt geschat (zie tabel 1).

Land van herkomst	Productie (in tonn.)	Export (in tonn.)
Verenigde Staten	50.000	—
Mexico	11.000	—
Haïti	5.000	—
Argentinië	4.000	—
Brazilië	375.000	—
Ecuador	10.000	10.000
Paraguay	9.000	8.000
Afrika (vnl. Soedan en Tanzania)	99.000	45.000
India	118.000	—
Pakistan	13.000	?
Thailand	49.000	37.000
China	90.000	?
Totaal	± 833.000	± 100.000

Tabel 1.

Hayes (1970)

Brazilië en India, de beide grootste producenten, staan geen export van het zaad meer toe. Het wordt geheel door de eigen industrie verwerkt. China en Pakistan maken geen exportcijfers bekend.

### 3. De schadelijke werking van het castorzaad op de gezondheid

#### a. Inleiding

Het is reeds lang bekend dat het zaad van de *Ricinus communis* een schadelijke werking op de gezondheid heeft. Waarschijnlijk zijn Ratner en Gruehl (1929) de eersten geweest, die in deze schadelijke werking twee aspecten hebben herkend, namelijk een toxische en een allergene.

Tot op dat moment was alleen de toxische werking bekend, veroorzaakt door het ricine. Bij hun onderzoeken met castormeel bij guinese biggetjes bleek bij herhaalde inhalatie van het meel of bij herhaalde intraveneuze toediening van een extract daarvan, dat:

- 1e. de dieren direkt een anafylactische shock kregen of een anafylactische dyspnoe;
- 2e. de dieren welke deze reacties overleefden, vaak na enige dagen stierven onder het beeld van een ricine-intoxicatie.

Bij de laatste groep was een zekere gewenning aan te tonen. Dit is geheel in overeenstemming met het nog te noemen onderzoek van Ehrlich. Bij de aan anafylactische shock gestorven dieren werden bleke opgeblazen longen gevonden, terwijl bij de door het toxine gestorven dieren, naast de klassieke hemorrhagische verschijnselen in het maag-darmkanaal, hemorrhagische longen werden aangetroffen. De auteurs onderscheidden een duidelijk tijdselement in het optreden van de anafylactische, respectievelijk toxische symptomen.

Cannan e.t.q. (1944) brachten in Amerika in een geheim rapport verslag uit over de reacties van laboratoriumwerkers op het inademen van castorstof. Analooq aan de bevindingen bij de guinese biggetjes werden daarbij de volgende reacties onderscheiden:

- 1e. een *immediate reaction*, welke direkt optrad en allergisch van aard was. In lichte gevallen bestaande uit acuut niezen, terwijl in ernstige gevallen astmatische verschijnselen optraden. De reacties zijn zo karakteristiek, dat de overgevoeligen zeggen dat zij in staat zijn *ricine* te ruiken.
- 2e. een *delayed reaction*, waarbij na een latente periode van 4—8 uur een temperatuursverhoging optrad met een tracheïtis, dyspnoe, pijnlijke gewrichten, misselijkheid en hoest.

De term *delayed reaction* is onzes inziens in dit geval nogal ongelukkig gekozen, daar zij associaties opwekt met de *delayed type* allergie.

Deze onderscheidt zich onder andere van de *immediate type* allergie in het tijdsverschil van reacties op huidtests. De bovengenoemde *delayed reaction* bij castorzaad of -meel is hoewel er huidverschijnselen bij kunnen optreden, volgens de auteurs mogelijk een intoxicatie door het ricine.

Vanwege het feit dat patiënten in een laat stadium pas door een arts worden gezien, kan het moeilijk zijn een duidelijk onderscheid te maken tussen allergische en *toxische* verschijnselen.

Om deze reden is het dan ook nodig de gegevens over de gezondheids-schadelijke werking van het castorzaad of -meel in de literatuur in dit licht te beoordelen. Helaas zal dan blijken dat men in dit opzicht niet altijd kritisch genoeg is geweest. Onze werkhypothese bij het literatuur-onderzoek is aldus gebaseerd op de vaak minimale verschillen, welke tussen allergie en intoxicatie kunnen bestaan en zich op grond van de literatuurgegevens het best als volgt laten samenvatten (zie tabel 2).

	Allergie	Toxiciteit
Reactie	Immediate	Delayed (na
Misselijkheid	+	+ 4-8 uur)
Hoesten	+	+
Dyspnoe	+	+
Pijnlijke gewrichten	-?	+
Temperatuursverhoging	-	+ (gering)
Huidverschijnselen	+	+
Reactie van de slijmvliezen en ogen	+	+
Immunititeit	-	oplopend?
Oorzaak: castorzaad	+	- (meestal)
castormeel (stof)	+	+
Groepsexpositie	een enkeling	velen

Tabel 2.

De belangrijkste discriminerende kenmerken zijn daarmede de immedieate of delayed reaction en het aantal reacties bij een groepsexpositie.

## b. Allergologische begrippen

Daar de werking van castorzaad en -meel op het menselijk lichaam naast de mogelijke toxische invloed van allergische aard kan zijn, lijkt het juist op deze plaats enige principes van de allergie in het algemeen naar voren te brengen.

De meeste kennis van allergische fenomenen en hun klinische manifestaties is gebaseerd op observaties bij dieren.

Richet en Portier (1902) gaven op grond van onderzoeken met toxinen bij dieren de naam anafylaxie aan de door hen waargenomen verschijnselen.

Anafylaxie betekent „*het tegenovergestelde van bescherming*”. Zij voerden dit begrip in, omdat bleek dat bepaalde toxinen na een eerste injectie de natuurlijke weerstand van het dier gebroken hadden inplaats van een immuniteit te hebben opgewekt. Bij een tweede injectie ontstonden heftige reacties.

Von Pirquet (1906) voerde de term allergie in, welke betekent „*anders reageren*”. Dit gebeurde naar aanleiding van het optreden van serumziekte bij mensen na het toedienen van een soortvreemd eiwit.

De term atopie, welke „*vreemde ziekte*” betekent, is ingevoerd door Coca (1922). Daarbij betoogde deze, dat men allergische verschijnselen niet moet indelen naar hun klinisch aspect zoals astma, eczeem, urticaria, Quinckes oedeem en dergelijke, maar naar hun pathogenese. De atopie, zoals hij door Coca is opgesteld, wordt volgens Voorhorst (1966) tegenwoordig immediate type allergie genoemd.

Het is voor een nader begrip der allergische verschijnselen noodzakelijk een zeker inzicht te hebben in de benaming en de definities der factoren, welke daarbij een rol spelen. Enkele daarvan worden hier in een korte beschrijving weergegeven.

Een *antigeen* is een substantie, veelal een eiwitachtige stof, welke in het organisme een specifiek antilichaam opwekt.

Een *hapteen* is een chemische substantie, die gekoppeld aan bijvoorbeeld een eiwit een antigeen wordt.

Een *antilichaam* is een substantie in een organisme, ontwikkeld onder invloed van een antigeen. Antilichamen kunnen tot verschillende klassen immunoglobulinen behoren. In figuur 1 is weergegeven op welke wijze dit wordt voorgesteld.

De reactie die tot stand komt bij aanraking met het antigeen, is afhankelijk van de chemische aard van het antigeen, de dosis, de wijze van binnendringen en de afbraak door de gastheer.

Antilichaamsynthese vindt plaats in de cellen van het lymfo-reticulaire systeem (lymfocyten en plasmacellen). Treedt er enige tijd na een im-



muunreactie opnieuw contact op met het antigeen, dan ontwikkelt zich een zogenaamde *secondary response*. Dankzij de aanwezigheid van *herinneringscellen* vindt de omgeving en differentiatie tot antilichaam door de onrijpe plasmacellen nu veel sneller plaats en stijgt daarmee de antilichaamtiter in het plasma eveneens sneller. Antilichamen kunnen met het antigeen op verschillende manieren reageren en vergen verschillende technieken voor hun opsporing.

De toxine-neutraliserende antilichamen worden *antitoxinen* genoemd. Verder zijn bekend de *agglutinerende* (speciaal cellen) en de *precipiterende*, welke zichtbare uitlokking veroorzaken. *Reaginen* zijn antilichamen, voorkomende bij atopische reacties. Tot voor kort waren zij niet zichtbaar te maken bij laboratoriumproeven (zoals precipitatie, agglutinatie), doch vergden levend weefsel om hun specifieke reactie met het allergeen te demonstreren. Geïnjecteerd in de huid van een normaal individu geven zij vervolgens bij applicatie van het allergeen, waardoor zij opgewekt zijn, een lokale reactie. Dit wordt de reactie van Prausnitz-Küstner genoemd, naar de beide ontdekkers ervan.

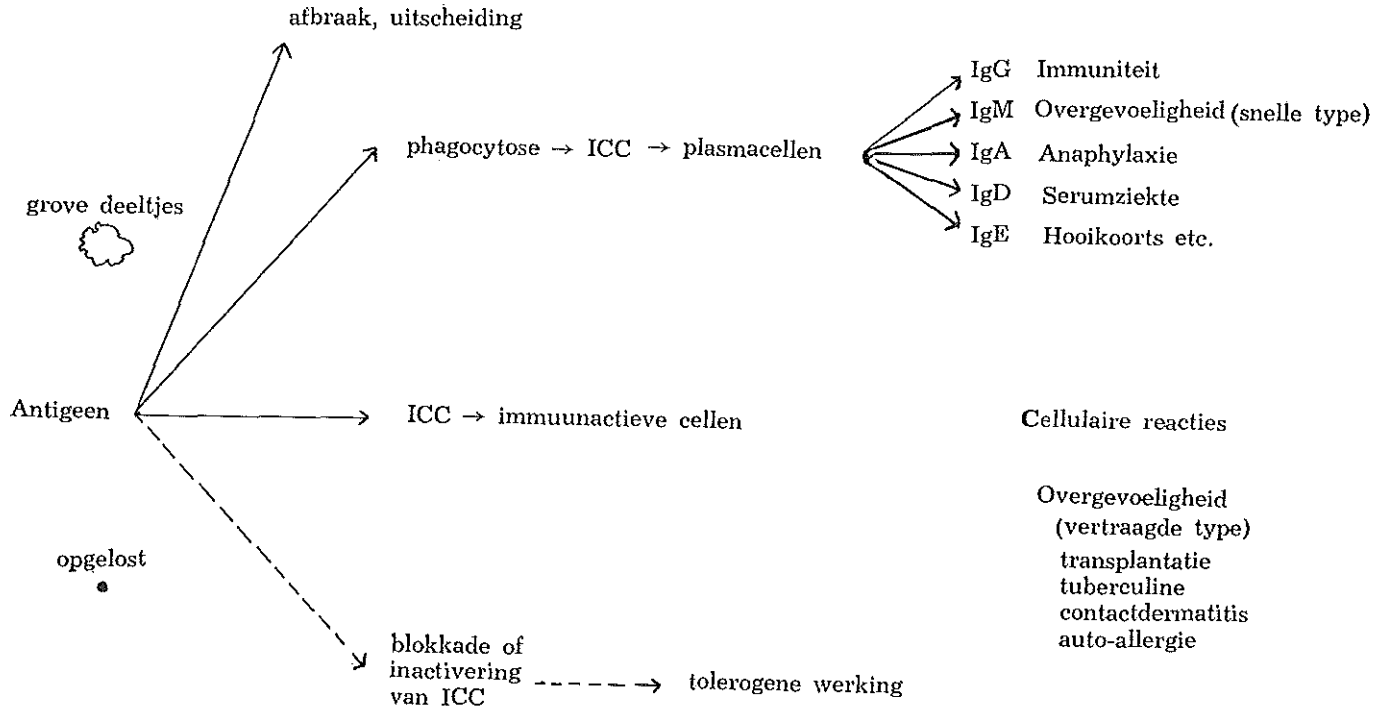
In 1961 gelukte het Layton deze reactie met atopische reaginen ook bij open op te wekken. Daarbij wordt gesproken van de *Passive-Cutaneous-Anaphylaxis*. Het antigeen kan zowel in de huid (= Prausnitz-Küstner-reactie) als direkt in de bloedbaan worden gebracht. De reactie wordt ook wel de *Allergic-Serum-Transfer-test* (A.S.T.-test) genoemd.

Dit is wellicht een betere benaming daar er sprake is van een reactie met huidgebonden reaginen en niet van precipiterende antistoffen, zoals bij de eigenlijke *Passive-Cutaneous-Anaphylaxis-test*. De laatste reactie is namelijk bij vele proefdieren op te wekken.

Volgens Voorhorst (1965) onderscheidt de allergologie drie vormen van allergie:

- 1e. de atopische of *immediate type* allergie, welke berust op een reactie tussen allergeen en atopische reaginen, waarbij histamine vrijkomt;
- 2e. de anafylactische allergie, welke berust op de reactie tussen *gewone* (c.q. monovalente) antistoffen en antigenen (c.q. haptenen);
- 3e. de *delayed type* allergie, waarvan de bekendste zijn de tuberculine-reactie en het kontakteczeem.

Het verschil tussen *immediate* en *delayed type* allergie is, dat bij contact met het allergeen op of in de huid bij de eerste binnen 20 minuten en bij de tweede na ongeveer 48 uur een reactie optreedt.



Figuur I

Schematische afbeelding van de vele reactievormen waartoe een antigeen aanleiding kan geven. ICC: immuuncompetente lymfoïde cellen (overgenomen uit *Inleiding tot de immunologie*, Vereniging voor Immunologie, 1969.)

Anafylactie is een ernstige reactie, welke zich in de vaten en aan de weefsels voltrekt bij antigeen-antilichaam interactie, waarbij weefselbeschadiging kan optreden en belangrijke fysiologische functies zó gestoord kunnen worden dat onherstelbare schade wordt aangericht en de dood intreedt. Een speciaal type van de anafylaxie vormt de zogenaamde Arthus-reactie, genoemd naar de ontdekker ervan (1903). De plaats waar antigeen en precipiterende antistoffen elkaar ontmoeten, met name de capillairmembraan wordt door de antigeen-antistof-reactie beschadigd.

Er ontstaat lokaal oedeem, trombose en uiteindelijk necrotisering op de desbetreffende plaats.

Voorhorst (1966) wil onder atopische allergie verstaan: *De waarschijnlijk meestal erfelijke eigenschap van bepaalde personen om (atopische) reagnes te vormen, welke na contact met het bijbehorende allergeen de oorzaak zijn van een aantal aandoeningen die sterke gelijkenis vertonen met reacties op histamine.*

Sinds enkele jaren worden de overgevoeligheidsverschijnselen ook wel verdeeld naar het mechanisme van de meest op de voorgrond tredende reactie. In navolging van Coombs e.t.q. (1968) geven nederlandse auteurs als Jongerius (1969) en Winkler (1970) de volgende indelingen:

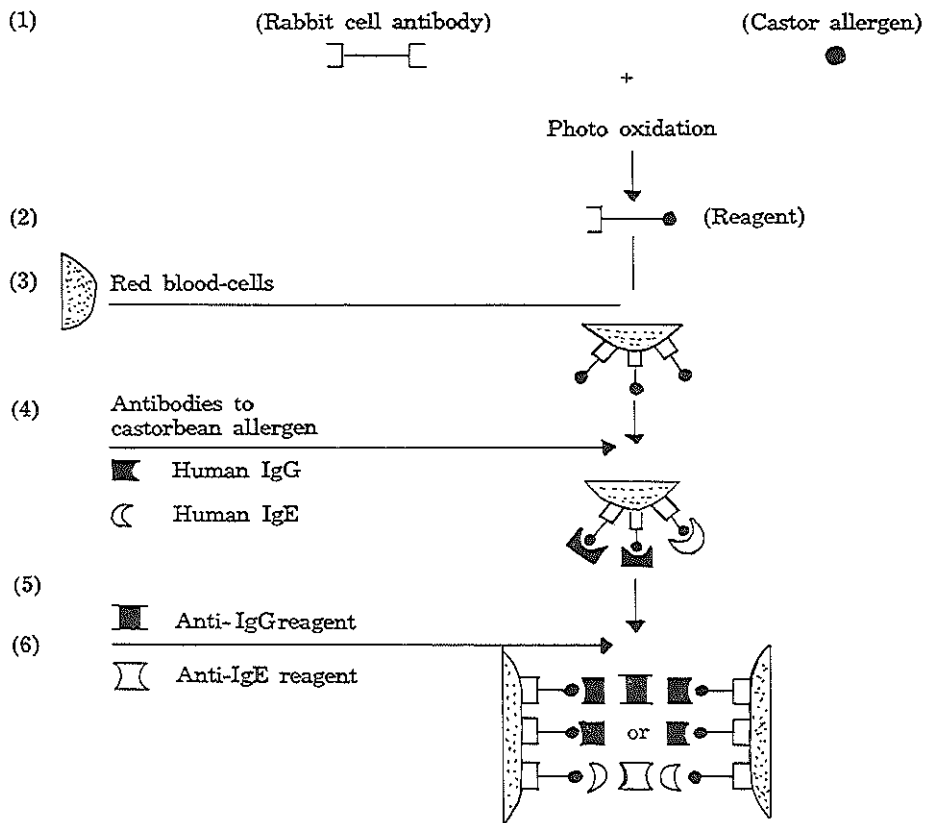
- Type I. Anafylactische reactie: Cytofiele (celstandige) antilichamen geven met het antigeen beschadiging van de cel. Hiertoe behoren de anafylactische shock (gegeneraliseerd) en de asthma bronchiale (lokaal). Het betreft hier de klassieke „immediate type” reactie, waartoe ook de atopie behoort.
- Type II. Cytotoxische-cytolitische reactie, waarbij lysis van de cel optreedt, bijvoorbeeld bij transfusies.
- Type III. Arthus-reactie („toxic complex syndrome”). In en rond de kleine vaten ontstaan door antigeen-antistofreactie microprecipitaten, waarna secundair diverse reacties opgeroepen worden. Hiertoe behoren onder andere serumziekte en een afwijking die allergische alveolitis genoemd wordt en na inademing van organische stoffen kan ontstaan.
- Type IV. De „delayed type” reactie, waarbij cellulaire infiltratie optreedt. Voorbeelden ervan zijn zoals reeds vermeld, contacteczeem en de tuberculine-reactie.

De laatste jaren zijn belangrijke onderzoekingen gedaan naar de eigenschappen van antilichamen, welke een zekere reagine-aktiviteit bezitten. Ishizaka e.t.q. (1966) en Johansson en Bennich (1967) vonden naast de bestaande klassen immunoglobulinen (IgG, IgM, IgA en IgD) een nieuwe klasse, welke respectievelijk door hen E-globuline en IgND werd genoemd.

Wide, Bennich en Johansson (1967) voerden de radioallergosorbent-test (R.A.S.T.) in, die het mogelijk maakte de IgND-globulinen in vitro kwalitatief en kwantitatief te bepalen. Een allergeen wordt daarbij chemisch gekoppeld aan sephadex, waarbij het antilichaambindingsvermogen behouden blijft. De antilichamen zijn na hun binding nog in staat met anti-IgND-antilichamen te reageren.

Deze laatste kunnen gezuiverd en met isotopen radio-actief gemaakt worden. De radio-activiteit kan worden gemeten. Tussen huidtests en de R.A.S.-test werd bij 94 (68%) van de 140 allergische personen een overeenkomst gevonden. Bij 51 provocatietests met pollen, huidschilfers en dergelijke werd 49 maal (96%) concordantie gevonden. Verhoging van de IgND-titer blijkt voor te komen bij patiënten met astma en hooikoorts met een duidelijke allergieanamnese. Door de World Health Organisation (1968) werd de nieuwe klasse immunoglobuline geregistreerd als IgE ( $\gamma$ -E).

Coombs e.t.q. (1968) deden een onderzoek bij patiënten met allergische astmareacties op castorzaad. Hierbij werd gebruik gemaakt van de door Coombs in 1953 geïntroduceerde Red-Cell-Linked-Antigen-Antiglobuline-Reaction (R.C.L.A.A.R.) (figuur 2). Bij dit onderzoek konden IgE-antilichamen tegen het castorallergeen op een specifiek immunologische wijze worden aangetoond. Er was een sterke correlatie met de Allergic-Serum-Transfer-test op apen aanwezig. Bij enkele controlepersonen, van wie drie met hooikoorts, konden met de R.C.L.A.A.R. geen IgE-antilichamen tegen het castorallergeen worden aangetoond. Evenmin gelukte dit bij drie personen, die in de omgeving van een castorzaadverwerkende oliefabriek woonden, een allergische astma voor huisstof hadden, doch geen klinische verschijnselen bij contact met castorzaad vertoonden en een negatieve huidreactie daarvoor hadden. De auteurs menen dat het door hen aangetoonde IgE-antilichaam identiek is met reagine.



*Diagrammatic representation of the R.C.L.A.A.R.*

Figure 2.

Coombs et al.  
*The Lancet*. I. (1968)

- (1) Photo-oxidation to make dimer rabbit cell antibody and castor-protein allergen.
- (2) The reagent, which can be stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- (3) Immersing red-cells in diluted reagent links allergen to the red-cell surface.
- (4) Exposure of allergen-linked red-cells to human serum under test
- (5) Antibodies absorbed and cells washed
- (6) Agglutination of sensitized cell suspension by selective specific antiglobulin reagents.

### c. De toxische werking

Het is reeds lang bekend dat castorzaad hoog toxisch is voor mens en dier. Ehrlich (1891) deed al onderzoek met het toxische bestanddeel dat door Stillmark (1889) ricine genoemd was. Het is een toxalbumine en werd door eerstgenoemde gebruikt bij zijn onderzoek naar immuniteit voor toxische stoffen in plaats van het difterietoxine, hetwelk in die tijd nog niet onbeperkt beschikbaar was. Een guinees biggetje van 385 gram werd nog gedood door 0,7cc van een verdunning van een ricine-oplossing van 1 : 1.500.000.

Osborne e.t.q. (1905) waren in staat het ricine in zuivere vorm te bereiden en konden aantonen dat het een albumine was .

Karrer e.t.q. (1924) geven de volgende percentages aminozuren in het ricine op (zie tabel 3).

#### AMINOSAUREGEHALT IN RICIN

Huminsubstanz	1,8%
Ammoniak	2,8
Glykokoll	0,0
Alanin	1,0
Valin	2,0
Leucin (event. mit Isoleucin)	16,0
Phenylalanin	0,4
Tyrosin	2,7
Cystin	1,0
Serin	?
Prolin	4,6
Oxyprolin	0,0
Asparaginsäure	2,0
Glutaminsäure	20,0
Oxyglutaminsäure	0,0
Tryptophan	0,4
Arginin	11,7
Lysin	6,3
Histidin	0,0
Ungespaltene Peptidanhydride	2,0
<hr/>	
Gesamtheit der identifizierten Aminosäuren + NH <sub>3</sub>	74,7%
Nicht identifizierte Aminosäurereste	3,3
<hr/>	
Total	78,0%

Tabel 3

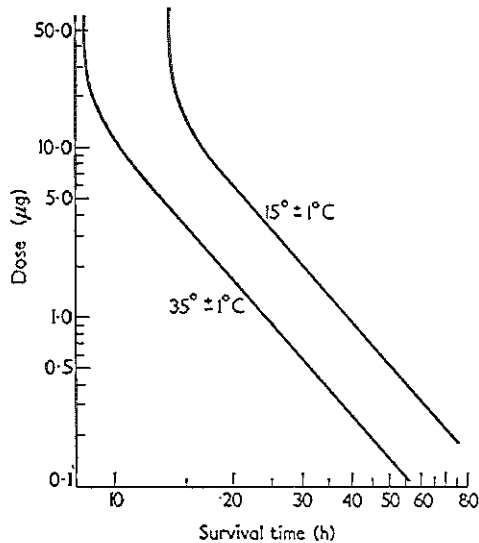
Karrer e.t.q. (1924)

Jones (1947) vermeldt dat na persing van de zaden het olievrije meel ongeveer 1,5% ricine bevat.

Figley e.t.q. (1950) noemen het ricine één van de meest sterke toxinen welke in de natuur voorkomen. De toxiciteit zou te vergelijken zijn met die van het difterietoxine en het gif van de cobraslang.

Yvonne Moulé (1951) voert de toxische werking van het ricine terug op zijn proteolytische werking. Deze loopt in dierproeven parallel met de toxiciteit. De proteolytische werking zou bij het individu voor het leven onontbeerlijke enzymatische systemen aantasten. Door deze hypothese is naar de mening van de auteur ook de latente periode te verklaren welke bij intoxicatie optreedt, evenals het feit dat bij dierproeven enkele gamma's ricine de dood kunnen veroorzaken.

Corwin (1961) deed een onderzoek naar de dodelijke dosis bij proefdieren (muizen) en bepaalde daarbij de dose-survivaltime. Hierbij is het mogelijk de overlevingstijd tot omstreeks 24 uur in te korten, zodat dood door secundaire infecties niet voorkomt (zie figuur 3).



Dose-survival time curve of ricin

Corwin. *J. of Med. and Pharm. Chem.* 4. (1961)

Figuur 3

Het Regional Research Laboratory Hyderabad (1960) geeft voor mens en dier de volgende hoeveelheden castorzaad op, welke per os dodelijk zouden zijn:

mens	6 zaden
konijn	4 „
schaap	5 „
koe en paard	6 „
varken	7 „
hond	11 „
kip en eend	80 „

De dosis ricine welke per os voor de mens dodelijk is, wordt door Ehrlich (1891) op 0,18 gram geschat.

Subcutaan toegediend is volgens Zerbst (1944) en Ordman (1955) een hoeveelheid van 1/1000 milligram ricine per kg lichaamsgewicht dodelijk.

Volgens Apen e.t.q. (1967) is het toxische effect van het ricine nog steeds niet geheel duidelijk. Naast de tot nu toe beschreven verschijnselen treden hemorrhagische veranderingen op in het slijmvlies van het maagdarmkanaal. De stof veroorzaakt tevens een heftige irritatie van de ogen. Het ricine heeft de eigenschap rode bloedcellen te agglutineren. Deze eigenschap wordt gebruikt voor een ruwe bepaling van de hoeveelheid ricine welke in castormeel achterblijft.

Corwin (1960) wijst er echter op, dat de agglutinerende en toxische componenten niet identiek zijn. De toxische eigenschap wordt vernietigd door verhitting, terwijl het vermogen tot agglutineren reeds bij een lagere temperatuur verloren gaat. De agglutinerende factor kan door enzymatische werking vernietigd worden, waarbij de toxische werking blijft bestaan.

Waldschmidt-Leitz en Keller (1970) konden beide componenten scheiden door middel van de gel-diffusiemethode. Voor het toxine werd een moleculairgewicht van 46.000 en voor het agglutinine één van 88.000 gevonden.

In de enige tot nu toe bekende nederlandse publikatie, welke reacties op castormeel vermeldt komt duidelijk naar voren dat de getroffen *toxische* verschijnselen vertoonden. Sunier (1949) beschrijft dat bij het verladen van balen castormeel in de haven van Rotterdam 61 van de 79 havenwerkers, daarbij werkzaam, ziekteverschijnselen kregen. De symptomen bestonden uit prikkeling van de slijmvliezen van ogen, neus, mond en keel en daarnaast een gevoel van algemeen ziekzijn. Van een volgende groep van 95 man werd er maar 1 ziek.

De auteur weet deze gevolgen aan toxische noxen van het castormeel.



Het was de eerste partij welke na de Tweede Wereldoorlog van Duitsland naar Canada werd verscheept. De tweede groep havenwerkers had aanmerkelijk korter blootgestaan aan het meel, hetgeen een geringere kans op *intoxicatie* inhield. In een naschrift vermeldt de auteur nog, dat bij het lossen van dezelfde partij in Montreal 100 man ziek waren geworden.

Chaumont en Weil (1956) vermelden 11 gevallen met reacties op blootstelling aan castormeel bij havenwerkers in de haven van Straatsburg. De verschijnselen traden na een half uur tot een halve dag op bij het overladen van het meel van rijnschepen in wagons en bestonden voornamelijk uit irritatie van de huid met het ontstaan van sterk erythematuze plekken en pijnsensaties. Verder waren er irritatie van de conjunctivae en zwelling van de oogleden aanwezig. Bij anderen traden deze verschijnselen niet op, doch wel een gevoel van algemene malaise, hoofdpijn, misselijkheid, braken, buikkrampen en anorexie. De auteurs geven de casuïstiek van 11 personen, waarbij zij voor 3 man een duidelijke allergie aannemen. De allergie van de andere 8 gevallen konden zij niet verklaren. In hun overwegingen stellen zij daarbij de vraag of er misschien nog ricine in het meel aanwezig was. De symptomatologie van deze gevallen komt overeen met de reeds genoemde verschijnselen van de „*ricine-intoxicatie*”.

Cooper e.t.q. (1959) beschrijven dezelfde soort verschijnselen bij 18 man uit een groep van 45 spoorwegarbeiders in Baltimore. Ook hier betrof het castormeel, dat voor een kunstmestfabriek bestemd was. In dezelfde publikatie worden eveneens 35 gevallen van havenwerkers in Wilmington en 28 in Norfolk beschreven. De auteurs namen voor al deze gevallen een intoxicatie aan. De toxiciteit van castormeel is afhankelijk van zijn droogheid en tevens van de wijze waarop de olie er aan onttrokken is.

Het aantal publikaties in de wereldliteratuur over intoxicaties is, zoals blijkt, niet erg groot. Het betreft in alle gevallen blootstellingen aan castormeel. Opvallend is tevens dat deze publikaties alleen haven- en transportarbeiders betreffen, terwijl gegevens in bovengenoemde vormen over fabriekspopulaties van castorzaadverwerkende fabrieken tegen de verwachting in geheel ontbreken.

#### d. Het ricinine

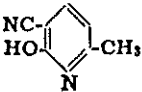
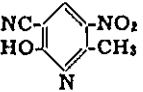
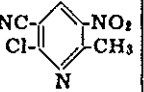
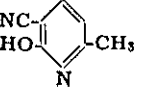
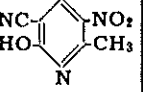
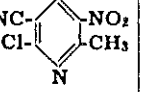
In castorzaad is nog een andere licht toxische stof aanwezig, welke *ricinine* wordt genoemd, een naam welke niet verwisseld mag worden met die van het eerder genoemde ricine.

Het ricinine is een alkaloid met een pyridinekern en komt volgens Kadlec en Hanslian (1965) in een concentratie van 0,3% in castorzaad voor. Hoewel andere auteurs de stof slechts noemen, schijnen bovengenoemden de enigen te zijn, die een onderzoek ernaar hebben ingesteld.

Het door hen aangesneden probleem ligt echter niet in het vlak van de toxiciteit, doch in dat van de delayed type allergie in de vorm van kontakteezem. Zo vonden zij in een fabriek in Tjecho-Slowakije, waarin vitamine B<sub>6</sub> wordt geproduceerd, 20 patiënten met een kontakteezem.

Bij dezen was in alle gevallen een positieve huidtest met een 0,1% chloorpyridine-oplossing te verkrijgen. Het betrof hier een allergie voor 2-methyl-3-nitro-4-methoxy-methyl-5-cyaan-6-chloor-pyridine, een tussenprodukt bij de vitamine B<sub>6</sub>-fabrikage. Het ricinine nu zou bestaan uit 1-methyl-3-cyaan-6-chloorpyridine. Deze stof zou volgens de auteurs mogelijk als pyridine-derivaat met methyl, cyaan en methoxygroep de kontakteezemen bij het werken met castorzaad kunnen verklaren. Dit naar analogie van de verschijnselen bij de vitamine B<sub>6</sub>-fabrikage. Er bleek bij onderzoek door middel van de huidtest (epicutaan), een gekruiste overgevoeligheid aanwezig te zijn voor chloorpyridine en castorzaad en/of -meel (zie tabel 4). Dergelijke kontakteezemen worden echter bij geen enkele andere auteur beschreven. Daarnaast roept dit onderzoek nog andere vragen op. De auteurs vermelden dat 14 van de 39 arbeiders in de oliefabriek de bovengenoemde eczematuze afwijkingen en 2 andere urticariële huidverschijnselen hadden. Tevens werd nog 4 maal een conjunctivitis en zelfs 6 maal een asthma bronchiale gevonden. Dit laatste doet toch weer sterk denken aan eventuele toxische verschijnselen.

Sax (1969) vermeldt dat pyridine een irriterende werking op de huid heeft. Voor chloorpyridine is dit nog in sterkere mate te verwachten. De vraag is dan ook of deze positieve epicutane huidtests met een toxisch irriterende stof werkelijk allergische reacties zijn geweest. Enige reserve ten opzichte van de door de auteurs getrokken conclusies lijkt ons dan ook gerechtvaardigd.

Herstellung des Vitamins B <sub>6</sub>					Produktion des Ricinusöls				
N <sup>o</sup> der Untersuchen	Cyan-pyridon CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 	Nitro-cyanpyridon CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 	Chlor-pyridin CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 	Rückstand nach dem Pressen der Rizinbohnen	N <sup>o</sup> der Untersuchen	Cyan-pyridon CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 	Nitro-cyanpyridon CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 	Chlor-pyridin CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 	Rückstand nach dem Pressen der Rizinbohnen
1	0	+	+++	0	1	0	0	+	+
2	0	0	+	0	2	0	0	+	+
3	0	0	+++	++	3	0	+	++	++
4	0	0	+++	++	4	0	0	0	+
5	0	0	+++	0	5	0	0	+	+
6	0	+	++	+	6	0	0	++	+
7	0	0	+++	++	7	0	+	0	+
8	0	0	+	0	8	0	0	++	++
9	+	+	+++	++	9	0	0	0	++
10	0	0	++	+	10	0	0	0	+
	1	3	10	6		0	2	0	10

Resultaten met de epicutane testmethode bij 20 onderzochten met kontaktezeem, werkzaam bij de productie van vitamine B<sub>6</sub>, respectievelijk ricinusolie.

## e. De allergene werking

### *Inleiding*

Behalve de genoemde toxische bestanddelen, het ricine en het ricinine, bevat het zaad van de *Ricinus communis* een allergeen, door verscheidene auteurs als het meest potente in de natuur voorkomend beschreven.

Schern (1910) is de eerste geweest die allergische reacties bij cavia's heeft beschreven. Deze dieren werden gebruikt voor het onderzoek naar bijmenging van castormeel in veevoeder.

De eerste reacties bij de mens werden beschreven door Borchardt (1913) en Alilaire (1914), welke beiden hun eigen allergische reacties beschreven, doch nog niet onderkenden dat het hier om een allergie ging. Zij schreven de verschijnselen toe aan het toxine.

Bernton (1923) is de eerste Amerikaanse auteur op dit gebied, die wederom een laboratoriumexpositie beschrijft.

Grabar en Koutseff (1934) vonden bij proefdieren dat het toxine te vernietigen was door verhitting, terwijl het allergeen zijn werking bleef houden. Verder bleek het ricine niet dialyseerbaar en het allergeen wel.

Apen e.t.q. (1967), die een literatuuroverzicht samenstelden, schatten dat de laatste 50 jaren ongeveer 50 publikaties in de wetenschappelijke wereldliteratuur zijn verschenen met beschrijving van verschijnselen bij blootstelling aan castormeel. Aangenomen wordt dat daarin toxische en allergische reacties bij ongeveer 1.500 mensen zijn beschreven. In hun kritische beschouwing wordt tevens vermeld dat een gedeelte van de beschreven allergische reacties mogelijk toxische verschijnselen geweest zijn.

De publikaties over de allergene werking van castorzaad en -meel zijn in drie groepen te vermelden:

- 1e. incidentele exposities (laboratoriumpersoneel);
- 2e. epidemische exposities (bevolkingscentra in de omgeving van oliefabrieken);
- 3e. beroepsmatige exposities (planters, werknemers in oliefabrieken, transport- en havenwerkers).

Daar de onder 1 genoemde exposities reeds vermeld zijn en verder geen belang hebben, wordt slechts aandacht geschonken aan de beide andere categorieën.

## *Epidemische exposities*

Hoewel de *Ricinus communis* op vele plaatsen op grote en kleine plantages wordt gekweekt, is het opvallend dat er zo weinig publikaties bekend zijn met betrekking tot allergische reacties bij planters en oogst-hulpen. Geheel anders ligt dit wat betreft allergische reacties bij bewoners van stadswijken in de onmiddellijke omgeving van castorzaad-verwerkende oliefabrieken. Het na uitpersing, doch vooral na extractie ontstane castormeel is veelal zo droog en licht van gewicht, dat het gemakkelijk in stofvorm verspreid kan worden. Hierdoor blijken exposities van omwonenden mogelijk te worden.

De eerste epidemie in een bevolkingscentrum wordt beschreven door Figley en Elrod (1928). Het was jaren bekend, dat in Toledo (Ohio) een *astma kolonie* bestond in een bepaalde stadswijk. Daarbij was de verdenking gevallen op een oliefabriek, daar vele patiënten van een plaatselijk ziekenhuis astmaklachten bleken te hebben als de wind een lijnolielucht uit de fabriek aanvoerde. Castorolie is echter reukloos. De 85 bekende patiënten verbonden hun astmaklachten daarom aan lijnolie. De beide auteurs onderzochten 35 van deze patiënten. Het bleek dat deze allen binnen een straal van één mijl rondom de fabriek woonden. De mannen uit de groep bleken voornamelijk 's nachts klachten te hebben, terwijl huisvrouwen en kinderen dag en nacht klachten hadden. Het gelukte de onderzoekers zelfs een relatie tot de windkracht en het jaargetijde, waarin het castorzaad verwerkt werd, aan te tonen.

Stienen (1942) vermeldt dat 18 personen in de omgeving van een oliefabriek in Duitsland — dit was 0,8% van de bevolking rondom deze fabriek — astmatische aanvallen kregen. Langzamerhand zijn uit vele landen publikaties over dergelijke epidemieën verschenen.

Lucchese (1948) beschrijft 11 patiënten in relatie tot een oliefabriek te Figline Valdarno in Italië. Twee van hen werkten in de fabriek en de 9 anderen woonden in de omgeving op 200 tot 800 meter afstand ervan. Alle patiënten hadden positieve huidreacties, behalve één der fabrieksarbeiders, die een negatieve huidreactie vertoonde. De auteur kon dit niet verklaren, doch ging wel over tot desensibilisatie, waarna bij betrokkene verbetering optrad.

Miskolczy (1950) vermeldt in Hongarije 45 gevallen met de volgende symptomen: 11 maal astma

- 27 maal urticaria met ernstige blaarvorming
- 3 maal conjunctivitis
- 2 maal een ernstige bronchitis
- 2 maal zwelling van gewrichten.

Uit de beschrijving blijkt echter dat een deel der patiënten mogelijk een intoxicatie had, daar omwoners en fabrieksarbeiders tezamen in één groep worden beschreven. Ook de symptomatologie van enige patiënten wijst daarop, zoals de blaarvorming en de gewrichtszwellingen.

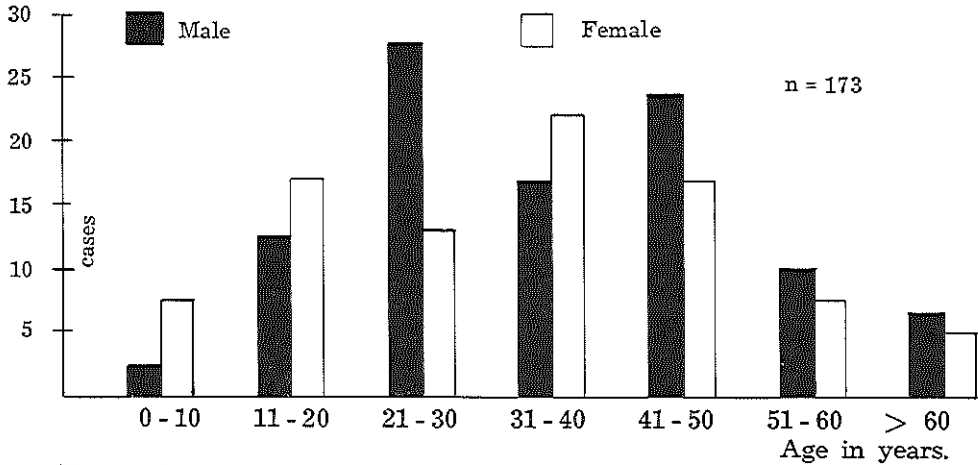
Een grote epidemie in de omgeving van een oliefabriek in Bauru in Brazilië wordt beschreven door Mendes en Ulhôa Cintra (1954). Er deden zich in enkele dagen 150 gevallen van astma voor in deze stad met zijn 60.000 inwoners, terwijl 9 mensen om het leven kwamen. Uitvoerig onderzocht werden 30 patiënten; van hen bleken 28 een positieve huidreactie voor het castorallergeen te hebben.

Ordman (1955) is de beschrijver van de grootste tot nu toe in de wereld bekende epidemie. Deze deed zich voor in de omgeving van een oliefabriek te Johannesburg in Zuid-Afrika en betrof meer dan 200 mensen uit een bevolking van 11.000 in een nabij gelegen lokatie. Een interessant epidemiologisch gegeven bij dit onderzoek is, dat de leeftijdsverdeling en sexe gegeven worden van 173 nieuwe astma-patiënten, die in de periode juli tot en met december 1952 onder behandeling kwamen. Helaas bleef de leeftijdsverdeling van de gehele geëxponeerde bevolking onbekend. De conclusie was dat meer meisjes dan jongens tot de leeftijd van 10 jaar het slachtoffer waren geworden, terwijl in de leeftijdsgroep van 21—30 jaar meer dan 2 maal zoveel mannen als vrouwen werden getroffen (zie figuur 4a.).

Charpin en Zafiropoulo (1959) verzamelden in drie jaar tijd in Marseille 283 patiënten en geven in een tabel eveneens de leeftijdsverdeling en de sexe weer, waarbij tevens de verwachting per leeftijdsgroep bij een normale verdeling wordt gegeven. De auteurs wijten de verschillen tussen de sexen, welke bij hun onderzoek optreden, aan het feit dat jonge mannen, deelnemende aan het arbeidsproces buitenshuis, meer het risico lopen met het castorallergeen in aanraking te komen. De geringe affektie van de leeftijdsgroep 11—20 jaar wordt in verband gebracht met het feit dat astma een spontane regressie vertoont in de puberteit (zie figuur 4b.).

Nadat hij in 1951 het eerste door het castorallergeen veroorzaakte geval van astma had beschreven, kon Panzani (1957) eveneens te Marseille reeds 102 gevallen de revue laten passeren. Hiervan hadden 83 personen een astma, 15 een rhinitis en 4 een spastische hoest. In 88 gevallen bleek er een positieve huidreactie op huisstof te bestaan, terwijl alle patiënten positief waren voor het castorallergeen. De auteur waarschuwt uitdrukkelijk tegen commerciële testextracten, welke veelal nog het ricine bevatten en waardoor toxische huidreacties gedurende de volgende 10 dagen geproduceerd kunnen worden.

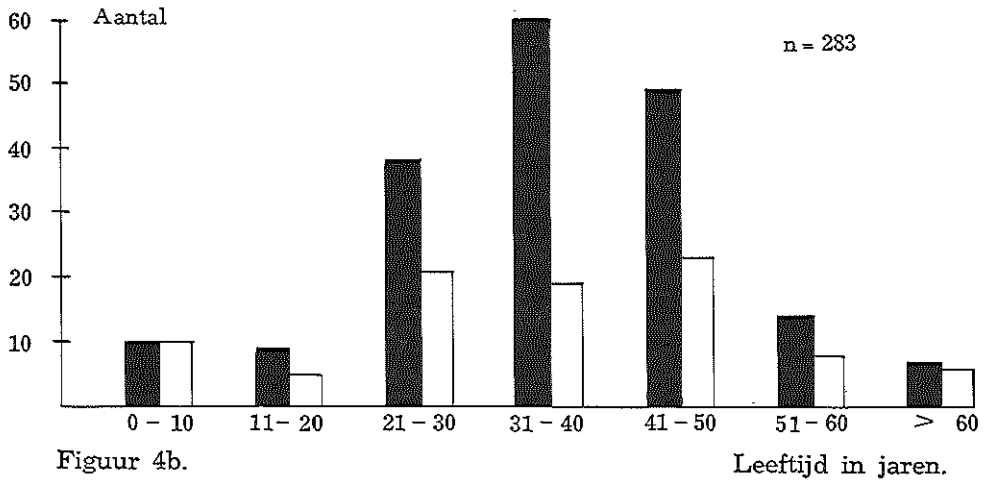
Leeftijdverdelingen van patiënten met astmatische reacties op het castorallergeen.



Figuur 4a.

Ordman. *Int. Arch. Allergy* 7. (1955)

*The absolute age and sex distribution of new cases of bronchial asthma in the residents of the Native Location seen at the Health Centre in the period of the outbreak, July—December, 1952.*



Figuur 4b.

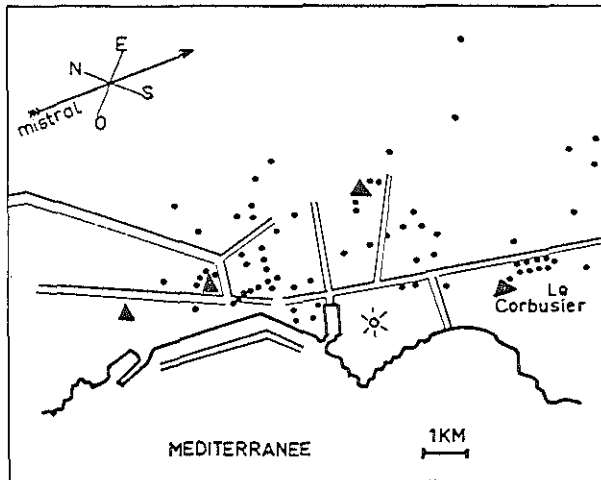
Leeftijd in jaren.

*Leeftijds- en sexeverdeling van 283 personen te Marseille met astmatische reacties op het castorallergeen (samengesteld uit een tabel van Charpin en Zafiropoulo, Acta allergologica XIV. 1959).*

Dit bleek onder andere bij een onderzoek van 10 niet allergische controlepersonen met dergelijke extracten. De Prausnitz-Küstner-test was in deze gevallen negatief. Tevens wijst de auteur erop dat er bij castor-meel vooral toxische reacties zijn te verwachten. Frappant is bij het genoemde onderzoek dat, hoewel geen personeelssterkte wordt genoemd, alle huidtests bij het personeel van 4 oliefabrieken te Marseille negatief waren.

Van de 1050 onderzochte astmapatiënten in deze stad bleken er 100 allergisch voor het castorallergeen te zijn. De auteur meent dan ook, dat de allergie voor het castorallergeen slechts een element is in een algemene allergie, waaraan verder huisstof, schimmels en dergelijke deelnemen.

De bevolking van de stad Marseille was door de aanwezigheid van de 4 oliefabrieken lange tijd aan de mogelijkheid van sensibilisatie door en reacties op het castorallergeen, blootgesteld. Een grote rol daarbij speelde de windrichting van de mistral (zie figuur 5). Op dit moment is er nog slechts één fabriek over.



— Carte schématique de la ville de Marseille. Les triangles indiquent les centres de production ; les points, le domicile des asthmatiques. Noter la direction du vent dominant de Nord-Ouest.

Figuur 5.

Charpin en Zafiropoulo. *Sem. hôp. Paris.* 32 (1956)

Spoujitch e.t.q. (1958) deden een onderzoek bij 200 inwoners van het dorpje Nova Crnja (Barnat) in Joegoslavië, waar reeds lang de Ricinus communis verbouwd werd. Er werden 100 personen onderzocht door middel van huidtests. Hierbij bleken 31 personen (31%) één of meer



positieve huidreacties te hebben. Het meest kwam de overgevoeligheid voor het castorallergeen voor (22%), gevolgd door huisstof (11%), insecten uit graan (9%) en schimmels (7%). Op de totaal 200 onderzochten vertoonden 15 mensen (7,5%) allergische reacties, van wie 9 een astma. De auteurs schrijven, vermoedelijk onbekend met de internationale literatuur, de allergische werking weer aan het ricine toe.

Wolf fromm e.t.q. (1967) vermelden een epidemie te Dieppe in Frankrijk, welke zich aldaar in de jaren 1963—1965 manifesteerde. Hierbij waren 53 personen betrokken, van wie er 32 onderzocht werden. Van hen hadden 22 personen een positieve huidreactie voor het castorallergeen.

In 1964 vertoonden volgens Annelise Strauss (1968) 100 personen te Ourinhos (Saô Paulo) in Brazilië allergische reacties op het castoralgergeen. Ook hier was de bron wederom een castorzaad verwerkende oliefabriek. Van de 65 personen, die onderzocht werden, leefden er 60 binnen een straal van 1 km rondom de fabriek. Van deze groep hadden 53 patiënten (81,5%) astmatische klachten, terwijl 26 van de onderzochten (40%) een positieve huidtest hadden. Van deze laatsten was in 18 gevallen een passieve reagine overdracht in de vorm van de reactie van Prausnitz-Küstner te verkrijgen.

In zijn laatste publikaties vermeldt Panzani (1969) dat het aantal van zijn patiënten in Marseille met een allergie voor het castorallergeen in 1967 boven de 500 en in 1969 reeds tot 700 gestegen was. Sensibilisaties worden in deze havenstad echter niet alleen veroorzaakt door aan de lucht afgegeven stofdeeltjes uit de oliefabrieken, doch ook door met de wind verspreide deeltjes welke vrijkomen bij het lossen van castorzaad in de haven. De aanvoer in Marseille vindt namelijk plaats in de vorm van losgestorte lading, welke met grijpers gelost wordt. Het luchtverontreinigingsaspect van castorstof is volgens deze auteur dan ook niet te verwaarlozen.

### *Beroepsmatige exposities*

Er komen relatief gezien maar weinig publikaties voor over reacties op castorzaad van personeel in de verwerkende oliefabrieken. Dit is op zichzelf niet zo verwonderlijk, indien men bedenkt dat het voor een voor castorallergeen atopisch individu haast onmogelijk moet zijn zich in een dergelijke arbeidssituatie te handhaven. Er is op den duur een sterke autoselectie van de arbeidspopulatie te verwachten. Het is om deze reden volgens ons dan ook een principiële fout de arbeidsbevolking van een castorzaadverwerkende fabriek met zijn mogelijke verschijnselen, die voornamelijk van toxische aard zullen zijn, te betrekken in een gecombineerd onderzoek met bijvoorbeeld omwonenden, van wie de reacties voornamelijk van allergische aard zullen zijn. Bij de omwonenden zal het door de geringe hoeveelheden stof, welke in de lucht kunnen komen, atopisch reagerenden betreffen.

Dhers e.t.q. (1949) beschrijven 8 gevallen bij arbeiders in een fabriek te Lyon. Er werden er 4 van onderzocht, die alle vier een *delayed reaction* vertoonden. De verschijnselen traden 6 tot 8 uur na de plotselinge blootstelling aan een stofwolk van castormeel op. De getroffenen hadden temperatuursverhoging, diarree, dyspnoe, erytheem en oedeem van de gezichtshuid en vertoonden verschijnselen van algemene malaise. Hoewel de auteurs het verschil tussen allergie en toxiciteit bekend was, meenden zij toch met een allergie te doen te hebben. Het is echter duidelijk dat het hier om toxische verschijnselen ging, daar alle betrokkenen symptomen van algemeen ziekzijn vertoonden na een periode van 6—8 uur (*delayed reaction*).

Het is om deze reden dat de publikatie van Sunier (1949) nog eens naar voren gehaald dient te worden. Deze auteur kwam door een scherpe analyse, zonder kennis te hebben van de over de gehele wereld slechts schaars verbreide literatuur over dit onderwerp, tot de wel juiste conclusie dat de waargenomen verschijnselen bij de havenwerkers te Rotterdam in 1948 intoxicaties moesten zijn. Deze conclusie was daarbij gebaseerd op het feit dat een bepaalde expositieduur noodzakelijk was en dat er verschijnselen van algemeen ziekzijn optraden.

Door Berto en Bassi (1951) werden de arbeiders van de oliefabrieken van San Pietro di Legano en Castagnaro di Verona onderzocht. Sommige arbeiders werkten reeds meer dan dertig jaar met het castorzaad. Er worden in de beschrijving helaas geen getallen gegeven, doch alle arbeiders hadden een negatieve huidtest voor het castorallergeen en tevens een negatieve anamnese.

Small (1952) vermeldt dat bij de California Flaxseed Co. slechts 2,5% van het personeel allergische reacties vertoonde. Bij de Baker Castor Oil Co. in Jersey City bleek in een periode van drie jaar op 300 man personeel slechts 6 man een allergische astma te hebben. Deze auteur

geeft tevens de casuïstiek van 17 gevallen van niet bij de fabriekage van castorolie betrokkenen. Het ging hierbij in vele gevallen om mensen, die reacties kregen op kunstmest welke castormeel bevatte.

Ordman (1955) vond bij zijn onderzoek van 131 werknemers van een oliefabriek in Zuid-Afrika dat 27 van hen een positieve huidreactie vertoonden voor een castorzaadextract. Bij een andere gelegenheid werden 67 man van het personeel onderzocht, waarbij aan het licht kwam dat 8 van de 22 europeanen en 40 van de 45 negers allergische symptomen hadden. Positieve huidreacties met astmatische verschijnselen hadden 11 man, maar 2 europeanen en 24 negers, eveneens met astma, hadden een negatieve huidtest. Hier doen de gegevens weer intoxicaties vermoeden, hoewel dit niet is aan te tonen. Duidelijker echter komt dit naar voren uit de gegevens van nog 37 onderzochten bij een latere gelegenheid. Deze personen hadden allen astma of een rhinitis vasomotorica met bronchospasmen van lichtere vorm. Slechts 13 man hadden een positieve huidreactie (zie tabel 5).

*Analysis of the skin test reaction and place of work of 37 of the native factory employees effected with bronchial asthma.*

Place of work in the factory	No of cases of Asthma	Castor bean skin test reaction		
		++++	+++	neg.
Hulling	19	3	4	12
Solvent extraction plant	7	2	—	5
Castor bean and meal store	7	1	—	6
Laboratory	2	1	—	1
Electrician	1	—	1	—
Gate watchman	1	1	—	—
Total	37	8	5	24

Tabel 5.

Ordman (1955)

Hier is duidelijk af te lezen, dat vooral de eerste 3 groepen arbeiders gemakkelijk toxische reacties op konden lopen daar zij met castormeel in aanraking kwamen. Van de 33 man hadden er 23 een negatieve huidtest, hetgeen er op wijst dat er in vele gevallen geen atopie in het spel was.

Charpin en Zafiropoulo (1959) beschrijven dat zij bij 234 arbeiders in een oliefabriek te Marseille slechts 7 man (3%) met een positieve huidreactie voor het castorallergeen vonden, terwijl 6 van hen ademhalingsbezwaren hadden.

Lupu e.t.q. (1962) berichten over een onderzoek in Roemenië van een grote groep verbouwers van de Ricinus communis. Er werden 3000 huidtests gedaan. Klinische manifestaties bleken tussen 1 en 5 jaar na het eerste contact op te treden. Getallen worden niet genoemd, doch 65,7% had een rhinitis vasomotorica, terwijl astma in 15,4% en astma-rhinitis in 10% der gevallen aanwezig was. Bij 12% van de arbeiders in oliefabrieken, die geen klachten hadden, was de huidtest met het castorallergeen positief. Voor rhinitispatiënten was dit 59% en bij astma-rhinitispatiënten 80%.

De maximale leeftijd voor het ontstaan van de allergie lag in 57% der gevallen tussen 31 en 50 jaar.

Layton e.t.q. (1962) beschrijven een onderzoek van 58 van de 107 employees in een fabriek, welke sinds 1954 elk jaar 14 dagen castorzaad verwerkte. De klachten bestonden uit een branderig gevoel in de neus, ontstoken conjunctivae en astma. Tijdens het gesprek in afwachting van de huidreacties kregen de onderzoekers de indruk dat er maar weinig echte allergische personen onder waren. Er werd een grote invloed aan psychische factoren toegeschreven. Het grote aantal negatieve huidtests met een sterk gezuiverd gedericineerd castorallergeen, het later nog te noemen CB-1A allergeen, kon door de auteurs niet worden verklaard (zie tabel 6).

*Incidence of complaints of castorbean allergy compared with skin-test results.*

Processing season (year)	Complaints: % local staff	Allergic by skin test % of local staff*)
1955	20	none tested
1956	20	none tested
1957	24	none tested
1958**)	37	none tested
1959	53 (58 individuals)	12% (13 individuals)
*) Skin tests conducted November 1960 and September 1961		
**) Solvent extraction process introduced in the 1958 castorbean processing season.		

Tabel 6

Layton e.t.q. (1962)

Er werd bij de huidtests gebruik gemaakt van sterkten, variërend van 1 : 2.000.000 tot 1 : 2.000. De resultaten van de positieve huidtests werden daarbij nog vergeleken met die van de Passive-Cutaneous-Anaphylaxis-test op apen. Daar het hier het aantonen van reagenten betreft, is het beter te spreken van de Allergic-Serum-Transfertest (zie tabel 7).

*Comparison direct skin tests upon humans with passive cutaneous anaphylaxis in the monkey\*).*

No of individuals	Allergic by skin-test	No giving positive P.C.A. reaction in monkeys
14	13**)	12
8	Nonallergic controls	None

\*) Through September 1961.

\*\*\*) One individual, K.H. not an employee, gave bloodsample in 1959 but has not submitted to skin-test.

Tabel 7

Layton e.t.q. (1962)

Opmerkelijk is dat bij dit onderzoek nog met zo'n sterke concentratie allergeen werd getest (1 : 2.000).

Het blijkt dat het aantal patiënten direkt toenam na de veranderde procedure waarbij meer olie gewonnen wordt en dus droger castormeel ontstaat. Daar hier aan te nemen is, dat de auteurs bij de bereiding van het allergeen zeer nauwkeurig te werk zijn gegaan, lijkt het aannemelijk dat de vele negatieve huidtests bij de bestaande klachten op de toxische werking van het castormeel terug zijn te voeren.

Bij haar reeds eerder genoemde bevolkingsonderzoek te Ourinhos in Brazilië betrok Annelise Strauss (1968) ook 21 arbeiders van de betreffende oliëfabriek. Daarbij vertoonden 6 van de 21 onderzochte arbeiders voorbijgaande reacties bij het begin van de verwerking van de nieuwe oogst in augustus. Deze 6 man hadden zowel atopische huidreacties en luchtwegaandoeningen als toxisch-irritatieve maagdarfstoornissen en algemene verschijnselen. Alle 21 arbeiders bleken echter negatieve huidreacties voor het castorallergeen te hebben hetgeen door de auteur in verband gebracht werd met een non-atopische constitutie, het korte dienstverband en het niet in de onmiddellijke omgeving van de fabriek wonen.

Het feit dat de symptomen van voorbijgaande aard waren, alle negatieve huidreacties en de door de auteur zelf herkende toxische reacties, wijzen naar onze mening weer op voornamelijk toxische symptomen. Een allergie zou bij herhaalde blootstellingen moeten verergeren, terwijl bij intoxicaties een zekere gewenning is aan te nemen. Deze gewenning wordt door de auteur namelijk ook uitdrukkelijk beschreven.

Spoujitch en Boljanic (1969) onderzochten de arbeidsbevolking van twee oliëfabrieken in Ljubljana en Nova Crnja (Banat) in Joegoslavië. In Ljubljana werden bij 41 arbeiders huidtesten gedaan, van wie er 35 (83,3%) positief reageerden op inhalatie-allergenen en het castorallergeen, 22 (53%) reageerden op insecten uit graan, en 2 (4,8%) op huisstof. Bij een controlegroep van 24 personen reageerden 11 personen

(45%) positief, van wie 9 (37%) op het castorallergeen en 5 (20%) op insecten. In een andere controlegroep van 26 personen reageerden er 4 (15%) op het castorallergeen. De auteurs concludeerden dat in beide controlegroepen zo'n hoog percentage op het castorallergeen reageerde, omdat arbeiders uit de oliefabrieken wel eens tijdelijk werkten in fabrieken waaruit de controlegroepen waren samengesteld. Het geringe percentage astma (op 41 man slechts 1) ondanks de hoge sensibilisatiegraad, werd door de onderzoekers verklaard door de hoge ligging van de fabriek en de goede levensstandaard in Slovenië. In Nova Crnja waar een slechts twee jaar oude fabriek stond, werden 54 man onderzocht. Hier werd geen enkele maal astma geconstateerd, doch in 17 gevallen (31,4%) een rhinitis vasomotorica. Bij 48 huidtesten was 30,5% der testen positief. De gebruikte sterkte van het castorzaadextract voor de cutane reactie was 1 : 250. Indien de reactie negatief was, werd een intradermale test met een sterkte van 1 : 2500 gedaan. Het blijkt echter dat de auteurs de allergene werking nog mede aan het toxine toeschrijven. De vraag rijst dan ook weer of er wel getest is met een toxinevrij allergeen.

Reagine-tests door middel van Prausnitz-Küstner bleven bij het onderzoek achterwege, hetgeen niet alleen door de auteurs betreurd wordt.

Wolfrohm e.t.q. (1969) menen op grond van de pollinose, veroorzaakt door *ragweed*, welke alleen in Amerika voorkomt, dat door een sterk allergeen drie op de honderd mensen gesensibiliseerd kunnen worden. Hetzelfde zou ook voor lijnzaad en castorzaad gelden. Toch vindt men volgens deze auteurs in populaties, die aan deze zaden zijn blootgesteld, mensen met een allergie voor pollen, huisvuil, schimmels enzovoorts, die niet allergisch zijn voor lijn- of castorzaad.

Het blijkt dat de gegevens uit de literatuur betreffende het sensibiliserend vermogen van castorzaad en -meel nogal uit elkaar lopen. Opvallend is dat enkele auteurs voor personeel van oliefabrieken negatieve huidtests vonden in alle gevallen, terwijl andere gegevens meer in de richting van een sensibilisatie tot 3% wijzen.

De voorlopige conclusie, welke hier mogelijk te trekken is, is dat in een populatie een sensibilisatiegraad tot 3% op zal kunnen treden, doch dat daarbij niet altijd klinische verschijnselen aanwezig zullen zijn.

### Antigeenstructuur

Het onderzoek naar de structuur van het antigeen van het castorzaad is voornamelijk in Amerika verricht door Coulson en Spies e.t.q. en Layton e.t.q. Sinds 1966 werkt de laatste samen met Panzani in Frankrijk, welke onderzoeker tot nu toe in de wereld het grootste aantal patiënten (700) verzameld heeft.

Spies en Coulson e.t.q. (1939) bereidden volgens een speciale methode uit katoenzaad een fraktie, welke zij CS-1 noemden en die de allergene werking van het katoenzaad had. Deze fraktie bestond voornamelijk uit een proteïne en een polysaccharide. De allergene eigenschappen bleken aan de proteïnecomponent te zijn gebonden. Door elektroforese werd daaruit CS-51R bereid, dat eveneens dezelfde allergene werking als het katoenzaad had. Volgens hetzelfde procédé werd door hen in 1943 uit castorzaad het CB-1A bereid, dat 1,8% van het zaad vertegenwoordigt. Het is een non-toxisch proteïne-polysaccharide. Tevens werd het aminozuurgehalte bepaald (zie tabel 8).

*Comparison of the Amino Acid Content of Allergenic Fractions from Castor Beans (CB-1A) and Cottonseed (CS-51R) (results are expressed as percent of the total nitrogen).*

Nitrogen in the form of	CB-1A	CS-51R
Humin	0.1	0.1
Ammonia	13.6	15.0
Cystine	5.0	4.5
Histidine	1.0	0.1
Arginine	26.6	32.8
Lysine	3.2	3.8
Glutamic acid	8.6	14.2
Tyrosine	1.1	1.7
Tryptophan	0.0	1.1 to 1.4
Mono amino fraction	19.3	8.0
Dicarboxylic acid fraction	8.6	3.5
Total	87.1	84.8

Tabel 8

Spies en Coulson e.t.q. (1939)

Positieve huidtests bij voor castorallergeen overgevoeligen werden verkregen met verdunningen 1:10<sup>-6</sup> van het CB-1A. Het allergeen is toxinevrij.

De auteurs (1944) konden aantonen, dat amerikaans en braziliaans castorzaad identiek van samenstelling is in chemisch en immunologisch opzicht, het laatste wat betreft de Schultz-Dale-techniek en de gelijkvormigheid van de huidreacties bij een castorallergie-patiënt. Tevens bleek dat, indien de toxische component door hitte vernietigd was, er toch nog een ulceratieve faktor in het allergeen achter bleef. Bij verdere zuivering van het CB-1A door middel van chromatografie, elektroforese en fraktionering werd het CB-65A bereid, dat 19% stikstof bevat en vrij is van carbohydraat. De allergene werking was identiek aan het CB-1A. In 1951 werden uit een groot aantal notensoorten en zaden, zoals pinda's, grondnoten, vlaszaad, mosterdzaad, sojabonen, walnoten en dergelijke, allergene frakties bereid. Het bleek dat zij alle uit bekende aminozuren met relatief grote hoeveelheden aan arginine en glutaminezuur bestonden. Alle frakties hadden een sterk allergene werking en gaven nog tot verdunningen van  $1 : 10^{-6}$  positieve huidreacties. Castor-meel, ontstaan na persing van castorzaad, bleek nog 6.1 tot 9% allergeen te bevatten.

Layton e.t.q. (1961) konden door middel van elektroforese 7 frakties uit het castorallergeen afscheiden, welke alle een allergene werking hadden.

Freedman e.t.q. (1961) deden onderzoeken bij werkers in de koffie-industrie, die allergische reacties vertoonden bij contact met groene koffiebonen. Één van de bestanddelen van de groene koffie, het chloorgeenzuur (3-caffeoylkininezuur), werd door deze auteurs als het eigenlijke allergeen aangeduid.

Het werd door verhitting vernietigd. Daar deze eenvoudige chemische verbinding wijd en zijd in de natuur verbreid is, werd deze substantie ook voor het castorzaad als mogelijk allergeen gebrandmerkt. Het zou in 1964 zelfs gelukt zijn patiënten met chloorgeenzuur te desensibiliseren.

Layton e.t.q. (1966) schrijven de reacties van het chloorgeenzuur echter toe aan een verontreiniging. Zo konden met zuiver chloorgeenzuur geen Passive-Cutaneous-Anaphylaxis-reacties bij apen worden opgewekt. Herhaling van het onderzoek met de Prausnitz-Küstnertest bij vrijwilligers leidde tot de conclusie, dat chloorgeenzuur geen allergische werking bezit.

Coulson en Spies (1967) konden door gel-diffusie van de elektroforetische frakties van het CB-1A-allergeen daarin 8 werkzame bestanddelen aanwijzen.



### *Kruissensibilisatie*

Layton (1962) kon bij 10 castorovergevoeligen zowel met de huidtest als met de Passive-Cutaneous-Anaphylaxis-test bij apen aantonen dat er van het zaad en de pollen van de *Ricinus communis* een gezamenlijke allergene werking uitgaat. De pollenreacties waren echter minder uitgesproken. Verder werden twee planten uit de familie der Euphorbiaceae, de *Poinsettia pulcherima* en de *Euphorbia esula*, onderzocht. De kruisreactiviteit van serum van voor castorzaadovergevoeligen werd daarbij gedetermineerd op *Macaca irus* apen. De conclusie was, dat individuen, die allergisch waren voor één soort van de Euphorbiaceae, eveneens overgevoelig konden zijn voor andere soorten uit deze familie.

Panzani (1963) vermeldt dat van 478 van de door hem onderzochte patiënten met een allergie voor castorzaad, er 205 een allergie voor lijnzaad en 160 een allergie voor katoenzaad hadden, blijkende uit huidtests.

Spies en Coulson (1965) konden de onderzoeken van Layton betreffende de kruisreacties tussen pollen en het CB-1A-allergeen niet bevestigen. De daartoe gevoerde onderzoeken door middel van de Schultz-Dale-techniek, de gel-diffusiemethode en de huidtests bij castorovergevoeligen waren alle negatief.

Wolfromm e.t.q. (1969) vonden bij 87 patiënten met een allergie voor lijnzaad tevens 39 maal een allergie voor castorzaad. De conclusie daarbij was, dat een gekruiste sensibilisatie tussen oliehoudende zaden nogal eens scheen voor te komen, zoals naast de twee bovengenoemde zaden ook voor mosterdzaad aangetoond kon worden.

Layton en Panzani (1970) onderzochten 50 patiënten met een primaire respiratoire allergie voor castorzaad op kruisreacties voor 60 soorten van 22 andere geslachten van de Euphorbiaceae. Daarbij bleek, dat alle patiënten bij onderzoek met huidtests op één of meer soorten reageerden (zie tabel 9.).

Tevens waren ook in een groot aantal gevallen met het serum van deze patiënten bij apen door middel van de Allergic-Serum-Transfer-test kruisreactieve reagenten voor 18 soorten van de Euphorbiaceae aan te tonen. De auteurs nemen uit deze onderzoeken aan, dat kruisreacties met verwante soorten regel zijn bij een primaire allergie voor het castorallergeen en adviseren daarbij dat patiënten niet in contact moeten komen met plantensoorten, die dicht staan bij de soort welke primair verantwoordelijk is voor hun allergie .

Summary of clinical cross-reactions to spurge tested on 50 patients with primary respiratory allergy to *Ricinus communis* (castorbean)

Code No.	Species	Number of patients reacting to each species
3	<i>Euphorbia lagascae</i> Spreng.	23
10	<i>Euphorbia paralias</i> L.	30
12	<i>Euphorbia salicifolia</i> L.	24
13	<i>Euphorbia segetalis</i> L.	24
15	<i>Euphorbia terracina</i> L.	25
18	<i>Jatropha cordata</i> Muell. Arg.	12
19	<i>Jatropha curcas</i> L.	17
20	<i>Jatropha macrohiza</i> Benth.	10
21	<i>Mallotus philippinensis</i> Muell.	7
24	<i>Manihot tuczediana</i> Muell. Arg.	13
25	<i>Breynia rhamnoides</i> Muell.	14
26	<i>Bridelia stipularis</i> Blume	12
27	<i>Chrozophora hierosolymitana</i> Spreng.	46
29	<i>Cluytia affinis</i> Sond.	10
30	<i>Cnidocolus angustidens</i> Torr.	20
31	<i>Cnidocolus elasticus</i> Lundell	14
37	<i>Daphniphyllum macropodium</i> Miq.	3
38	<i>Eremocarpus setigerus</i> (Hook) Benth.	18
48	<i>Pedilanthus macrocarpus</i> Benth.	44
49	<i>Phyllanthus abnormis</i> Baillon	25
50	<i>Reverchonnia arenaria</i> A. Gray	7
52	<i>Sapium montevidense</i> Klotsch	20
53	<i>Sapium sebiferum</i> Roxb.	17
54	<i>Tragia incana</i> Baill	9
	<i>Ricinus communis</i> L. (castorbean)	50

Tabel 9

Layton et.al. (1970)

#### 4. Samenvatting en Conclusies

Uit de literatuur komt naar voren dat de olie uit het zaad van de *Ricinus communis* (castorzaad) reeds in vroeger tijden voor allerlei doeleinden werd gebruikt. Dit is ook nog het geval in onze tijd, hoewel het gebruik daarbij is aangepast aan de eisen van de hedendaagse maatschappij.

Vanaf het begin van deze eeuw treden publikaties naar voren die op de schadelijke werking van het castorzaad en -meel op de gezondheid wijzen. In het begin werd de daarbij zich manifesterende allergene werking toegeschreven aan het in het zaad voorkomende hoogtoxische ricine.

Ratner en Gruehl (1929) zijn waarschijnlijk de eersten geweest die door middel van een onderzoek bij proefdieren een duidelijk onderscheid tussen de allergene en de toxische component tot stand brachten.

Cannan e.t.q. (1944) beschrijven bij de mens eveneens twee reaktievormen op castorstof. Hierbij wordt onderscheiden:

- 1e. een *immediate reaction*, die direkt optreedt bij het contact met het castorallergeen;
- 2e. een *delayed reaction*, waarbij na een latente periode van 4—8 uur algemene verschijnselen ontstaan.

Deze laatste vorm van reactie is door Sunier (1949), Dhers e.t.q. (1949), Chaumont en Weil (1956) en Cooper e.t.q. (1959) bij havenwerkers en spoorwegpersoneel beschreven, waarbij tevens sterke irritatie van ogen en slijmvliezen worden genoemd. In het algemeen worden deze late reakties aan het toxine ricine toegeschreven. Een kritische beschouwing van de overige literatuur leert dat ook bij de daarin beschreven gevallen nogal eens late reakties zijn te vermoeden, hoewel menig onderzoeker gepoogd heeft hen in het beeld van de *immediate reaction* (atopie) in te passen. Een gevolg hiervan is dat een groot aantal negatieve huidreakties bij deze onderzoeken naar voren treden, die niet verklaard kunnen worden (Ordman 1955, Layton 1962). Min of meer duidelijke atopische reakties komen naar voren bij de beschreven epidemische exposities in Amerika (Figley en Elrod 1928), Duitsland (Stienen 1942), Italië (Lucchese 1948), Hongarije (Miskolczy 1950), Brazilië (Mendes en Ulhôa Cintra 1954 en Annelise Strauss 1968), Zuid-Afrika (Ordman 1955) en Frankrijk (Panzani 1957, Charpin en Zafiropoulo 1959 en Wolffromm 1967).

Uit de beschreven beroepsmatige blootstellingen in castorzaadverwerkende fabrieken is aannemelijk te maken dat ongeveer 3% van een populatie atopisch is te sensibiliseren voor het castorallergeen (Small 1952, Charpin en Zafiropoulo 1959 en Wolffromm 1969). Daar het haast vanzelfsprekend is dat atopici zich in dergelijke fabrieken niet kunnen handhaven is het vinden van negatieve huidtests bij fabriekspersoneel op zich zelf daarmee niet in tegenspraak (Berto en Bassi 1951, Panzani 1957 en Annelise Strauss 1968).

Het gezuiverde castorallergeen bevat 7 tot 8 allergene componenten (Layton 1961, Coulson en Spies 1967). Kruissensibilisatie met allergenen uit andere oliehoudende zaden wordt door meerdere auteurs voor mogelijk gehouden (Panzani 1962, Wolfrohm 1969 en Layton e.t.q. 1970).

DEEL II.



## IV. Het onderzoek in de haven van Rotterdam

### 1. De arbeid der onderzochten

Onder stuwadoorsarbeid worden verstaan alle werkzaamheden, welke het brengen van goederen in of uit een zeeschip betreffen en het daarmee rechtstreeks verband houdende opslaan en verwerken, alsmede het overbrengen van de goederen in vaar- en voertuigen. Een en ander met inbegrip van controleren van goederen, wegen, meten, monsterneemen, het bedienen en onderhouden van inrichtingen of werktuigen en het houden van toezicht.

De Scheepvaart Vereeniging Zuid (S.V.Z.) te Rotterdam is een vereniging van ongeveer 280 havenondernemingen, waaronder ook een aantal stuwadoorsbedrijven behoren. Zij behartigt de gezamenlijke belangen daarvan op sociaal en economisch gebied. De werkingsfeer van deze bedrijven strekt zich uit over de gehele haven van Rotterdam (zie kaart) en omvat een oppervlakte van ongeveer 2000 hektaren.

De behandelde goederen worden, zoals reeds in de inleiding is vermeld, onderverdeeld in massagoederen of bulkkladingen en stukgoed. Het massagoed omvat los gestorte goederen zoals erts, kolen, fosfaten, olie en dergelijke. Het stukgoed omvat alle verpakte goederen, los van elkaar of in eenheden. Voorbeelden hiervan zijn: vaten, dozen, balen, broodjes metaal, doch ook hout, buizen, auto's, ketels en dergelijke. De totale tonnage van door-, in- en uitvoer aan stukgoederen bedroeg in 1970 ongeveer 16.000.000 ton. Dit is ongeveer 8% van het totaal der overslag (200.000.000 ton).

De onderzochte arbeiders zijn allen werkzaam in stukgoedbedrijven, daar castorzaad te Rotterdam in jute zakken wordt aangevoerd, in tegenstelling tot bijvoorbeeld in Marseille, waar het als bulkklading aankomt.

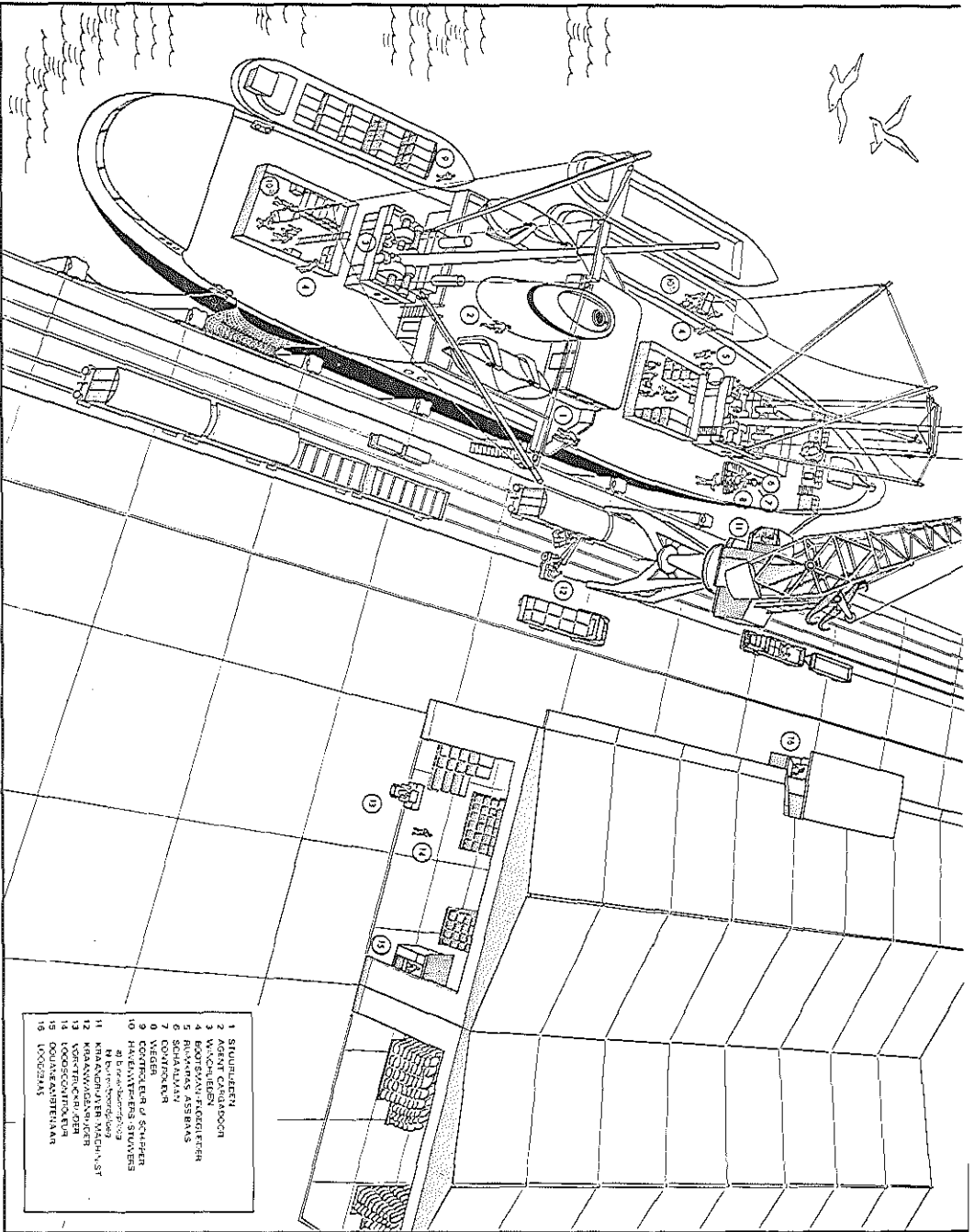
Aan de top van een stukgoedbedrijf of stuwadoorsafdeling van een rederij vindt men onder de *directie* veelal een *bedrijfsleider* of *inspecteur*. Onder deze inspecteur staat de *adjunct inspecteur*. Deze heeft het toezicht op alle schepen, welke langs een bepaalde kade van het bedrijf liggen te lossen of te laden. Op elk schip is een *botenbaas* aanwezig, die de eigenlijke leiding van het laden, het lossen of de overslag heeft. Aan het hoofd van één ruim staat meestal een *assistentbaas*, ook wel *ruimbaas* genoemd (zie figuur 6).

Deze laatste functie bestaat bij enige firma's niet meer. De havenwerkers werken dan in het ruim min of meer zelfstandig onder leiding van een *ploegleider*.

De *kraanmachinist* bedient de wal- of drijvende kraan en krijgt zijn aanwijzingen van de *bootzman* die bij het ruim staat. De bootzman én *winchdrijvers* vormen samen de *dekgasten*. De winchdrijvers bedienen

Figuur 6.

Het laden en lossen van een zeeschip



- |    |                           |
|----|---------------------------|
| 1  | STUURBRANEN               |
| 2  | AGENT GEDRAGDOCH          |
| 3  | WACHTLEIEN                |
| 4  | BOORTVANAFREGEREER        |
| 5  | ROUWALUS                  |
| 6  | ROUWALUS                  |
| 7  | COUPELEIEN                |
| 8  | WIEGER                    |
| 9  | COUPELEIEN of SCHEPPEL    |
| 10 | COUPELEIEN                |
| 11 | KRAANOPRIJVER VASCHEN, ST |
| 12 | KRAANOPRIJVER VASCHEN, ST |
| 13 | VORSTENKORF, GEM          |
| 14 | LOOPESCHEUTKORF, GEM      |
| 15 | LOOPESCHEUTKORF, GEM      |
| 16 | LOOPESCHEUTKORF, GEM      |



bij het laden en lossen de op het zeeschip aanwezige winches en dek-kranen, indien er niet met een walkraan wordt gelost. De havenwerkers bevinden zich in het ruim van het schip of op de wal, al dan niet geleid door een ploegleider, en hebben als taak van de lading midden onder de ruimopeningen zogenaamde *hijsen* samen te stellen. Na de samenstelling daarvan geeft de bootsman door middel van handseinen, nadat de hijs is aangehoekt, aanwijzingen aan de kraanmachinist deze omhoog te hijsen. Als de hijs boven het ruim is gekomen, wordt hij gewogen en/of geteld. Daarna wordt de hijs aan wal gezet, of buitenboord in een binnenvaartschip of lichter gedraaid en afgehoekt door een aantal daar aanwezige havenwerkers. Op de wal wordt de lading meestal met behulp van vorktrucks of kraanwagens naar klaarstaande auto's, wagons of naar een loods voor opslag getransporteerd. Aan het hoofd van een loods staat een *loodsbaas*, die daar het toezicht uitoefent.

Het werk in de ruimen van een zeeschip en/of lichter en op de wal wordt dus verricht door de havenwerker. Deze kan een verschillende status hebben. Bij het in dienst treden is hij havenwerker bij aanstelling. Na een half jaar legt hij een examen af en wordt havenwerker eerste klasse. Na een jaar kan hij een certificaat behalen om stuurman te worden. Twee jaar daarna kan er bij gebleken geschiktheid aanstelling tot stuurman I volgen.

Men werkt in ploegendienst, meestal als volgt: twee weken dagdienst van 07.30—16.15 uur, een week vroege nachtdienst van 17.00—01.30 uur, dan weer twee weken dagdienst gevolgd door één week late nachtdienst van 21.30—06.30 uur. Het geheel dus een cyclus van 9 weken. Op deze manier is steeds  $\frac{2}{3}$  van de werknemers in de dagdienst en  $\frac{1}{3}$  in de nachtdienst. De late nachtdienst komt na de havenstaking in september 1970 niet meer voor.

Daar de aankomst en afvaart van zeeschepen door allerlei omstandigheden niet precies te regelen zijn, is één van de problemen in de haven het onregelmatige aanbod van lading, waardoor piekbelasting en stille perioden niet te voorkomen zijn. Om deze fluctuaties zo goed mogelijk op te kunnen vangen is een centrale van havenwerkers opgericht, de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven (S.H.B.). Op deze manier zijn de havenwerkers in de Rotterdamse haven in twee categorieën te onderscheiden:

- 1e. werknemers, in vaste dienst bij de havenbedrijven;
- 2e. werknemers, in vaste dienst bij de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven.

De firma's hebben ongeveer 13.200 werknemers in vaste dienst, bij de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven staan circa 2300 man ingeschreven.

De stukgoedbedrijven bevinden zich voornamelijk in het zogenaamde oude havengebied, dat zich zowel op de linker als de rechter Maasoever uitstrekt. De kleinere havens op de rechter Maasoever hebben een bruto oppervlakte van 155 ha, waarvan 61 ha haventerrein. De kleinere havens op de linker Maasoever met een bruto oppervlakte van 175 ha bezitten aan haventerreinen 48 ha. De Eem- en Waalhaven met een totaal oppervlak van 1117 ha, waarvan 396 ha haventerrein, zijn de belangrijkste stukgoedhavens. In de stukgoedhavens zijn ongeveer 475 kranen en 1400 vorkheftrucks aanwezig. Loodsen beslaan 824.600 m<sup>3</sup>, terwijl de kadelengete circa 33 km bedraagt (zie figuur 7).

Figuur 7

Het havengebied van Rotterdam →



## 2. De bedrijfsgeneeskundige zorg in de haven van Rotterdam

De Stichting Bedrijfsgeneeskundige Dienst voor de haven van Rotterdam is in 1962 voortgekomen uit de toenmalige Geneeskundige Dienst van de Scheepvaart Vereeniging Zuid, welke in 1929 zijn werkzaamheden is begonnen. De dienst heeft een paritair bestuur, bestaande uit 4 afgevaardigden van werkgevers- en 4 van werknemersorganisaties. Bij de dienst zijn ruim 70 bedrijven aangesloten met een totaal van ongeveer 17.800 werknemers.

De Bedrijfsgeneeskundige Dienst is gehuisvest aan de St. Jobsweg op de noordelijke Maasoever. Aan de dienst zijn 8 artsen en een psycholoog verbonden. Aanwezig zijn verder 18 verplegers, 1 analiste, 7 man administratief personeel, 5 chauffeurs, 3 lekecontroleurs, 4 corveeërs en een portier. Op twee andere plaatsen in de haven zijn behandelruimten ingericht, terwijl op de zuidelijke Maasoever tevens een rijdende verbandkamer is gestationeerd. Er staan drie ambulances met onder andere beademingsapparatuur en een personenauto voor zittend vervoer ter beschikking.

De dienst verricht voor de bedrijven aanstellingskeuringen, ongevalsbehandelingen, bedrijfsgeneeskundige onderzoeken, periodieke onderzoeken voor speciale functies en geeft toxicologische adviezen. Onder hem berust eveneens een magazijn van persoonlijke beschuttingsmiddelen, welke uitgegeven worden voor het werken in toxische stoffen. Sinds kort is een funktionaris voor de bescherming van het arbeidsmilieu in de haven aangetrokken, die gedeeltelijk aan de Bedrijfsgeneeskundige Dienst verbonden is. Eén arts is belast met de ziekencontrole van de werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven en enige andere bedrijven. De ziekencontrole der overige havenbedrijven is ondergebracht bij het Gemeenschappelijk Administratiekantoor.

De 3 lekecontroleurs verrichten hun werkzaamheden in een wijde cirkel rondom Rotterdam, daar een groot gedeelte der werknemers in de haven bestaat uit pendelaars. Dit laatste geldt zowel voor werknemers van de bedrijven als voor die van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven. De voornaamste pendelgebieden zijn Noord-West Brabant, Tholen, Goeree-Overflakkee, Den Haag, Noordwijk, Katwijk, Leiden, de Betuwe en enkele andere. Het vervoer der pendelaars vindt plaats met busjes tot 9 personen en grote bussen tot 40 personen.

### 3. Een peilstudie

Om tot enig inzicht in het probleem der castorzaadallergie te komen, werd in de periode van 1 november 1969 tot en met 26 januari 1970 een peilstudie verricht. Met ingang van 1 november 1969 werd bij de Bedrijfsgeneeskundige Dienst voor de haven van Rotterdam een begin gemaakt met een aparte registratie van werknemers, die reacties vertoonden bij het werken in castorzaad. De bronnen voor deze registratie waren daarbij de volgende:

- 1e. het ongevallenspreekuur;
- 2e. het controlespreekuur (alleen werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven en enige andere bedrijven);
- 3e. brieven van huisartsen en specialisten;
- 4e. bedrijfsgeneeskundige onderzoeken (op verzoek van ondernemingen na een langdurig ziekteverzuim).

Op deze manier kwamen in de bovengenoemde periode 18 havenwerkers met reacties ter kennis. Het betrof hier zowel werknemers die direct na de blootstelling op de Dienst verschenen (1) als werknemers die, zoals uit hun dossiers bleek, een reeds langer bestaande overgevoeligheid hadden (2, 3 en 4). Er waren onder deze groep 14 werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven en 4 van andere bedrijven. Voor de gehele groep werd overgegaan tot een reconstructie van de verzuimen voor luchtwegaandoeningen in de genoemde periode. De gegevens daarvoor kwamen voor de havenwerkers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven uit bij de Bedrijfsgeneeskundige Dienst aanwezige ziekteverzuimregistratie en voor de overigen werd het verzuim nagevraagd bij het Gemeenschappelijk Administratiekantoor. De gegevens van dit onderzoek zijn vastgelegd in figuur 8.

De gemiddelde verzuimduur van 22 geëindigde verzuimen voor luchtwegaandoeningen bij 18 havenwerkers met eerder opgetreden en nieuw opgetreden reacties op castorzaad bedroeg in de periode 1 november 1969 tot en met 26 januari 1970 18,0 dagen. In dezelfde periode kwamen op ongeveer 2300 havenwerkers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven 571 verzuimen wegens luchtwegaandoeningen voor met een totaal van 6166 verzuimdagen. De gemiddelde verzuimduur daarbij bedroeg 10,8 dagen.

Het zijn echter niet alleen de kwantitatieve verschillen van het ziekteverzuim, die bij dit onderzoek naar voren kwamen, doch vooral ook de kwalitatieve verschijnselen die zich in deze groep openbaarden. Twee werknemers moesten in overleg met de behandelende specialisten bij de Gemeenschappelijke Medische Dienst worden gemeld voor plaatsing in werkzaamheden buiten de haven (nr. 6 en 12). Dit gebeurde omdat zij een chronische respiratoire aandoening hadden, met een daarop gesuperponeerde overgevoeligheid voor castorzaad. De symptomen daarbij bestonden uit astma-aanvallen. Één man is om dezelfde reden na

26 januari 1970 nog gemeld bij de Gemeenschappelijke Medische Dienst (nr. 17). Eén havenwerker nam zelf ontslag, daar hij buiten de haven een passende betrekking had gevonden (nr. 4). Van twee havenwerkers bleek, dat zij voor een astmatische aandoening in relatie tot castorzaad opgenomen zijn geweest in het astmacentrum *De Klokkenberg* te Breda (nr. 9 en 12).

Eén man onderging in de desbetreffende periode elders in den lande een allergie onderzoek waarbij een huidtest plaats vond met een extract van castorzaad. Dit onderzoek resulteerde in een anafylactische shock met later ontstaande lokale necrose op de rechter onderarm (nr. 8). Twee havenwerkers vertoonden in deze periode allergische astma-aanvallen als gevolg van blootstelling aan vismeel en tabak (nr. 6 en 7).

In vele stukgoedbedrijven heeft men met het probleem der reacties op castorzaad leren leven en werken. De ervaring leerde welke arbeidskrachten wel of niet overgevoelig zijn. Soms verlieten werknemers op grond van hun overgevoeligheid voor castorzaad de haven. In de zin van de Ongevallenwet 1921 werd de overgevoeligheid voor castorzaad nooit als een beroepsziekte aanvaard.



Sinds 1 juli 1967 de Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering in werking is getreden, geldt alleen nog maar de mate van arbeidsongeschiktheid zonder dat de oorzaak daarvan van direkt belang is. Hoe paradoxaal dit ook mag klinken, om deze reden is het onjuist bij overgevoeligheid voor bepaalde stoffen de *zelfsanering* door ontslagneming zonder meer voortgang te laten vinden.

De genoemde kwantitatieve en kwalitatieve verschijnselen bij deze kleine groep havenwerkers vormde de basis voor de opvatting, dat zich in relatie tot de castorzaadoverslag in de Rotterdamse haven mogelijk een groot probleem openbaarde. Om deze reden werd besloten tot een onderzoek van grotere omvang.

### Peilstudie

Verzuim voor luchtwegaandoeningen van 18 havenwerkers in de periode 1-11-69 tot 26-1-70 als gevolg van expositie aan castorzaad of bij een oude bekende overgevoeligheid daarvoor.

No	November 69	December 69	Januari 70	Firma	Bijzonderheden
1	↓ B.G.O.*			— *	brief van huisarts i.v.m. allergie
2	↓			A	
3	↓	B.G.O.		B *	
4	↓	Ontslag		A *	zelf ontslag genomen i.v.m. allergie
5	↓	B.G.O.		C	
6	↓	Vismeeel		— *	gemeld voor W.A.O.
7	↓	Tabak B.G.O.		D	
8	↓			— *	bij allergie onderzoek anafylactische shock
9	↓			— *	onderzoek in de "Klokkenberg" 1969
10	↓			— *	
11	↓			— *	
12	18/9 ↓			C *	gemeld voor W.A.O.; onderzoek in de "Klokkenberg" 1969
13	↓			D *	
14	↓			— *	
15	↓			E *	
16	↓			E *	
17	17/9 ↓		B.G.O.	D	na 26-1-70 gemeld voor W.A.O.
18	↓	B.G.O.		— *	

-  verzuim voor luchtwegaandoening  
 expositie aan castorzaad (op kantlijn: bekende overgevoeligheid)  
 \* werknemer van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven  
 \* B.G.O. = Bedrijfsgeneeskundig onderzoek op verzoek van de werkgever  
 W.A.O. = Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering

Figuur 8.

#### 4. De overslag van castorzaad te Rotterdam

Een belangrijk gegeven in het geheel der problematiek rond de schadelijke werking van castorzaad op de gezondheid vormt ontegenzeggelijk de hoeveelheid die jaarlijks in de haven van Rotterdam binnenkomt. De afdeling Statistiek van de Gemeentelijke Havendienst geeft op dat in 1967; 71 ton (71.000 kg) en in 1968; 4 ton (4.000 kg) in Nederland werd geïmporteerd. De genoemde hoeveelheden zijn waarschijnlijk afvalpartijen geweest, daar de enige nederlandse producent van wonderolie in 1963 de produktie heeft gestaakt. Over de doorvoer naar andere landen kon bovengenoemde statistiek geen uitkomst geven. Het blijkt namelijk dat castorzaad, voor doorvoer bestemd, in de statistiek is opgenomen onder de groep van oliehoudende zaden.

Een gelukkige omstandigheid bij het zoeken naar de totale hoeveelheid castorzaad die jaarlijks te Rotterdam binnenkomt, was dat bleek dat slechts één fabriek in het duitse achterland castorzaad verwerkt. De direktie van deze oliefabriek deelde desgevraagd mede dat zij gedurende de laatste 15 jaren 25.000 - 35.000 ton castorzaad per jaar importeert. Deze hoeveelheden worden in hun geheel via Rotterdam ingevoerd. De ontvangst aldaar loopt via een in Rotterdam gevestigde handelsfirma. Zowel afnemer als ontvanger verleenden bij het onderzoek naar aanvoer en overslag hun volledige medewerking.

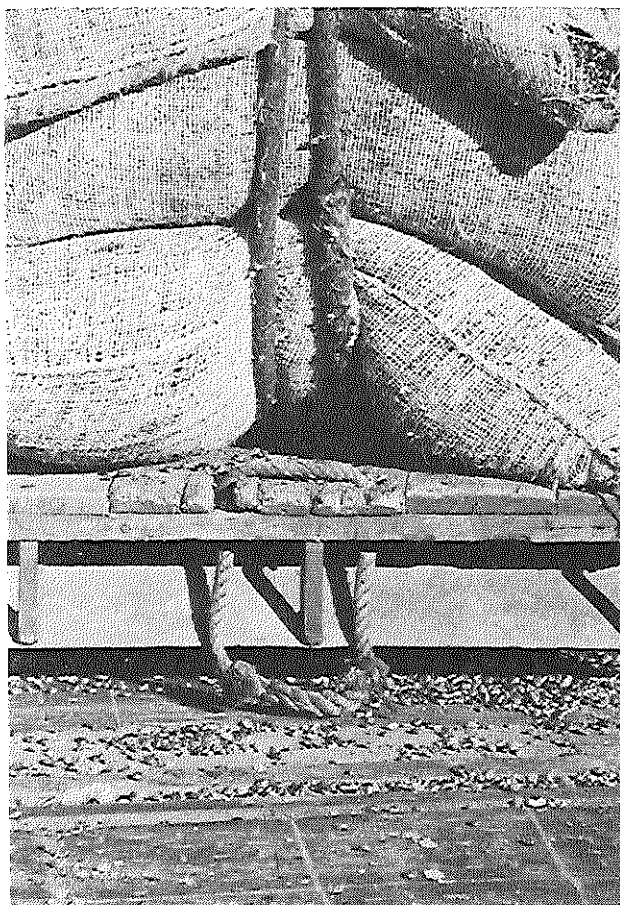
De ladingen zijn voornamelijk afkomstig uit Zuid-Amerika. Het castorzaad is verpakt in jutezakken met een gewicht van 50 kg. Bij het lossen worden hijsen samengesteld van ongeveer 16 tot 20 balen, die met een kraan vanuit het zeeschip worden overgebracht in lichters of binnenvaartschepen. De aldus noodzakelijke stuwadoorsarbeid wordt verricht bij een negental havenbedrijven. Het aantal schepen dat in 1970 met een lading castorzaad de haven van Rotterdam aandeed bedroeg 101.

Dit is ongeveer 0,3% van het totale aantal schepen (circa 31.000) dat in dit jaar Rotterdam binnenkwam. De ladingen varieerden van 50 tot 1500 ton met een gemiddelde van 300 ton.

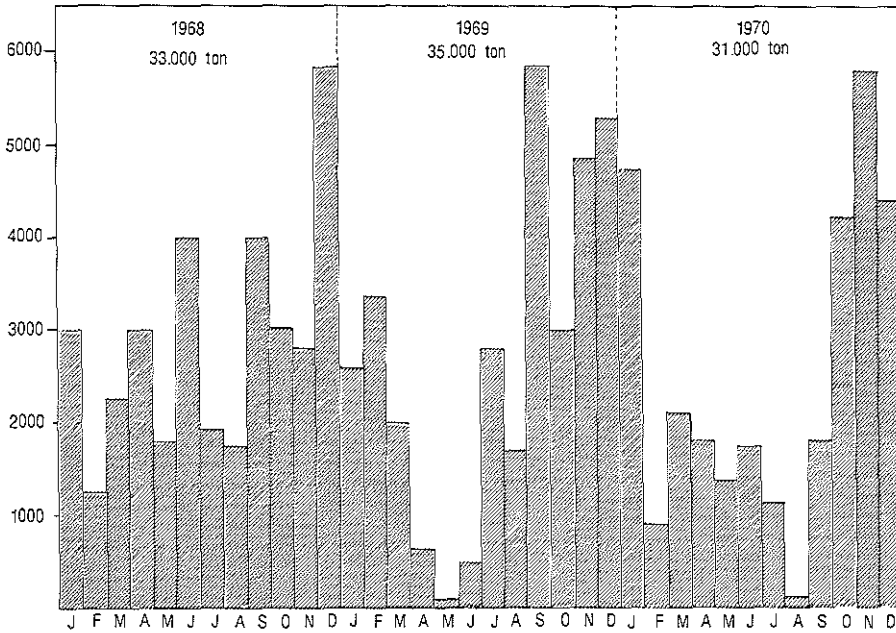
In 1968 bedroeg de overslag in de Rotterdamse haven 33.000 ton, terwijl in 1969 en 1970 respectievelijk 35.000 ton en 31.000 werd aangevoerd (zie figuur 9).



Overslag  
van  
Castorzaad  
te Rotterdam



## Castorzaad in tonnen



*De aanvoer van castorzaad in de haven van Rotterdam in 1968—1970*

Figuur 9.

Per gewerkte 8 uur kan ongeveer 200 ton worden gelost. Hierbij staat dan een ploeg van 4 of 6 man binnenboord in het zeeschip en een ploeg van 4 man in de lichter. Beide ploegen komen in direkt contact met het zaad, daar zij de balen moeten verslepen en tot hijsen samenstellen of uit elkaar moeten halen. Verder zijn bij de werkzaamheden winchlieden, een controleur, de bootsman en soms een weger betrokken. Globaal gezien komen per 200 ton gelost castorzaad ongeveer 15 man in nauw contact met het zaad of zijn stof (120 manuren arbeid.)

Voor het lossen van de ongeveer 31.000 ton in 1970 waren dus circa 19.000 manuren nodig.

## 5. De opsporing der onderzochten

Bij de opsporing der onderzochten werd in eerste instantie dezelfde procedure gevolgd als bij de peilstudie, dus verzameling via bedrijfs-geneeskundige onderzoeken, en het ongevallen- en controlespreekuur. Vervolgens werden de negen havenbedrijven, die betrokken zijn bij de overslag van castorzaad, aangeschreven met het verzoek opgave te doen van werknemers die reacties vertoonden of vertoond hadden en eventueel daardoor vrijgesteld waren van het werken in castorzaad.

Het personeel van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven werd op grond van de bij de Bedrijfs-geneeskundige Dienst aanwezige medische bescheiden in samenwerking met de personeelsdienst nauwkeurig nagezocht. Via de drie lekecontroleurs werd bij het onderzoek naar additionele verschijnselen bij familieleden nog een aantal personen opgespoord. In de periode mei - september 1970 vulden de controleurs een formulier in van door hen gecontroleerde ziekgemelde werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven, waarbij onder andere de volgende vragen werden gesteld:

Heeft u wel eens in castorzaad gewerkt, ja of neen?

Zo ja, heeft u daarbij wel eens reacties gehad? (zie bijlage I).

Het totale aantal werknemers in allerlei functies dat bij de negen havenbedrijven aan de schadelijke werking van het castorzaad kan worden blootgesteld bedraagt ongeveer 4600 man. Bij de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven is dit aantal omstreeks 2300 man. Getracht werd zo veel mogelijk van de opgespoorde personen aan een anamnestic en medisch onderzoek te onderwerpen. Het totaal aantal bekend geworden personen was 215; zij zijn weergegeven in tabel 10 naar de verdeling over de diverse ondernemingen waarbij zij in dienst waren. Naast de genoemde bedrijven zijn tevens nog twee dienstverlenende instellingen in het onderzoek opgenomen. (J. en K.).

Hierbij dient aangetekend te worden, dat het aantal van 215 zeker niet alle doch slechts de bekend geworden gevallen in de haven betreft.

Bij firma D weigerden 21 havenwerkers aan het onderzoek deel te nemen, terwijl van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven — in verband met een havenstaking — 20 man niet konden worden onderzocht. De laatsten waren allen opgespoord via de lekecontroleurs. Vóór het onderzoek overleed één havenwerker en 32 havenwerkers konden wegens ziekte of het verlaten van de haven niet worden onderzocht.

*De verdeling van het aantal bekende en onderzochte havenwerkers met reakties op castorzaad over de diverse Rotterdamse haven bedrijven.*

Firma	Aantal werknemers	Aantal personen met reakties	% van totaal	Aantal onderzochten
A	1036	8	0,8	6
B	963	9	0,9	5
C	872	14	1,7	5
D	395	36	9,2	6
E	324	13	4,1	7
F	293	3	1,1	2
G	260	1	0,5	1
H	219	4	1,8	3
I	154	1	0,7	1
J	48	1	2,2	1
K	27	2	7,5	2
S.H.B.	2319	123	5,5	102
Totaal	6910	215	3,1	141

Tabel 10.

Van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven verlieten in 1970 vóór het onderzoek 10 havenwerkers de Rotterdamse haven. Er konden van hen nog 3 man geheel en 6 wat betreft het anamnestic gedeelte in het onderzoek worden opgenomen. Dit laatste was ook nog mogelijk voor één langdurig zieke.

Het aantal personen, dat volledig aan het onderzoek kon worden onderworpen, bedroeg daardoor 134 man, terwijl van 7 man de anamnese werd opgenomen. De herkomst uit het gehele werknemersbestand in de haven en de verdeling naar functie van de 141 onderzochten is weergegeven in tabel 11.

*De herkomst van de 141 onderzochte havenwerkers uit het totale werknemersbestand in de haven van Rotterdam.*

Aantal werknemers in de haven:		
Diverse Haven bedrijven 13.200 man	15.500 man	Stichting Samen- werkende Haven- bedrijven 2.300 man
In aanraking met castorzaad komen:		
4.600 man	6.900 man	2.300 man
Bekend geworden gevallen met reacties op castorzaad:		
92 man	215 man	123 man
Onderzochten:		
39 man	141 man	102 man

Tabel 11b.

*De verdeling naar functie van de 141 onderzochten met reacties op castorzaad.*

Functie	Aantal
Havenwerker	119
Baas of ander toezichthoudende funktionaris	11
Controleur	3
Vork-truckchauffeur	1
Wéger	1
Monsternemer	1
Kabelgast	1
Andere functie	4
Totaal	141

Tabel 11a.

## 6. Uitvoering van het onderzoek

Een specifiek allergologisch onderzoek door middel van de huidtest behoort niet tot de mogelijkheden van een bedrijfsgeneeskundig onderzoek. De talrijke waarschuwingen in de literatuur tegen het gebruik van het castorallergeen voor huidtests vormen daarbij nog een extra contra-indicatie. Uit de drie gevallen, welke ons bekend werden, waarbij huidtests met het castorallergeen in het kader van een specialistisch onderzoek werden verricht, is dezelfde conclusie te trekken. Van deze drie gevallen eindigden er twee in een anafylactische shock en één in een status asthmaticus. Tegenover het wegvallen van deze specifieke onderzoek-methode staat echter dat de anamnese op zichzelf reeds voldoende informatie kan verstrekken over het al dan niet reageren op castorzaad.

Ook een andere specifiek allergologische onderzoeksmethode als de Prausnitz-Küstner-test behoort niet tot de mogelijkheden van de bedrijfsarts. Deze methode is door zijn kans op hepatitis infectiosa voor de proefpersoon niet geheel gevaarloos en de interpretatie ervan heeft alleen betekenis in de handen van een gekwalificeerd onderzoeker. Het onderzoek van serum van allergische patiënten op zijn gehalte aan allergeen-specifieke IgE-antilichamen (reaginen) behoorde op moment van het onderzoek in Nederland nog niet tot de mogelijkheden.

De onderzoeksmethode van Layton voor het aantonen van atopische reagines in serum van patiënten door middel van de Allergic-Serum-Transfer-test bij apen is in Nederland eveneens nog in het experimentele stadium. Het onderzoek wordt verricht door het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven. Door de medewerking van dit instituut was het mogelijk van 12 havenwerkers het serum op bovengenoemde wijze te onderzoeken.

Het bedrijfsgeneeskundig onderzoek werd als volgt uitgevoerd. In de periode juli 1970 tot begin september 1970 werden elke morgen 5 tot 7 der betrokken havenwerkers vóór de aanvang der werkzaamheden tussen 8.00 en 10.00 uur door de onderzoeker aan een anamnestic en algemeen lichamenlijk onderzoek onderworpen. Als uitgangspunt voor het anamnestic onderzoek naar aandoeningen van de luchtwegen werd de laatstelijk in 1967 gemodificeerde vragenlijst voor chronische bronchitis en longemfyseem van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (E.G.K.S.) gebruikt (zie bijlage II). Alleen in de sectie roken werd een kleine modificatie aangebracht. De lijst werd aangevuld met een vragenlijst voor allergische aandoeningen in het algemeen en voor reacties op stoffen in de haven in het bijzonder.

Hierdoor trad weliswaar voor enkele vragen een doublure op, maar dit is eerder van voordeel dan van nadeel.

Bovendien werd een aantal vragen opgenomen dat specifiek gericht was op reacties na contact met castorzaad.

De redactie van deze vragen was er op gericht hiermee de in de literatuur beschreven twee reaktievormen (immediate en delayed) van elkaar te kunnen onderscheiden. Dit geschiedde omdat uit de peilstudie bleek dat twee der daarbij opgespoorde gevallen aanleiding gaven tot het aannemen van een delayed reaction.

Late reacties zijn in de literatuur slechts beschreven in relatie tot contact met *castormeel*, doch nimmer in verband met *castorzaad*. De vragen naar de reacties op castorzaad werden aan het eind van het anamnestisch onderzoek gesteld om de betrokkenen te laten wennen aan de alternatieve vraagstellingen en de daarbij passende antwoorden. Naast algemeen lichamelijk onderzoek werden tevens spirometrische bepalingen gedaan en werd het aantal eosinofiele cellen per mm<sup>3</sup> bloed geteld en de urine onderzocht.

Tenslotte werd een kleinformat röntgenfoto (10 × 10 cm) van de thorax gemaakt. Het voor het onderzoek samengestelde formulier is als bijlage II achterin bijgesloten.

## 7. Samenvatting

In dit hoofdstuk is de arbeid der onderzochten en de hen te beurt vallende bedrijfsgeneeskundige zorg beschreven. Vanwege de ernst van de verschijnselen bij een aantal havenwerkers met reacties op castorzaad bleek het wenselijk te zijn een uitgebreider onderzoek te verrichten.

Per jaar wordt te Rotterdam 25.000 tot 35.000 ton castorzaad overgeslagen. In 1970 kwamen 101 schepen met ladingen variërend van 50 tot 1500 ton de Rotterdamse haven binnen. Een negental havenbedrijven is bij de overslag van het castorzaad betrokken. In totaal komen ongeveer 6900 man in nauw contact hiermede. Deze zijn te verdelen in 4600 man in vaste dienst bij de diverse bedrijven en 2300 man met een dienstverband bij de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven. De laatsten kunnen overal ingezet worden.

Door de gevolgde methode van opsporing werden 215 havenwerkers met reacties op castorzaad bekend.

Hiervan konden er 141 aan een onderzoek worden onderworpen. De vorm van dit bedrijfsgeneeskundig onderzoek is beschreven.

## V. Resultaten van het onderzoek

### 1. De verdeling der onderzochten in atopisch en non-atopisch reagerenden op basis van het tijdstip van hun reactie bij contact met castorzaad

Bij het anamnestic onderzoek bleek dat de reacties, die havenwerkers te Rotterdam bij contact met castorzaad vertonen, in twee vormen zijn te onderscheiden.

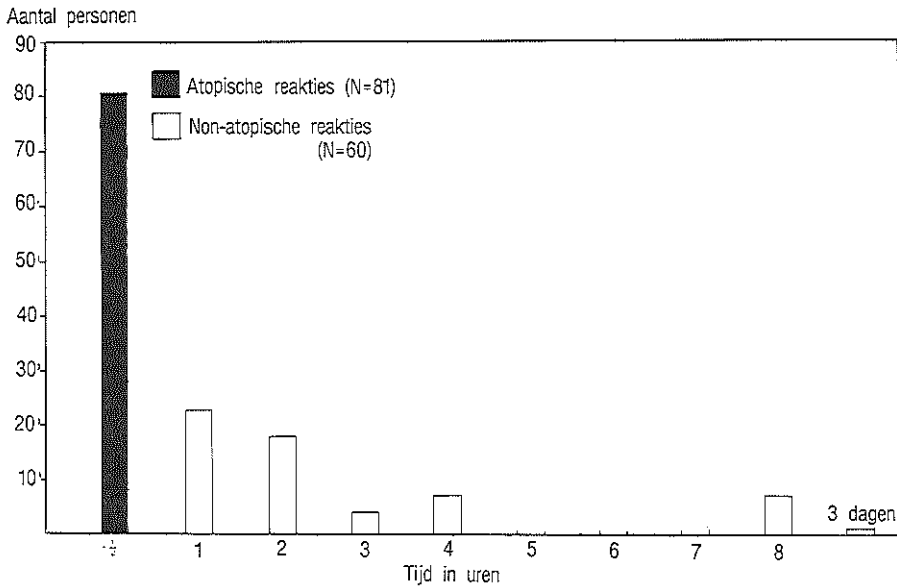
- 1e. Reacties die direkt of binnen een half uur optreden werden geregistreerd als een *immediate* of *atopische* reactie. De tijdsduur van een half uur is aangehouden naar analogie van de bevindingen bij huidtests met atopische allergenen, die als positief worden beoordeeld indien binnen 20 minuten een reactie optreedt op de plaats waar het allergeen in de huid is gebracht.
- 2e. Reacties die na een half uur of langer en veelal tijdens werkzaamheden in castorzaad optreden. Deze zijn geregistreerd als een *delayed* of *non-atopische* reactie. In het vervolg zal slechts gesproken worden over atopische en non-atopische reacties, daar de term *delayed reaction*, zoals eerder vermeld, associaties oproept met de term *delayed type* allergie, die op een geheel ander principe berust en waarbij huidtests eerst na 24 tot 48 uur lokale reacties plegen te geven.

De verdeling van de beide reaktievormen op castorzaad, gerangschikt naar het tijdstip van optreden van de verschijnselen, is weergegeven in figuur 10.

Indien de havenwerker, die eerst na drie dagen werken in castorzaad verschijnselen kreeg, buiten beschouwing wordt gelaten, blijkt dat de non-atopische reacties gemiddeld 2,6 uur na aanvang van de werkzaamheden optraden.

Door de welwillende medewerking van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid was het mogelijk sera van 12 havenwerkers op de aanwezigheid van atopische reagenten te onderzoeken bij *Cynomolgus* apen. Dit „blinde” onderzoek werd verricht in september 1970. Op de eerste dag werd 0,1 ml serum intracutaan bij drie apen geïnjecteerd, waarna op de derde dag 0,1 ml van een tienvoudige verdunning van een castorzaadextract (1 : 10<sup>-3</sup>) bereid door Bencard op dezelfde plaats werd aangebracht. Direkt daarop werd 3 ml van een Evans blue-oplossing (½ gram per 100 ml.) intraveneus aan het proefdier toegediend.





*Tijdstip van het optreden van de reactie na blootstelling aan castorzaad bij 141 havenwerkers te Rotterdam.*

Figuur 10.

Het castorzaadextract was vòòr het gebruik gedurende een half uur op 100° Celsius verhit om het eventueel nog aanwezige toxische ricine te vernietigen (zie hoofdstuk III.3.c.). De proeven werden in duplo uitgevoerd.

De uitslag van deze onderzoeksmethode met een vergelijking van het bedrijfsgeneeskundig onderzoek op tijdsbasis is weergegeven in tabel 12.

Bij de beoordeling van de reacties werd uitgegaan van de sterkste reactie. Deze werd gevonden bij een havenwerker (nr. 19) die in januari 1970 zijn laatste atopische reactie op castorzaad had. (++) Alle andere verkregen uitslagen werden beoordeeld in relatie tot de bevindingen bij deze man, waarbij (+) = zwak positief en ± = zeer zwak positief.

In één geval (nr. 38) bleek geen concordantie te bestaan tussen het anamnestic onderzoek en het onderzoek naar reageren. Deze werden aangetoond bij een anamnestic non-atopisch reagerende havenwerker.

De vergelijking van de gegevens van 12 havenwerkers met reacties op castorzaad ingedeeld naar reaktievorm bij het bedrijfsgeneeskundig onderzoek, met die van het serumonderzoek op atopische reagenten bij *Cynomolgus apen*. (Prausnitz-Küstner)

Onderzoek nummer	Leef-tijd	Tijdstip van reactie na contact met castorzaad	Beslissing tot reaktievorm bij het onderzoek *)	Reagine-test op apen (Prausnitz-Küstner) **)	Dienstverband in de haven	Bijzonderheden
18	43 jr.	immediate	atopisch	+ 1)	11 jr.	allergie na 8 jr.
19	32 jr.	immediate	atopisch	++ 2)	11 jr.	allergie na 2½ jr.
23	40 jr.	na ± 2 uur	non-atopisch	—	16 jr.	2e test dubieus
27	64 jr.	geen reactie	controlepersoon	—	12 jr.	—
29	38 jr.	immediate	atopisch	(+)	14 jr.	allergie na 7 jr.
32	37 jr.	na ± 3 uur	non-atopisch	—	3 jr.	—
33	57 jr.	na ± 2 uur	non-atopisch	—	15 jr.	2e test dubieus
38	44 jr.	na ± 1½ uur	non-atopisch	+	18 jr.	wel reagenten bij „non-atopische” reactie
39	34 jr.	immediate	atopisch	±	10 jr.	allergie na 1 jaar
40	47 jr.	na ± 4 uur	non-atopisch	—	11 jr.	—
42	48 jr.	na ± 8 uur	non-atopisch	—	25 jr.	—
43	24 jr.	immediate	atopisch	+ (+) 3)	4 jr.	allergie direct na aanvang dienstverband

\*) indeling volgens de bij het onderzoek aangehouden tijdslijmiet:  
 reactie binnen ½ uur (immediate) = atopisch  
 reactie na ½ uur = non-atopisch

\*\*) indeling naar de sterkste reactie = ++ (Nr. 19); alle andere positieve reacties zijn ten opzichte ervan geklassificeerd, waarbij (+) = zwak positief en ± = zeer zwak positief.

1,2,3.) personen die in eerste kwartaal 1970 hun laatste reactie hadden.

Tabel 12.

Bij vijf andere havenwerkers met non-atopische reacties en bij een controlepersoon konden geen reagenten worden aangetoond. Bij alle vijf havenwerkers met anamnestic atopische reacties waren reagenten aanwezig. De sera van de drie havenwerkers, die in begin 1970 een atopische reactie hadden, reageerden sterker dan die van de overigen.

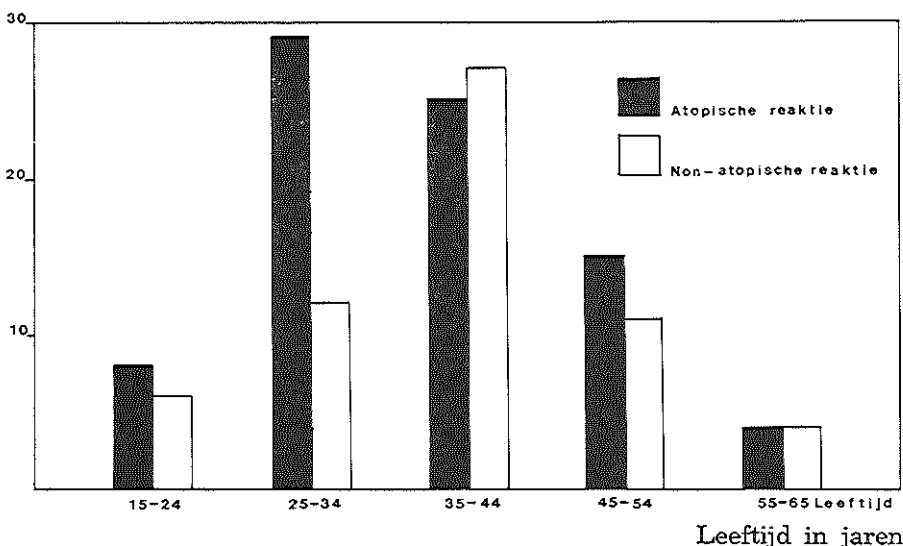
Op een vierde aap werden de sera nog een keer getest na een half uur verhit te zijn op 45° Celsius. Slechts het serum van èèn man (Nr. 43) gaf daarop nog een lichte reactie. Dit wijst erop dat bij het bovengenoemde onderzoek inderdaad reagenten zijn aangetoond.

De verdeling naar het tijdstip van de reactie en de bij deze steekproef gevonden correlatie tussen de anamnestiche reaktievorm en de aanwezigheid van reagenten geven steun aan het bestaan van twee reaktievormen op castorzaad.

Op deze gronden worden dan ook de begrippen atopische en non-atopische reacties bij het verdere onderzoek gehandhaafd.

Figuur 11 laat de leeftijdsopbouw van de 141 onderzochten zien, verdeeld naar de aard van hun reacties op castorzaad. Het betreft hier 81 havenwerkers met een atopische en 60 met een non-atopische reactie.

Aantal  
personen



Leeftijdsopbouw van 141 havenwerkers te Rotterdam met atopische ( $n = 81$ ) en non-atopische reacties ( $n = 60$ ) op castorzaad.

Figuur 11.

### *Samenvatting*

De reacties op castorzaad bij 141 havenwerkers zijn te verdelen in atopische (n = 81) en non-atopische (n = 60).

1. Atopische reacties treden binnen een  $\frac{1}{2}$  uur op. Bij personen met atopische reacties kunnen reageren worden aangetoond met behulp van de Prausnitz-Küstner reactie bij apen.
2. Non-atopische reacties treden na een  $\frac{1}{2}$  uur op. De gemiddelde tijd van optreden is 2,6 uur na aanvang van de werkzaamheden in castorzaad.

Bij personen met non-atopische reacties kunnen in het algemeen met behulp van de Prausnitz-Küstner-reactie bij apen geen reageren worden aangetoond.

## 2. Het voorkomen van atopische en non-atopische reacties op castorzaad

### a. Bij havenwerkers

Een belangrijk bedrijfsgeneeskundig gegeven is in welke mate bij havenwerkers reacties voorkomen indien zij met castorzaad in contact komen.

Voor alle bedrijven tezamen is uit de opgekregen aantallen een gemiddeld voorkomen van 3% te berekenen. (zie tabel 10 blz. 68.).

Dit getal betreft zowel atopische als non-atopische reacties zoals uit het onderzoek duidelijk is geworden. Er dient echter rekening gehouden te worden met de omstandigheid dat de selectie van de reagerenden door leken, namelijk de personeelsadministratie heeft plaats gevonden.

Van nieuw ziekgemelde werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven werden via de lekecontroleurs 197 formulieren — zie bijlage I — ingevuld terug ontvangen. Als antwoord op de daarin gestelde vragen gaven 9 man (5%) aan nooit in castorzaad te hebben gewerkt. Van hen waren 8 man slechts  $\frac{1}{2}$  tot  $1\frac{1}{2}$  jaar in de haven werkzaam, terwijl 1 man reeds 23 jaar te werk was gesteld bij een firma die geen castorzaad behandelt. Van de overigen deelden 142 man (72%) mede dat zij wel in castorzaad hadden gewerkt, doch daarbij geen verschijnselen gekregen hadden, terwijl 46 man (23%) vermeldden reacties te hebben gehad.

Aan te nemen is dat door de wijze van opsporing, die bij de werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven mogelijk was, nagenoeg alle atopisch reagerenden zijn opgespoord en onderzocht. Uit de 59 atopisch reagerenden in de groep der onderzochten van deze stichting is te berekenen dat 2,5% van deze populatie ( $n = 2319$ ) voor het castorallergeen is te sensibiliseren. Deze bevindingen zijn conform aan die van arbeidspopulaties in castorzaadverwerkende oliefabrieken (2,5 tot 3%) (zie hoofdstuk III.e.).

## b. Bij huisgenoten

Tijdens het huisbezoek van de lekecontroleurs werd behalve naar reacties bij de havenwerker zelf, ook gevraagd naar eventuele reacties bij huisgenoten. Dit laatste werd tevens gevraagd aan de deelnemers van het bedrijfsgeneeskundige onderzoek. De gegevens zijn neergelegd in tabel 13.

*Het voorkomen van reacties bij huisgenoten van 314 havenwerkers als gevolg van in de werkkleding mee naar huis gebracht castorzaadstof.*

	Huisbezoek lekecontroleurs (n = 173) *)	Bedrijfs- geneeskundig onderzoek (n = 141)
Moeder	1	0
Vrouw	6	6
Kind	3	1
Buurman	0	1
Totaal	10 (5,8%)	8 (5,7%)

\*) 173 = 197 verminderd met 24 personen die ook bedrijfsgeneeskundig zijn onderzocht en in deze kolom zijn vermeld.

Tabel 13.

De op castorzaad reagerende buurman kreeg zijn verschijnselen door de kleding van één der onderzochten en had op een vroeger tijdstip als werknemer de Rotterdamse haven verlaten in verband met zijn reacties op castorzaad. Gemiddeld komt dus bij ongeveer 5% (18 personen) van de 314 ondervraagde havenwerkers een huisgenoot met een reactie op in de werkkleding meegebracht castorzaadstof voor. Bij één vrouw bleven de verschijnselen onbekend, terwijl er één dikke voeten opgaf en een ander uitsluitend migraine. Van de 18 vermeldden 15 oogklachten, jeuk en astma.

Deze verschijnselen zijn typisch voor het castorallergeen. De gegevens ervan zijn weergegeven in tabel 14.

*Aard der klachten bij 15 huisgenoten van 314 havenwerkers zodra deze laatsten bij hun werk in aanraking komen met castorzaad. \*)*

Oogklachten	2
Huidreacties (jeuk)	3
Rhinitis vasomotorica	3
Astma	7

Tabel 14. \*) niet onderscheiden in atopische en non-atopische reacties.

### *Samenvatting*

Van 197 havenwerkers bij wie naar reacties op castorzaad gevraagd werd gaven 23% (46 personen) aan wel eens reacties gehad te hebben.

Uit het aantal atopisch reagerende havenwerkers (59 man) van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven (2300 man) is te berekenen dat tenminste 2,5% van een populatie voor het castorallergeen gesensibiliseerd kan worden.

Ongeveer 5% (18 man) van de 314 ernaar gevraagde havenwerkers blijkt een huisgenoot te hebben die reageert op in de werkkleding meegebracht castorzaadstof.

### 3. Het tijdstip van de atopische sensibilisatie door het castor-allergeen

De mate van en de kans op contact met castorzaad van een werknemer in de Rotterdamse haven is moeilijk te kwantificeren. In principe zullen alle havenwerkers uit de bedrijven, die zich bezig houden met de overslag van castorzaad, op een zeker moment met dit produkt in contact komen. Dit zelfde geldt in zekere zin ook voor de werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven, daar deze door de gehele haven te werk gesteld kunnen worden.

Bij het huisonderzoek bleek dat slechts een klein percentage (5%) van deze laatste groep nog niet in aanraking is geweest met castorzaad, waarbij de voornaamste reden een slechts kortdurend dienstverband van  $\frac{1}{2}$  tot  $1\frac{1}{2}$  jaar was. Kennelijk waren zij in deze periode nog niet te werk gesteld bij een castorzaad verwerkend havenbedrijf. In tabel 15 is de relatie weergegeven tussen het tijdstip van indiensttreding in de Rotterdamse haven en het tijdstip van de eerste atopische reactie op castorzaad bij 81 havenwerkers.

*De verdeling van 81 op castorzaad atopisch reagerende havenwerkers naar het aantal jaren tussen het tijdstip van indiensttreding en de eerste atopische reactie.*

	Dienstverband in jaren op het moment van de eerste reactie op castorzaad														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Aantal personen: 81	11	8	7	12	11	8	8	8	3	2	1	—	1	—	1
In %	14	10	9	15	14	10	10	10	4	3	1	—	1	—	1

Tabel 15.

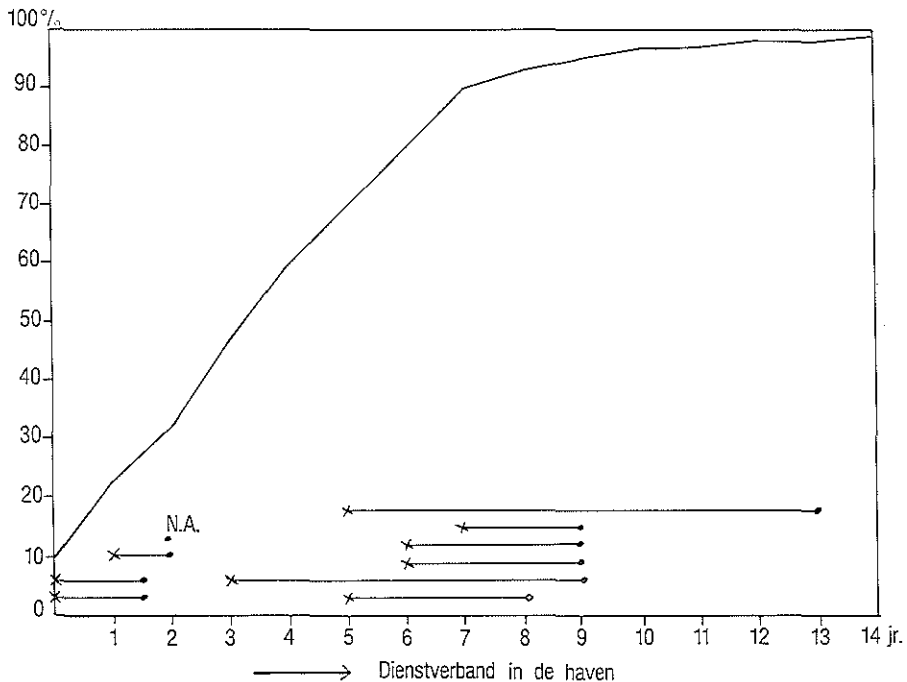
Opvallend bij het verzamelen van dit gegeven was, dat vele van de onderzochten precies het tijdstip van de eerste atopische reactie konden aangeven en verklaarden dat zij soms vele jaren zonder enig bezwaar — dus ook zonder non-atopische reactie — in castorzaad hadden gewerkt.

De gemiddelde periode waarna atopische reacties optreden bedraagt 4,1 jaar. Dit cijfer is in overeenstemming met de bevindingen van Lupu e.t.q. (1962), die getallen van 1 - 5 jaar na het eerste contact aangeven bij verbouwers van de *Ricinus communis* in Roemenië.



Voorhorst (1966) vermeldt dat hij bij immigranten in Amerika gemiddeld 4,9 seizoenen na aankomst aldaar de hooikoorts, veroorzaakt door ragweed, zich bij daarvoor gevoeligen gaat openbaren. Deze auteur meent dat de sensibilisatie voor een atopisch allergeen gemiddeld 4 jaar in beslag neemt.

In figuur 12 zijn de gegevens nog eens cumulatief gerangschikt in relatie tot het dienstverband in de Rotterdamse haven.



x—• tijdstippen van de eerste atopische reactie op castorzaad (x) en het dienstverband (•) bij het verlaten van de Rotterdamse haven in 1970 van 10 havenwerkers met als reden het hebben van reacties op castorzaad.

N.A. = non-atopische reactie op castorzaad.

*Cumulatief percentage van atopisering voor het castorzaad-allergeen bij 81 havenwerkers te Rotterdam in relatie tot hun dienstverband in de haven.*

Figuur 12.

Uit deze gegevens is op te maken dat na ruim 3 jaar 50% der sensibilisaties heeft plaatsgevonden. Na 5 tot 6 jaar is 75% der personen gesensibiliseerd en na 7 jaar 90%. In de figuur zijn tevens het tijdstip van sensibilisatie en de duur van het dienstverband aangebracht van 10 havenwerkers, die vanwege hun reacties op castorzaad, in 1970 de haven verlieten. Hieruit is met enige voorzichtigheid te concluderen dat havenwerkers, die om bovengenoemde reden de haven verlaten, dit na 1 tot 2 jaar doen als zij vroeg gesensibiliseerd zijn en dus nog geen sterke binding met de haven hebben, doch bij een late sensibilisering nog vele jaren hun dienstverband voortzetten en wel tot 8 à 9 jaar na aanvang ervan.

Mogelijk speelt hierbij de binding met het werk mede een rol. Op de lijdensweg die enkele van deze laat gesensibiliseerden daarbij afleggen, zal op een later tijdstip nog worden teruggekomen.

Bij de non-atopisch op castorzaad reagerenden kwam uit de anamnese geen sensibilisatieperiode naar voren.

#### *Samenvatting*

De helft van de 81 atopisch op het castorallergeen reagerende havenwerkers blijkt na ongeveer 3 tot 4 jaar gesensibiliseerd te zijn. Als groep waren zij na 14 jaar in zijn geheel gesensibiliseerd.

#### 4. Het anamnestic en medisch onderzoek van de luchtwegen

De gegevens van het respiratoir anamnestic onderzoek volgens de vragenlijst van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal en de resultaten van het medisch onderzoek van de borstorganen van de beide ontstane groepen met hun atopische en non-atopische reaktievormen op castorzaad, zijn vermeld in tabel 16.

Tussen de beide groepen bestaat een verschil in klachten en objectieve afwijkingen van de ademhalingsorganen. Opgeven van sputum, klachten over dyspnoe, invloed van het weer op de ademhaling en ziekten van de luchtwegen komen bij de groep met een atopische reaktievorm op castorzaad (buiten blootstelling hieraan) duidelijk meer voor dan bij die met een non-atopische reaktievorm. Het cijfer voor astma is daarbij sterk significant.

Ook de auscultatoir gevonden afwijkingen in de vorm van rhonchi en een verlengd expirium komen duidelijk meer voor bij de atopisch reagerenden.

Bij één der atopisch reagerende havenwerkers was een lobectomie verricht voor een empyeem. Na de operatie, welke 4 jaar na indiensttreding in de haven werd verricht, ontstonden bij het eerstvolgende contact met castorzaad heftige astmatische verschijnselen. Afwijkende bevindingen op het röntgenbeeld van de borstorganen kwamen in de ene groep niet meer voor dan in de andere.

De gevonden afwijkingen op het röntgenbeeld betroffen in hoofdzaak een versterkte longtekening, forse hili en de bevindingen bij een emfyseem patiënt en de man met de lobectomie.

Voor de leeftijdsgroep van 40 - 60 jarigen zijn de gegevens slechts voor enkele gemeenschappelijke vragen vergelijkbaar met de uitkomsten van een bevolkingsonderzoek dat door Van der Lende e.t.q. (1967) in drie nederlandse gemeenten werd verricht en een onderzoek van Timmer (1969) bij een groep mannelijke werknemers van de Haagse stadsreinigingsdienst (tabel 17).

*De resultaten van het anamnestic en medisch onderzoek van de luchtwegen van 141 werknemers in de Rotterdamse haven met atopische en non-atopische reacties op castorzaad.*

Vragenlijst van de E.G.K.S. (1967)	Atopische reactie n = 81		Non-atopische reactie n = 60		X <sup>2</sup> toets
Hoesten *)	27	33%	12	20%	n.s.
Expectoratie *)	34	42%	11	18%	0.005 < p < 0.01
Dyspnoe **)	23	28%	5	8%	0.005 < p < 0.01
Piepen op de borst ***)	10	12%	2	3%	n.s.
Astma-aanvallen	33	41%	4	7%	p < 0.0005
Invloed van het weer op de ademhaling	25	31%	8	13%	0.025 < p < 0.05
Verstopte of lopende neus	20	25%	7	12%	n.s.
Ziekten van de luchtwegen	38	47%	17	28%	0.025 < p < 0.05
Roken:	n = 81		n = 60		
Niet rokers	7	9%	10	17%	n.s.
Rokers van minder dan 20 sigaretten	67	83%	41	68%	n.s.
Rokers van meer dan 20 sigaretten	5	6%	6	10%	n.s.
Pijp- en sigarenrokers	2	2%	3	5%	n.s.
Medisch onderzoek:	n = 77		n = 57		
Auscultatoire afwijkingen	25	33%	9	16%	0.025 < p < 0.05
Odelca thoraxfoto met afwijkingen	12	16%	9	16%	n.s.

\*) langer dan drie maanden per jaar

\*\*) graad I tot en met IV

\*\*\*) vrijwel alle dagen of nachten

Tabel 16.

*Enkele anamnestiche respiratoire gegevens van 40 - 60 jarigen uit een bevolkings- en een bedrijfsonderzoek vergeleken met die van 58 havenwerkers met atopische en non-atopische reacties op castorzaad.*

	Van der Lende e.t.q. (1967)			Eigen onderzoek (1970)		Timmer (1969)
	Meppel	Vlagtwedde	Vlaardingen	Rotterdam		Den Haag
	40-60 jr. n = 1775	40-59 jr. n = 469	40-59 jr. n = 572	Atopische reactie 40-60 jr. n = 30	Non- atopische reactie 40-60 jr. n = 28	40-59 jr. n = 146
Hoesten	22%	24%	28%	47%	25%	28%
Expectoratie	15%	14%	24%	53%	18%	20%
Dyspnoe *)	5%	7%	6%	23%	4%	1%
Piepen op de borst **)	8%	9%	7%	17%	4%	—
Astma-aanvallen	4%	4%	2%	33%	11% ***)	—

\*) graad I tot en met IV.

\*\*) in ons onderzoek werd niet 3 maanden per jaar, doch bijna alle dagen of nachten aangehouden.

\*\*\*) verschil is significant ten opzichte van Vlaardingen  
(0,001 < p < 0,005) (X<sup>2</sup> toets).

Tabel 17.

Ondanks het feit dat een bedrijfsbevolking als een geselecteerde groep is te beschouwen en bij ons onderzoek nog een selectie in de vorm van de reacties op castorzaad tot stand is gebracht, blijkt dat voor de leeftijdsgroep van 40 - 60 jarigen de verschijnselen bij de havenwerkers met non-atopische reacties met een duidelijke uitzondering voor astma-aanvallen, goed overeenkomen met die van andere genoemde onderzoeken.

Indien in navolging van Van der Lende e.t.q. (1967) de chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) gedefinieerd worden als aandoeningen, die gekenmerkt zijn door minstens drie maanden per jaar hoesten en/of opgeven van sputum (expectoratie) en/of kortademigheid in aanvallen of bij inspanning en/of piepen op de borst — het laatste aspect geldt in ons onderzoek voor bijna alle dagen of nach-

ten — dan behoren van de 81 atopisch reagerenden op castorzaad 55 (68%) en van de non-atopisch reagerenden 19 (32%) tot deze categorieën. Bij de atopisch reagerenden waren in 22 gevallen (27%) de respiratoire afwijkingen pre-existent aan de allergie voor castorzaad.

Van der Wal (1964) vond bij een controle groep ( $n=100$ ) in een onderzoek met gelijkvormige criteria als; aanvalsgewijze optredende of voortdurend aanwezige kortademigheid van wisselend karakter en gedurende minstens twee achtereenvolgende jaren op de meeste dagen van tenminste drie maanden per jaar hoesten/en of opgeven van sputum, dat deze bij 28% der personen voorkwamen.

In het kort kan gezegd worden, dat wat betreft de respiratoire afwijkingen de groep der havenwerkers met een atopische reactie op castorzaad zeer sterk belast is, terwijl dit voor die met een non-atopische reactie alleen geldt voor het voorkomen van astma-aanvallen. Voor de overige kenmerken liggen de cijfers bij deze laatste groep in de nabijheid van die van normale populaties.

Uit het onderzoek komt verder nog naar voren dat de anamnese bij de atopisch reagerenden in 22% (17 gevallen) en bij de non-atopisch reagerenden in 32% (19 gevallen) belast is voor dauwworm, ekzeem, urticaria, angioneurotisch oedeem, migraine, genees- en/of voedingsmiddelen-allergie en alopecia areata.

De familie-anamnese is voor dezelfde aandoeningen èn astma-bronchitis — wat betreft het voorkomen bij ouders, broers, zusters en kinderen — belast bij 42% (34 gevallen) der atopisch en 25% (15 gevallen) der non-atopisch reagerenden.

Noch voor de persoonlijke- noch voor de familie-anamnese zijn de verschillen statistisch significant.

### *Samenvatting*

Het anamnestic en medisch respiratoire onderzoek van de 141 onderzochte havenwerkers met reacties op castorzaad is voor de atopisch ( $n=81$ ) en non-atopisch reagerenden ( $n=60$ ) met elkaar vergeleken en voor de leeftijdsgroep van 40 tot 60 jaar ook met de resultaten van een bevolkingsonderzoek en een bedrijfspopulatie.

Onder de operationele diagnose dat chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) gekenmerkt zijn door minstens drie maanden per jaar hoesten en/of opgeven van sputum en/of kortademigheid in aanvallen of bij inspanning en/of piepen op de borst (bijna alle dagen of nachten) behoort 68% der atopisch (55 personen) en 32% der non-atopisch reagerenden (19 personen) tot deze categorie.

Bij de atopisch reagerenden gaf 27% (22 van de 60 personen) aan dat hun respiratoire afwijkingen pre-existent waren aan de allergie voor castorzaad.

## 5. Het voorkomen van symptomen bij de atopische en non-atopische reaktievormen op castorzaad

Bij het literatuuronderzoek kwam reeds ter sprake dat het uitsluitend mogelijk is twee reaktievormen op castormeel door middel van het tijdstip van optreden van de reactie te onderscheiden, doch niet door de aard van de verschijnselen.

In tabel 18 is het voorkomen van de diverse symptomen bij de beide groepen onderzochten weergegeven. Tevens zijn in deze tabel de gegevens opgenomen van 65 patiënten met atopische reacties op castorzaad zoals deze naar voren komen uit een onderzoek van Annelise Strauss (1968) te Ourhinhôs (Brazilië). Dit laatste onderzoek werd gedaan bij omwonenden van een castorzaadverwerkende oliefabriek aldaar. De gegevens zijn slechts ten dele vergelijkbaar, daar het hier geen bedrijfs-populatie betreft.

*Het voorkomen van diverse verschijnselen bij 141 havenwerkers met atopische en non-atopische reacties op castorzaad, vergeleken met bevindingen bij atopische omwonenden van een castorzaadverwerkende oliefabriek*

	X <sup>2</sup> *) toets	Eigen onderzoek 1970 Rotterdam				Strauss 1968 Ourhinhôs	
		Atopische reactie n = 81		Non-atopische reactie n = 60		Atopische reactie n = 65	
Huidverschijnselen (jeuk, urticaria enz.)	n.s.	68	84%	54	90%	15	23%
Conjunctivitis	n.s.	63	78%	45	75%	5	8%
Rhinitis vasomotoria	0,0005	61	75%	26	48%	30	46%
Astma	$\frac{>p}{0,0005}$	72	89%	29	43%	53	82%
Nachtelijke benauwdheid	$\frac{>p}{0,0005}$	49	61%	9	15%	—	—
Algemene malaise en temperatuursverhoging	$\frac{>p}{0,01} < \frac{p}{0,025}$	16	20%	3	5%	15	23% (koorts)
Gewenning aan castorzaad		0	0%	0	0%	—	—

\*) statistische toetsing voor de verschillen in het onderzoek te Rotterdam.

Tabel 18.

Uit de bevindingen blijkt, dat er ten opzichte van de huid- en oogverschijnselen tussen atopisch en non-atopisch reagerenden geen kwantitatieve verschillen bestaan. Dezelfde verschijnselen komen bij de bewoners van Ourhinhôs veel minder voor. De oorzaak hiervan zal wel gezocht dienen te worden in de wijze van contact met het castorzaad, dat bij havenwerkers ook plaats zal vinden met grote stofdeeltjes die op de huid en de conjunctiva neerslaan. Astma komt bij de atopische havenwerkers en de bewoners van Ourhinhôs in de zelfde orde van grootte voor. Ook andere onderzoekers als Panzani (1957) en Charpin en Zafiropoulo (1959) vonden steeds een hoog percentage astmaklachten onder hun atopische patiënten. (zie hoofdstuk III.e).

Belangwekkend is dat bij de havenwerkers met atopische reacties veel meer klachten over algemeen ziekzijn en temperatuursverhoging voorkomen (20%) dan bij de non-atopische havenwerkers (5%). Er is daarbij een redelijke overeenkomst met de koortsklachten in het onderzoek van Annelise Strauss (23%). Dit is tegen de verwachting in, daar vooral de symptomen van algemene malaise en temperatuursverhoging worden beschreven bij de non-atopische reacties en wel in die gevallen waarbij een sterke expositie aan castormeel heeft plaats gevonden, zoals uit de publikaties van Sunier (1949) en Cooper (1959) naar voren komt. Hetzelfde geldt voor de nachtelijke benauwdheden bij vergelijking van de beide groepen havenwerkers (respektievelijk 61% en 15%). Ook hier zijn op dezelfde gronden andere cijfers te verwachten.

Van een gewenning aan het contact met castorzaad blijkt in ons onderzoek geen sprake te zijn, hoewel deze wel door Annelise Strauss (1968) wordt beschreven bij personeel van de in haar onderzoek betrokken oliefabriek. De auteur beschrijft de reacties bij het fabriekspersoneel als atopische reacties, hetgeen zeer onaannemelijk is. Eerder werd reeds vermeld, dat niet aan te nemen is dat atopici zich in een castorzaadverwerkende oliefabriek kunnen handhaven, terwijl gewenning op korte duur voor atopici zeer onwaarschijnlijk is. In het kader van ons onderzoek is over gewenning, vanwege het intermitterende karakter van het contact bij de non-atopische havenwerkers zonder meer geen uitspraak te doen.

Uit het anamnestic onderzoek bleek verder nog dat bij 42% (34 gevallen) van de atopisch en bij 18% (11 gevallen) van de non-atopisch reagerenden een specialistisch onderzoek voor allergie, neusafwijkingen en astma-bronchitis had plaats gevonden.

Deze verschillen zijn statistisch niet significant ( $0,005 < p < 0,01$ ). Bij het verzamelen van dit gegeven bleek dat 10 havenwerkers vanwege hun atopische reacties op castorzaad tussen 1964 en 1970 klinisch-allergologisch waren onderzocht in het astmacentrum *De Klokkenberg* te Breda.



Uit de bestudering van de gegevens van deze onder vergelijkbare omstandigheden onderzochte havenwerkers was nog het navolgende af te leiden. Huidtests met inhalatie-allergenen als huisstof, haren, schimmels, dorsstof, pollen, veren, bedvulling, kapok, tarwe, huidschilfers, hooistof, meelsoorten en mijten waren in alle gevallen positief voor één of meer der geteste allergenen. Inhalatieprovokaties met dezelfde stoffen waren slechts in één geval voor huisstof en bedvulling positief.

In 9 van de 10 gevallen bestond er bij de betrokkenen een hyperreactiviteit van de bronchiaalboom ten opzichte van histamine-difosfaat (bij normalen boven 32 mg/ml).

Dit laatste wijst erop dat in deze gevallen de door het castorallergeen veroorzaakte astma-aanvallen mede bepaald worden door de histaminegevoeligheid van de bronchiaalboom.

### *Samenvatting*

De vergelijking van het voorkomen van symptomen bij de beide reaktievormen laat zien, dat de verschijnselen van de huid en de ogen bij atopisch en non-atopisch reagerende havenwerkers even veel voorkomen bij contact met castorzaad, doch dat rhinitis, astma, nachtelijke benauwdheden, verschijnselen van algemeen ziekzijn en temperatuursverhoging duidelijk meer bij de atopische havenwerkers voorkomen.

Bij de vergelijking van de gegevens met die van een onderzoek te Ourhinhôs bij omwonenden van een castorzaadverwerkende oliefabriek komt naar voren dat verschijnselen als astma en algemene malaise en koorts ongeveer even vaak voorkomen als bij de atopisch reagerende havenwerkers.

## 6. Reacties op andere stoffen bij het werk in de haven.

Bij de interpretatie van de anamnestiche gegevens over schadelijke reactie op andere stoffen bij arbeid in de haven doet zich het probleem voor dat het in eerste instantie onbekend blijft of de daarbij optredende ademhalingsstoornissen onder invloed staan van een specifieke (=allergene) dan wel aspecifieke (=fysische) prikkeling in de vorm van stof.

Deze onderscheiding werd door Tiffeneau (1959) gemaakt en wordt heden algemeen aanvaard. Om ook uit de anamnestiche gegevens enig inzicht te krijgen in de wijze van reageren op plantaardige en dierlijke stoffen, werd tijdens het interview gevraagd naar de reacties op een zuiver chemische stof. Hiervoor werd magnesiet gekozen, een produkt dat in grote hoeveelheden in de Rotterdamse haven wordt overgeslagen en bestaat uit magnesiumverbindingen met een licht irriterende en etsende werking op de slijmvliezen. De verkregen gegevens zijn weergegeven in tabel 19.

Interessant bij deze gegevens is dat geen verschil in frequentie van reactie op magnesiet bij beide groepen havenwerkers optreedt. Dit zou kunnen wijzen op niet al te grote verschillen in de prikkelbaarheid van de luchtwegen bij de twee groepen en maakt de beoordeling van de reacties op andere stoffen waarvan er enkele bekend zijn als atopische allergenen, meer aannemelijk in de zin van een specifieke reactie boven die van een loutere prikkelbaarheid door stof. Hoewel de verschillen op zich statistisch niet significant zijn, bestaat er voor de gehele reeks van sojabonen tot en met lijnzaad ten ongunste van de groep havenwerkers met atopische reacties op castorzaad wel een significant verschil.

### *Samenvatting*

Er blijkt tussen atopisch en non-atopisch op castorzaad reagerende havenwerkers geen verschil te bestaan voor wat betreft het krijgen van benauwdheidsklachten na inademing van een irriterende en etsende stof als magnesiet.

Dit maakt de verschillen die er bestaan voor dezelfde klachten na inademing van een aantal als atopische allergenen bekend staande stoffen, ten nadele van de atopisch op castorzaad reagerenden, gemakkelijker verklaarbaar als atopische reacties.

Het anamnestic voorkomen van obstructieve longaandoeningen door inhalatie van plantaardige, dierlijke en chemische stoffen gedurende het werk in de haven bij 141 havenwerkers met atopische en non-atopische reacties op castorzaad.

	Atopische reactie op castorzaad (n = 81) *)		Non-atopische reactie op castorzaad (n = 60)	
Geen reactie op andere stoffen in de haven	28	35%	29	48%
Alleen reactie op magnesiet	16	20%	18	30%
Reacties op met name gevraagde stoffen;				
Magnesiet	39	48%	25	42%
Sojabonen **)	10	12%	4	7%
Notenschroot	8	9%	0	0%
Maismeel	7	9%	3	5%
Katoen	14	17%	3	5%
Sisal	14	17%	0	0%
Tabak	3	4%	5	8%
Koffiebonen	5	6%	2	3%
Vismeele	12	15%	3	5%
Lijnzaad	6	7%	2	3%
Reacties op andere stoffen;				
Houtsoorten	3	4%	0	0%
Palmpitten	0	0%	2	3%
Zonnepitten	3	4%	0	0%
Copra	2	3%	1	2%

\*) de verschillen tussen beide reactievormen zijn statistisch niet significant ( $X^2$  toets)

\*\*) het totaal aantal reacties (zonder dubbel telling) van de rubriek sojabonen tot en met lijnzaad vertoont statistisch wel een significant verschil ( $0,025 < p < 0,05$ ).

Tabel 19.

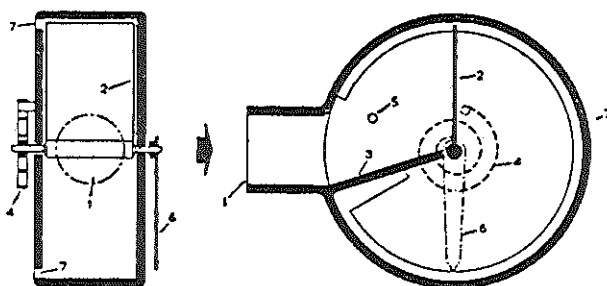
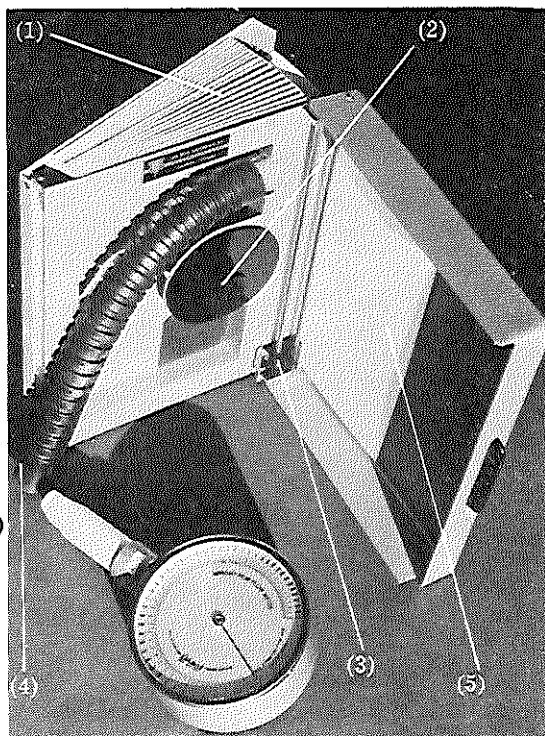
## 7. Het spirometrisch onderzoek.

### a. Methodiek

De longfunctiemetingen werden verricht met de balg- of boekspirograaf volgens Lanooy en de peak-flowmeter volgens Wright. De balgspirograaf is een gemakkelijk hanteerbaar en verplaatsbaar instrument en heeft in dichtgeklapte toestand een hoogte van 32 cm, een breedte van 26 cm en een diepte van 5 cm (zie figuur 14). Indien het apparaat wordt geopend, bevindt de balg (1) zich in de linker helft. Hierop is de tijdsklok aangesloten (2), welke bij het opwinden de schrijfstift (3) langs een vertikale as naar boven brengt. Bij het blazen in de toevoerslang (4) wordt de balg gevuld en ontvouwt zich, waarbij automatisch de tijdsklok in werking wordt gesteld en de schrijfstift in 7 seconden naar beneden loopt met een constante snelheid. Door de openende beweging van de balg wordt de registratiekaart (5) — welke daaraan is bevestigd — naar buiten getrokken, waarbij de schrijfstift een hyperbool op de registratiekaart aanbrengt. Van deze hyperbool kunnen de één en vijf secondewaarden worden afgelezen met behulp van een voor elk toestel geijkt doorzichtig blad waarop horizontaal een tijdslijn met de tijdslimieten van 1 en 5 seconden zijn aangebracht en vertikaal de waarde in liters is af te lezen. Bij het in het onderzoek gebruikte apparaat was de afstand voor de één secondewaarde 30 mm en voor de vijf secondewaarde 144 mm. Door de geringe weerstand van het toestel zijn in vergelijking met een natte spirograaf de waarden gemiddeld iets hoger, zoals uit een vergelijkend onderzoek van Minette (1967) is gebleken en door Burger jr. (1970) wordt bevestigd. Het is mogelijk met het toestel een aantal hyperbolen met gelijk beginpunt op dezelfde kaart te schrijven. Voor de meting werd de zittende proefpersoon aangespoord drie maal achtereen maximaal diep in en uit te ademen. De uitademing moest daarbij zo snel mogelijk gebeuren. In het onderzoek werd de hoogste van de drie gevonden waarden aangehouden.

Voor de vijf secondewaarde is voor ieder individu de normaalwaarde te bepalen volgens een normogram (zie tabel 20), waarbij voor normalen dan 90% der gemeten waarden tussen de volgens het normogram berekende waarde plus of min 0,7 ltr liggen ( $m \pm 1,64 \times sd$ ). Voor de verhouding tussen de één en vijf secondewaarde zou bij normalen 90% der gevonden waarden tussen 78% plus of min 10% liggen. De relatie die er tussen vijf secondewaarde en vitale capaciteit bestaat is eveneens in tabel 20 weergegeven.

Balg- of boekspirograaf  
 (Voor verklaring; zie tekst)  
 en Peak Flow meter

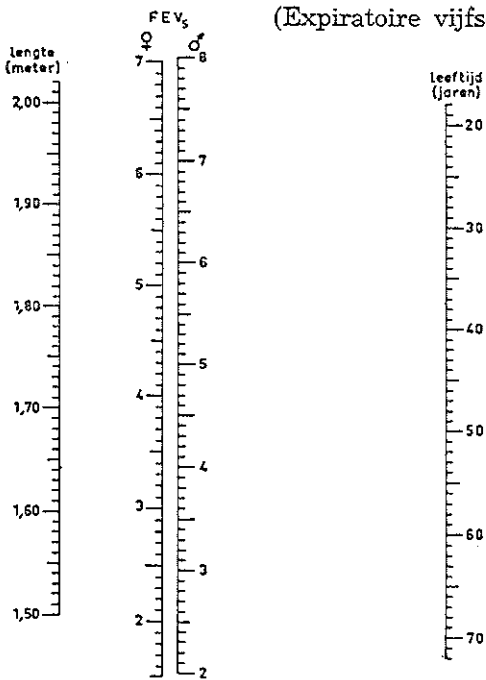


Doorsnede Peak Flow meter  
 (Voor verklaring; zie tekst)

Wright and Mc Kerrow.

*Brit. Med. J.* (1959).

Figuur 14.



Normogram ter bepaling van de normale waarde van  $FEV_5$  in liters.

Van een groep gezonde personen heeft 90% de uit het normogram gevonden  $FEV_5 \pm 0,7$  liter. (BTPS).

Normen voor afgeleide verhoudingen

Leeftijd in jaren	M a n n e n		
	$\frac{FEV_1}{FEV_5}$	$\frac{FEV_1}{VC}$	$\frac{FEV_5}{VC}$
	%	%	%
15 t/m 19	83	82	99
20 t/m 24	83	81	99
25 t/m 29	82	80	98
30 t/m 34	82	80	98
35 t/m 39	81	79	98
40 t/m 44	81	78	96
45 t/m 49	80	76	95
50 t/m 54	79	74	94
55 t/m 59	78	73	94
60 t/m 64	77	71	92
65 t/m 69	76	70	92

F. H. Bonjer

*Fysiol. meth. T.N.O.* (1965)

Tabel 20.

Als tweede methode van longfunctieonderzoek werd de peak-flow-meter volgens Wright gebruikt. Dit apparaat werd in 1959 geïntroduceerd door Wright en McKerrow en bestaat uit een cilindervormige ruimte van ongeveer 14 cm in diameter en een diepte van 6 cm. Het heeft een rond inlaatventiel (1) en een centraal bevestigd in het rond beweegbare schoep (2). Tussen één zijde van de inlaatopening en de centrale as bevindt zich een vaste afscheiding (3). Een spiraalveertje (4) drukt de schoep naar de inlaatopening waarbij het tegen een knopje (5) aankomt, zodat schoep en vaste wand een tuitvormige afgesloten ruimte vormen met een opening naar het inlaatventiel. Parallel aan de schoep is aan de centrale as een wijzer verbonden welke de stand van de eerste aangeeft (6) en tevens als contragewicht optreedt. Aan de achterzijde van het apparaat bevindt zich een ringvormige ruimte waardoor de ingeblazen lucht uittreedt. De onderzochte wordt gevraagd zo diep mogelijk in te ademen, het mondstuk in de mond te nemen en daarna zo snel mogelijk stootsgewijs in het apparaat uit te ademen. De wijzer geeft dan de ademsnelheid in liters per minuut aan. Dit toestel is bij de Bedrijfs-geneeskundige Dienst ingevoerd als screeningsmethode bij aanstellings-keuringen.

De laatste jaren is een aantal publikaties over de peak-flowmeter verschenen, zoals van Ritchie (1962) en Kazemi en Carvallo-Gil (1966) waarbij vooral de relatie tussen peak-flow en één secundewaarde werd nagegaan.

In Nederland werd door Tammeling e.t.q. (1969) een vergelijkend onderzoek verricht tussen de peak-flowmeter, spirometrie en pneumotachografie. De conclusie was dat de peak-flowmeter een oriënterende informatie omtrent longfunctiestoornissen geeft.

## b. Resultaten

De gegevens van de longfunctiebepalingen zijn weergegeven in tabel 21 en 22. Tevens zijn hierin de resultaten van het longfunctie-onderzoek van een controlegroep (n = 72) opgenomen. Deze controlegroep bestond uit personen die voor aanstellingskeuringen bij de bedrijfsgeneeskundige dienst werden onderzocht.

De tendens van de gevonden waarden is, dat in het algemeen de uitkomsten bij de havenwerkers met atopische reacties op castorzaad lager zijn dan bij de controlegroep. (Statistisch niet significant) Voor de non-atopisch reagerenden geldt in mindere mate hetzelfde. De verklaring hiervan ligt mogelijk in het meer belast zijn van de respiratoire anamnese.

Zo vonden ook Jensema (1962) en van der Lende (1967) bij belaste respiratoire anamneses over het algemeen lagere longvolume-waarden.

Bij de vergelijking der gevonden waarden met de te verwachten vijf secondewaarde en het verhoudingscijfer tussen de één en de vijf secondewaarde gelden voor de drie groepen de in tabel 21 gevonden afwijkingen ten opzichte van de 90%-grens.

*Afwijkingen van de gevonden waarden ten opzichte van de te verwachten expiratoire vijf secondewaarde en de verhouding tussen de expiratoire één en vijf secondewaarde bij havenwerkers met atopische en non-atopische reacties op castorzaad en een controlegroep.*

	Overschrijding van de 90%-grens	Atopische reacties (n = 77)	Non-atopische reacties (n = 57)	Controlegroep (n = 72)
5 seconde-waarde	Naar boven	1 = 1%	1 = 2%	0 = 0%
	Naar beneden	27 = 35%	26 = 46%	25 = 35%
1 : 5 seconde-waarde	Naar boven	2 = 3%	3 = 5%	4 = 6%
	Naar beneden	12 = 16% *)	4 = 7%	6 = 8%

\*) het verschil tussen de groep met atopische reacties en de controlegroep is statistisch niet significant ( $X^2$  toets)

Tabel 21.



*De spirometrische gegevens van 77 havenwerkers met atopische en 57 havenwerkers met non-atopische reacties op castorzaad vergeleken met die van een controlegroep van 72 personen.*

	één secondewaarde in liters								
	Controlegroep			Reaktievorm					
				Non-atopisch			Atopisch		
n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd	
15—24 jaar	10	4,3	0,6	4	4,0	0,3	7	4,1	0,5
25—34 jaar	15	4,3	0,6	11	3,9	0,6	27	3,7	0,5
35—44 jaar	20	3,7	0,5	27	3,4	0,6	24	3,4	0,5
45—54 jaar	16	3,1	0,6	11	3,2	0,7	15	2,9	0,5
55—65 jaar	11	3,1	0,5	4	3,0	0,3	4	2,3	0,9

	vijf secondewaarde in liters								
	Controlegroep			Reaktievorm					
				Non-atopisch			Atopisch		
n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd	
15—24 jaar	10	5,2	0,6	4	4,8	0,6	7	5,2	0,4
25—34 jaar	15	5,4	0,7	11	5,1	0,9	27	4,9	0,8
35—44 jaar	20	4,8	0,7	27	4,2	0,7	24	4,6	0,6
45—54 jaar	16	4,1	0,6	11	4,2	0,9	15	4,2	0,6
55—65 jaar	11	4,1	0,5	4	3,9	0,4	4	3,4*)	0,9

\*) verschil statistisch niet significant ten opzichte van de controlegroep (Student-toets)

Quotiënt van één en vijf secondewaarde in %									
	Controlegroep			Reaktievorm					
				Non-atopisch			Atopisch		
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd
15—24 jaar	10	82	6,8	4	84	7,2	7	80	6,9
25—34 jaar	15	80	6,9	11	77	10,5	27	76	7,0
35—44 jaar	20	77	6,1	27	80	6,9	24	76	7,4
45—54 jaar	16	76	7,0	11	74	5,2	15	69	8,5
55—65 jaar	11	75	5,2	4	76	3,2	4	66	19,1

Peak Expiratory Flow Rate in ltr/min									
	Controlegroep			Reaktievorm					
				Non-atopisch			Atopisch		
	n	m	sd	n	m	sd	n	m	sd
15—24 jaar	10	489	45,1	4	542	66,5	7	490	64,5
25—34 jaar	15	513	52,3	11	531	80,5	27	498	69,9
35—44 jaar	20	499	66,8	27	473	48,0	24	491	55,8
45—54 jaar	16	470	78,2	11	454	66,6	15	399*)	90,3
55—65 jaar	11	443	77,3	4	432	67,0	4	326	142,6

\*) verschil significant voor  $0,025 < p < 0,05$  (Student-toets) ten opzichte van controlegroep

Tabel 22.

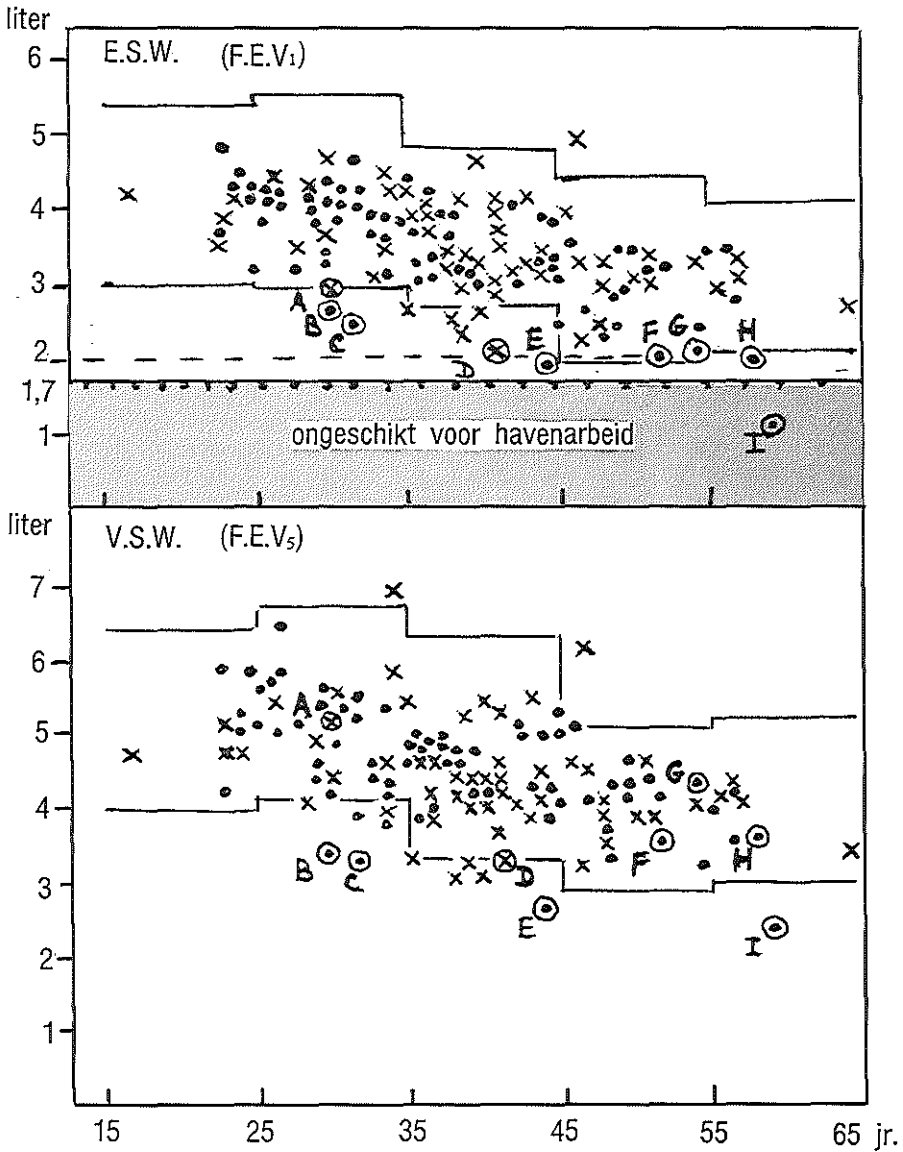
De gemiddelde waarde van de gevonden vijf secundewaarden ligt kennelijk voor alle drie de groepen lager dan de te verwachten waarde. Bij de verhouding tussen de één en vijf secundewaarde komen de gegevens van de controlegroep en de non-atopische havenwerkers vrij goed overeen met de verwachting (5% afwijkend naar boven en beneden).

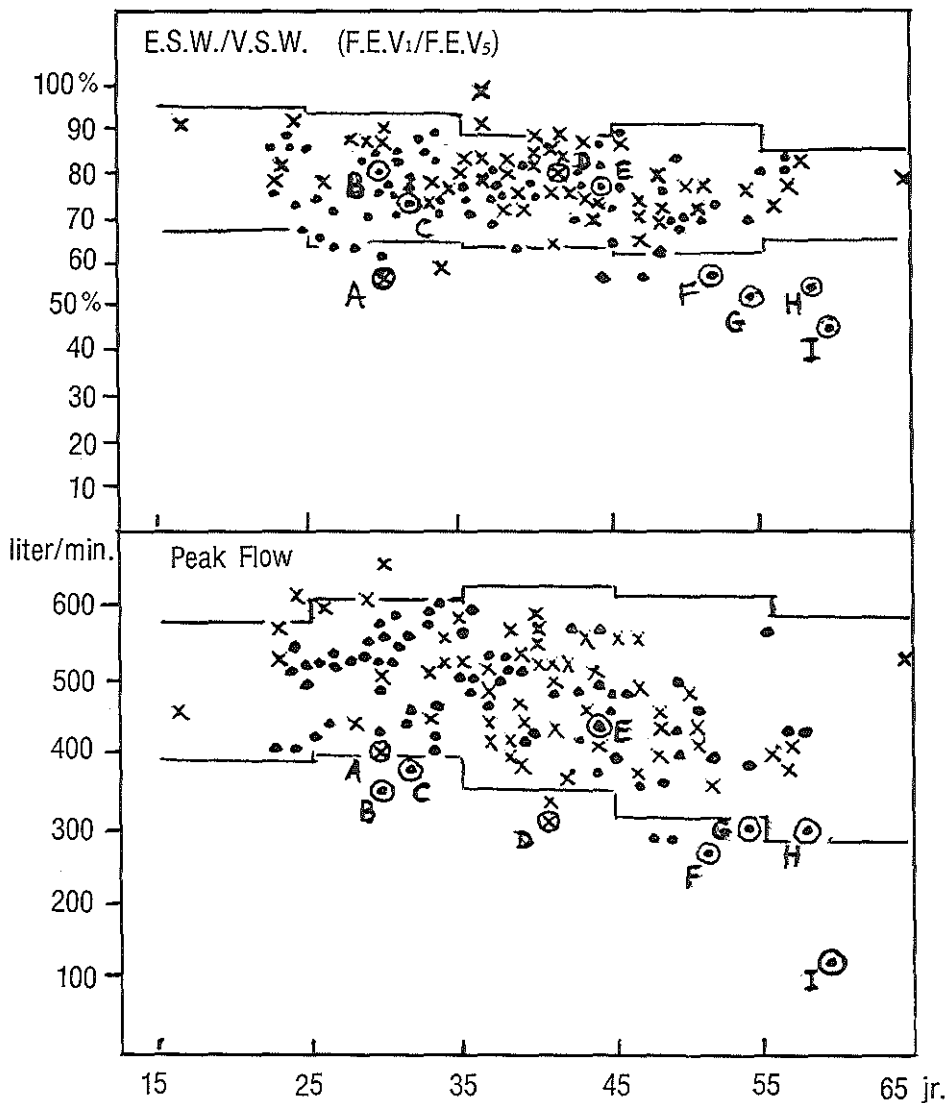
Om alle gevonden waarden op een overzichtelijke wijze weer te kunnen geven zijn zij naar leeftijd en reaktievorm op castorzaad gerangschikt in figuur 15.

Hierbij zijn de bevindingen bij de controlegroep als uitgangspunt gebruikt. In tekening zijn gebracht de grenzen van de gemiddelde waarde van de controlegroep, vermeerderd en verminderd met twee maal de standaardafwijking (2,5% grens).

Baart (1970) deelt mede dat bij ergometrische bepalingen een aantal minimale eisen met betrekking tot de lichamelijke conditie van havenwerkers te Rotterdam zijn vastgesteld. Bij een één secundewaarde beneden 1,7 liter kan geen stuwadoorsarbeid voor langere tijd worden volgehouden. Tussen 1,7 en 2,0 liter is deze arbeid slechts met moeite te verrichten. Bij geringe veranderingen van de omstandigheden zoals bijvoorbeeld nevel of bij vermindering van de conditie door verkoudheid treden er altijd problemen op bij deze groep. Deze grenzen zijn eveneens in figuur 14 aangebracht. Belangwekkend hierbij is, dat bij de controlepersonen in de leeftijdsgroepen 45—54 en 55—64 jaar het 2,5% uitzonderingsgebied aansluit aan de genoemde 2,0 litergrens.

Spirometrische gegevens van 134 havenwerkers met atopische (●) (n = 77) en non-atopische reacties (×) (n = 57) op castorzaad.





grenzen van het 2,5% uitzonderingsgebied ( $m \pm 2 \times s.d.$ ) van de controlegroep. (n = 72)

⊙ en ⊗ longfunctiewaarden van in de tekst besproken havenwerkers.

### c. Casuïstiek

Het uit de longfunctiewaarden van een controlegroep van 72 man berekende 2,5% uitzonderingsgebied is gebruikt om enige lage longfunctiewaarden van de havenwerkers met reacties op castorzaad te determineren. De casuïstiek van 9 van deze havenwerkers wordt hierna in het kort vermeld.

PATIËNT A. Leeftijd 30 jaar. Dienstverband in de haven: 5 jaar. Non-atopische reactie op castorzaad in de vorm van benauwdheid na er 8 uur in gewerkt te hebben. Chronische bronchitis van 27e jaar af. Onder specialistische behandeling. Allergie voor palmpitten na 5 jaar. In september 1970 gemeld voor de Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering met het advies voor plaatsing in een werkkring buiten de haven wegens kans op verdere sensibilisering voor atopische allergenen.

PATIËNT B. Leeftijd 30 jaar. Dienstverband in de haven: 9 jaar. Atopische reactie op castorzaad na 6 jaar. Verzuimde in 1969 8 maanden wegens chronische bronchitisklachten na contact met castorzaad. Opneming in het astmacentrum „De Klokkenberg” in 1969. Histamine drempelwaarde 8 mgr.

Na ontslag uit sanatorium nog drie maal verzuimd voor astmatische bronchitis met een totaal van 80 dagen. Na laatste contact met castorzaad begin 1970 gemeld voor Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering met het advies voor plaatsing in een werkkring buiten de haven.

PATIËNT C. Leeftijd 32 jaar. Dienstverband in de haven: 10 jaar. Atopische reactie op castorzaad na 6 jaar in de vorm van prikkeling van de ogen, huid, neus en ademhalingswegen (astma). Astmatische bronchitis.

Opneming in het astmacentrum „De Klokkenberg” 1968—1969. Histamine drempelwaarde 4 mgr.

In 1969 drie maal verzuimd voor verkoudheidsziekten met 45 verzuimdagen, waarvan 25 dagen met een atopische reactie op palmpitten.

PATIËNT D. Leeftijd 41 jaar. Dienstverband in de haven: 20 jaar. Non-atopische reactie op castorzaad in de vorm van jeuk na er 1½ uur in gewerkt te hebben. Heeft duiven gehouden waarvan hij het benauwd kreeg (Bird fanciers lung?). Odelca: grove rechter hilus met kalk.

PATIËNT E. Leeftijd 42 jaar. Dienstverband in de haven: 10 jaar. Atopische reactie op castorzaad na 6 jaar in de vorm van prikkeling van de ogen, huid, neus en ademhalingswegen (astma). Astmatische bronchitis.

Opneming in het astmacentrum „De Klokkenberg” in 1964 en 1970. Nog onder behandeling. Histamine drempelwaarde 4 mgr.

In 1969 vier maal verzuimd voor astmatische bronchitis met een totaal van 40 dagen. Na een contact met castorzaad in april 1970 bleef de longfunctie gestoord. In mei 1970 gemeld voor de Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering met het advies voor plaatsing in een werkring buiten de haven.

PATIËNT F. Leeftijd 52 jaar. Dienstverband in de haven: 13 jaar. Atopische reactie op castorzaad na 5 jaar in de vorm van prikkeling van de ogen, neus, huid en ademhalingswegen (astma).

Opneming in het astmacentrum „De Klokkenberg” in 1964 en 1970. Histamine drempelwaarde 1 mgr. Nog onder behandeling.

Laatste reactie op castorzaad in januari 1970. Sindsdien astmatische bronchitis met longfunctiestoornissen. In maart 1970 gemeld voor de Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering met het advies voor plaatsing in een werkring buiten de haven.

PATIËNT G. Leeftijd 54 jaar. Dienstverband in de haven: 11 jaar. Atopische reactie op castorzaad na 1 jaar in de vorm van prikkeling van de ogen, huid en ademhalingswegen (astma). Verder geen bijzonderheden.

PATIËNT H. Leeftijd 58 jaar. Dienstverband in de haven: 14 jaar. Atopische reactie op castorzaad na 7 jaar in de vorm van prikkeling van de ogen. Chronische bronchitis. Tegenwoordig ook astma-aanval bij contact met castorzaad.

Specialistisch onderzoek voor sinusitis maxillaris ondergaan.

PATIËNT I. Leeftijd 59 jaar. Dienstverband in de haven: 20 jaar. Atopische reactie op castorzaad na 6 jaar in de vorm van huid-prikkeling en astma. Emfyseem met chronische bronchitis.

Ergometrisch onderzoek in 1967. Via de Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering geplaatst in de haven met uitzondering van zwaar en stoffig werk en arbeid in vries- of koelruimen.

### *Samenvatting*

Bij de vergelijking van de longvolume-bepalingen van 77 atopisch en 57 non-atopisch op castorzaad reagerende havenwerkers en een controlegroep van 72 man blijkt dat de waarden van beide eerst genoemde groepen in het algemeen lager liggen dan die van de controlepersonen.

Aan de hand van enige lage longfunctiewaarden is de casuïstiek van 9 havenwerkers en hun reacties op castorzaad in het kort besproken.



## 8. Bloedeosinofilie.

Van elk der onderzochten werd tussen 08.00 en 10.00 uur bloed afgenomen voor de bepaling van het aantal eosinofiele cellen per  $\text{mm}^3$  bloed. Voor de kleuring van deze cellen werd de vloeistof van Dunger gebruikt, die de volgende samenstelling heeft: 2% waterige eosine 5 ml., aceton 5 ml. en aqua ad 100 ml. Deze oplossing is hypertoon en hemolyseert de rode bloedcellen. De eosinofiele cellen nemen de kleurstof op. De andere witte bloedcellen blijven ongekleurd. Telling van de eosinofiele cellen vond plaats in de telkamer van Fuchs-Rosenthal.

Het is vooral Voorhorst (1958) geweest, die de reactie van het eosinofiele systeem als onderdeel van het atopisch syndroom weer naar voren heeft gebracht.

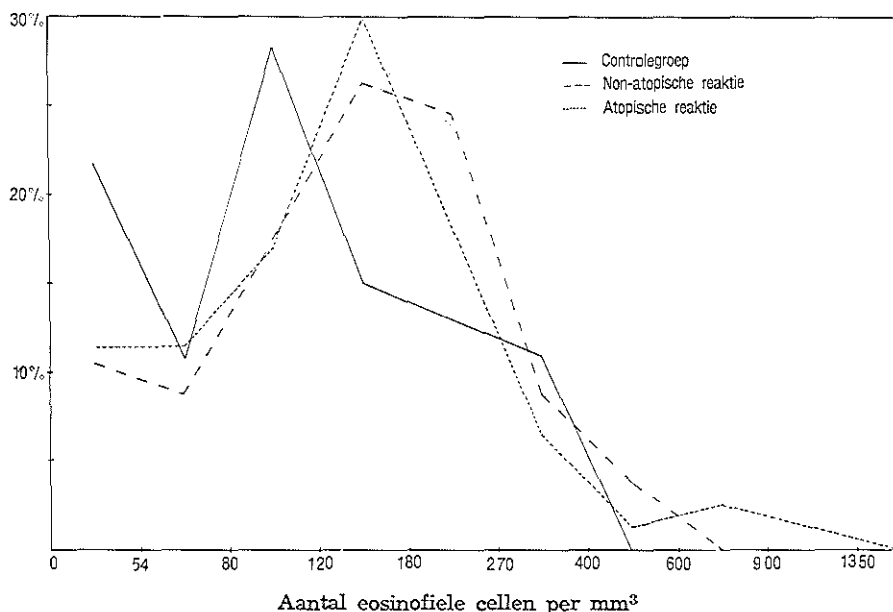
Veening (1958) deed een onderzoek naar het voorkomen van eosinofiele cellen bij patiënten met asthma bronchiale. De uitkomsten van dit onderzoek werden vergeleken met die van een controlegroep zonder allergische klachten. Deze laatste groep werd daarbij onderscheiden in een belaste groep, dat wil zeggen met een positieve familie-anamnese voor allergische ziekten, en een niet als zodanig belaste groep. Voor personen van 20 jaar en ouder wordt door deze auteur een gemiddeld aantal van 225 eosinofiele cellen per  $\text{mm}^3$  als normaal aangenomen.

Jensema (1962) vond bij astma-bronchitis patiënten gemiddelde waarden voor de diverse leeftijdsgroepen, welke varieerden van 210 tot 297 eosinofiele cellen per  $\text{mm}^3$  bloed. Bij het werken met gemiddelde waarden is de standaarddeviatie steeds vrij groot, evenals de spreiding der gevonden waarden.

Voorhorst (1966) meent dat het al of niet reageren met eosinofilie op contact met het pollenallergeen bij een hooikoortspatiënt geen functie is van de leeftijd als zodanig, doch van de ziekteduur. Deze auteur wijst erop dat men de indruk krijgt dat er drie niveaus zijn van eosinofilie, het normale met een top van 120 tot 180 cellen per  $\text{mm}^3$ , een licht verhoogd aantal met een top van 270 tot 400 cellen per  $\text{mm}^3$  bij niet atopische rhinitis- en astmapatiënten en een sterk verhoogd aantal met een top van 400 tot 900 cellen per  $\text{mm}^3$  bij echte atopische gevallen.

De gegevens van het onderzoek naar het aantal eosinofiele cellen zijn voor de beide groepen onderzochten, inclusief die van een controlegroep ( $n = 47$ ), weergegeven in figuur 16.

De top van de controlegroep ligt in de klasse 80 tot 120 cellen per  $\text{mm}^3$ . Voor de groepen havenwerkers met atopische en non-atopische reacties ligt de top een klasse hoger en wel in de klasse van 120 tot 180 cellen per  $\text{mm}^3$ . Voor non-atopische reacties op castorzaad loopt de top nog door in de klasse 180 tot 270 cellen per  $\text{mm}^3$ .



Procentuele frequentieverdeling van het aantal eosinofiele cellen in het bloed van 77 atopische-, 57 non-atopisch reagerenden op castorzaad en van 47 controle personen.

Figuur 16

### Samenvatting

Het aantal eosinofiele cellen per mm<sup>3</sup> bloed van 77 havenwerkers met atopische en 57 met non-atopische reacties op castorzaad wijkt onder normale omstandigheden niet of nauwelijks af van die van een controle groep van 47 personen.

## 9. Samenvatting en conclusies

Behalve de tot nu toe beschreven epidemiologische en bedrijfsgeneeskundige facetten van het castorzaadprobleem in de Rotterdamse haven komen de volgende conclusies naar voren die betrekking hebben op het specifiek allergologisch aspect.

Het op basis van een tijdslimiet (reacties binnen  $\frac{1}{2}$  uur = atopisch) ingevoerd onderscheid tussen twee reaktievormen na blootstelling aan castorzaad blijkt de betrokken havenwerkers te verdelen in twee groepen die ook ten aanzien van een aantal andere kenmerken duidelijk van elkaar verschillen.

- 1e. De groep havenwerkers met atopische reacties ( $n=81$ ) bestaat voor 68% uit personen die voldoen aan de epidemiologische criteria voor chronische respiratoire aandoeningen (CARA). Er bestaat in de groep een duidelijke neiging tot het reageren op andere atopische allergenen in de haven. Voor de reacties op castorzaad blijkt er bij hen een duidelijke sensibilisatietijd aanwezig te zijn, die gemiddeld 4 jaar bedraagt.

Deze kenmerken ondersteund door een reagine-onderzoek bij 5 man laten de veronderstelling toe dat bij deze groep havenwerkers een atopische constitutie aanwezig is, die aanleiding geeft tot atopische allergieën.

- 2e. De groep havenwerkers met wat in het onderzoek non-atopische reacties (optredende na  $\frac{1}{2}$  uur) op castorzaad zijn genoemd ( $n=60$ ), bestaat voor 32% uit personen die voldoen aan de epidemiologische criteria voor chronische respiratoire aandoeningen (CARA).

Voor wat betreft het reageren op andere atopische allergenen in de haven wijken zij duidelijk in gunstige zin af van de eerstgenoemde groep.

Deze kenmerken ondersteund door het feit dat reaginen bij 5 van 6 daarop onderzochten niet konden worden aangetoond en er geen sensibilisatietijd voor de reacties op castorzaad aanwezig is, laten de conclusie toe dat er bij deze havenwerkers geen atopische constitutie (zie boven) aanwezig is. De mogelijkheid dat er zich enkelen onder hen bevinden die deze wel bezitten is op grond van de gebruikte discriminerende kenmerken niet geheel uit te sluiten.

Uit de literatuur is bekend dat bij voldoende expositie aan castormeel in principe iedereen een „delayed reaction” kan krijgen hetgeen de conclusie toelaat dat de bovenbeschreven groep deel uitmaakt van een normale populatie doch door zijn reacties vermoedelijk het meest gevoelige deel ervan uitmaakt.

De voor de bedrijfsgeneeskundige praktijk gehanteerde tijdslimiet blijkt bij toepassing voldoende discriminerend te zijn om beide reaktievormen op castorzaad van elkaar te onderscheiden.

Hierdoor is het mogelijk om ook in individuele gevallen met deze maatstaf en het al dan niet aanwezig zijn van een sensibilisatieperiode vrij nauwkeurig de reaktievorm te bepalen.

DEEL III.



## VI. De bevindingen bij 124 in 1970 voorgekomen reacties op castorzaad bij havenwerkers te Rotterdam

### 1. Verzuimgegevens

Gedurende het gehele jaar 1970 werden de voorkomende reacties op castorzaad zo nauwkeurig mogelijk geregistreerd. Het gaat hier voornamelijk om reacties waarbij men zich voor de eerste hulp bij de Bedrijfsgeneeskundige Dienst vervoegde. In een enkel geval betrof het verschijnselen bij werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven die door de lekecontroleurs werden opgespoord en waarbij geen eerste hulp door de Bedrijfsgeneeskundige Dienst was verleend. Het is mogelijk dat een klein aantal reacties bij werknemers in vaste dienst van de havenbedrijven vanwege de door het Gemeenschappelijk Administratiekantoor (G.A.K.) uitgeoefende controle aan de aandacht zijn ontsnapt.

In het jaar 1970 werden aldus 124 reacties bij 93 havenwerkers waargenomen.

Op basis van de uit het bedrijfsgeneeskundige onderzoek in engere zin (zie hoofdstuk V.) als hanteerbare maatstaf naar voren gekomen tijds-limiet (reactie binnen  $\frac{1}{2}$  uur na contact met castorzaad = atopische reactie) is een verdeling mogelijk in 83 atopische en 41 non-atopische reacties. De verdeling van de 93 daarbij betrokken personen in wel dan niet onderzochten bij het bedrijfsgeneeskundige onderzoek in engere zin is weergegeven in tabel 23.

*Verdeling van 93 havenwerkers met 124 reacties op castorzaad in 1970 naar reactievorm en het al dan niet deelnemer zijn aan het bedrijfs-geneeskundige onderzoek in engere zin.*

Totaal aantal personen met reacties op castorzaad			
93 man (124 reacties)			
Onderzochte (hoofdstuk V.)		Niet onderzochte *)	
48 man (76 reacties)		45 man (48 reacties)	
Atopisch	Non-atopisch	Atopisch	Non-atopisch
34 man (61 reacties)	14 man (15 reacties)	19 man (22 reacties)	26 man (26 reacties)

\*) voornamelijk personen die na september 1970 nog een reactie kregen.

Tabel 23.

Deze gegevens tonen aan dat vooral de atopisch reagerenden uit het bedrijfsgeneeskundige onderzoek de meeste reacties hadden. De oorzaak daarvan is mede gelegen in de omstandigheid dat het personeel van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven (72 reacties) onder de ziekencontrole van de Bedrijfsgeneeskundige Dienst valt, waardoor zoals reeds vermeld een meer nauwkeurige registratie mogelijk was. De verzuimgegevens van de in 1970 voorgekomen reacties zijn neergelegd in tabel 24.

*Verzuim en reactiefrequentie per reactievorm van 124 in 1970 voorgekomen reacties op castorzaad bij 93 havenwerkers.*

	Aantal personen	Aantal reacties	Aantal verzuimdagen	Reactie frequentie	Gemiddelde verzuimduur per reactie in dagen	Gemiddeld verzuim (in dagen) per werknemer
	(A)	(B)	(C)	(B/A)	(C/B)	(C/A)
Non-atopische reactie	40	41	60	1,0	1,5	1,5
Atopische reactie	53	83	1401	1,6	16,9	26,5

Tabel 24.

Reactie-frequentie, gemiddelde verzuimduur en gemiddeld verzuim per werknemer verschillen bij de personen met atopische reacties aanzienlijk van die bij de non-atopisch reagerenden.

Het totaal aantal verzuimdagen voor de beide reactievormen bedraagt 1461. Bij dit cijfer is alleen rekening gehouden met verzuimdagen die zich voordeden tussen 1 januari en 31 december 1970. Het werkelijk verlies aan arbeidsdagen ligt door de in 1971 overlopende verzuimen en als gevolg van de eerder genoemde verschillen in ziekencontrole bij de betrokken havenwerkers zeker hoger.

Bij een uitkering van gemiddeld 45 gulden per dag werd in 1970, circa 1000 maal 45, dit is ongeveer 45.000 gulden aan ziekgeld uitbetaald. In een andere kontekst geplaatst betekent het verzuim van 1461 maal 8 uur dus een verlies van circa 11.700 manuren, terwijl de castorzaad-aanvoer te Rotterdam van 31.000 ton ongeveer 19.000 arbeidsuren met



zich bracht. Noch het persoonlijk leed, noch de gevolgen van de storingen in het arbeidsproces laten zich gemakkelijk kwantificeren, doch de conclusie dat het castorzaadprobleem in de Rotterdamse haven een aanzienlijke omvang heeft, is alleszins gerechtvaardigd.

De non-atopische reacties traden gemiddeld na 3 uur werken in castorzaad op, met een spreiding van 3/4 tot 8 uur. (anamnestisch na gemiddeld 2,6 uur, zie hoofdstuk V. 1.).

In tabel 25 zijn de reacties op castorzaad weergegeven naar de frequentie van voorkomen bij de getroffen havenwerkers. In dit frequentiepatroon is geen rekening gehouden met de omstandigheid of de betrokkene al dan niet het gehele jaar in dienst was, doch zijn alle reacties meegeteld.

*Absoluut en relatief reactiepatroon, per reactievorm bij 93 havenwerkers in 1970.*

	Aantal personen	Aantal reacties	Aantal personen met één of meer reacties op castorzaad				
			1 ×	2 ×	3 ×	4 ×	5 ×
Non-atopische reactie	40	41	39 95%	1 5%	—	—	—
Atopische reactie	53	83	34 64%	11 21%	5 9%	3 6%	—

Tabel 25.

De gegevens tonen aan, dat een deel van de atopisch reagerende havenwerkers herhaaldelijk met het castorallergeen in aanraking komt. Dit gebeurt ondanks het feit dat de meesten van hen vrijstelling hebben van het werken in castorzaad en uit eigen ervaring weten dat zij contact ermee moeten vermijden. Van 53 atopische havenwerkers hadden er 19 (36%) in 1970 zelfs 2 tot 4 reacties.

De verzuimen zijn in tabel 26 weergegeven naar de duur ervan. De bevindingen geven aan, dat de non-atopische reacties in 63% (26 gevallen) en de atopische in 37% (31 gevallen) geen verzuim met zich brachten. Van de non-atopische reacties met verzuim was na 1 week 34% (14 gevallen) beëindigd, waardoor er met het cijfer van de atopische reacties dat 32% (27 gevallen) bedraagt geen verschil bestaat.

*Absoluut en relatief verzuimduurpatroon, per reactievorm bij 124 reacties op castorzaad bij 93 havenwerkers in 1970.*

	Verzuim- duur in dagen	0	1-3	4-5	6-7	8-10	11-14	15-28	29-42	43-92	93- 182	182- 360
Non- atopische reactie (n = 41)	Aan- tal	26	9	1	4	—	—	1	—	—	—	—
	%	63	22	2	10	—	—	2	—	—	—	—
Atopi- sche reactie (n = 83)	Aan- tal	31	15	6	6	4	5	8	3	2	—	3
	%	37	18	7	7	5	6	10	4	2	—	4

Tabel 26.

De algemene tendens is, dat de verzuimen bij de atopisch reagerenden over het algemeen veel langer duren.

Na 6 weken was 6% (5 gevallen) van de verzuimen bij de atopisch reagerenden nog niet beëindigd. De 3 gevallen (14%) met deze laatste reactievorm die meer dan een half jaar duurden, betreffen havenwerkers die definitief ongeschikt werden voor het werk in de haven en als zodanig ook zijn gemeld voor de Wet Arbeidsongeschiktheidsverzekering. (W.A.O.). Dit geschiedde in overleg met de behandelende specialisten. Onder hen waren er 2 die in het astmacentrum „De Klokkenberg” te Breda opgenomen zijn geweest.

## 2. Bronnen voor de reacties.

Zoals eerder vermeld is de aanvoer van castorzaad in de haven van Rotterdam soms aan seizoeninvloeden onderhevig. Dit vindt onder andere zijn oorzaak in de omstandigheid dat de oogst van het zaad in de diverse streken aan bepaalde seizoenen gebonden is. Het gevolg hiervan is dat vooral in de wintermaanden de grootste hoeveelheden castorzaad overgeslagen worden.

In tabel 27 zijn de 124 voorgekomen reacties weergegeven naar hun verdeling over het seizoen. Dit laatste is ook gedaan voor de castorzaad-aanvoer.

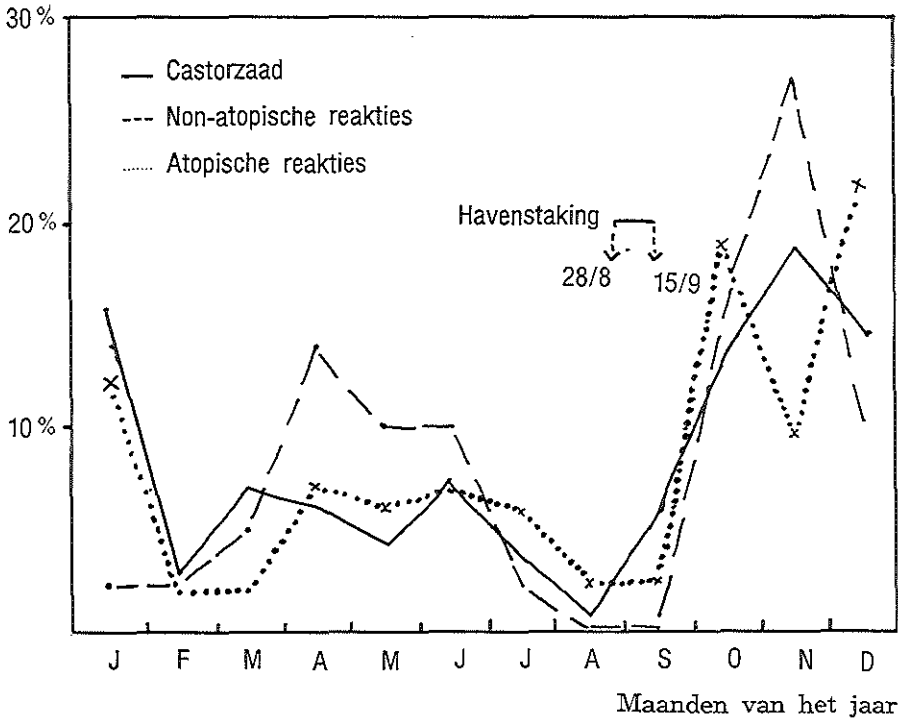
*Verdeling van 124 in 1970 voorgekomen reacties op castorzaad bij 93 havenwerkers te Rotterdam naar maand van het jaar per reactievorm en de relatie tot de castorzaadaanvoer.*

		jan	febr	mrt	apr	mei	juni	juli	aug	sept	okt	nov	dec	tot.
Non-atopische reactie	Aantal	1	1	2	6	4	4	1	0	0	7	11	4	41
	%	2	2	5	15	10	10	2	0	0	17	27	10	100
Atopische reactie	Aantal	10	2	2	6	5	6	5	2	2	16	8	19	83
	%	12	3	3	7	6	7	6	3	3	19	10	22	100
Totaal	Aantal	11	3	4	12	9	10	6	2	2	23	19	23	124
	%	9	2	3	10	7	8	5	2	2	19	15	19	100
Castorzaad-aanvoer in tonnen $\times 100$	Aantal	48	9	22	19	14	24	11	2	18	42	58	44	311
	%	16	3	7	6	4	8	3	1	6	14	19	14	100

Tabel 27.

Uit de gegevens komt naar voren dat 54% (22 gevallen) van de non-atopische en 51% (43 gevallen) van de atopische reacties in het laatste kwartaal voorkwamen. De castorzaadoverslag in dat zelfde kwartaal bedroeg 47% van de totale overslag.

De procentuele verdeling van de castorzaadaanvoer in 1970 en die van de frequentie van de non-atopische en atopische reacties zijn neergelegd Figuur 16.



Procentuele verdeling van 83 atopische en 41 non-atopische reacties op castorzaad en de castorzaadoverslag te Rotterdam over de maanden van het jaar 1970.

Figuur16.

Uit deze figuur blijkt dat er een duidelijke relatie bestaat tussen de aanvoer van castorzaad en de reacties erop.

Een duidelijke invloed van de havenstaking, die van 28 augustus tot 15 september duurde, is niet zichtbaar. De aanvoer van castorzaad is omstreeks deze tijd van het jaar toch al gering. (zie figuur 9 blz. 66)

In tabel 30 zijn de reacties weergegeven naar hun bronnen.

*Verdeling naar oorzaak per reactievorm van 124 in 1970 voorgekomen reacties op castorzaad bij 93 havenwerkers.*

	Reactievorm	Bronnen	Aantal	In %
Reakties op castor- zaad 124	Non-atopische reacties 41	Arbeid in castorzaad	38	93
		Besmette ruimen (stof)	3	7
	Atopische reacties 83	Overwaaiend castorzaadstof	17	21
		Kleding mede-*) arbeiders (pendelbus)	18	22
		Kleding mede- arbeiders (kantine)	11	13
		Touwwerk	11	13
		Zeildoeken	4	5
		Besmette ruimen (oude lading)	14	17
		Cokesladingen (besmette zakken)	5	6
		Onbekend	3	4

\*) ongeveer 35% (2400 man) van de 6900 havenwerkers die met castorzaad in aanraking kunnen komen zijn pendelaars.

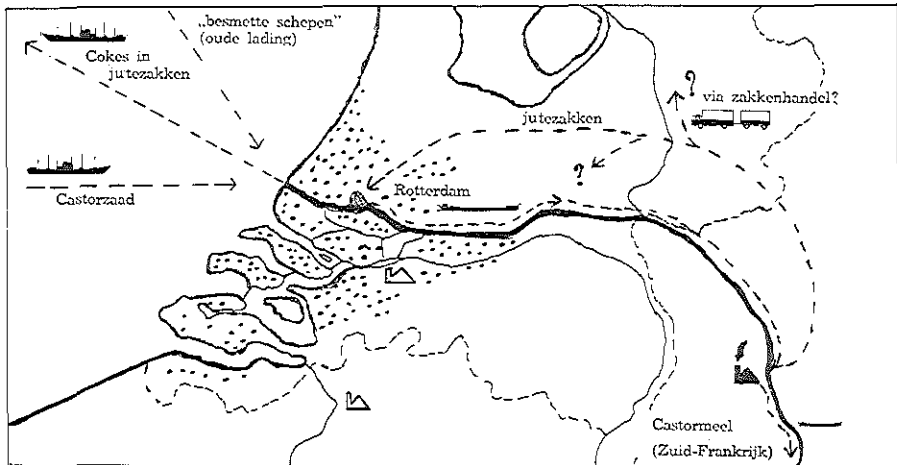
Tabel 28.

De non-atopische reacties werden in 93% der gevallen (38 reacties) veroorzaakt door werken in castorzaad. Bij de atopische reacties lag daarentegen in 96% (80 reacties) de oorzaak in de exogene circulatie van het castorallergeen via gebruiksvoorwerpen, de kleding van mede-arbeiders en dergelijke. Overwaaiend stof uit ruimen of van op het terrein aanwezige castorzaad was in 21% der gevallen (17 reacties) de oorzaak van atopische verschijnselen.

De reacties via de kleding van mede-arbeiders in de pendelbus en kantine, het touwwerk en de besmette ruimten spreken voor zichzelf. Een aantal reacties was veroorzaakt door ladingen cokes die via Rotterdam werden verscheept. Kennelijk waren de jutezakken, waarin de cokes werd vervoerd, eens gebruikt voor het transport van castorzaad. Bij de verscheper van de cokes was na te gaan, dat de jutezakken waren geleverd door een daarin handelende firma. Informatie bij deze firma leerde dat de zakken inderdaad afkomstig konden zijn van de Duitse castorzaadverwerkende oliefabriek. Het is daarom niet geheel denkbeeldig dat het castorallergeen behalve via de kleding van Rotterdamse havenwerkers en de binnenvaartschepen ook nog op een andere wijze in Nederland circuleert. Hierbij is te denken aan de zakkenhandel en reparatie-inrichtingen.

Buiten het onderzoek om kwamen 2 gevallen ter kennis die deze mogelijkheden onderschrijven. Het ene geval betrof een vrachtwagenchauffeur die wel eens zakken vervoerde en door ten Cate (1971) werd gesignaleerd, terwijl het in het andere geval om een werknemer van een zakkenreparatie-inrichting ging. In figuur 17 zijn de verspreidingsmogelijkheden van het castorallergeen in het Rotterdamse achterland schematisch voorgesteld.

*Circulatie van het castorallergeen in het Rotterdamse achterland*



Castorzaad-verwerkende fabriek



Vroegere castorzaad-verwerkende fabriek



Gebied van pendelaars waar verspreiding van het castorallergeen via kleding mogelijk is

Figuur 17.

„Besmette schepen” zijn schepen die als vorige ladingen castorzaad vervoerd hebben en waarin het allergeen nog aanwezig is.

### 3. Longvolumebepalingen en het onderzoek naar precipiterende antilichamen


In de groep der onderzochten waren 48 personen die in het jaar 1970 een reactie op castorzaad opliepen (34 atopisch en 14 non-atopisch). Bij 10 van hen met klachten over benauwdheid konden longfunctie-stoornissen worden aangetoond. Dit was mogelijk door de longfunctie-waarden uit het algemene onderzoek (zie hoofdstuk V. 9) als uitgangswaarde te gebruiken. De gegevens zijn weergegeven in figuur 18.


Patiënt No V. kreeg in begin 1970 door het castorzaad een longfunctie-bepaling van atopische origine, welke tijdens het onderzoek in september nog bestond. De uitgangswaarde stamt in zijn geval van een vroegere bepaling. Deze havenwerker werd reeds eerder genoemd (patiënt B blz. 102).


De genoemde havenwerkers hadden volgens de maatstaven van het onderzoek allen een atopische reactie op castorzaad. Bij non-atopisch reagerende havenwerkers waren ondanks soms naar voren gebrachte klachten over benauwdheid met de gebruikte methodiek geen bronchus-obstructieve stoornissen aan te tonen.

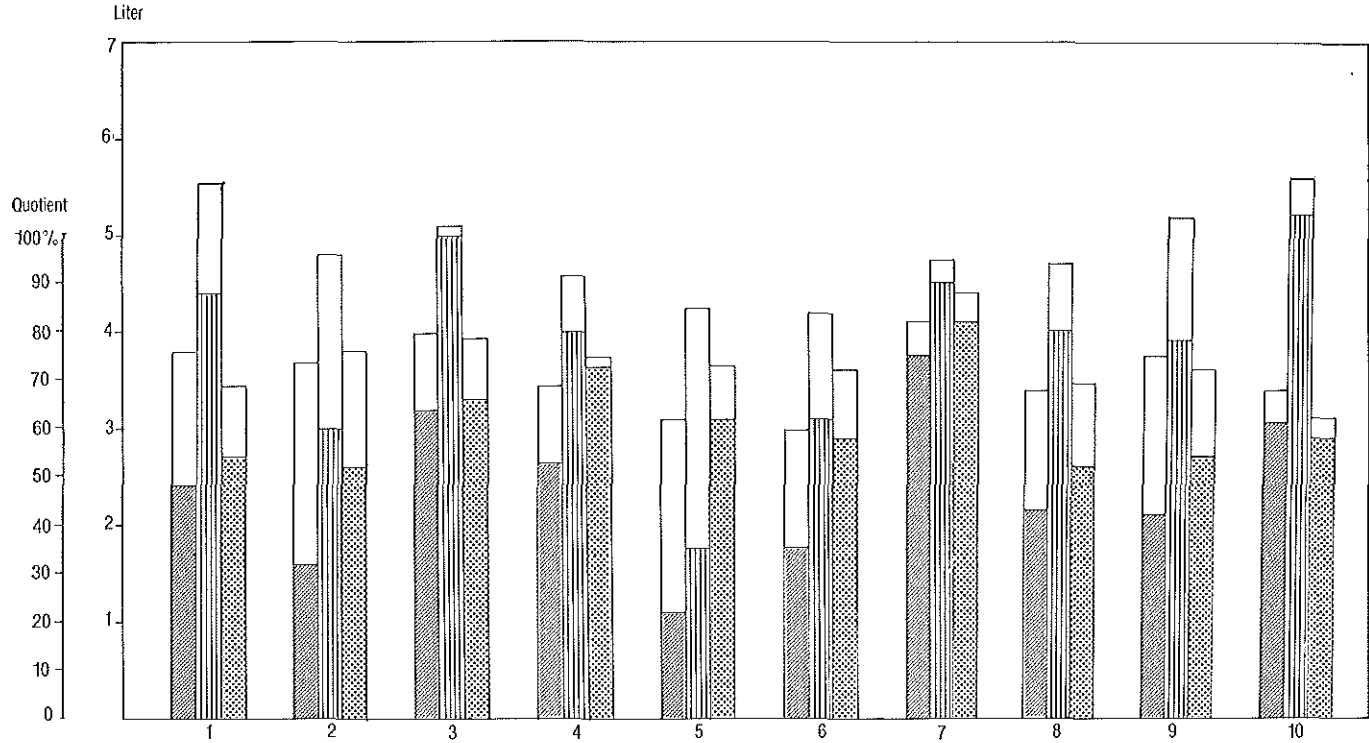
Met het serum van 30 havenwerkers, onder wie 15 met een atopische en 9 met een non-atopische reactie op castorzaad na een blootstelling in 1970 en 6 controlepersonen, werden precipitatiereacties gedaan. Dit gebeurde in het Biochemisch Laboratorium van de Universiteitskliniek voor Huidziekten te Utrecht waar ook het castorallergeen voor deze reactie werd bereid. Het was met de gebruikte agargel-diffusiemethode volgens Ouchterlony onmogelijk om precipiterende antilichamen tegen het castorallergeen in de onderzochte sera aan te tonen.

Dit onderzoek werd gedaan om met name een eventuele Arthusreactie (Type III allergie) aan te tonen.

 één secundewaarde voor en na  
 expositie aan castorzaad

 vijf secundewaarde voor en na  
 expositie aan castorzaad

 quotiënt van één en vijf se-  
 condewaarde in % voor en na  
 expositie aan castorzaad



Figuur 18.

*In 1970 waargenomen longfunctiestoornissen bij 10 havenwerkers met atopische reacties op castorzaad en benauwdheidsklachten.*



#### 4. Samenvatting

Bij 93 havenwerkers te Rotterdam met 124 reacties op castorzaad in 1970 werden de verschijnselen naar de uit het bedrijfsgeneeskundige onderzoek in engere zin verkregen maatstaven (reactie binnen  $\frac{1}{2}$  uur = atopisch en de eventuele aanwezigheid van een sensibilisatieperiode) ingedeeld in 41 non-atopische en 83 atopische reacties.

De verzuimgegevens leren dat de reactiefrequentie bij non-atopisch en atopisch reagerenden respectievelijk 1,0 en 1,6 bedraagt. Bij de atopisch reagerenden kwamen in 23% (19 personen) 2 tot 4 reacties voor.

De gemiddelde verzuimduur per expositie bedraagt voor de non-atopische en atopische reacties respectievelijk 1,5 en 17 dagen, het gemiddeld verzuim per werknemer 1,5 en 27,5 dagen.

Tussen het aantal reacties op castorzaad en de overslag blijkt een zekere relatie aanwezig te zijn.

De non-atopische reacties werden in 93% der gevallen (38 reacties) veroorzaakt door arbeid in castorzaad, terwijl de atopische in 96% (80 reacties) aan de exogene circulatie via gebruiksvoorwerpen, kleding van medewerkers en overwaaiend castorzaadstof waren te wijten.

Bij 10 havenwerkers, die eerder in het onderzoek als atopisch reagerend waren geklassificeerd, kwamen in 1970 nog reacties voor met benauwdheidsklachten die gepaard gingen met longfunctieveranderingen.

In het serum van 24 havenwerkers met reacties op castorzaad, onder wie 15 atopisch en 9 non-atopisch reagerenden, en een controlegroep van 6 personen konden geen precipiterende antilichamen tegen het castorallergeen worden aangetoond.

## VII. Nabeschouwing.

Een vraag die zich aandient is van welke aard de non-atopische reacties zijn en door welk agens zij worden veroorzaakt.

De non-atopische reaktievorm wordt, zoals reeds in het literatuur-overzicht vermeld, slechts enkele malen beschreven en dan steeds in relatie tot blootstellingen aan castormeel. Beschrijvingen komen onder andere voor bij Cannan e.t.q. (1944) en Corwin e.t.q. (1944) voor laboratoriumpersoneel, terwijl Sunier (1949) en Cooper (1959) dit beeld bij havenwerkers vermelden.

Bij dierproeven werden door Ratner en Gruehl (1929) eveneens twee reaktievormen waargenomen, waarbij de ene van allergische en de andere van toxische aard zou zijn. De toxische reactie wordt toegeschreven aan het ricine dat zowel in castorzaad als -meel aanwezig is en ook voor de mens hoogtoxisch is.

Corwin e.t.q. (1944) achten bij de mens een combinatie van allergische en toxische verschijnselen als oorzaak van de vertraagde (non-atopische) reactie mogelijk. Aan het ricine wordt door deze auteurs de eigenschap toegeschreven dat het door de intacte huid zou kunnen dringen.

Sunier (1949) stelde zich reeds kritisch op ten opzichte van de werking van het ricine. Hoewel deze auteur aanneemt dat de symptomen van algemene malaise en temperatuursverhoging bij de door hem beschreven Rotterdamse havenwerkers mogelijk door resorptie van het ricine via de bronchiaalboom tot stand gekomen kunnen zijn. Voor de huidverschijnselen wordt het daarentegen onwaarschijnlijk geacht dat deze eveneens door het ricine zijn veroorzaakt en althans de eis gesteld dat dit eerst proefondervindelijk moet worden vastgesteld.

Ten aanzien van het al dan niet betrokken zijn van het ricine bij de non-atopische reacties komen uit ons onderzoek nog enige aanvullende gegevens naar voren.

- 1e. In relatie tot de atopisch en non-atopisch reagerende havenwerkers en hun kenmerken is er overeenkomst met de twee groepen patiënten die door Pepys (1969) worden onderscheiden bij de inhalatie van organische stoffen.

Deze auteur komt op grond van ervaringen met sisal, katoen, koffie en andere stoffen tot de conclusie dat er bij inhalatie van deze en andere atopische allergenen twee groepen patiënten kunnen worden onderscheiden, te weten atopici en non-atopici. De daarbij behorende reaktievormen zijn respectievelijk de immediate type reactie in

de vorm van astma (Type I) en een alveolaire reactie (extrinsic allergic alveolitis) tot het Arthusfenomeen (Type III) behorende. Deze reaktievormen zouden in principe bij beide groepen voor kunnen komen, doch de atopische en de non-atopische constitutie domineert bij de uiteindelijke verschijnselen. In Nederland wijst Jongerius (1969) op de allergische alveolitis zoals deze bij duivenmelkers voorkomt als gevolg van de inademing van allergene afvalstoffen. Door langdurige inademing kunnen bij non-atopische personen longafwijkingen ontstaan. Op grond van deze gegevens is duidelijk te maken dat non-atopische personen wel degelijk reacties kunnen vertonen op atopische allergenen, doch dat deze verschijnselen van een ander type zijn dan de atopische.

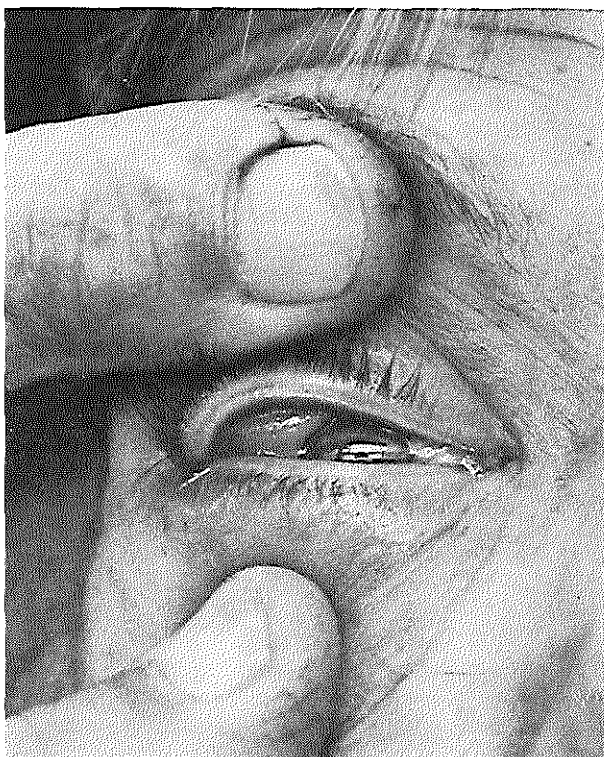
- 2e. De bij havenwerkers te Rotterdam waargenomen verschijnselen bij de non-atopische reaktievorm vertonen grote overeenkomst met die welke over het algemeen als allergisch worden beschouwd. Dit geldt vooral voor de reacties van huid en ogen (zie foto). Bij de oogverschijnselen, die na enige uren contact met castorzaad optreden, is een duidelijk oedeem waar te nemen. Behalve jeuk vertoont de huid tevens vaak urticaria. Indien het ricine voor deze symptomen verantwoordelijk is, dan mag men een hemorrhagische ontsteking verwachten (zie hoofdstuk III.3.c.).

De non-atopische reacties in ons onderzoek zijn vooral gekenmerkt door oog-, huid- en neusverschijnselen, terwijl algemene symptomen niet of nauwelijks voorkomen en benauwdheidsklachten niet gepaard gaan met aantoonbare longvolumeveranderingen.

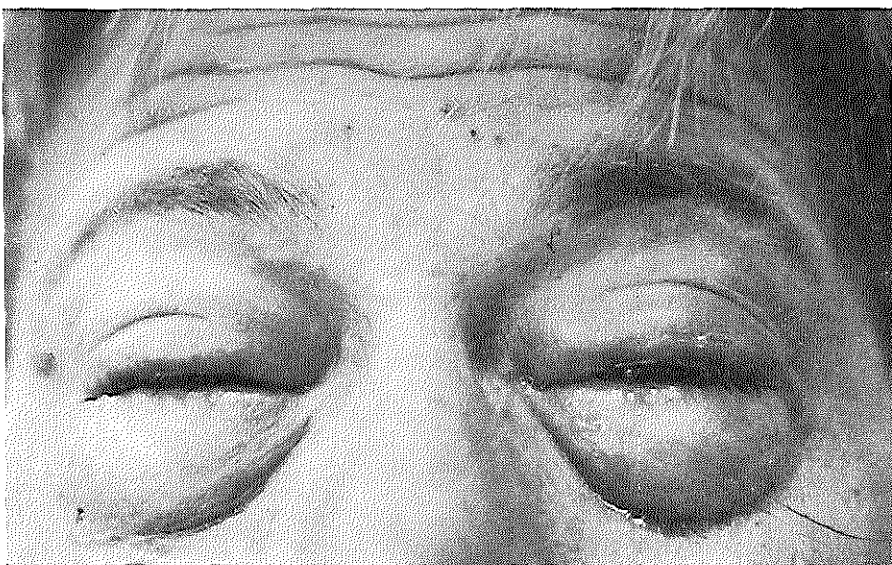
Röntgenologisch zijn in de longen geen afwijkingen zichtbaar te maken.

Hoewel het waarschijnlijk is dat er bij de non-atopische verschijnselen door castorzaad veroorzaakt, een allergisch fenomeen in het spel is en niet het ricine, rijst de vraag of men voor deze reacties nu zondermeer de oorzaak in een Arthusfenomeen (precipitine-mediated, Type III) mag zoeken. Gezien het ontbreken van precipiterende antilichamen tegen het castorallergeen in het serum van de daarop onderzochten en de afwezigheid van een duidelijke leucocytose is daarvoor geen enkele aanwijzing aanwezig.

In de toekomst zullen verdere onderzoeken dus het antwoord dienen te geven op de vraag van welk type deze vermoedelijk allergische verschijnselen bij de non-atopisch reagerende havenwerkers zijn.



Non-Atopische  
oogreactie na  
3½ uur expositie  
aan castorzaad.



## VIII. Therapie en preventie

### *Therapie*

Wat betreft de therapie werd er tot op het moment van het onderzoek geen verschil gemaakt tussen de beide reaktievormen op castorzaad. De verschijnselen werden behandeld als zijnde van „allergische aard” waarvoor in principe slechts eerste hulp werd verleend.

Een deel der patiënten waaronder vooral de pendelaars kwamen tevens primair reeds onder behandeling van huisarts of specialist, waaronder vooral de in de pendelbusjes opgelopen reacties (via kleding medepassagiers). Als onderdeel van de eerste hulpverlening werd de havenwerker met een reactie op castorzaad onmiddellijk uit de arbeidssituatie weggehaald, terwijl door wassen van de huid en spoelen van de ogen werd getracht de verdere werking van het castorstof te niet te doen, waarna antihistaminica werden gegeven. Of de af en toe optredende verbetering toe te schrijven is aan de werking van de antihistaminica of de eliminatie van het castorstof ontsnapte daarbij aan de waarneming.

In het verleden werd bij de eerste hulp wel eens een isoprenalinespray gebruikt. Bij vele gevallen met benauwdheidsklachten was hiervan wel een direct effect waarneembaar in de zin van een longfunctieverbetering. Toch dienen hier achteraf enige vraagtekens geplaatst te worden.

Minette en Bruninx (1967) tonen in een vergelijkend onderzoek met bronchodilatoren aan, dat de werking ervan gemiddeld 4 uur duurt. Bij isoprenaline daalt na deze periode de longfunctie zelfs tot beneden de uitgangswaarde. In verband met de late astmareacties bij de atopische havenwerkers zijn beide kenmerken van deze werking als ongunstig te beschouwen. Het is namelijk nog onbekend welke invloed bronchodilatoren in het algemeen hebben op de late reacties die omtrent 4 uur na de expositie kunnen gaan optreden.

Gesteld mag wel worden, dat het gebruik van bronchodilatoren bij een in gang gezette antigeen-antilichaamreactie in verband met de onbekendheid van het effect op de late reacties in afwachting van nadere onderzoeken niet zonder reserve is aan te bevelen.

Belangrijk in bedrijfsgeneeskundig opzicht zijn ook de eventueel toe te passen preventieve medicaties, waarbij dan in eerste instantie aan antihistaminica gedacht kan worden. Een principieel hiertegen in te brengen bezwaar is dat zij het reaktievermogen van de patiënt kunnen beïnvloeden, hetgeen bij havenarbeid ontoelaatbaar is.

Volgens Lunn en Hughes (1967) blokkeren antihistaminica bij atopische patiënten alleen de „immediate reaction” en niet de latere algemene- en longverschijnselen, zoals bij inhalatieproeven was aan te tonen.

De bovengenoemde omstandigheden leiden volgens Ten Cate (1971) er toe dat als men antihistaminica preventief geeft bij atopici, de expositie aan het allergeen er groter door kan worden, waarna heftigere late verschijnselen zullen optreden. Mogelijk goede resultaten zijn te verwachten van het sinds kort in gebruik zijnde chromoglycaat.

Pepys (1969) toonde de gunstige werking ervan aan op de immediate en de late reacties bij voor graspollen, *Aspergillus fumigatus* (aspergillosis) en duivenserum atopische patiënten.

Booij-Noord e.t.q. (1970) vonden hetzelfde bij een voor huisstof atopische proefpersoon.

### *Preventie*

De bij het onderzoek gedane waarnemingen tonen duidelijk aan dat het nemen van preventieve maatregelen bij de huidige werkwijze rond de castorzaadoverslag een eerste vereiste is en dat de genomen maatregelen (vrijstelling van werken in castorzaad) voor de atopisch reagerenden ontoereikend zijn gebleken.

Als mogelijke bescherming van ademhalingswegen en ogen is verder te denken aan het gebruik van beschermingsmiddelen (stofmaskers en brillen). Deze zullen echter niet de huidreacties tegen gaan, terwijl bescherming slechts te verwachten is bij havenwerkers die in castorzaad kunnen werken (non-atopici). Bij de atopische havenwerkers is van deze beschermingsmiddelen geen resultaat te verwachten, omdat zoals uit het onderzoek naar voren komt, de besmettingsbronnen slecht zijn te lokaliseren (exogene circulatie van het castorallergeen). Het kwaad zal hier reeds zijn geschied vóórdat preventieve maatregelen genomen kunnen worden.

Een vraag, die zich met betrekking tot de preventie nog laat stellen, is of het niet mogelijk is bij de keuring voor het werk in de haven de toekomstige voor het castorallergeen atopische personen er uit te halen. Dit zou in principe alleen mogelijk zijn door middel van een allergologisch onderzoek met huidtests, waarbij dan volledigheidshalve ook het castorallergeen betrokken zou moeten zijn. De bezwaren die aan een dergelijk onderzoek met castorallergeen (anafylactische shock) met zich brengt, zijn reeds eerder genoemd. Daarbij komt, dat sensibilisatie door het castorallergeen en andere atopische allergenen in de haven eerst na jaren aan het licht plegen te komen (gemiddeld na 4 jaar, zie hoofdstuk V. 3.).

Ook desensibilisaties behoren niet tot de mogelijkheden van het voorkomen van verdere reacties. Deze zouden namelijk met het castorallergeen moeten gebeuren, waarbij een zeker risico zou bestaan evenals bij het doen van huidtests.

Sinds kort worden personen met chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen — op grond van de uit het onderzoek verkregen gegevens — bij de aanstellingskeuringen niet meer toegelaten tot het werk in de haven.

De enige afdoende bescherming van de havenwerker is te verwachten van de partiële of totale eliminatie van het castorallergeen uit de Rotterdamse haven.

Partiële eliminatie zou plaats kunnen vinden door bijvoorbeeld schepen met castorzaadladingen naar één speciaal daarvoor aangewezen havenbedrijf te dirigeren en aldaar te laten lossen door personen die noch atopische noch non-atopische reacties vertonen. In de praktijk blijkt dit onuitvoerbaar, daar de schepen bij verschillende rederijen thuis horen, die op hun beurt relaties onderhouden met bepaalde havenbedrijven.

Totale eliminatie van het castorallergeen kan slechts op twee manieren plaatsvinden:

- 1e. Door een betere verpakking van het castorzaad;
- 2e. Door het weigeren van castorzaadladingen die in jutezakken worden aangeboden.

In het eerste geval is er resultaat te verwachten van een luchtdichte verpakking in de vorm van stevige goed sluitende plasticzakken of containers.

De eerste stappen om tot deze laatste oplossing van het castorzaadprobleem te komen zijn — op basis van de gegevens uit het onderzoek — reeds genomen.

## IX. Samenvatting

De haven van Rotterdam neemt met zijn totale in-, uit- en doorvoer die in 1970 meer dan 200.000.000 ton bedroeg en waarbij meer dan 30.000 schepen binnenkwamen, een vooraanstaande plaats in onder de talrijke zeehavens. Sinds enige decennia wordt naast vele andere stoffen het zaad van de *Ricinus communis* (Wonderboom) aangevoerd voor doorvoer naar het achterland. In de inleiding wordt dit zaad, ook wel castorzaad genoemd, beschouwd tezamen met andere stoffen die bij stuwadoorsarbeid schade aan de gezondheid van havenwerkers kunnen toebrengen. Uitgaande van de mogelijke gezondheidsschade is in hoofdstuk II overgegaan tot een probleemstelling. Hierbij wordt gewezen op het literatuuronderzoek als een belangrijke bijdrage tot de kennis van de problematiek rondom het castorzaad. Een overzicht van de desbetreffende literatuur wordt gegeven in hoofdstuk III. Hier is in eerste instantie aandacht besteed aan de *Ricinus communis* en zijn zaad, de industriële toepassingen van de wonderolie die uit de zaden wordt geperst en wordt een overzicht gegeven van de wereldproductie en export voor het jaar 1968. Aandacht is geschonken aan de reactievormen die bij mens en dier kunnen optreden, terwijl tevens enige begrippen en klinische beelden uit de allergologie — op wier gebied de werking van het castorzaad is te zoeken — worden omschreven. De eventuele werking van het castorzaad wat betreft het ricine, het ricinine en het castorallergeen zijn aan een andere beschouwing onderworpen.

Twee uit de literatuur naar voren komende reactievormen op het castorzaad zijn daarbij besproken. De klinische beelden worden afhankelijk van het tijdstip van optreden — *immediate* of *delayed* — onderscheiden in een atopische of toxische reactievorm. In het licht van deze twee reactievormen zijn de gegevens van enige auteurs aan een kritische beschouwing onderworpen en voor de overzichtelijkheid weergegeven in epidemische en beroepsmatige blootstellingen. De gegevens van de behandelde literatuur laten de conclusie toe dat ongeveer 2,5% tot 3% van een bevolking voor het castorallergeen is te sensibiliseren. Antigeenstructuur van en kruissensibilisatie voor het castorzaad worden besproken aan de hand van de bevindingen van Amerikaanse onderzoekers als Coulson, Spies, Layton en anderen. Het gezuiverde castorallergeen dat onder de naam CB-1A bekend is blijkt uit 7 tot 8 antigeen componenten te bestaan. Aandacht wordt geschonken aan de mogelijke kruissensibilisatie voor andere oliehoudende zaden en andere planten uit de groep der Euphorbiaceae.

De methode van het onderzoek in de haven van Rotterdam is uiteengezet in hoofdstuk IV. De arbeid en de functies der onderzochten worden beschreven evenals de hun ten deel vallende bedrijfsgeneeskundige zorg. Aandacht is geschonken aan de vormen van dienstverband in de haven van Rotterdam, waardoor ongeveer 4600 werknemers in vaste



dienst van de castorzaadoverslaande havenbedrijven en 2300 werknemers bij de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven met castorzaad in aanraking kunnen komen. De eersten zijn verdeeld over negen havenbedrijven en enige kleine andere instellingen. De bevindingen bij een peilstudie, die in de periode november 1969 tot en met januari 1970 werd gedaan, zijn weergegeven. De gevolgen die de castorallergie voor hen heeft gehad, wordt daarbij voor 18 havenwerkers besproken. Vervolgens wordt in dit hoofdstuk de opsporing van de onderzochten en de wijze van hun anamnestic en medisch onderzoek beschreven.

De resultaten van het onderzoek van 141 havenwerkers te Rotterdam zijn weergegeven in Hoofdstuk V. De uit het gehele onderzoek verkregen gegevens laten zich het gemakkelijkst op de volgende wijze samenvatten:

1. Van 197 havenwerkers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven bij wie naar reacties op castorzaad gevraagd werd, gaven 23% (46 personen) aan wel eens iets dergelijks gehad te hebben.
2. Ongeveer 5% van de havenwerkers die met castorzaad in contact komen hebben een familielid die op in werkkleding mee naar huis gebracht castorstof reageert.
- 3a. De reacties op castorzaad van 141 onderzochte havenwerkers zijn te verdelen in atopisch ( $n = 81$ ) en non-atopisch ( $n = 60$ ). Het onderscheid daartussen berust op het tijdstip van optreden (binnen  $\frac{1}{2}$  uur = atopisch), en wordt bevestigd door een onderzoek naar reaginen in het serum van 12 havenwerkers op *Cynomolgus* apen.
- b. Uit cijfers van werknemers van de Stichting Samenwerkende Havenbedrijven (59 op 2300 man) valt te berekenen dat ongeveer 2,5% van de havenwerkers, die met castorzaad in aanraking komen atopisch te sensibiliseren zijn voor het castorallergeen. Dit gegeven is in overeenstemming met de bevindingen in castorzaadverwerkende oliefabrieken.  
Non-atopische reacties treden onder de huidige werkwijze bij de havenwerkers gemiddeld  $2\frac{1}{2}$  — 3 uur na aanvang van de werkzaamheden in castorzaad op.
- c. De atopische reacties bij de 81 onderzochte havenwerkers traden gemiddeld 4,1 jaar na de eerste expositie aan het castorzaad op. Als groep bleken zij na 14 jaar volledig gesensibiliseerd te zijn. Uit de gegevens van 10 havenwerkers, die vanwege hun reacties op castorzaad in 1970 de haven verlieten, blijkt dat dit of vrij snel — na 1 tot 2 jaar — gebeurt of bij een late sensibilisatie 8 tot 9 jaar na indiensttreding.

- d. Het respiratoir anamnestic en medisch onderzoek leert dat chronische specifieke respiratoire aandoeningen bij de atopisch reagerenden in 68% (n = 55) en bij de non-atopisch reagerenden in 32% (n = 19) voorkomen. In het eerste geval was de aandoening in 27% (n = 22) pre-existent.
- e. De anamnese van de atopisch reagerenden is in 21% (n = 17) en bij de non-atopisch reagerenden in 32% (n = 19) belast voor „allergische ziekten”. De familie-anamnese is daarvoor respectievelijk belast in 42% (n = 34) en 25% (n = 15). De verschillen zijn statistisch niet significant.
- f. De symptomatologie van de beide reaktievormen toont aan dat bij blootstelling aan castorzaad de atopisch reagerenden in 89% (n=72) en de non-atopisch reagerenden in 48% (n = 29) met een astma-aanval reageren. Voor nachtelijke benauwdheden bedraagt het cijfer 61% voor de atopisch (n = 49) en 15% voor de non-atopisch reagerenden (n = 9), terwijl symptomen van algemene malaise en temperatuursverhoging respectievelijk in 20% (n = 16) en 5% (n = 3) voorkomen. Een gewenning aan het contact met castorzaad is niet aan te tonen bij beide groepen.
- g. Een specialistisch onderzoek voor allergie, neusafwijkingen en astma-bronchitis had bij atopisch reagerenden in 42% (n = 34) en bij de non-atopisch reagerenden in 18% (n = 11) plaats gevonden. Van de 10 in dezelfde kliniek specialistisch onderzochte havenwerkers met atopische reacties op castorzaad hadden er 9 een hyperreactiviteit van de bronchiaalboom voor histamine. Huidtests met andere atopische allergenen waren bij alle patiënten positief voor één of meer der geteste stoffen. Inhalatieproeven met dezelfde allergenen vielen slechts in één geval positief uit.
- h. Reacties der ademhalingswegen op andere stoffen in de haven komen bij de atopisch reagerende groep in 65% (n = 53) en die van de non-atopisch reagerenden in 52% (n = 31) voor. Bij de eersten is er anamnestic een duidelijke tendens aanwezig om ook op andere atopische allergenen te reageren.
- i. Het spirometrisch onderzoek toont aan dat de longfunctie der atopisch reagerenden geringer is dan die van de controlegroep. Voor de non-atopisch reagerenden geldt in mindere mate hetzelfde.
- j. De bloedeosinofilie is buiten de blootstelling voor beide groepen weinig verschillend van die van een controlegroep. Onder expositie is er bij 10 van de 12 erop onderzochte havenwerkers met beide reaktievormen een duidelijke response van het eosinofiele systeem waar te nemen. (figuur 16).

- k. Uit de verschillen in kenmerken van de beide groepen, het reagine onderzoek op apen en het specialistisch onderzoek bij 10 havenwerkers uit de atopisch reagerende groep is de conclusie getrokken dat de atopische en non-atopische reacties op castorzaad respectievelijk bij havenwerkers met een atopische en non-atopische constitutie voorkomen.
4. De castorzaadaanvoer te Rotterdam in 1970 bedroeg 31.000 ton. Voor het laden en lossen daarvan zijn ongeveer 19.000 manuren nodig. Uit de bevindingen blijkt dat er in dat jaar 124 reacties op castorzaad bij 93 havenwerkers voorkwamen, waarbij 83 atopische en 41 non-atopische reacties zijn te onderscheiden. Het aantal verzuimdagen bedroeg voor de atopische reacties 1401 en voor de non-atopische 60 dagen. De daaruit voortvloeiende ziekengeldkosten bedroegen ongeveer f 45.000,—.
5. In 1970 werden 5 havenwerkers op grond van hun atopie voor castorzaad definitief ongeschikt voor havenarbeid en als zodanig gemeld voor de Wet Arbeidsongeschiktheidsverzekering (W.A.O.)
6. De atopische reacties (Type I allergie) werden voornamelijk (in 96% der gevallen) veroorzaakt door het exogeen (niet het castorzaad zelf) circulerende castorallergeen via zakken, touwwerk, zeildoeken enzovoorts.
7. De non-atopische reacties vertonen enige overeenkomst met de verschijnselen van een overdosering aan atopische allergenen bij normalen, zoals deze uit de industrie en bij inhalatieproeven naar voren komen. Op grond van een differentiaal diagnose tussen een eventuele ricine-intoxicatie en een allergische reactie is het waarschijnlijk dat dit laatste de oorzaak van de non-atopische (vertraagde) verschijnselen is. Het gelukte niet om door middel van de agargel-diffusie-methode precipiterende antilichamen tegen het castorallergeen in het serum van 24 havenwerkers met reacties aan te tonen.
8. De eerste hulp is besproken evenals de eventuele preventieve maatregelen. Aanbevelingen worden gedaan om de huidige verpakking van het castorzaad (jute zakken) te vervangen door een luchtdichte. (plastic zakken of containers)

## Résumé

Avec son trafic annuel qui, tant pour les navires entrants et sortants que pour les navires en transit, s'est élevé en 1970 à plus de 200.000.000 tonnes et plus de 30.000 navires à l'entrée, le port de Rotterdam occupe une place de premier plan parmi les nombreux ports de mer. Depuis quelques dizaines d'années, on y amène, à côté d'autres matières, pour être réexpédiée vers l'arrière-pays, la graine de ricin (*Ricinus communis* ou Palma Christi). Dans l'introduction, la graine de ricin encore appelée graine de Castor fait l'objet de considérations qui englobent également d'autres substances susceptibles de nuire à la santé des travailleurs portuaires lors de leur manutention. Partant des effets nocifs que cette graine peut avoir pour la santé, l'auteur pose au chapitre II, le problème qui en découle. Il souligne à cette occasion le rôle important que peut jouer une revue de la littérature comme contribution à la connaissance des problèmes qui gravitent autour de la graine de ricin. Une revue de la littérature relative à cette question est donnée au chapitre III. Les points qui ont surtout retenu l'attention dans cette revue sont le ricin et sa graine, les applications industrielles de l'huile de ricin qui est extraite de ces graines avec un aperçu de la production mondiale et des exportations pour l'année 1968 (tableau 1, page 21). Ont également été passées en revue les différentes formes de réactions qui peuvent se produire chez l'homme et chez l'animal, tandis que certaines notions et certains tableaux cliniques du domaine de l'allergologie — qui est la sphère dans laquelle les effets de l'huile de ricin doivent être cherchés — sont décrits. Les effets éventuels de la graine de ricin en rapport avec la ricine, la ricinine et l'allergène ricinique, font l'objet d'un examen plus approfondi.

Deux formes de réactions à la graine de ricin, dont la littérature fait ressortir l'importance, sont discutées à cette occasion. Les tableaux cliniques se distinguent, suivant le moment de l'apparition — immédiate ou tardive — de la réaction, en une forme atopique et en une forme toxique.

A la lumière de ces deux formes de réactions, les données de quelques auteurs sont soumises à un examen critique et, dans un but de clarté, reproduites dans des exposés épidémiques et professionnels. Les données recueillies dans la littérature consultée permettent de conclure qu'environ 2,5 à 3% d'une population sont exposés à se sensibiliser à l'allergène ricinique. La structure de l'antigène ricinique et la sensibilisation croisée à la graine de ricin sont discutées à la lumière des découvertes de chercheurs américains, tels que Coulson, Spies, Layton et d'autres. L'allergène ricinique purifié, que l'on connaît sous le nom de CB-1A, semble être constitué par 7 à 8 composants antigéniques. Une attention spéciale est accordée à la possibilité d'une sensibilisation croisée à l'égard d'autres graines oléagineuses et d'autres plantes du groupe des euphorbiacées.

La méthode qui a été suivie pour l'étude entreprise dans le port de Rotterdam, est exposée au chapitre IV. Le travail et les fonctions des individus étudiés sont décrits ainsi que les soins médicaux dont ils font l'objet dans le cadre de la médecine du travail. Les formes de relations de service dans le port de Rotterdam, où l'on trouve environ 4600 travailleurs qui ont un emploi fixe dans les entreprises du port qui traitent la graine de ricin et 2300 travailleurs de la Stichting Samenwerkende Havenbedrijven (Fondation des Entreprises Coopératives du Port), deux groupes dont les membres peuvent entrer en contact avec la graine de ricin, sont également étudiées. Les membres du premier groupe sont répartis dans neuf entreprises portuaires et quelques autres petites entreprises. Les résultats d'un sondage effectué (tableau 8 page 63). au cours de la période de novembre 1969 à fin janvier 1970, sont rapportés. Les conséquences que l'allergie au ricin a eues pour 18 travailleurs du port, sont examinées à cette occasion. On trouve ensuite dans ce chapitre la description de la manière dont s'est effectuée la détection des cas étudiés et de la méthode qui a été appliquée pour l'anamnèse et l'examen médical.

Les résultats de l'examen de 141 travailleurs du port de Rotterdam sont reproduits dans le chapitre V. Les données recueillies pour l'ensemble de cette étude, peuvent être le plus aisément résumées de la façon suivante:

1. Sur 197 travailleurs portuaires de la Stichting Samenwerkende Havenbedrijven sur lesquels des expositions à la graine de ricin ont été pratiquées, 23% (46 personnes) ont présenté les signes caractéristique.
2. Environ 5% des travailleurs portuaires qui ont été en contact avec la graine de ricin, ont un membre de leur famille qui réagit à la poussière de ricin portée à la maison dans les vêtements de travail.
- 3a. Les réactions à l'égard de la graine de ricin, qui ont été observées chez 141 travailleurs du port étudiés, doivent être réparties en réactions atopiques (81 cas) et en réactions non atopiques (60 cas). La distinction entre ces deux formes de réactions repose sur le délai (figure 10 page 73) de leur apparition (dans la demi-heure = atopique) et est confirmée par une recherche des réagines du sérum de 12 travailleurs du port (tableau 12 page 74) chez des singes Cynomolgus.
- b. Les chiffres obtenus pour les travailleurs de la Stichting Samenwerkende Havenbedrijven (59 travailleurs sur 2.300) permettent de calculer qu'environ 2,5% des travailleurs du port qui entrent en contact avec la graine de ricin, peuvent être sensibilisés à l'allergène ricinique. Cette donnée est en concordance avec les observations qui ont été faites dans des huileries qui traitent la graine de ricin.

Dans les conditions de travail actuelles, des réactions non atopiques apparaissent chez les travailleurs du port en moyenne au bout de 2½ à 3 heures après le début des opérations de manutention de la graine de ricin.

- e. Les réactions atopiques chez les 81 travailleurs du port étudiés, sont apparues en moyenne au bout de 4,1 ans après la première exposition à la graine de ricin. Un degré de sensibilisation de 100% a été atteint au bout de 14 ans chez ces 81 travailleurs du port. Il ressort de données recueillies auprès de 10 travailleurs qui avaient quitté le port en raison des réactions dont ils avaient été victimes, que ce départ s'installe rapidement — c'est-à-dire, au bout de 1 à 2 ans — en cas de sensibilisation tardive, au bout de 8 à 9 ans après l'entrée en service. (figure 12 page 81).
- d. L'anamnèse respiratoire et l'examen médical des voies respiratoires montrent que des affections respiratoires chroniques aspécifiques se rencontre dans 68% des cas (55 patients) chez les sujets qui font des réactions atopiques et dans 32% des cas (19 patients) chez les sujets qui font des réactions non atopiques. Dans le premier cas, l'affection en question était pré-existante chez 27% des sujets (22 patients).
- e. L'anamnèse personnelle est trouvée chargée chez 21% des patients affligés de réactions atopiques (17 cas) et chez 32% des patients est chargée respectivement dans 42% (34 cas) et 25% (15 cas) des cas. Les différences ne sont pas significantes.
- f. La symptomatologie des deux formes de réactions fait apparaître qu'à la suite d'une exposition à la graine de ricin, 89% des atopiques (72 cas) et 48% des non atopiques (29 cas) réagissent par une crise d'asthme. Pour les crises d'oppression nocturnes, les proportions sont de 61% pour les atopiques (49 cas) et de 15% pour les non atopiques (9 cas), tandis que les symptômes de malaise général et de hausse de la température se présentent respectivement dans 20% (16 patients) et 5% (3 patients) des cas. Aucune accoutumance au contact avec la graine de ricin n'a pu être mise en évidence dans l'un ou l'autre des deux groupes.
- g. Un examen par un spécialiste au point de vue de l'allergie, des troubles rhinologiques et de la bronchite astmatique a été effectué chez 42% des atopiques (34 cas) et chez 18% des non atopiques (11 cas). Sur les 10 travailleurs du port étudiés qui ont été examinés par un spécialiste dans la même clinique et qui faisaient des réactions atopiques à l'égard de la graine de ricin, il y en avait 9 dont l'arbre bronchique faisait montre d'une hypersensibilité à l'égard de l'histamine. Des tests cutanés à l'aide d'autres allergènes atopiques ont été positifs pour une ou plusieurs des substances es-

sayées chez tous les patients. Les épreuves d'inhalation avec les mêmes allergènes n' ont été positives que dans un seul cas.

- h. Des réactions des voies respiratoires à l'égard d'autres substances présentes dans le port, ont été rencontrées dans 65% des cas chez les réactions atopiques (53 patients) et dans 52% des cas chez les réactions non atopiques (31 patients). Les membres du groupe affligé de réactions atopiques présentent par anamnèse une nette tendance à faire également des réactions à l'égard d'autres allergènes atopiques. Ceci se manifeste, entre autres, de façon apparente pour les fèves de soja, le coton, le sisal et la farine de poisson (tableau 19 page 91).
  - i. L'examen spirométrique montre que la valeur fonctionnelle des poumons des sujets qui font des réactions atopiques est moins satisfaisante que celle des sujets-témoins. Cette observation est également valable, mais dans une mesure moindre, pour les patients qui font des réactions non atopiques. (tableau 22 page 97).
  - j. En l'absence d'exposition, l'éosinophilie sanguine des sujets des deux groupes présente un taux qui ne diffère pas beaucoup de celui que l'on trouve chez les sujets-témoins.
  - k. D'après les différences des caractéristiques des deux groupes, l'examen de la réagine sur les singes et l'examen par un spécialiste sur 10 travailleurs du port dont un groupe à réaction atopique, on est arrivé à la conclusion que les réactions atopiques et non-atopiques à la graine de ricin se rencontrent respectivement chez les travailleurs du port avec une constitution atopique et non-atopique.
4. Les quantités de graine de ricin débarquées à Rotterdam en 1970, se sont élevées à 31.000 tonnes (figure 9 page 66). Le chargement et le déchargement de ces quantités ont requis environ 19.000 heures de travail.

Il ressort des constatations faites qu'il y a eu, au cours de cette année, 124 cas de réactions à la graine de ricin chez 93 travailleurs du port, dont 83 cas de réactions atopiques et 41 cas de réactions non atopiques. Le nombre de jours d'absence dus aux réactions atopiques a été de 1401 (tableau 24 page 112) et celui des absences dues aux réactions non atopiques a été de 60. Les indemnités d'assurance-maladie que ces absences ont entraînées se sont élevées à 45.000 florins environ.

En 1970, 5 travailleurs du port ont été déclarés comme définitivement inaptes au travail portuaire en raison de leurs réactions atopiques à l'égard de la graine de ricin et, comme tels, ont été signalés comme tombant sous l'application de la Loi sur l'Assurance en matière d'Incapacité au Travail (Wet op de Arbeidsongeschiktheidsverzekering — W.A.O.)

6. Les réactions atopiques (Type I allergie) ont principalement été provoquées (dans 96% des cas) par l'allergène ricinique exogène (et non par la graine de ricin elle-même) mis en circulation par les sacs, les cordages, les toiles à voile, etc . . . (tableau 28 page 117).
7. Les réactions non atopiques présentent de quelques points de ressemblance avec les phénomènes résultant d'une dose trop forte d'allergènes atopiques chez des individus normaux, tels qu'ils se produisent dans l'industrie ou à l'occasion d'épreuves par inhalation. Sur la base d'un diagnostic différentiel entre une intoxication éventuelle par la ricine et une allergie, il est probable que ce dernier soit la cause de la réaction non atopique (tardive) à l'égard de la graine de ricin. On n'a pas réussi, par la méthode de la diffusion dans le gel d'agar à mettre en évidence la présence d'anticorps précipitants antagonistes de l'allergène ricinique dans le sérum de 24 travailleurs du port qui présentaient des réactions.
8. Le premier secours est discuté à côté des mesures préventives. Récommandations sont fait l'emballage actuel (sacs jute) de remplacer par une impénétrable à l'air. (sacs plastic ou containers)



## Summary

The Port of Rotterdam, which in 1970 processed over 30,000 ships, accounting for a total import, export and transit tonnage of over 200 million tons, occupies a prominent position among the seaports of the world. In the past few decades the numerous products arriving for onward transit have included the seeds of *Ricinus communis* (castor oil plant). In the introduction, these seeds are discussed in relation to other substances which can be detrimental to dockers' health.

Chapter II takes the possible damage to health as a starting-point in defining the problem. Mention is made of a study of the literature as an important contribution to a knowledge of the problems posed by castor oil seeds.

Chapter III surveys the relevant literature, with primary reference to *Ricinus communis* and its seeds and the industrial applications of castor oil from these seeds; a survey is given of world production and export in 1968 (table 1 page 21). Attention is drawn to the types of reaction which can occur in animals and man, and definitions are given of certain concepts and clinical pictures in allergology — the field in which the effects of castor beans are to be found. The possible effects of castor beans are discussed in detail, with reference to ricin, ricinin and castor allergen. Two types of reaction to castor beans which emerge from the literature are discussed in detail. The clinical pictures are divided into atopic and toxic reactions, depending on their time of occurrence (immediate or delayed). With regard to these two types of reaction, the data supplied by a number of authors are analysed critically and arranged for convenience in epidemic and occupational exposures. The data discussed warrant the conclusion that some 2.5 to 3% of a population can be sensitized to the castor allergen. The antigen structure of and cross sensitization to castor beans are discussed with reference to observations made by American investigators such as Coulson, Spies, Layton *et al.* The purified castor allergen available as CB-1A consists of 7—8 antigenic components. Special attention is focused on possible cross sensitization to other oil-bearing seeds and other representatives of the *Euphorbiaceae*.

Chapter IV explains the method of investigation used in the Port of Rotterdam. The work and duties of the test subjects are discussed with special reference to the industrial health care they receive. Various types of employment in the Port of Rotterdam are explained; some 4600 people are permanently employed by companies handling castor beans, and there are 2300 employees of the Foundation of Cooperative Dockside Companies (FCDC), who also handle castor beans. The first groups are divided between nine dockside companies and a few other small firms. The results of a pilot study made between November 1969 and January 1970 are presented, with special reference to the consequences of castor allergy for 18 dockers (figure 8 page 63). The

detection of the subjects examined and the methods used in their anamnestic and medical examination are also discussed in this chapter. Chapter V presents the results of a study of 141 dockers in Rotterdam.

The data obtained from the study as a whole can be summarized as follows:

1. Out of 197 dockers of the Foundation of Cooperative Dockside Companies who were questioned for reactions on castor beans, 23% (46 persons) mentioned that they had reactions in the past.
2. About 5% of the dockers coming in contact with castor beans is having a relative with reactions due to castor bean dust brought home in the working clothes.
- 3a. The reactions to castor beans in the 141 individuals examined can be divided into atopic ( $n = 81$ ) and non-atopic reactions ( $n = 60$ ). The differentiation was made on the basis of the time of manifestation (within 30 minutes: atopic) and was confirmed by a study of serum reagents from 12 dockside workers in two *Cynomolgus* monkeys (tabel 12 page 74).
- b. The data on the workers employed by the FCDC (59 out of 2300 men) indicated that some 2.5% of dockside workers in contact with castor beans can be atopically sensitized to the castor allergen. This is consistent with the findings obtained in oil plants processing castor beans. Non-atopic reactions occur about 3 hours after starting work on castor beans.
- c. The atopic reactions in the 81 dockside workers examined occurred an average of 4.1 years after first exposure to the seeds. A 100% degree of sensitization was attained after 14 years in those 31 dockside workers. The data on the 10 workers who left their jobs because of their reactions to castor beans show that this happened fairly quickly (after 1—2 years) or, in the case of late sensitization, 8—9 years after first employment. (figure 12 page 81).
- d. The anamnestic and medical respiratory study disclosed that chronic non-specific lung diseases (C.N.S.L.D.) occurred in 68% ( $n = 55$ ) of those showing atopic reactions and in 32% ( $n = 19$ ) of those showing non-atopic reactions. In the former group, the C.N.S.L.D. was preexistent in 27% ( $n = 22$ ).
- e. The personal history was tainted in 21% ( $n = 17$ ) of the atopic and in 32% ( $n = 19$ ) of the non-atopic reactors. The family history was tainted in 42% ( $n = 34$ ) and 25% ( $n = 15$ ) respectively. The differences are statistic not significant.

- f. The symptomatology of the two types of reaction showed that when exposed to castor beans, 89% (n=72) of the atopic and 48% (n=29) of the non-atopic reactors developed an attack of asthma. For nocturnal dyspnoea the figures were: 61% (n=49) of atopic and 15% (n=9) of non-atopic reactors; the figures for general malaise and pyrexia were 20% (n=16) and 5% (n=3) respectively. Habituation to contact with castor beans was not demonstrable in either group.
  - g. A specialist had examined 42% (n=34) of the atopic and 18% (n=11) of the non-atopic reactors for allergy, nasal abnormalities and bronchial asthma. Of 10 dockers with atopic reactions submitted to specialist examination at the same clinic, 9 showed histamine hypersensitivity of the bronchial tree. Skin tests with other atopic allergens were positive for one or several test substances in all cases. Inhalation tests with the same allergens were positive in only one case.
  - h. Reactions of the respiratory tract to other substances in the Port were found in 65% (n=53) of the atopic and 52% (n=31) of the non-atopic reactors. The atopic group showed anamnestic a distinct tendency to react to other atopic allergens as well. This was clearly established for such substances as soya beans, cotton, sisal and fishmeal. (tabel 19 page 91)
  - l. Spirometric findings showed that lung function in the atopic reacting group was less than that in a control group. The same applied to the non-atopic reacting group, though less pronounced. (tabel 22 page 97)
  - j. Apart from the actual exposure, the blood eosinophilia in both groups hardly differed from that in a control group.
  - k. The conclusion is formed that the atopic and non-atopic reactions are be found respectively by dockers with an atopic and non atopic constitution.
4. In 1970 the total tonnage of castor beans arriving in Rotterdam was 31.000 (figure 9 page 66). Some 19.000 man-hours were required for unloading and loading of this tonnage. In this year there were 124 reactions to castor beans who happened to 93 dockers; 83 atopic and 41 non-atopic. The number of days of absence totalled 1401 for the atopic and 60 for the non-atopic reactions. (Tabel 24 page 112). The total compensation involved was some 45,000 guilders.

In 1970, five workers were definitely rejected for dockside work on the basis of their atopic reaction to castor beans, and reported as such to the authorities for compensation under the Incapacity Insurance Act.

6. The atopic reactions (Type I allergy) were caused for the most part (in 96% of cases) by the exogenous circulating castor allergen via bags, tarpaulins, lashings, etc. rather than by the seeds themselves. (tabel 28 page 117).
7. The non-atopic reactions showed a similarity to the symptoms produced by an overdose of atopic allergens in normal subjects, as observed in the industrial setting and in inhalation tests. On the basis of a differential diagnosis between possible ricin intoxication and an allergic reaction, it is plausible that the latter is the cause of the non-atopic (delayed) reaction to castor beans. Attempts to demonstrate precipitating antibodies against the castor allergen in sera from 24 dockside workers by means of the agar-gel diffusion technique failed.
8. The first aid and also the possible preventive measures are discussed. Recommendations are made to change the to this day used packing of castor beans (burlap bags) into an airtight one (plastic bags or containers).

## Zusammenfassung

Der Hafen von Rotterdam nimmt mit einem Gesamtumschlag, der 1970 mehr als 200 Millionen Tonnen betrug, mit über 30000 einlaufenden Schiffen, einen hervorragenden Platz unter den zahlreichen Seehäfen ein. Seit einigen Jahrzehnten wird neben vielen anderen Stoffen der Same des *Ricinus communis* (Wunderbaum) als Transitgut gelöscht. In der Einleitung wird dieser Samen, auch Castorsamen genannt, zusammen mit anderen Stoffen betrachtet, die bei Stauerarbeiten die Gesundheit der Hafendarbeiter gefährden können. Das Kapitel II geht vom möglichen Gesundheitsschaden zum eigentlichen Problem. Hierbei wird auf das Literaturstudium als einem wichtigen Beitrag zur Kenntnis der Problematik des Castorsamens hingewiesen. Eine Übersicht über die entsprechende Literatur wird Kapitel III gegeben. Darin ist in erster Linie der *Ricinus communis* und sein Samen behandelt, sowie die industrielle Anwendung des Kastoröls, das aus den Samen gepresst wird. Es wird eine Übersicht über die Weltproduktion und -ausfuhr für das Jahr 1968 (Tabelle 1 Seite 21) gegeben. Es ist auf die Reaktionsformen hingewiesen, die bei Mensch und Tier auftreten können. Zugleich werden einige Begriffe und klinische Bilder aus der Allergologie — auf deren Gebiet die Wirkung des Castorsamens zu suchen ist — definiert. Die eventuelle Wirkung des Castorsamens auf Grund seines Ricins, Ricinins und Castorallergens ist näher betrachtet worden.

Zwei in der Literatur aufgeführte Reaktionsformen auf den Castorsamen werden dabei besprochen. Die klinischen Bilder sind, abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, — immediate oder delayed — nach einer atopischen oder toxischen Reaktionsform unterschieden. Im Lichte dieser zwei Reaktionsformen sind die Angaben einiger Autoren kritisch betrachtet und zur besseren Übersichtlichkeit danach unterteilt worden, ob der Kontakt epidemisch oder berufsmässig erfolgte. Die Literaturangaben lassen den Schluss zu, dass ungefähr 2,5% bis 3% der Bevölkerung gegen das Kastorallergen zu sensibilisieren sind. Antigenstruktur des Castorsamens und Kreuzsensibilität gegen ihn werden anhand der Befunde amerikanischer Wissenschaftler wie Coulson, Spies, Layton und anderer besprochen. Das gereinigte Castorallergen, das unter dem Namen CB-1A bekannt ist, besteht anscheinend aus 7 bis 8 Antigenkomponenten. Eine mögliche Kreuzsensibilität gegen ölhaltige Samen und andere Pflanzen aus der Gruppe der Euphorbiaceae wird betrachtet.

Die Untersuchungsmethode im Rotterdamer Hafen ist in Kapitel IV erklärt. Die berufliche Tätigkeit der Untersuchten wird beschrieben sowie ihre betriebsärztliche Betreuung. Die Dienstverhältnisse im Rotterdamer Hafen werden betrachtet. Ungefähr 4600 Arbeitnehmer sind im festen Dienst der Castorsamen verarbeitenden Hafenerbetriebe und 2300 Arbeitnehmer gehören zur Stiftung Zusammenarbeitende Hafener-

betriebe Beide Gruppen können mit Castorsamen in Berührung kommen. Die ersten sind über neun Hafenerbetriebe und einige kleine andere Institutionen verteilt. Die Ergebnisse einer Orientierungsstudie sind dargestellt, die von November 1969 bis Januar 1970 durchgeführt wurde.

Die Konsequenz, die die Castorallergie für 18 Hafenerbeiter gehabt hat, wird dabei besprochen. Sodann wird in diesem Kapitel beschrieben, wie Arbeiter ausgesucht und anamnestisch und medizinisch untersucht wurden.

Die Untersuchungsergebnisse bei 141 Hafenerarbeitern in Rotterdam sind in Kapitel V dargestellt. Die aus der Gesamtstudie erhaltenen Angaben lassen sich am einfachsten folgendermassen zusammenfassen:

1. Von 197 Hafenerarbeitern von der Stiftung Zusammenarbeitende Hafenerbetriebe die auf Reaktionen nach Castorsamen befragt wurden, gaben 23% (46 Personen) an, Reaktionen gezeigt zu haben.
2. Bei etwa 5% der Hafenerarbeiter die mit Castorsamen in kontakt kommen, reagiert ein Familienmitglied beim nach Hause kommen des Hafenerarbeiters durch Übertragung des Castorsamenstaubes von der Arbeitskleidung.
- 3a. Die Reaktionen auf Castorsamen der 141 untersuchten Hafenerarbeiter sind zu unterteilen in atopische ( $n = 81$ ) und non-atopische ( $n = 60$ ) je nach dem Zeitpunkt des Auftretens (innerhalb  $\frac{1}{2}$  Stunde = atopisch).  
Der Unterschied wurde durch eine Untersuchung an Cynomolgus-Affen auf Reagine im Serum von 12 Hafenerarbeitern bestätigt (Tabelle 12 Seite 74).
- b. Aus den Zahlen der Arbeitnehmer der Stichting Samenwerkende Havenbedrijven (59 bei 2300 Mann) ist zu errechnen, dass ungefähr 2,5% der Hafenerarbeiter, die mit Castorsamen in Berührung kommen, atopisch gegen das Castorallergen zu sensibilisieren sind. Diese Angabe stimmt mit den Befunden in Castorsamen verarbeitenden Ölfabriken überein. Non-atopische Reaktionen treten unter den heutigen Arbeitsbedingungen bei der mit Castorsamen in Berührung kommenden Hafenerarbeiter im Durchschnitt  $2\frac{1}{2}$  — 3 Stunden nach Tätigkeitsbeginn auf.
- c. Die atopischen Reaktionen bei den 81 untersuchten Hafenerarbeiter traten durchschnittlich 4,1 Jahre nach der ersten Castorsamen-Exposition auf. Eine 100%ige Sensibilisierung war bei diesen 81 Hafenerarbeitern nach 14 Jahren erreicht. Die Angaben von 10 Hafenerarbeitern, die wegen ihrer Reaktionen auf Castorsamen den Hafen verliessen, zeigen, dass dies entweder ziemlich bald — nach 1 bis 2 Jahren — geschieht oder bei einer späten Sensibilisierung 8 bis 9 Jahre nach Aufnahme der Tätigkeit. (Abbildung 12 Seite 81).

- d. Die respiratorisch-anamnestische und medizinische Untersuchung lehrt, dass chronische unspezifische respiratorische Erkrankungen bei den atopisch Reagierenden in 68% (n = 55) und bei den non-atopisch Reagierenden in 32% (n = 19) vorkommen. Im ersten Falle war die Erkrankung in 27% präexistent.
- e. Die persönliche Anamnese ist bei den Atopiker in 21% (n = 17) und bei den Non-Atopiker in 32% (n = 19) belastet. Die Familienanamnese ist jeweils in 42% (n = 34) und 25% (n = 15) belastet. Die Differenzen sind statistisch nicht signifikant.
- f. Aus der Symptomatologie der beiden Reaktionsformen ergibt sich, dass auf den Kontakt mit Castorsamen die Atopiker zu 89% (n = 72) und die Non-Atopiker zu 48% (n = 29) mit einem Asthmaanfall reagieren. Für nächtliche Beklemmungen beträgt die Ziffer 61% für die Atopiker (n = 49) und 15% für die Non-Atopiker (n = 9), während Symptome allgemeiner Übelkeit und Temperaturerhöhung jeweils in 20% (n = 16) und 5% (n = 3) vorkommen. Eine Gewöhnung an den Kontakt mit Castorsamen ist bei beiden Gruppen nicht nachzuweisen.
- g. Eine Fachuntersuchung auf Allergie, Nasenabweichungen und Asthma-Bronchitis hatte bei Atopiker in 42% (n = 34) und bei den Non-Atopiker in 18% (n = 11) stattgefunden. Von den 10 in derselben Klinik fachärztlich untersuchten Hafendarbeitern mit atopischen Reaktionen auf Castorsamen hatten 9 eine Histaminüberempfindlichkeit des Bronchialsystems. Hautteste mit anderen atopischen Allergenen waren bei allen Patienten für einen oder mehrere der getesteten Stoffe positiv. Inhalationsprüfungen mit den gleichen Allergenen fielen nur in einem Fall positiv aus.
- h. Reaktionen der Atemwege auf andere Stoffe im Hafen kommen bei den atopisch in 65% (n = 53) und den non-atopisch Reagierenden in 52% (n = 31) vor. In der atopisch reagierenden Gruppe ist anamnestisch eine deutliche Tendenz vorhanden, auch auf andere atopische Allergene zu reagieren. Dies zeigt sich unter anderem bei Sojabohnen, Kattum, Sisal, Fischmehl und Nusschrot. (Tabelle 19 Seite 91)
- i. Die spirometrische Untersuchung zeigt, dass die Lungenfunktion der atopisch Reagierenden geringer ist als die einer Kontrollgruppe. Für die non-atopisch Reagierenden gilt dasselbe in geringerem Masse. (Tabelle 22 Seite 97).
- j. Die Eosinophilen im Blut unterscheiden sich normalerweise bei beiden Gruppen kaum von denen einer Kontrollgruppe.

- k. Die Folgerung ist gezogen, dass die atopische und non-atopische Reaktionen beziehungsweise bei Hafenarbeitern mit einer atopische und non-atopische Konstitution vorkommen.
4. Die Castorsamenanfuhr nach Rotterdam im Jahre 1970 betrug 31.000 Tonnen (Abbildung 9 Seite 66). Zum Laden und Löschen sind ungefähr 19.000 Mannstunden nötig.  
Aus den erhobenen Befunden geht hervor, dass in jenem Jahr 124 Reaktionen auf den Castorsamen bei 93 Hafenarbeitern vorkamen, 83 atopisch und 41 non-atopisch.  
Die Ausfallzeiten betragen für die atopischen Reaktionen 1401 und für die non-atopischen 60 Tage. (Tabelle 24 Seite 112). Die darauf entfallenden Krankengeldkosten betragen ungefähr 45.000,— Gulden.
5. 1970 wurden 5 Hafenarbeiter auf Grund ihrer Castorsamen-Atopie endgültig für Hafenarbeit unfähig und entsprechend dem Gesetz für die Arbeitsunfähigkeitsversicherung (W.A.O.) gemeldet.
6. Die atopischen Reaktionen (Typ I Allergie) wurden hauptsächlich (in 96% der Fälle) durch das exogen über Säcke, Tauwerk, Segeltücher und so weiter zirkulierende Castorallergen verursacht (nicht durch den Castorsamen selbst). (Tabelle 28 Seite 117).
7. Die non-atopischen Reaktionen weisen Übereinstimmung mit den Erscheinungen bei Überdosierung von atopischen Allergenen bei Normalen auf, wie sie in der Industrie und bei Inhalationsprüfungen vorkommen. Auf Grund einer Differentialdiagnose zwischen einer eventuellen Ricin-Intoxikation und einer allergischen Réaktion ist es wahrscheinlich, dass letztere die Ursache der non-atopischen (verzögerten) Reaktion auf Castorsamen ist. Es gelang mit der Agargel-Diffusionsmethode nicht, ausfallende Antikörper gegen das Castorallergen im Serum von 24 reagierenden Hafenarbeitern nachzuweisen.
8. Die erste Hilfe ist besprochen neben eventuellen präventiven Massnahmen. Empfohlen wird die heutige Verpackung von Castorsamen (jute Säcke) durch Hermetische (plastik Säcke oder Grossbehälter) zu versetzen.



## X Literatuur

### Specieel.

- ALLILAIRE, E., Etudes sur la ricine. Hypersensibilité a la ricine. Ann. Inst. Pasteur 28 : 605-607 (1914).
- APEN, A. M., W. C. COOPER, R. J. M. HORTON and L. D. SCHEEL, Health aspects of castor bean dust. PHS, Publ. No. 999-AP-36, 132 pp, (1967).
- ARNOLD, H. L., Poisoning from Castor Beans. Science 59 : 577-577, (1924).
- BARNARD, J. H., Observations on certain castor bean extracts. J. Allergyl 1 : 473-747 (1930).
- BENNETT, R. H., and E. SCHWARTZ, Castor bean dust sensitization. J. Allergy 5 : 427-431 (1934).
- BERNTON, H. S., On occupational sensitization to the castor bean. A. J. Med. Sci. 165 : 196-202 (1923).
- BERTO, R., et B. BASSI, Asthma da ricino. Il Policlinico 58 : 417-426 (1951). Engelse vertaling gepubliceerd in: Health Aspects of Castor Bean Dust, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel, PHS, Publ. No 999-AP-36, 132 pp, 1967.
- CANNAN, R. K. and staff, The toxicity of various preparations of W. Office of Scientific Research and Development. Informal monthly progress Rept. No. 9-4-1-19. 10 Aug. 1944.  
Geheim rapport, volledige tekst gepubliceerd in: Health Aspects of Castor Bean Dust, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel. PHS, Publ. No. 999-AP-36, 132 pp. 1967.
- CANNAN, R. K. and staff, The toxicity of various preparations of W. Office of Scientific Research and Development. Rept. OSRD No. 5525. 31 Aug. 1945.  
Geheim rapport, volledige tekst gepubliceerd in: Health Aspects of Castor Bean Dust, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel. PHS, Publ. No. 999-AP-36, 132 pp. 1967.
- CARMICHAEL, E. B., Detoxification of and the immunity production to ricin by sodium ricinoleate. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 24 : 5-7 (1926).
- CARMICHAEL, E. B., The influence of chemical and other agents upon the toxicity and antigenic power of ricin. II. The detoxification of ricin by means of various agents. J. Pharmacol. & exp. Ther. 35 : 193-221 (1929).
- CARMICHAEL, E. B., The influence of chemical and other agents upon the toxicity and antigenic power of ricin. III. The production of immunity by means of ricin and detoxified ricin. J. Pharmacol. & exp. Ther. 35 : 223-239 (1929).
- CHARPIN, J., R. WOLFROMM ET J. AUBERT, Allergie au Ricin. Maladies Allergiques, 252-255 (1969). Editions Médicales Flammarion.
- CHARPIN, J., and A. ZAFIROPOULO, Allergie respiratoire au ricin. Sem. Hôp. Paris 32 : 2843-2845 (1956).
- CHARPIN, J., and A. ZAFIROPOULO, Allergie respiratoire au ricin dans la région de Marseille. Acta Allerg. 14 : 150-160 (1959).
- CHARPIN, J., A. ZAFIROPOULO et L. SIMON, Asthmes professionnels dus aux oléagineux. J. Franç. Méd. 15 : 47-50 (1961).
- CHAUMONT et WEIL, Le tourteau de ricin comme agent pathogène. Arch. Mal. Prof. 17 : 364-366 (1956).
- CLARKE, E. G. C., The preparation of castor seed allergen. Int. Arch. Allergy 7 : 54-55 (1955).

- COOMBS, R. R. A., A. HUNTER, W. E. JONAS, H. BENNICH, S. G. O. JOHANSSON and R. PANZANI, Detection of IgE(IgND) specific antibody (probably reagin) to castorbean allergen by the red-cell-linked antigen-antiglobulin reaction. *Lancet* I: 1115-1118 (1968).
- COOPER, W. C., V. B. PERONE, L. D. SCHEEL and R. G. KEENAN, Occupational hazards from castor bean pomace: test for toxicity. *Am. Industr. Hyg. Ass. J.* 25: 431-438 (1964).
- CORWIN, A. H., Toxic materials in the castor bean. *Chemurgic Digest*, june 14-16 (1954).
- CORWIN, A. H., Toxic constituents of the castor bean. *J. Med. Pharm. Chem.* 4: 483-496 (1961).
- CORWIN, A. H. and staff, Preparations and properties of W. Office of Scientific Research and Development. Informal Monthly Progress Report No. 9-2-2-354, 10 Sept. 1944.
- Geheim rapport, gepubliceerd in: Health Aspects of Castor Bean Dust, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel. PHS. Publ. No. 999-AP-36, 132 pp, 1967.
- CORWIN, A. H., and staff, Preparation and dispersion of W. Office of Scientific Research and Development. Informal Monthly Progress Report No. W.-18-035-CWS-884 4 june 1946.
- Geheim rapport, gepubliceerd in: Health Aspects of Castor Bean Dust, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel, PHS, Publ. No. 999-AP-36, 132 pp, 1967.
- COULSON, E. J., J. R. SPIES and H. STEVENS, The immunochemistry of allergens: II. Antigenic studies by the Dale method of the electrophoretic fractionation products of the protein-carbohydrate fraction, CS-1A, from cottonseed. *J. Immunology* 46: 347-365 (1943).
- COULSON, E. J., and J. R. SPIES, The immunochemistry of allergens: III. Anaphylactogenic potency of the electrophoretic fractionation products of CS-1A from cottonseed. *J. Immunology* 46: 367-376 (1943).
- COULSON, E. J., J. R. SPIES and H. STEVENS, The immunochemistry of allergens: V. Comparisons of the rates of dialysis of crystalline ovalbumin and of the cottonseed allergen, CS-1A. *J. Immunology* 47: 443-452 (1943).
- COULSON, E. J., J. R. SPIES and H. STEVENS, The immunochemistry of allergens: VI. Anaphylactogenic properties of a proteic component of kapok-seed to cottonseed antigens. *J. Immunology* 49: 99-116 (1944).
- COULSON, E. J., J. R. SPIES, E. F. JANSEN and H. STEVENS, The immunochemistry of allergens: VIII. Precipitin formation and passive transfer reactions with allergenic proteins from cottonseed and castor beans. *J. Immunology* 52: 259-266 (1946).
- COULSON, E. J., H. STEVENS and J. H. SHIMP, Quantitative studies in anaphylaxis: II. The relationship of the shocking dose to the sensitizing dose. *J. Immunology* 61: 11-15 (1949).
- COULSON, E. J., J. R. SPIES and H. STEVENS, The immunochemistry of allergens: IX. The relationship of carbohydrate to the antigenic properties of the allergenic protein from cottonseed. *J. Immunology* 62: 171-182 (1949).
- COULSON, E. J., J. R. SPIES, H. STEVENS and J. H. SHIMP, The Immunochemistry of allergens: X. Anaphylactogenic properties of allergenic fractions from castor bean. *J. Allergy* 21: 34-44 (1950).
- COULSON, E. J., J. R. SPIES and H. STEVENS, Identification of castor bean allergen in green coffee. *J. Allergy* 21: 554-558 (1950).
- COULSON, E. J. J. R. SPIES and H. STEVENS, The allergen content of castor beans and castor pomace. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 37: 657-661 (1960).
- DHERS, V., L. ROCHE et F. TOLOT, Accidents allergiques dus au ricin dans l'industrie. *Arch. Mal. Prof.* 10: 26-32 (1949).
- EHRlich, P., Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin. *Deut. Med. Wchenschr.* 17: 976-979 (1891).

- FIGLEY, K. D., and R. H. ELROD, Endemic asthma due to castor bean dust. *J.A.M.A.* 90 : 79-82 (1928).
- FIGLEY, K. D., and F. A. A. RAWLING, Castor bean: an industrial hazard as a contaminant of green coffeedust and used burlap bags. *J. Allergy* 21 : 545-553 (1950).
- FOLLWEILER, F. L., D. E. HALEY, Toxicity of the castor bean. *J. Amer. Med. Ass.* 84 : 1418-1418 (1925).
- FREEDMAN, S. O., J. KRUPPEY and A. H. SEHON, Chlorogenic acid: an allergen in green coffee bean. *Nature* 192 : 241-243 (1961).
- FREEDMAN, S. O., A. I. SIDDIQI, J. KRUPPEY and A. H. SEHON, Identification of a simple chemical compound (chlorogenic acid) as an allergen in plant materials causing human atopic disease. *Am. J. Med. Sci.* 24 : 548-555 (1962).
- FREEDMAN, S. O., R. SHULMAN, J. KRUPPEY and A. H. SEHON, Antigenic properties of chlorogenic acid. *J. Allergy* 35 : 97-107 (1964).
- FREEDMAN, S. O., R. SHULMAN, A. H. SEHON and M. KAYE, Antigenic and allergenic properties of chlorogenic acid. *Canad. Med. Ass. J.* 90 : 473-474 (1964).
- FREEDMAN, S. O., D. S. BARIANA, J. KRUPPEY, P. GOLD and A. H. SEHON, Immunologic properties of chlorogenic acid-protein conjugates. *J. Allergy* 36 : 204 (1965) Abst.
- FREEDMAN, S. O., and A. H. SEHON, Allergenic activity of chlorogenic acid. *J. Allergy* 36 : 493-495 (1965).
- GRABAR, P., et A. KOUTSEFF, Différentiation dans le ricin de la toxine et d'un allergène. *C. R. Soc. Biol.* 117 : 700-701 (1934).
- GRABAR, P. et A. KOUTSEFF, Sur la préparation du ricinallergène et sa séparation de la ricine. *C. R. Soc. Biol.* 117 : 702-704 (1934).
- HANSEN, K., Rizinusstauballergie. *Hefte z. Unfallheilk.* 44 : 221-227 (1952).
- HAYES, J. W., Export sales manager van de Baker Oil Company, Bayonne (New Jersey), U.S.A. persoonlijke mededeling 1970.
- INDIAN CENTRAL OILSEEDS COMMITTEE, Castorseed & its products. Proceedings of the Seminar, held on the 11-12 August 1960 at the Regional Research Laboratory, Hyderabad. Published by Dr. R. Sankaran, M.A., Ph. D. (London) D.I.C., Secretary, Indian Central Oilseeds Committee, Gandhi Bhavan, Hyderabad (Dn.). Printed by Rev. Theodore A. Pereira at the Examiner Press, Bombay 1, 87 pp, 1960.
- JONES, D. B., Proteins of the castor bean, their preparation, properties and utilization. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 24 : 247-251 (1947).
- KABAT, E. A., M. HEIDELBERGER and A. E. BEZER, A study of the purification of ricin. *J. Biol. Chem.* 168 : 629-639 (1947).
- KADLEC, K., und L. HANSLIAN, Gruppenallergie gegen Piridinderivate. *Berufsdermatosen Bd. 13 Heft 5* : 257-320 (1965).
- KARRER, P., A. P. SMIRNOFF, H. EHRENSPERGER, J. VAN SLOOTEN und M. KELLER, Über Toxine. I. Zur Kenntnis des Ricins. *Hoppe Seylers Ztschr. für Physiol. Chem.* 135 : 129-166 (1924).
- KATHREN, R. L., H. PRICE and J. C. ROGERS, Air-Borne castor-bean pomace allergy. *A. M. Arch. Industr. Health* 19 : 487-489 (1959).
- KAUFMANN, W., Allergy to castor bean dust with report of a case. *Ann. Allergy* 8 : 690-694 (1950).
- KAY, M., and S. O. FREEDMAN, Allergy to green coffee: An occupational disease. *Canad. M. A. J.* 84 : 469-471 (1961).

- KLEIMAN, R., C. R. SMITH, S. G. YATES and Q. JONES, Search for new industrial oils. XII. Fifty-eight Euphorbiaceae oils, including one rich in vernolic acid. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 42 : 169-172 (1965).
- KROMER, G. W., How about castor beans? *Agriculture Situation, Agricultural Marketing Service U.S. Department of Agriculture* 42 : 1-2 (1958).
- KULKARNI, L. G., *Castor*, Published by Dr. R. Sankaran, M.A., Ph.D. (London), D.I.C., Secretary, Indian Oilseeds Committee, Gandhi Bhavan, Hyderabad (Deccan), and Printed by J. S. Pereira at the Examiner Press, Fort, Bombay 1, 107 pp, 1959.
- LAET, M. DE, Accident du travail dû à la ricine. *Arch. belges méd. soc.* 4 : 453-455 (1946).
- LAYTON, L. L., F. DeEds and L. MOSS, Fractionation of the allergic proteins of castor seed. *Federation Proc.* 19 : 1 (1960). Abstr.
- LAYTON, L. L., F. DeEds and L. MOSS, The complex nature of castor sensitivity. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 38 : 76-80 (1961).
- LAYTON, L. L., B. T. DANTE, L. MOSS, N. H. DYE and F. DeEds, Electrophoretic Fractionation of Soluble Antigenic Proteins from the seed of *Ricinus Communis* (Castor bean). *J. Am. Oil Chem. Soc.* 38 : 405-410 (1961).
- LAYTON, L. L., B. T. DANTE, S. LEE and F. DeEds, Passive Cutaneous Anaphylaxis in the Detection of Seed-Antigens of *Ricinus Communis* (Castor Bean). *J. Am. Oil Chem. Soc.* 38 : 597-600 (1961).
- LAYTON, L. L., S. LEE and F. DeEds, Diagnosis of human allergy utilizing passive skin-sensitization in the monkey, *Macaca irus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 108 : 623-626 (1961).
- LAYTON, L. L., S. LEE and F. DeEds, Use of old world monkeys in the diagnosis of human allergy to castor. *Federation Proc.* 20 : 17 (1961) Abstr.
- LAYTON, L. L., F. C. GREENE, F. DeEds, T. W. GREEN and E. Yamanaka, Electrophoretic Fractionation of a carbohydratefree allergenic preparation from the seed of *Ricinus Communis* (Castor Bean). *Am. J. Hyg.* 75 : 282-286 (1962).
- LAYTON, L. L., S. LEE and E. YAMANAKA, Allergen testing on monkeys passively sensitized by hay fever and asthma of human sera. *Nature* 193 : 988-989 (1962).
- LAYTON, L. L., S. LEE, E. YAMANAKA, F. C. GREENE and T. W. GREEN, Allergy skin tests upon castor bean-sensitive humans and passively sensitized *Cynomolgus* Monkeys. *Int. Arch. Allergy* 20 : 257-261 (1962).
- LAYTON, L. L., E. YAMANAKA and C. W. DENKO, Demonstration of human reagins to foods, cat dander, an insect, and ragweed as grass pollens. *J. Allergy* 33 : 271-275 (1962).
- LAYTON, L. L., E. YAMANAKA and F. C. GREENE, Use of monkeys to demonstrate allergic cross-reactions among the Euphorbiaceae: *Ricinus communis*. *Poinsettia Pulcherrima*, *Euphorbia Esula*. *J. Allergy* 33 : 276-280 (1962).
- LAYTON, L. L., E. YAMANAKA, S. LEE and T. W. GREEN, Multiple allergies to the pollen and seed antigens of *Ricinus Communis* (Castor Bean). *J. Allergy* 33 : 232-235 (1962).
- LAYTON, L. L., W. E. GREER, F. C. GREENE and E. YAMANAKA, Passive transfer of human atopic allergies to catarrhine and platyrrhine primates of suborder Anthropoidea. *Int. Arch. Allergy* 23 : 176-187 (1963).
- LAYTON, L. L., E. YAMANAKA, F. C. GREENE and F. PERLMAN, Atopic Reagens to Penicillin, Pollens and Seeds: Thermolability, Titer and Persistence in the skin of Passively Sensitized Macaque Monkeys. *Int. Arch. Allergy* 23 : 87-94 (1963).
- LAYTON, L. L., R. PANZANI, E. YAMANAKA and F. C. GREENE, Neutralization of specific reagins in monkeys passively sensitized by cross-reactive allergy sera. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 112 : 945-950 (1963).
- LAYTON, L. L., and F. C. GREENE, Systemic allergic shock induced in monkeys passively sensitized by intravenous injection of human allergy sera. *Int. Arch. Allergy* 25 : 193-199 (1964).

- LAYTON, L. L., and F. C. GREENE, Passive transfer of human allergies to Prosimians: Skin-reactions in the Lemuroid, *Nycticebus coucang* (Slow Loris). *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 115 : 667-671 (1964).
- LAYTON, L. L., F. C. GREENE, R. PANZANI and J. W. CORSE, Allergy to Green Coffee: Failure of Patients Allergic to Green Coffee to React to Chlorogenic Acid, Roasted Coffee or Orange. *J. Allergy* 36 : 84-91 (1965).
- LAYTON, L. L., Passive transfer of human atopic allergies into lemurs, lorises, pottos and galagos: Possible primate-ordinal specificity of acceptance of passive sensitization by human atopic reagin. *J. Allergy* 36 : 523-532 (1965).
- LAYTON, L. L., R. PANZANI, R. GREENE and J. W. CORSE, Atopic hypersensitivity to a protein of the green coffee bean and absence of allergic reactions to chlorogenic acid, low-molecular-weight components, or to roasted coffee. *Int. Arch. Allergy* 28 : 116-127 (1965).
- LAYTON, L. L., Human allergic serum transfer tests in marmosets: diminutive monkeys as substitutes for human patients and volunteers in allergen research and testing. *Int. Arch. Allergy* 30 : 360-367 (1966).
- LAYTON, L. L., R. PANZANI and J. W. CORSE, Nondiffusible allergenic contaminant isolated from samples of chlorogenic acid causing allergic reactions. Pure chlorogenic acid not an allergen. *J. Allergy* 38 : 268-279 (1966).
- LAYTON, L. L., R. PANZANI and T. A. CORTESE, Coffee-reaginic human sera tested in human volunteers and Macaque monkeys. *Int. Arch. Allergy* 33 : 417-427 (1968).
- LAYTON, L. L., R. PANZANI and L. T. VON HELMS, Serial specific neutralization of reagin of cross-reactive human serum in monkeys. *Folia Allerg.* 16 : 204-212 (1969).
- LAYTON, L. L., R. PANZANI, L. T. VON HELMS and C. K. CAMPBELL, Cross-reactivity in primary respiratory allergy to castor bean (*Ricinus Communis*). *Int. Arch. Allergy* 37 : 67-75 (1970).
- LAYTON, L. L., hoofd Physiologically Active Compounds Investigations Pharmacology Laboratory, United States Department of Agriculture, 800 Buchanan Street, Albany, California 94710, U.S.A., persoonlijke mededeling 1970.
- LUCCHESI, G., Asma bronchiale e allergia da polvere di seme di ricino. *Settim. med.* 37 : 165-170 (1949).
- Engelse vertaling gepubliceerd in: Health Aspects of Castor Bean Dust, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel. PHS, Publ. No. 999-AP-36, 132 pp, 1967.
- LUPU, N. G., G. T. DINISCHIOTU, R. PAUN, I. G. POPESCU, L. FOTESCU, M. ZAMFIRESCU-GHEORGHIU, C. OLARU, C. G. IOTA, B. MOSCOVICI, C. MOLNER and N. URSEA, Investigations on castor oil plant allergy in rural collectivity. *Acta Allerg.* 17 : 268-275 (1962).
- LUPU, N. G., G. T. DINISCHIOTU, R. PAUN, I. G. POPESCU, L. FOTESCU, M. ZAMFIRESCU-GHEORGHIU, C. OLARU, C. G. IOTA, B. MOSCOVICI, C. MOLNER and N. URSEA, Occupational asthma of ricinus growers. *Concours Méd.* 84 : 5843-5846 (1962).
- MCINTYRE, W. E., The castor bean: industrial oil seed. *Scient. Monthly* 75 : 42-46 (1952).
- MENDES, E., and A. ULHÔA CINTRA, Collective Asthma, simulating an epidemic, provoked by castor-bean dust. *J. Allergy* 25 : 253-259 (1954).
- MISKOLCZY, V., Mass allergy connected with the manufacture of castor oil. *Nepeges* 31 : 253-256 (1950).
- Engelse tekst gepubliceerd in: Health Aspects of Castor Bean Dust, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel. PHS, Publ. No. 999-AP-36, 132 pp, 1967.
- MORRIS, R. S., J. R. SPIES and E. J. COULSON, The chemistry of allergens: XVIII. Disc electrophoresis and gel diffusion of the carbohydrate-free allergenic protein, CB-65A, from castor beans. *Arch. of Biochem. and Biophys.* 110 : 300-302 (1965).

- MOTTOLA, A. C., G. O. KOHLER and R. T. PRESCOTT, Allergen diactivation in castor pomace with steam. *Feedstuffs* 39: 20 (1967).
- MOTTOLA, A. C., A. P. HENDRICKSON, D. E. O'CONNELL, R. PALTER and G. O. KOHLER, Pilot plant diactivation of castor meal antigen. *Lime process. Agr. and Food Chem.* 16: 725-729 (1968).
- MOULÉ, Y., Sur les propriétés physicochimiques et le mécanisme d'action de la ricine. *Arch. Sci. Physiol.* 5: 227-243 (1951).
- ORDMAN, D., Allergic sensitivity to the castor bean. *S. Afr. Med. J.* 24: 141-144 (1950).
- ORDMAN, D., An outbreak of bronchial asthma in South Africa, affecting more than 200 persons, caused by castor bean dust from an oil-processing factory. *Int. Arch. Allergy* 7: 10-24 (1955).
- OSBORNE, T. B., L. B. MENDELL and I. F. HARRIS, A study of the proteins of the castor bean, with special reference to the isolation of ricin. *Am. J. Physiol.* 14: 259-286 (1905).
- OUER, R. A., Allergy to castor bean meal. Report of a case of anaphylactic shock and gastrointestinal hemorrhages. *Ann. Allergy* 14: 367-369 (1956).
- PANZANI, R., Respiratory castor bean dust allergy in the south of France with special reference to Marseille. *Int. Arch. Allergy* 11: 224-236 (1957).
- PANZANI, R., Les formes cliniques de l'allergie respiratoire aux poussières de ricin. *Presse Méd.* 66: 1788-1791 (1958).
- PANZANI, R., Etude de l'allergie entre la graine de ricin et spondylocladium. *Int. Arch. Allergy* 21: 288-293 (1962).
- PANZANI, R., and L. L. LAYTON, Allergy to the dust of *Ricinus Communis* (castor bean): Clinical studies upon human beings and passively sensitized monkeys. *Int. Arch. Allergy* 22: 350-368 (1963).
- PANZANI, R., La pollution atmosferique liée aux allergènes. Relazione, Al XXI Congresso dell'Associazione Otologica Italiana Fiuggi, 13-16 giugno 1968, Simposio di allergologica 37-54 (1969).
- PANZANI, R., L. L. LAYTON, C. CAMPBELL and L. T. VON HELMS, Allergie epidémique due aux poussières du ricin. I. Evaluation clinique des procédés destinés à réduire l'allergénicité des tourteaux de ricin. *Folia Allerg.* 16: 138-147 (1969).
- PANZANI, R., Laboratoire de Recherches, 27A Edouard-Delanglade, Marseille 6e, France, persoonlijke mededeling 1970.
- PERLMAN, F., and L. L. LAYTON, Stability and behavior of reaginic antibodies: effects of freezing, thawing, and lyophilizing on skin-sensitizing activity of reaginic sera. *J. Allergy* 39: 205-213 (1967).
- RATNER, B., Dust hypersensitiveness with special reference to castor bean. *J. Allergy* 2: 1-5 (1930).
- RATNER, B., and H. L. GRUEHL, Respiratory anaphylaxis (asthma) and ricin poisoning induced with castor bean dust. *Am. J. Hyg.* 10: 236-244 (1929).
- REJSEK, K., Allergic manifestations during processing of castor beans. *Casop. Lék. Ces.* 88: 609-613 (1949).
- Engelse tekst gepubliceerd in: *Health Aspects of Castor Bean Dust*, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel, PHS, Publ. No. 999-AP-36, 132 pp. 1967.
- ROBBINS, W. J., Case of supersensitiveness to the poisonous action of the castor bean. *Science* 58: 305-306 (1923).
- ROSA, L., G. BERGAMI, G. CENACCHI and G. ZACCARDI, Allergy to ricinus. *Bull. Sci. Med. (Bologna)* 131: 307-317 (1959).
- Engelse tekst gepubliceerd in: *Health Aspects of Castor Bean Dust*, A. M. Apen, W. C. Cooper, R. J. M. Horton and L. D. Scheel, PHS, Publ. No. 999-AP-36, 132 pp. 1967.

- SAX, N. I., *Dangerous properties of industrial materials*, Reinhold Book Corporation, New York, 3d edition, 1251 pp, 1968.
- SCHERN, K., Experimentelle Beiträge zur praktischen Verwertbarkeit der Anaphylaxis. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 36 : suppl. 590-610 (1910).
- SMALL, W. S., Increasing castor bean allergy in Southern California due to fertilizer. J. Allergy 23 : 406-415 (1952).
- SNELL, M. A., Castor bean pomace exposure, A.M.A. Arch. Inndustr. Hyg. 6 : 113-113 (1952).
- SNELL, W. H., Hypersensitivity to the castor bean. Science 59 : 300 (1924).
- SPIES, J. R., H. S. BERNTON and H. STEVENS, The chemistry of allergens. I. Isolation of an active fraction from cottonseed. J. Allergy 10 : 113-129 (1939).
- SPIES, J. R., and E. J. COULSON, The chemistry of allergens. VIII. Isolation and properties of an active protein-polysaccharidic draction, CB-1A, from castor beans, J. Am. Chem. Soc. 65 : 1720-1725 (1943).
- SPIES, J. R., E. J. COULSON, D. C. CHAMBERS, H. S. BERNTON and H. STEVENS, The chemistry of allergens. IX. Isolation and properties of an active, carbohydrate-free protein from castor beans. J. Am. Chem. Soc. 66 : 748-753 (1944).
- SPIES, J. R., E. J. COULSON and H. STEVENS, The chemistry of allergens. X. Comparison of chemical and immunological properties of CB-1A preparations from domestic castor beans and Brazilian castor bean pomace. J. Am. Chem. Soc. 66 : 1798-1799 (1944).
- SPIES, J. R., E. J. COULSON, D. C. CHAMBERS, H. S. BERNTON, H. STEVENS and J. H. SHIMP, The chemistry of allergens. XI. Properties and composition of natural proteoses isolated from oilseeds and nuts by the CS-1A procedure. J. Am. Chem. Soc. 73 : 3995-4001 (1951).
- SPIES, J. R., E. J. COULSON, H. S. BERNTON, H. STEVENS and A. A. STRAUSS, The chemistry of allergens. XIV. Effect to heat and pH of the precipitin reaction and reagin neutralizing capacity of the castor bean allergen, CB-1C. Ann. Allergy 18 : 393-400 (1960).
- SPIES, J. R. and H. S. BERNTON, Response of nonallergic persons to injected castor bean allergen CB-1A. J. Allergy 33 : 73-83 (1962).
- SPIES, J. R., E. J. COULSON, H. S. BERNTON, P. A. WELLS and H. STEVENS, The chemistry of allergens. Inactivation of the castor bean allergens and Ricin by heating with aqueous calcium hydroxide. Agr. Food Chem. 10 : 140-145 (1962).
- SPIES, J. R. and E. J. COULSON, The chemistry of allergens. XVI. Ion exchange fractionation of the castor bean allergen, CB-1A, and antigenic specificity relationship of the fraction. J. Biol. Chem. 239 : 1818-1827 (1964).
- SPIES, J. R. and E. J. COULSON, Antigenic specificity relationships of castor bean meal pollen, and allergenic fraction, CB-1A, of Ricinus Communis. J. Allergy 36 : 423-432 (1965).
- SPIES, J. R., and J. K. BARRON, The chemistry of allergens. XVIII. An analysis of CB-1A from castor beans. Ann. Allergy 24 : 499-502 (1966).
- SPIES, J. R., The chemistry of allergens. XIX. On the number of antigens and the homogeneity of the isolated antigens of fraction CB-1A from castor beans. Ann. Allergy 25 : 29-34 (1967).
- SPOUJITCH, V., V. DANILOVIC et S. PUJEVIC, État de l'allergie chez les cultivateurs de ricin. Bulletin T. XXIII de l'Académie Serbe des Sciences, Classe des Sciences médicales No. 4, 1958.
- SPOUJITCH, V, P. STERN, ST. BANIC, I. BONAC, D. MILOSEVIC, D. CERNELC, J. FETICH, P. KARTIN, A. BRNOVIC, A. JANEZIC, K. KOCYANCIC, B. CVORISCEC et D. GROM, Manifestations allergiques chez les travailleurs de la fabrique pour l'extraction de l'huile de ricin, à Ljubljana. Glas CCLXVII de l'Académie Serbe des Sciences et des Arts, Classe des Sciences médicales 19 : 65-71 (1966).

- SPOUJITCH, V., S. PERISIC, M. ZIVKOVIC, M. PETROVIC, D. KORAC, J. LJALJEVIC, M. ZIVKOVIC, M. LJALJEVIC et S. DJERDJA, Manifestations allergiques provoquées par l'allergène des graines de ricin chez les habitants de Nova Crnja, dans le Banat. Bulletin T. XXXVIII de l'Académie Serbe des Sciences et des Arts, Classe des Sciences médicales 7 : 105-106 (1967).
- SPOUJITSCH, V., et M. BOJANIC, Manifestations allergiques chez les cultivateurs et les ouvriers qui travaillent le ricin. Rev. Franç. Allerg. 9 : 103-108 (1969).
- STIENEN, H., Asthma durch Rizinuskernschrot, Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 11 : 143-149 (1941).
- STILLMARK, H., Ueber Ricin. Arb. Pharm. Inst. Dorpat: 59-151 (1889).
- STRAUSS, A., Castor bean allergy. Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo 10 : 342-348 (1968).
- SUNIER, J., Ziekteverschijnselen na het lossen van castorneel. Mens en Ondern. 3 : 436-440 (1949-1950).
- WALDSCHMIDT-LEITZ, E., und L. KELLER, XXII. Mitteilung über Samenproteine. Über Toxin und Agglutinin aus Rizinus; Reinigung und Zusammensetzung. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Phys. Chemie 351 : 990-994 (1970).
- WOLFROMM, R., J. CHARPIN, J. AUBERT et P. NATAF, Fréquence générale. Maladies Allergiques, 203-204 (1969). Editions Médicales Flammarion.
- WOLFROMM, R., L. GUIBERT, J. RIVOLIER et J. TOURNIER, Epidémie d'allergie au ricin de Dieppe 1963-1965. Presse Méd. 75 : 2157-2160 (1967).
- WORINGER, P., P. GRABAR et A. KOUTSEFF. Etude physiopathologique de l'allergie au Ricin. C. R. de la Soc. Biol. 118 : 60-62 (1935).
- WORINGER, P., L'allergie au ricin. Sem. Hôp. Paris 21 : 661-664 (1948).
- ZERBST, G. H., Unusual hazard in a fertilizer factory. Industr. Med. 13 : 552 (1944).



## Algemeen

- AAKSTER, C. W., Klachten onder mannen en vrouwen. Rapportage door middel van de vragenlijstmethode. T. soc. Geneesk. 47:309-313 (1969).
- BAART, J., Arbeitsphysiologische Untersuchungen bei Hafenarbeit. Lezing op de Arbeitsmedizinische Gemeinschaftstagung 20 - 24 juni 1970 te Mainz. Interne publicatie van de Bedrijfsgeneeskundige Dienst voor de Haven van Rotterdam, 1970.
- BATES, D.V., and R. V. CHRISTIE, Respiratory function in disease, W.B. Saunders Company, Philadelphia/London, 1964.
- BERRENS, L., Chemische kenmerken van het huisstofallergeen. Verenigingsverslagen van de Ned. Ver. van Dermatologen. N. T. v. Geneesk. 106:1053-1054 (1962).
- BERRENS, L., Atopische allergenen: atypische allergenen? N. T. v. Geneesk. 114:1446-1452 (1970).
- BERRENS, Dr. L., lector in de biochemie van de huid, Universiteitskliniek voor Huidziekten te Utrecht. Persoonlijke mededeling 1970.
- BOERHAAVE-CURSUS, Het atopie syndroom. 28 - 30 mei 1970. Rijksuniversiteit te Leiden, 1970.
- BOOIJ-NOORD H., N. G. M. ORIE, W. CHR. BERG en K. DE VRIES, Results of provocation on human bronchial airways with allergic and non-allergic stimuli and of drug protection tests. In Bronchitis III. Royal Vangorcum, Publisher, Assen. (1970).
- BOTMAN, TH., L. BUSINÇO en O. H. DIJKSTRA, Histopathologie van de allergische aandoeningen. H. E. Stenfert Kroese N.V., Leiden, 1958.
- BOUHUYS, A., Bronchoconstriction and the ventilation of the lungs. Symposium Experimenteel onderzoek over astma. Boerhaave cursus 1960. N. T. v. Geneesk. 104:1567-1567 (1960).
- BURGER, H. C., J. W. KAAK en C. LANOY, The use of the Book-type bellows spiograph. Interne publicatie Philips Gezondheidscentrum 1961.
- BURGER, H. C., Estimation of working ability with a simple screening method. Interne publicatie Philips Gezondheidscentrum 1961.
- BURGER, Dr. G. C. E., longarts, emeritus hoogleraar in de arbeidshygiëne aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Persoonlijke mededeling 1970.
- BURGER, H. C., longarts, Philips Gezondheidscentrum. Persoonlijke mededeling 1970.
- BRINK, F. G. VAN DEN, Medicamenteuze behandeling van de atopische allergie. Het atopie syndroom. Boerhaave cursus. Rijksuniversiteit, Leiden, 1970.
- BROSTOFF, J., M. F. GREAVES and I. M. ROITT, IgE in lymphoid cells from pollen-stimulated cultures. Lancet I: 803-805 (1970).
- BIJL, W. J. F. VAN DER, Studies on the technique of skin testing in allergy. H. F. Stenfert Kroese N.V., Leiden, 1960.
- BIJL, W. J. F. VAN DER, Cromoglicaat en allergische aandoeningen van de bovenste luchtwegen. Geneeskundige Gids 13:477-478 (1970).
- CAREY, C. C. R., and J. D. MERRETT, Changes in ventilatory capacity in a group of flax workers in Northern Ireland. Brit. J. industr. Med. 22:121-127 (1965).
- CAREY, C.C.R., J.D. MERRETT, P.C. ELWOOD, J. PEMBERTON and I.R. McAULEY, Ventilatory capacity in flax workers in Northern Ireland. Brit. J. industr. Med. 22:109-120 (1965).
- CATE, H. J. TEN, en N. G. M. ORIE, Positieve intracutane reacties voor allergeen bij asthma-lidjers, vergeleken met de resultaten verkregen door inhalatie van allergeenextracten. N. T. v. Geneesk. 97:598-603 (1953).
- CATE, H. J. TEN, Onderzoek bij astmapatiënten naar overgevoeligheid voor verstoffen allergeenextracten. Proefschrift Groningen. Uitg. Excelsior, Den Haag, 1954.

- CATE, H. J. TEN, en N. G. M. ORIE, Enkele toepassingen van allergie-onderzoek door inhalatie van verstoven allergenextracten. *N. T. v. Geneesk.* 99:833-836 (1955).
- CATE, Dr. H. J. TEN, Allergoloog te Rotterdam. Persoonlijke mededeling (1971)
- COMROE, J. H., R. E. FORSTER, A. B. DUBOIS, W. A. BRISCOE and E. CARLSEN, *Clinical physiology and pulmonary function tests.* Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1967.
- COOMBS R. R. A. *Immunopathology.* *Brit. med. J.* 1:597-602 (1968).
- DEENSTRA, H., Arbeidsgeschiktheid en -ongeschiktheid ten gevolge van ziekten van de longen. Lezing gehouden in de Vergadering van de Ned. Ver. voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde op 11-2-1961. *T. soc. Geneesk.* 39:549-552 (1961).
- DEKKER, E., J. T. BARENDREGT en K. DE VRIES, Allergie en neurose bij astmapatiënten. *N. T. v. Geneesk.* 105:1969-1973 (1961).
- DIRKZWAGER'S GUIDE 1970 to the new waterway Rotterdam en Dordrecht. Publishers Wyt. Rotterdam, 1970.
- DOELEMEN, F., Sociaal-Geneeskundige studies over astma bronchiale. Van Gorcum en Comp. N.V., Assen, 1957.
- DREISBACH, R. H., *Handbook of Poisoning*, 6e dr., 477 blz. Lange medical publication, Los Altos, California.
- DIJKSTRA, C., Onderzoek en behandeling van astmapatiënten. *N. T. v. Geneesk.* 105:2149-2155 (1961).
- DIJKSTRA, C., Enkele opmerkingen over de pathogenese van asthma bronchiale. Verenigingsverslagen van de Ned. Ver. van artsen voor longziekten en tuberculose. *N. T. v. Geneesk.* 105:2297-2303 (1961).
- DIJKSTRA, C., Hyperreactiviteit van de bronchi bij patiënten met chronische specifieke aandoeningen van de onderste luchtwegen. *N. T. v. Geneesk.* 107:2372-2374 (1963).
- ELWOOD, P. C., Respiratory symptoms in men who had previously worked in a flax mill in Northern Ireland. *Brit. J. industr. Med.* 22:38-42 (1965).
- EUROPESE GEMEENSCHAP VOOR KOLEN EN STAAL (E.G.K.S.), Hoge Autoriteit, Arbeidsfysiologische en arbeidspathologische studies. Reeds: Arbeidshygiene en Arbeidsgeneeskunde No I, Luxemburg, 1961.
- EUROPESE GEMEENSCHAP VOOR KOLEN EN STAAL (E.G.K.S.), Hoge Autoriteit, Symposium Bronchitis-Emfyseem. Serie Arbeidshygiene en Arbeidsgeneeskunde nr. 5, Luxemburg, 1967.
- GANDEVIA, B., and J. MILNE, Ventilatory capacity on exposure to jute dust and the relevance of productive cough and smoking to the response. *Brit. J. industr. Med.* 22:187-195 (1965).
- GANDEVIA, B., and J. MILNE, Ventilatory capacity changes on exposure to cotton dust and their relevance to byssinosis in Australia. *Brit. J. industr. Med.* 22:295-304 (1965).
- GANDEVIA, B., and J. MILNE, Occupational asthma and rhinitis due to Western red cedar (*Thuja plicata*), with special reference to bronchial reactivity. *Brit. J. industr. Med.* 27:235-244 (1970).
- GEMEENTELIJK BUREAU VOORLICHTING EN PUBLICITEIT, Rotterdam-Europoort, Rotterdam, 1969.
- GERNEZ-RIEUX, CH., C. VOISIN, M. JACOB, L. CORSIN ET LEFEBVRE, XLIII. Enquête Allergologique chez 40 ouvriers de filature de coton souffrant de troubles dyspnéiques au travail. *Le Poumon et le Coeur* 7:651-657 (1962).
- GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O., Commissie voor Arbeidsgeneeskundig onderzoek, Fysiologische methoden voor het vaststellen van Belasting en Belastbaarheid. Uitg. Van Gorcum en Comp. N.V., Assen, 1965.

- GEZONDHEIDSRAAD, Normalisatie van termen, eenheden en verhoudingsmaten uit de ziekteverzuim- en uitkeringsstatistiek. Staatsdrukkerij en Uitgeverij, 's-Gravenhage, 1963.
- GEZONDHEIDSRAAD, Nationale commissie voor gezondheidsstatistieken. Rapport inzake standaardisatie van begrippen en methoden met betrekking tot Chronische Aspecificke Respiratoire Aandoeningen (CARA). Verslagen en Mededelingen betreffende de Volksgezondheid Nr. 8, augustus 1966. Staatsdrukkerij en Uitgeverij, 's-Gravenhage, 1966.
- GROEN, J., N. G. M. ORIE, J. H. P. JONXIS, G. J. HUËT, J. E. CHR. SCHOOK, J. BASTIAANS en F. DOELEMEN, Enkele beschouwingen over de tegenwoordige stand van het astma-vraagstuk. N. T. v. Geneesk. 101:114-124 (1957).
- GROSSE-BROCKHOFF, F., Pathologische Physiologie. Uitg. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 1969.
- HAERINGEN, J. VAN, Een allergologische verkenning in een huisartsenpraktijk te Amsterdam. Huisarts en Wetensch. 13:144-149 (1970).
- HANSEL, F.K., Clinical Allergy, Uitg. The C. V. Mosby Comp., St. Louis, 1953.
- HAVENBEDRIJF DER GEMEENTE ROTTERDAM, Rotterdam-Europoort, Rotterdam, 1969.
- HEARN, C. E. D., Bagassosis: An epidemiological, environmental, and clinical survey. Brit. J. industr. Med. 25:267-281 (1968).
- HEARN, C. E. D., and V. HOLFORD-STEEVENS, Immunological aspects of bagassosis. Brit. J. industr. Med. 25:283-292 (1968).
- HERXHEIMER, H., and F. N. PRIOR, Further observations on induced asthma and bronchial hyposensitization. Int. Arch. Allergy 3:189-207 (1952).
- HUËT, G. J., Het verband tussen dauwwurm, debuutleeftijd, astmagraad en eosinophilie bij astma van kinderen en jeugdige personen. Verslag Ned. Ver. voor Kindergeneeskunde. N. T. v. Geneesk. 103:2587-2588 (1959).
- ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and M. M. HORN BROOK, Physicochemical properties of reaginic antibody: V. Correlation of reaginic activity with  $\gamma$ E-globulin antibody. J. Immunology 97:840-853 (1966).
- ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA and A. E. O. MENZEL, Physicochemical properties of reaginic antibody: VI. Effect of heat on  $\gamma$ E-,  $\gamma$ G- and  $\gamma$ A-antibodies in the sera of ragweed sensitive patients. J. Immunology 99:610-618 (1967).
- ISHIZAKA, D., and T. ISHIZAKA, Identification of  $\gamma$ E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immunology 99:1187-1198 (1967).
- ISHIZAKA, K., and T. ISHIZAKA, Biological function of  $\gamma$ E-antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity. Clin. exp. Immunol. 6:25-42 (1970).
- JANSEN, L. H., Het gelijktijdig bestaan van verschillende vormen van allergie. Klinische les. N. T. v. Geneesk. 103:1713-1716 (1959).
- JANSEN, L. H., en E. BLEUMINK, Contact met contactallergenen. N. T. v. Geneesk. 114:550-556 (1970).
- JANSEN, L. H., en R. VOORHORST, Het constitutioneel eczeem. Ingezonden stuk. N. T. v. Geneesk. 102:333 (1958).
- JENSEMA, R., Astma-bronchitis en industriële arbeid. Van Gorcum en Comp. N.V., Assen, 1962.
- JOHANSSON, S. G. O., and H. BENNICHT, Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobuline. J. Immunology 13:381-394 (1967).
- JOHANSSON, S. G. O., H. BENNICHT and L. WIDE, A new class of immunoglobulin in human serum. J. Immunology 14:265-272 (1968).
- JOHANSSON, S. G. O., H. BENNICHT, T. BERG and C. HÖGMAN, Some factors influencing the serum IgE levels in atopic diseases. Clin. exp. Immunol. 6:43-47 (1970).
- JONGERIUS, C. M., Allergische alveolitis bij duivenmelkers. N. T. v. Geneesk. 47:2130-2131 (1969).

- KAZEMI, H., and E. CARVALLO-GIL, Relationship between Peak Flow Rate (PFR) and other tests of ventilatory capacity. *Diseases of the Chest* 50: 500-503 (1966).
- KNOL, K., Een klinisch en epidemiologisch onderzoek naar de betekenis van bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen met chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen. Proefschrift Groningen. Uitg. van Genderen. Groningen 1965.
- KROON, J. P. M. DE, P. E. JOOSTING ET B. F. VISSER, Les valeurs normales de la capacité vitale et du volume expiratoire maximum seconde. *Arch. Mal. Profess. de Méd. Travail* 15:17-30 (1964).
- KUYVENHOVEN, J., Bedrijfsgeneeskundige waarde van het longfunctieonderzoek bij patiënten met CARA. *T. Soc. Geneesk.* 47: 546-552 (1969).
- LANGEN, C. DE, Chronische bronchitis, een uitdaging tot differentiële diagnostiek. *N. T. v. Geneesk.* 111: 1483-1486 (1967).
- LECOMTE, J., en J. M. PETIT, Effets de l'histamine sur les fonctions pulmonaires et ses rapports avec la pathogénie des dyspnées chez l'asthmatique. Symposium Experimenteel onderzoek over asthma. Boerhaave cursus 1959. *N. T. v. Geneesk.* 104: 1567-1568 (1960).
- LENDE, R. VAN DER, Epidemiology of chronic non-specific lung disease (chronic bronchitis). I. Text II. Tables. Proefschrift Groningen. Van Gorcum en Comp. N.V. — Dr. H. J. Prakke & H. G. M. Prakke, Assen 1969.
- LINDELL, S. E., Some aspects of histamine metabolism. Symposium Experimenteel onderzoek over astma. Boerhaave cursus 1959. *N. T. v. Geneesk.* 104: 1565-1568 (1960).
- LUNN, J. A., Millworkers asthma: Allergic responses to the grain weevil (*Sitophilus granarius*). *Brit. J. industr. Med.* 23: 149-152 (1966).
- LUNN, J. A., and D. T. D. HUGHES, Pulmonary hypersensitivity to the grain weevil. *Brit. J. industr. Med.* 24: 158-161 (1967).
- MALI, J. W. H., Huidmanifestaties van het atopisch syndroom. *N. T. v. Geneesk.* 112: 969-973 (1968).
- McKERROW, C. B., M. McDERMOTT, J. C. GILSON and R. S. F. SCHILLING, Respiratory function during the day in cotton workers: A. Study in Byssinosis. *Brit. J. industr. Med.* 15: 75-83 (1958).
- McKERROW, C. B., J. C. GILSON, R. S. F. SCHILLING and J. W. SKIDMORE, Respiratory function and symptoms in rope makers. *Brit. J. industr. Med.* 22: 204-209 (1965).
- MINETTE, A. en M. BRUNINX, Bijdrage tot de standarisatie van farmacodynamische onderzoeksmethoden met bronchus-verwijdende middelen. In Symposium Bronchitis-Emphyseem. Reeks arbeidshygiene en arbeidsgeneeskunde van de E.G.K.S. Nr. 5: 99-130. (1967)
- MINETTE, A., F. GEUBELLE et H. HERRYGERS, Étude technique d'un spiromètre à soufflet: Le Wedge Spirometer. *Revue de l'Institut d'Hygiène des Mines* 22: 95-99 (1967).
- MUNT, D. F., S. GAUVAIN, J. WALFORD and R. S. F. SCHILLING, Study of respiratory symptoms and ventilatory capacities among rope workers. *Brit. J. industr. Med.* 22: 196-203 (1965).
- MUSSO, E., Valeur du test atopique pour l'examen médical de candidats dans une administration. *Zeitschr. für Unfallmed. und Berufskrankheiten* 2:114-118 (1963).
- NEDERLANDSE VERENIGING VOOR ALLERGIE, Verenigingsverslagen. *N. T. v. Geneesk.* 101: 847-848 (1957).
- NEDERLANDSE VERENIGING VOOR ALLERGIE, Wetenschappelijke vergadering te Leiden op 10.11.1956. *N. T. v. Geneesk.* 101: 1849-1851 (1957).
- NEDERLANDSE VERENIGING VOOR ALLERGIE, Verenigingsverslagen. *N. T. v. Geneesk.* 113: 2121-2132 (1969).
- NICHOLLS, P. J., Histamine in cereals dusts. *Brit. J. industr. Med.* 27: 179-180 (1970).

- OFFERHAUS, L., Meting van uitademingsstoornissen door middel van de Peak Flow Meter van Wright. Referaat. N. T. v. Geneesk. 108:2421-2421 (1964).
- ORIE, N. G. M., en H. J. SLUITER, Bronchitis. An international symposium 27-29 April 1960. Van Gorcum Comp. N.V., Assen 1961.
- ORIE, N. G. M., H. J. SLUITER, K. DE VRIES en G. J. TAMMELING, Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen. N. T. v. Geneesk. 105:2136-2139 (1961).
- OSLER, A. G., Immunology of reaginic allergy: in vitro studies. Clin. exp. Immunol. 6: 13-25 (1970).
- OVARY, Z., Immediate reactions in the skin of experimental animals provoked by antibody-antigen interaction. Progr. Allergy vol 5:459-508. S. Karger. Basel/New York (1958).
- PAPE, K. S. S. B., Iatrogeno astma bronchiale. Referaat. J. F. Keighley 1966. N. T. v. Geneesk. 111:837-837 (1967).
- PASTEUR-VALLERY-RADOT, R. WOLFROMM, J. CHARPIN et B. N. HALPERN. Maladies Allergiques. Editions medicales Flammarion, Paris, 1963.
- PEPYS, J., Hypersensitivity Diseases of the Lungs due to Fungi and Organic Dusts. S. Karger, Basel/New York, 1969.
- PONDMAN, K. W., Het complement-systeem. N. T. v. Geneesk. 113:1473-1483 (1969).
- PROVINCIALE RAAD VOOR DE VOLKSGEZONDHEID IN ZUID-HOLLAND, Rapport omtrent de astmabestrijding. Staatsuitg. 's-Gravenhage, 1966.
- RITCHIE, B., and M. B. MELB, A comparison of forced expiratory volume and peak flow in clinical practice. The Lancet II:271-273 (1962).
- ROACH, S. A., and R. S. F. SCHILLING, A clinical and environmental study of byssinosis in the Lancashire cotton industry. Brit J. industr. Med. 17:1-9 (1960).
- ROUING, P. J. E., en N. G. M. ORIE, Chronische hoest en chronische bronchitis bij patiënten met longkanker. N. T. v. Geneesk. 104:709-713 (1960).
- RÜMKE, CHR. L., De fouten bij de telling van bloedcellen in een telkamer. N. T. v. Geneesk. 98:3480-3485 (1954).
- SALVAGGIO, J. E., and V. G. KUNDUR, New Orleans epidemic asthma. Relationship between outbreaks and influx of ragweed. J. Allergy 41:90-91 (1968) Abstr.
- SALVAGGIO, J. E., and R. C. KLEIN, New Orleans asthma. I. Characterization of individuals involved in epidemics. J. Allergy 42:227-233 (1969).
- SALVAGGIO, J. E., V. HASSELBLAD, J. SEABURY and L. T. HEIDERSCHETT, New Orleans asthma. II. Relationship of climatologic and seasonal factors to outbreaks. J. Allergy 45:257-265 (1970).
- SAUNIER, C., N. COLLOMBIER, J. LACOSTE et P. SADOUL, Aspects spiromographiques de l'asthma aux différents ages de la vie. J. Fr. Méd. Chir. Thor. 15:99-112 (1961).
- SCHEEPVAART VEREENIGING ZUID, Leeftijdsopbouw van de geregistreerden bij het Centraal Personeelsregister van de Rotterdamse haven. Rotterdam, 1969.
- SCHEEPVAART VEREENIGING ZUID, Inleiding tot de stuwadoorsarbeid. Rotterdam, 1957.
- SCHILD, H. O., Reaction steps in the allergic tissue response. Symposium Experimenteel onderzoek over astma bronchiale. Boerhaavekursus 1959. N. T. v. Geneesk. 104:1565-1566 (1960).
- SCHNYDER, U. W., Neurodermitis, Asthma-Rhinitis. Eine genetisch-allergologische Studie. S. Karger, Basel/New York, 1960.
- SCHOOK, J. E. C., Seizoen-Astma. N. T. v. Geneesk. 100:3083-3089 (1956).
- SHELDON, J. M., R. G. LOVELL and K. P. MATHEWS, A manual of clinical allergy. W. B. Saunders Company, London/Philadelphia, 1967.

- SHERMAN, W. B., Allergy. Uit. Pathologic physiology, W. A. Sodeman en W. A. Sodeman jr. W. B. Saunders Company, Philadelphia/London, 1968.
- SODEMAN, W. A., and W. A. SODEMAN jr., Pathologic physiology. W. B. Saunders Company, Philadelphia/London, 1968.
- STANWORTH, D. R., J. H. HUMPHREY, H. BENNICH and S. G. O. JOHANSSON Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. *Lancet* II : 330-332 (1967).
- STANWORTH, D. R., Immunochemical mechanisms of immediate-type hypersensitivity reactions. *Clin. exp. Immunol.* 6:1-12 (1970).
- STICHTING „HAVENBELANGEN” ROTTERDAM, Rotterdam-Europoort, 1970.
- STICHTING „HAVENBELANGEN” ROTTERDAM en HAVENBEDRIJF DER GEMEENTE ROTTERDAM, Statistisch overzicht van de haven van Rotterdam 1930-1968. 1969.
- STICHTING SAMENWERKENDE HAVENBEDRIJVEN (S.H.B.), Jaarverslag 1968. Rotterdam, 1968.
- STOTT, H., Pulmonary disease amongst sisal workers. *Brit. J. industr. Med.* 15:23-37 (1957).
- TAMMELING, G. J., P. DEGENHART, R. VAN DER LENDE en W. CHR. BERG, Ervaringen met de Peak-Flowmeter volgens Wright ter bepaling van luchtweg-obstructie. *N. T. v. Geneesk.* 113:2133-2139 (1969).
- TIMMERS, J., Cardiorespiratoire bevindingen bij een groep mannelijke werknemers. N. I. P. G. Wolters-Noordhoff N.V., Groningen 1969.
- TUFT, L., Practice of Medicine, Vol. I. Hoebers Medical Division, Harper and Row, Publicers, New York/London. 1969.
- VAREKAMP, H., en R. VOORHORST, De invloed van klimaat en behuizing op patiënten met astma bronchiale en rhinitis vasomotoria. *N. T. v. Geneesk.* 105:2022-2028 (1961).
- VERENIGING VOOR IMMUNOLOGIE, Inleiding tot de immunologie. Academische Paperback, A. Oosthoek's Uitg. Mij. N.V. te Utrecht, 1969.
- VEENING, G. J. J., Waarnemingen over het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed bij astmatici en normalen. Proefschrift Groningen. Uitg. Excelsior, Den Haag, 1958.
- VOORHORST, R., Indeling van astma bronchiale in een atopische en een niet atopische vorm. *N. T. v. Geneesk.* 103:1257-1262 (1959).
- VOORHORST, R., G. C. VERMEY-SCHELTINGA en H. VAREKAMP, Rhinitis en astma bij patiënten met huisstof-atopie. Verenigingsverslagen van de Ned. Alg. Ziektkundige Vereniging, 21 maart 1959. *N. T. v. Geneesk.* 104: 1263-1264 (1960).
- VOORHORST, R., Het andere gezicht van de allergologie. Openbare les gegeven ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van lector in de allergologie, aan de Rijksuniversiteit te Leiden op 14.11.1961. Uitg. H. E. Stenfert Kroese N.V., Leiden, 1961.
- VOORHORST, R., Basic facts of allergy. Uitg. H. E. Stenfert Kroese N.V., Leiden, 1962.
- VOORHORST, R., Allergenen in de menselijke samenleving. I. Atopische allergenen. *N. T. v. Geneesk.* 109:377-380 (1965).
- VOORHORST, R., Allergenen in de menselijke samenleving. II. Anaphylactische allergenen. *N. T. v. Geneesk.* 109:425-428 (1965).
- VOORHORST, R., Allergenen in de menselijke samenleving. III, Delayed-type allergenen. *N. T. v. Geneesk.* 109:475-477 (1965).
- VOORHORST, R., Huisstof-atopie. II. *N. T. v. Geneesk.* 109:1097-1102 (1965).
- VOORHORST, R., Het atopisch syndroom. De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde, Dl. 13. Uitg. Stafleu's Wetensch. Uitg. Mij. N.V., Leiden, 1966.
- VOORHORST, R., Het atopisch syndroom. *N. T. v. Geneesk.* 110:1037-1039 (1966).
- VOORHORST, R., Expositie aan allergenen, atopisatie en acetylcholine (en histamine) overgevoeligheid. *N. T. v. Geneesk.* 111:1429-1432 (1967).

- VOORHORST, R., Allergie voor insecten. N. T. v. Geneesk. 112:781-785 (1968).
- VOORHORST, R., F. Th. M. Spijksma en H. Varekamp, House-dust atopy and the house-dust mite *Dermatophagoides Pteronyssinus* (Trouessart 1897).  
Uitg. Stafleu's Scientific Publ. Comp., Leiden, 1969.
- VOORHORST, R., Testen met allergeenextracten. N. T. v. Geneesk. 114:137-142
- VRIES, K. DE, Een onderzoek naar de asthmatische aard der borstklachten van de arbeiders in de steenkolenmijnen. Proefschrift Groningen.  
Uitg. J. B. Wolters, Groningen, 1958.
- VRIES, K. DE, Provocatie-proeven met inhalatie-allergenen. Voordracht in het kader van de Boerhaave cursus over het atopie syndroom. Boerhaave cursus, Rijksuniversiteit Leiden, 1970.
- VRIES, K. DE, N. G. M. ORIE en A. V. M. MEY, De betekenis van astmatische factoren bij borstklachten van de mijnwerker. Verslag van de Ned. Ver. van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. N. T. v. Geneesk. 103:1980-1984 (1959).
- VRIES, K. DE, G. J. TAMMELING en N. G. M. ORIE, De hyperactiviteit van de luchtwegen bij asthma bronchiale en chronische bronchitis. Verenigingsverslagen van de Ned. Alg. Ziektkundige Vereniging N. T. v. Geneesk. 106:2295-2296 (1962).
- WAL, A. M. VAN DER, Chronische aspecifieke aandoeningen (CARA) als voorwaarde voor het ontstaan van het bronchuscarcinoom. Proefschrift Groningen. Uitg. N.V. Dijkstra. Groningen 1964.
- WEDLER, E., Allergie und Heredität. *Allergie und Asthma* 15: 339-344 (1969).
- WIDE, L., H. BENNICH and S. G. O. Johansson, Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* II: 1105-1107 (1967).
- WILLIAMS, N., A. SKOULAS and J. E. MERRIMAN, Exposure to grain dust. A survey of the effects. *J. Occ. Med.* 6: 319-329 (1964).
- WILTINK, W. F., J. GOHRES en J. GERBRANDY, „Bedside”-methoden van ventilatoir longfunctie-onderzoek. De praktische betekenis van „Peak Flow” en maximaal verschil tussen in- en expiratoire borstomvang. N. T. v. Geneesk. 113: 69-73 (1969).
- WINDEMULLER, P. J., Over grenzen en mogelijkheden van de spirografie. Proefschrift Utrecht Uitg. Vürtheim. 's-Gravenhage, 1951.
- WINKLER, K. C. Overgevoeligheid. In *Medische Microbiologie deel I*. Academische Paperback. A. Oosthoek's Uitg. Mij N. V. Utrecht (1970)
- WRIGHT, B. M., and C. B. McKERROW, Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. *Brit. Med. J.* II: 1041-1047 (1959).
- YOUNG, E., De betekenis van het huisstofallergeen. Verenigingsverslagen Ned. Ver. van Dermatologen. N. T. v. Geneesk. 106:1052-1053 (1962).
- YOUNG, E., Een klimatologische en allergologische studie van het constitutioneel eczeem. N. T. v. Geneesk. 107:1305-1310 (1963).
- YOUNG, E., Huidziekten als oorzakelijke factor bij astma. Verenigingsverslagen Ned. Ver. van Dermatologen. N. T. v. Geneesk. 111:844-845 (1967).
- YOUNG, E., Allergie voor menselijke huidschilfers. N. T. v. Geneesk. 112:1281-1285 (1968).
- YKELSTAM, P. A., Het constitutioneel eczeem. N. T. v. Geneesk. 101:2417-2422 (1957).
- ZUIDEMA, P., Een vergelijkend onderzoek met verschillende longfunctie-methoden van het 24-uurs ritme van de bronchusweerstand bij astma-patiënten. Verenigingsverslagen. Ned. Ver. voor artsen voor Longziekten en Tuberculose. N. T. v. Geneesk. 109:1846-1847 (1965).
- ZUIDERWEG, A., Over het vóórkomen van astma (chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen) in een huisartsenpraktijk in Z.O. Groningen. Proefschrift Groningen. N.V. Dijkstra's Drukkerij v/h Drukk. Gebr. Hoitsema, Groningen, 1962.

# Bijlage I

## Alleen voor werknemers van de S.H.B.

Vragenformulier voor de overgevoeligheid van gezins-, huis- en buurtgenoten.

Naam :

Adres :

Woonplaats :

Bus no. :

Zo aanstrepen



	neen	ja
Heeft u wel eens in de castorpitten gewerkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bent u er zelf overgevoelig voor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zijn er in uw huiselijke omgeving mensen die er op reageren als u in de castorpitten heeft gewerkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Zo „ja”

Wie ? ..... \*)      Welke reacties ? ..... \*\*)

.....

.....

.....

\*) bijv. kind, echtgenote,  
buurvrouw enz.

- \*\*)
- a. oogreacties
  - b. huidreacties
  - c. neusklachten (verkoudheid)
  - d. benauwdheid (astma)

Bijzonderheden:

Paraaf of handtekening:



## Bijlage II.

### Algemeen.

		neen	ja
Naam	: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geboortedatum	: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adres	: .....	neen	ja
Woonplaats:	: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Functie	: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Firma	: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Busnummer	: .....		
Datum onderzoek	: .....		

## Sectie A.

### Vragenlijst voor chronische bronchitis en longemphyseem (1967. E.G.K.S.)

#### Klachten.

#### I. Hoesten

- |   | neen                     | ja                       |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Hoest u in het slechte jaargetijde gewoonlijk bij het opstaan?<br>(hoesten bij de eerste sigaret, of bij het naar buiten gaan, als positief aanmerken. Geen nota nemen van 'keel-schrapen' of een enkele kuch) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Hoest u in het slechte jaargetijde gewoonlijk overdag of 's nachts?<br>Indien minstens één der voorafgaande vragen met „ja” wordt beantwoord.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Hoest u zo vrijwel dagelijks wel drie maanden per jaar?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Op welke leeftijd bent u begonnen te hoesten?<br>.....   |                          |                          |
| Hoesten positief?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

#### II. Sputum

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 5. Geeft u in het slechte jaargetijde gewoonlijk bij het opstaan fluimen op?<br>(Opgeven van fluimen bij de eerste sigaret of bij het naar buitengaan als positief aanmerken. Doorgeslikte fluimen meetellen. Geen nota nemen van secreet uit de neuskeelholte.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Geeft u in het slechte jaargetijde gewoonlijk overdag of 's nachts fluimen op. (vanaf 2 fluimen per dag noteren)<br>Indien minstens één der voorafgaande vragen met „ja” wordt beantwoord.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Geeft u zo vrijwel dagelijks fluimen op, wel drie maanden per jaar?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Op welke leeftijd is het opgeven van fluimen begonnen?<br>.....   |                          |                          |
| 9. Heeft u in de afgelopen drie jaren wel eens een periode gehad van (een toename van) hoesten en opgeven van fluimen, die minstens 3 weken duurde?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Heeft u dit vaker dan één keer gehad?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sputum (opgeven) positief?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### III. Kortademigheid

- |   | neen                     | ja  |
|---|--------------------------|---|
| 11. Ondervindt de onderzochte persoon moeilijkheden bij het lopen door een andere oorzaak dan hart of longziekten?                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                            |
| 12. Heeft u last van kortademigheid wanneer u zich op vlak terrein moet haasten of wanneer u een lichte helling of trap in normale pas oploopt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                            |
| 13. Heeft u last van kortademigheid, wanneer u met andere personen van uw leeftijd in een normaal tempo op vlak terrein loopt?                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                            |
| 14. Moet u wel eens stilstaan om op adem te komen, wanneer u in uw eigen tempo op vlak terrein wandelt?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                            |
| 15. Bent u in rust kortademig?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                            |
| 16. Op welke leeftijd heeft u bemerkt dat u kortademig was? .....   |                          |   |
|   |                          | jr.   |
|   | Kortademigheid positief? | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> H |

### IV. Piepende ademhaling

- |   |                               |   |
|---|-------------------------------|---|
| 17. Heeft u ooit last van piepen op de borst gehad? | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                            |
| 18. Heeft u dit vrijwel alle dagen of nachten?      | <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/>                            |
|   | Piepende ademhaling positief? | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> I |

### V. „Astma aanvallen”

- |  |                          |                            |
|--|--------------------------|----------------------------|
| 19. Heeft u wel eens in rust aanvallen van benauwdheid met piepen op de borst gehad? (astma-aanvallen) (alleen te aanvaarden typische gevallen, samengaand met seizoengebonden allergenen) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| 20. Op welke leeftijd heeft u de eerste aanval gehad?  | .....                    | jr.                        |
| 21. Op welke leeftijd heeft u de laatste aanval gehad?   | .....                    | jr.                        |
|  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> J |

### VI. Invloed van het weer

- |  |                          |                              |
|--|--------------------------|------------------------------|
| 22. Heeft het weer invloed op uw ademhaling? (hoesten, opgeven van fluimen, piepen op de borst, kortademigheid) (als „ja” te aanvaarden, indien bepaalde weersomstandigheden duidelijk en geregeld een nadelige invloed hebben.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Sch |
|--|--------------------------|------------------------------|

**VII. Neuscatarrh**

- |   | neen                     | ja                         |
|---|--------------------------|----------------------------|
| 23. Heeft u gewoonlijk last van een verstopte neus of een loopneus? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| 24. Heeft u dit vrijwel dagelijks, wel drie maanden per jaar?       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| 25. Heeft u last van „hooikoorts” (gehad?)                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| Neuscatarrh positief?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> K |

**VIII. Ziekte van de luchtwegen**

- |   | neen                     | ja                         |
|---|--------------------------|----------------------------|
| 26. Heeft u de laatste 3 jaren een ziekte van de longen of luchtpijpen gehad, waardoor u uw gewone werkzaamheden gedurende minstens één week niet kon verrichten?<br>zo ja. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| 27. Gaf u daarbij meer fluimen op dan gewoonlijk?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| 28. Hoeveel van dergelijke perioden heeft u in de laatste 3 jaren gehad?<br>aantal .....  |                          |                            |
| 29. Heeft u ooit één of meer van de volgende aandoeningen gehad?  |                          |                            |
| a. een ongeluk of een operatie aan uw borstkas  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| b. een hartaandoening   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| c. verhoogde bloeddruk  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| d. bronchitis. hoeveel maal .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| e. longontsteking. hoeveel maal .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| f. pleuritis. hoeveel maal .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| g. longtuberculose.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| h. andere borstaandoeningen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |
| Ziekte van de luchtwegen positief?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> L |

**Sectie B.**

- |   | neen                     | ja                         |
|---|--------------------------|----------------------------|
| 30. Rookt u?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> M |
| sigaretten per dag .....                            |                          |                            |
| gram tabak per dag (shagjes) .....                  |                          |                            |
| gram tabak per week (pijp) .....                    |                          |                            |
| 31. Hoe oud was u toen u regelmatig begon te roken? |                          |                            |
| Inhaleert u?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> N |

## Sectie C.

### Allergologische anamnese.

	neen	ja	
1. Dauwworm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Eczeem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Galbulten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Plotselinge zwelling van lippen, oogleden, tong of andere lichaamsdelen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Migraine-aanvallen (heftige halfzijdige hoofdpijnen met braken en overgevoeligheid voor licht en geluid).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Overgevoeligheid voor geneesmiddelen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Overgevoeligheid voor voedingsmiddelen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Heeft u last van lokale haaruitval gehad? (alopecia areata)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anamnese positief?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	O

### II. Neusafwijkingen

Heeft u last van			
1. Frequent niezen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Lopende neus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Neuspoliepen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Bijholteontstekingen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Heeft u neusoperaties ondergaan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neusaandoeningen positief?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	P

### III. Familieanamnese

Komen in uw familie voor?			
1. Astma.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Bronchitis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Hooikoorts.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Dauwworm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Eczeem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Galbulten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Migraine.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Overgevoeligheid voor voedings- of geneesmiddelen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Lokale haaruitval (alopecia areata)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bij wie komen deze afwijkingen voor			
.....			
Familie anamnese positief?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Q

**IV. Bent u zelf overgevoelig voor dieren?**

neen ja

- 1. Honden.
- 2. Katten.
- 3. Vogels.
- 4. Schapen.
- 5. Paarden.
- 6. Vee.
- 7. andere dieren? .....

Overgevoeligheid voor dieren positief?   R

**V. Bent u overgevoelig voor bepaalde stoffen in de haven?**

- 1. Sojabonen.
- 2. Magnesiet.
- 3. Notenschroot.
- 4. Maismeel.
- 5. Katoen.
- 6. Sisal.
- 7. Tabak.
- 8. Groene koffiebonen.
- 9. Vismeel.
- 10. Lijnzaad.

		S
		T
		U
		V
		W
		X
		Y
		Z
		1
		2

Andere stoffen? Welke? .....

Overgevoeligheid voor stoffen in de haven positief?   3

**VI. Bent u wel eens door een specialist onderzocht voor**

- 1. Overgevoelighedsreacties.
- 2. Astma-bronchitis.
- 3. Neusafwijkingen of bijholteontstekingen.


Specialistisch onderzoek positief.   4

**VII. Reacties op castorzaad**

- 1. Waaruit bestaan uw reacties bij het in aanraking komen met castorzaad?
  - a. Oogreacties.
  - b. Huidreacties.
  - c. Neusreacties (slijmvloed)
  - d. Benauwdheid (astma)

		5
		6
		7
		8

2. Ontstaan deze reacties direkt als u in aanraking komt met castorzaad? Dat wil zeggen binnen enkele minuten tot een half uur?   9
3. Ontstaan de reacties pas na enige uren werken in castorzaad?   10
4. Heeft u last van nachtelijke benauwdheden na kontakt met castorzaad?   11
5. Krijgt u wel eens indien u in castorzaad gewerkt hebt zonder klachten, pas klachten in het busje op weg naar huis?   12
6. Treedt er bij uw reacties op castorzaad een gevoel van algemeen ziekzijn op in de vorm van misselijkheid, braken, koorts e.d.?   13
7. Is er gewenning opgetreden door het kontakt met castorzaad   14
- Beslissing tussen immediate en delayed reaction
- Immediate reaction?   15
8. Hoeveel jaren heeft u in de haven gewerkt voordat u overgevoelig werd? ..... jr. (allergie)
9. Hoeveel uren kunt u in castorzaad werken voordat u reacties gaat vertonen? ..... uur. (intoxicatie)
10. Heeft u in de winter meer last dan in de zomer?   16
11. Hoe lang moet u in de bus zitten voordat u reacties krijgt indien (u zelf of) uw busgenoten in aanraking met castorzaad geweest bent/zijn? ..... uur.
12. Zijn er in uw huiselijke omgeving mensen die er op reageren als u met castorzaad in aanraking bent geweest? .....
13. Wordt u regelmatig gevaccineerd tegen influenza? .....
14. Bijzonderheden:   17

## Sectie D.

### Lichamelijk onderzoek

Hart:	percussie auscultatie		
Longen:	percussie: demping doostoon verschuivende longgrenzen	neen      ja	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	IV
	auscultatie: crepiteren droge rhonchi vochtige rhonchi verlengd exspirium		
	Auscultatoir afwijkingen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	V
Odelca:			
	Afwijking odelca?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	VI
Urine:	Tensie      /		
Bloed:			
	Eosinofielen ..... /mm <sup>3</sup> .		
	Meer dan 200/mm <sup>3</sup> ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	A7
Bijzonderheden:			

## Sectie E.

### Spirometrie.

I. F.E.V. <sub>1</sub>	=	ltr		
			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	B4
I. F.E.V. <sub>5</sub>	=	ltr	Afwijkend? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				C2
III. F.E.V. <sub>1</sub> /F.E.V. <sub>5</sub>	=	%	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	D1
IV. Peak Flow	=	ltr/min.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	E7



## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 7 augustus 1930 geboren te Maasbree. Hij volgde lager- en middelbaar onderwijs te Woerden en studeerde van 1948 tot 1957 medicijnen aan de Rijksuniversiteit te Utrecht, waar hij ook het artsexamen aflegde.

Van 1957 tot 1963 was hij officier-arts bij de Koninklijke Marine. Tijdens dit dienstverband verbleef hij 1½ jaar in Nieuw-Guinea.

Van 1963 tot 1966 was hij politiearts te Rotterdam. In deze periode volgde hij de cursus bedrijfsgeneeskunde aan het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden, waarna in 1965 inschrijving in het register van sociaal-geneeskundigen, sectie arbeids- en bedrijfsgeneeskunde volgde.

In 1966 trad hij in dienst bij de Bedrijfsgeneeskundige Dienst voor de haven van Rotterdam.



## NASCHRIFT

Dit proefschrift kwam tot stand bij de Bedrijfsgeneeskundige Dienst voor de Haven van Rotterdam (hoofd: W. F. K. Verhoeff, arts). Mevr. J. Venema-Rodenburg verleende haar medewerking aan de opsporing van de onderzochten en de bibliografie, en verrichtte het reken- en typewerk. Het laatste vond plaats in samenwerking met Mej. D. E. Nijs, terwijl de longfunctiebepalingen in samenwerking met Mej. M.M. Potjes tot stand kwamen. De laboratoriumbepalingen werden gedaan door de medisch analiste Mej. J. Buys.

De foto's zijn gemaakt door de heer C. J. de Bruin, de tekeningen door de heer C. A. Schipper.

Mej. M. v.d. Meer van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Driebergen verrichtte de reagentests op apen.

Het onderzoek naar precipiterende antilichamen vond plaats in het biochemisch laboratorium van de Universiteitskliniek voor Huidziekten te Utrecht, door Dr. L. Berrens.

Naar hen allen gaat mijn oprechte dank uit.

