

## De rol van allergie bij interstitiële cystitis

z.pelikan, j.a.h.van oers, w.j.levens en s.m.fouchier

### Dames en Heren,

Onderbuik- en mictieklachten kunnen veroorzaakt worden door interstitiële cystitis.<sup>1-5</sup> De diagnostiek van de chronische interstitiële cystitis is niet altijd gemakkelijk en de therapeutische mogelijkheden zijn beperkt.<sup>4-5</sup> Bij de differentiaaldiagnostiek van de interstitiële cystitis wordt er in de praktijk zelden aan een mogelijke causale rol van een allergiereactie gedacht,<sup>1-5</sup> hoewel de rol van allergie bij diverse urologische aandoeningen al 3 decennia geleden in de literatuur gesuggereerd werd.<sup>1-4 6-11</sup> Bovendien kent de tractus urogenitalis anatomische en functionele structuren, zoals epitheel, mucosa, vascularisatie, gladde spieren en mucosale klieren, die vergelijkbaar zijn met die van andere organen die traditioneel allergiereacties vertonen, zoals de bronchiale boom, het neusslijmvlies en het darmslijmvlies.<sup>4 12 13</sup> Diverse patiënten uit deze groep hebben ook meer aandoeningen waarin allergie voor inhalatie- en/of voedsel-allergenen een causale rol speelt, zoals allergische rinitis, asthma bronchiale en urticaria.<sup>1 4 5 9 14-17</sup>

Een urologisch onderzoek, gevolgd door een uitvoerig allergologisch onderzoek, met daaruit voortkomende therapeutische maatregelen, kan voor deze patiënten een oplossing bieden,<sup>1 4 6 10 13 15-19</sup> zoals wij u in deze les laten zien.

Patiënt A, een 47-jarige vrouw, heeft sinds 6 jaar dagelijks last van pollakisurie (10-14 maal/12 h), polyurie, nycturie (3-4 maal per nacht), wat gepaard gaat met pijn in de onderbuik, aandrang, stressincontinentie, flankpijn en dyspareunie. Zij heeft tevens last van rinitis, recidiverende maxillaire sinusopathie, migraine, artralgieën in de vingers en 'irritable-bowel syndrome'.

Patiënte was onder behandeling van internisten, een reumatoloog en liep sinds 6 jaar bij de uroloog. Echografie van de nieren, intraveneuze pyelografie en mictiecystogrammen toonden geen afwijkingen; urinekweken waren steriel. Bij het urodynamisch onderzoek werd een gering urineverlies waargenomen. Bij cystoscopie zag men een licht vernauwd ostium urethrae externum (meatus), welke vernauwing door een urethrotomie gecorrigeerd werd. De bipten uit het blaasslijmvlies toonden infiltraten in de lamina propria, bestaande uit mestcellen en enkele eosinofiele cellen, en in aantal

toenemende mestcellen in de tunica muscularis. De diagnose luidde 'interstitiële cystitis'.

Patiënte werd behandeld met diverse antibiotica, sulfonamiden, alfuzosine, spoelingen met dimethylsulfoxide, heparine-injecties, diverse analgetica en spasmolytica, met slechts een partieel effect. Vanwege de histologische bevindingen met betrekking tot de blaasbipten werd zij door haar uroloog naar ons centrum verwezen om een mogelijk causaal verband van haar cystitisklachten met allergie na te gaan.

Bij lichamelijk onderzoek vonden wij een papillaire conjunctivitis, licht oedeem van de oogleden, sterk livide neusslijmvlies en lichte drukpijn van de rechter onderbuik. Een thoraxröntgenfoto, laboratoriumonderzoek, longfunctieonderzoek, ECG, onderzoek van het urinesediment en urinekweek brachten geen afwijkingen aan het licht. Bij echografie en op de röntgenfoto van de sinus maxillares werd een slijmvlieszwelling vastgesteld. De bevindingen van het allergologisch-immunologisch onderzoek waren: (a) de hoeveelheid totaal IgE in het serum was verhoogd (427 kU/l; normaal: < 100); de hoeveelheid specifiek IgE in het serum gaf geringe aanwijzingen voor allergie tegen de huisstofmijt *Dermatophagoides pteronyssinus*; (b) de intracutane huidtests vertoonden een positieve zogenaamde vroege of directe reactie (maximaal na ongeveer 20 min) op diverse haren en veren, een lichte late reactie (begint na 3-5 h en is maximaal na 8-9 h) op linde, acacia, es, kapok, schimmelmix, tomaat, koolraap, cacao, specerijen en soja en een vroege reactie op nootmuskaat en paprika; (c) de histamedrempel in de neus was verlaagd; (d) de neusprovocatieproeven gaven een positieve uitslag (neusobstructie) na blootstelling aan voorjaarspollen (vroege respons), hondenhaar (vroege respons), graspollen (vroege en late respons) en huisstofmijt (vroege en extra late respons); (e) de consumptietests hadden een positieve uitslag (vroege en late neusobstructie) na inname van kaas, hagelslag, rode wijn, cashewnoten, mayonaise en melk.

De positieve neusrespons op hondenhaar en graspollen ging gepaard met een beduidende leukocytose in het bloed ( $> 10 \times 10^9/l$ ), acute hoofdpijnklachten en gewrichtspijn van de handen, en de positieve respons op huisstofmijt met, eveneens, leukocytose en eosinofilie in het bloed ( $> 300 \times 10^6/l$ ), moeheid, een 'griepig gevoel', spierpijn, pijn in de kleine gewrichten van de handen, toename van slijmvlieszwelling in beide sinus maxillares, onderbuikpijn en pollakisurie (13 maal/12 h). De neusprovocatie met een controlevloeistof (met fosfaat gebufferde fysiologische zoutoplossing (PBS)) was volledig negatief.

Medisch Centrum De Klokkenberg, Centrum voor Allergologie-Immunologie, Galderseweg 81, 4836 AE Breda.

Dr.Z.Pelikan, allergoloog; J.A.H.van Oers en mw.S.M.Fouchier, assistent-geneeskundigen.

Sint Joseph Ziekenhuis, afd. Urologie, Veldhoven.

Dr.W.J.Levens, uroloog.

Correspondentieadres: dr.Z.Pelikan.

De positieve consumptietest met hagelslag ging gepaard met een acute aanval van migraine. Tijdens de positieve neusrespons op consumptie van kaas en rode wijn werd er een aanmerkelijke leukocytose en eosinofilie in het bloed gemeten en kreeg patiënte acute hoofdpijn, moeheidsklachten, sterke pijn in de onderbuik, pollakisurie (11 maal/12 h) en urineaanandrang. De positieve neusrespons op consumptie met melk en cashewnoten werd gecombineerd met een aanmerkelijke leukocytose en eosinofilie in het bloed, diarree, nausea, scherpe pijn in de onderbuik, gevolgd door een duidelijke aandrang en pollakisurie (11 respectievelijk 13 maal/12 h). De positieve neusrespons na de consumptie van mayonaise ging gepaard met een aanzienlijke leukocytose en een lichte eosinofilie in het bloed, nausea, artralgie in de vingergewrichten van beide handen, scherpe pijn in de onderbuik en urine-incontinentie, met een troebele en stinkende urine (7 maal/12 h).

Nadat patiënte 2 weken was behandeld met cromoglicinezuur 200 mg 4 dd p.o. leidden herhaalde consumpties met hagelslag en melk tot geen enkele neusrespons en behalve een lichte druk in de onderbuik ontbraken ook alle andere cystitisklachten; de mictiefrequentie bedroeg 2 respectievelijk 3 maal/12 h.

Patiënte kreeg de volgende adviezen: saneringsadvies ten aanzien van haar leefomgeving; een eliminatiedieet, waarbij haar de consumptie afgeraden werd van melk, kaas, chocolade, cacao, wijn, cashewnoten, nootmuskaat, paprikapoeder en mayonaise; medicamenteuze therapie: cromoglicinezuur per neusspray en per os, loratadine, fluticason per neusspray, en calciumsuppletie. Bij de eerste controle, na 6 maanden, vertelde zij duidelijk minder last te hebben van pijn in de onderbuik en van mictieklachten (3-5 maal plassen per dag, zonder aandrang) en geen migraine, sinusopathie, artralgieën, diarree of neusklachten meer te hebben. Bij de 2e controle, na 12 maanden, had patiënte praktisch geen urologische of andere klachten meer.

Patiënt B, een 58-jarige vrouw, had sinds meer dan 1 jaar last van mictieklachten, bestaande uit pollakisurie (7-12 maal/12 h), aandrang en een branderig en pijnlijk gevoel bij het plassen, met uitstraling in de buik. Patiënte had tevens last van allergische rinitis, algehele malaise, moeheid en acraal oedeem (aan vingers, pols, knieën, voeten) sinds haar kinderjaren.

Patiënte was onder behandeling van de uroloog. Het urethroscopisch onderzoek wees een mogelijke interstitiële cystitis aan (er werden puntbloedinkjes gezien). Een proefbehandeling met dimethylsulfoxidespoelingen was niet effectief. Daarop werd patiënte door haar uroloog naar ons centrum verwezen om een eventuele rol van de allergie bij de cystitisklachten na te gaan.

Bij lichamenlijk onderzoek vonden wij een conjunctivitis, palpebraal oedeem en livide neusslijmvlies. De thoraxfoto en het longfunctieonderzoek toonden geen afwijkingen aan. Het laboratoriumonderzoek gaf als uitslag veel leukocyten en enkele erythrocyten in het urine-sediment en Gram-positieve kokken ( $10^3$ /ml) in de urinekweek. Het allergologisch-immunologisch onderzoek

had de volgende uitslagen: (a) de hoeveelheid totaal IgE in het serum was licht verhoogd (121 kU/l); de hoeveelheid specifiek IgE in het serum was positief voor timothee, berk, *D. pteronyssinus* en pinda; (b) de intracutane huidtests vertoonden een vroege en late reactie op *D. pteronyssinus*, graspollenmix, eik, beuk, hazelaar, els, wilg, berk, kat en cavia; vroege en late reactie op amandel, paprikapoeder, wortel, komkommer, tomaat, groene en witte kool en een vroege reactie op linzen, snijbomen en kerrie; (c) de neusdrempel voor histamine was niet verlaagd; (d) de neusprovocaties waren positief (neusobstructie) voor kattenhaar (vroege reactie), graspollenmix (vroege en late reactie) en huisstofmijt (extra late reactie); (e) de consumptietests waren positief (een late neusobstructie) na inname van chocolade, kaas, ui, cashewnoten en negatief (geen neusobstructie) na inname van melk, sherry en mayonaise.

De positieve neusrespons op graspollen ging gepaard met een lichte leukocytose in het bloed, pollakisurie (13 maal/12 h) en een lichte pijn in de onderbuik. De positieve neusrespons op huisstofmijt werd gecombineerd met een duidelijke leukocytose en eosinofilie in het bloed, sterke toename van het eosinofielengetal in het neussecret, prikkeling en pijn in de urineblaas, urineaanandrang en duidelijke toename in mictiefrequentie (17 maal per 24 h na de provocatie). De neusprovocatie met PBS als controlestof verliep volledig negatief en patiënte vertoonde daarbij geen subjectieve of objectieve symptomen. De positieve consumptietests met kaas, ui en chocolade gingen gepaard met duidelijke pollakisurie (10-13 maal/12 h), pijn in de onderbuik, aandrang, dysurie en een branderig gevoel bij het plassen. Na de consumptie van chocolade kreeg patiënte nycturie (4 maal/7 h). De klachten van pollakisurie, en een drukkend en pijnlijk gevoel in de urineblaas werden ook waargenomen na consumptie van melk, sherry en mayonaise.

Tijdens de herhaalde consumptietest met kaas en chocolade na een voorbehandeling met cromoglicinezuur (200 mg 4 dd als drank) gedurende 2 weken, werd er geen neusrespons (neusobstructie) gemeten en urineblaasklachten waren minimaal (mictiefrequentie: 3 respectievelijk 4 maal/12 h; geen aandrang en geen pijn in de onderbuik).

Na afloop van het allergologisch onderzoek kreeg patiënte: saneringsadviezen voor haar leefomgeving, een eliminatiedieet (vermijden van de consumptie van kaas, melk, ui, chocolade, noten, mayonaise, sherry en specerijen) en medicatie bestaande uit cromoglicinezuur per neusspray, cromoglicinezuur oraal, budesonideneuspoe-der in de periode april-augustus, cetirizine en calciumsuppletie. Bij de controle na 10 maanden heeft patiënte geen klachten van cystitis, neusproblemen, algemene malaise, moeheid of acraal oedeem meer gehad.

Deze ziektegeschiedenissen illustreren de mogelijk causale rol van allergie, onder andere voedingsmiddelenallergie, bij sommige patiënten met interstitiële cystitis. Deze ziekte, die voornamelijk bij vrouwen voorkomt, heeft 2 basisvormen, de non-ulceratieve (90%) en de ulceratieve vorm (Hunner-vorm).<sup>5 10 12</sup> De interstitiële cys-

titis wordt klinisch gekarakteriseerd door pollakisurie, aandrang tot plassen, dysurie, branderig gevoel tijdens het plassen, pijn in de onderbuik en soms nycturie, urine-retentie, incontinentie, dyspareunie en algemene malaise.<sup>4 5 10 12 15-18</sup>

De urologische diagnostiek bestaat uit onderzoek van urine, urodynamisch onderzoek (voornamelijk van de vullingsfase), flowmetrie en residubepaling na de mictie, echografie, intraveneuze pyelografie, cystoscopie en biopsie van het urineblaaslijmvlies.<sup>2 5 9 10 12 13</sup>

De therapie van interstitiële cystitis bestaat uit spoeling van de urineblaas met dimethylsulfoxide, hydrodistensie volgens Helmstein, behandeling met pentosanpolyzwavelzuur, amitriptyline, corticosteroiden, andere antiflogistische geneesmiddelen (injecties), instillatie van de urineblaas met zilvernitraat, katheterisatie en als uiteindelijke oplossing een operatieve ingreep, subtotaal cystectomie met enterocystoplastiek en totale cystectomie met een urinestoma.<sup>5</sup>

*Etiologie.* De etiologie van interstitiële cystitis is nog niet volledig opgelost.<sup>14</sup> In de literatuur worden meerdere oorzaken genoemd die aan interstitiële cystitis ten grondslag zouden liggen, zoals infectie (bacteriestammen verwant aan *Helicobacter pylori*), urineblaasbekledingsdefect (de contouren van het blaasepitheel worden gevormd door een beschermende laag van glycosaminoglycanen; een defect van deze laag verhoogt de permeabiliteit van het blaasepitheel), auto-immuniteit, hormonale factoren, toxische reacties, neurogene inflammatie (via neuropeptiden), bloedvatafwijkingen en allergiefactoren.<sup>1 2 5 13 15 19 20</sup> De mogelijke participatie van het immunologisch systeem in het ontstaan van interstitiële cystitis werd in de literatuur herhaaldelijk gesuggereerd.<sup>6 9 11 13</sup> De rol van allergie werd getoetst door middel van diverse in-vivotests (anamnese, huidtests) of in-vitrotests.<sup>1-3 5 10 12 13</sup>

De resultaten van deze tests waren wisselend. Evenals andere onderzoekers zijn wij van mening dat deze tests niet een absolute diagnostische waarde hebben.<sup>16-24</sup> De causale rol van allergie in een ziektebeeld kan alleen definitief bevestigd worden door middel van de provocatietest onder voortdurende meting van relevante klinische graadmeters.<sup>16-24</sup> De provocaties met de inhalatieallergenen of consumptietests met bepaalde levensmiddelen vormen de enige methode waarmee men kan aantonen dat een bepaald allergeen, in of op een bepaald orgaan, een bepaald type respons kan veroorzaken.<sup>16-24</sup> Deze respons kan kwantitatief gemeten worden aan de hand van objectieve graadmeters.<sup>16-24</sup>

Er bestaan diverse factoren en cellulaire elementen die een functioneel onderdeel vormen van de lokale barrière in de urineblaas en in het gehele uropoëtische systeem, bijvoorbeeld epitheel, micro- en macrofagen, lymfatisch weefsel, bloedcapillairsysteem, mucosale klieren en innervatiesysteem.<sup>1 2 4 8 9 11-13 25 26</sup> De componenten van het innervatiesysteem staan tevens in verbinding met het immunologisch systeem.<sup>1 2 4 5 11-13</sup>

Aan de andere kant bestaan er diverse componenten van het immunologisch systeem of factoren die door het immunologisch systeem bestuurd worden, die invloed

kunnen uitoefenen op de tractus uropoeticus. Deze factoren kan men verdelen in cellulaire elementen, zoals mestcellen, eosinofiele cellen, neutrofiële cellen, plasmacellen, B-lymfocyten, T-lymfocyten, monocyten, epitheelcellen, macrofagen, trombocyten, bindweefselcellen, vasculaire endotheelcellen en fibroblasten, en niet-cellulaire factoren, zoals diverse receptoren, immunoglobulinen, histamine, cytokinen, prostaglandinen, leukotriënen, bloedplaatjesactiverende factoren, complementonderdelen, chemotactische factoren en inhibietiefactoren, adhesieve moleculen, tromboxanen, neuropeptiden.<sup>1-3 5 7-9 11-14 16-18 20 21 25 26</sup>

*Pathogenetische hypothesen.* De urineblaas- en mictieklachten, zoals bij de gepresenteerde patiënten, kunnen niet alleen ontstaan na de consumptie van bepaalde levensmiddelen, maar ook na een nasale of bronchiale provocatie met allergenen via inhalatie. Dit fenomeen zou men met de volgende hypothesen kunnen verklaren. – Immunologische mediators. De primaire allergie-reactie op het inhalatieallergeen (een antigeen-antilichaamreactie dan wel een interactie van het antigeen met een T-helper<sub>1</sub>-cel) die in een bepaald orgaan ontstaat, bijvoorbeeld het neusslijmvlies of de bronchiale mucosa, ontketent een immunologisch proces, waarbij diverse cellen worden geactiveerd of onderdrukt,<sup>6-8 11 13 14 16 17 21 25</sup> en diverse relevante factoren vrijkomen (bijvoorbeeld mediators en cytokinen), die langs hematogene weg de urineblaas bereiken en daar bepaalde effecten teweegbrengen.<sup>1-5 9 11 12</sup>

– Neurologische mediators. Het tweede mogelijke mechanisme is de neurologische weg. De in de luchtwegen lokaal vrijgemaakte factoren kunnen het lokale neurologische systeem stimuleren, dat diverse neuropeptiden vrijmaakt, die daarna via hematogene of neurologische weg de urineblaas bereiken.<sup>4 18 21</sup> De levensmiddelen of hun onderdelen, functionerend als antigenen, kunnen daarna via meerdere mechanismen de urineblaas bereiken.<sup>25 26</sup> De levensmiddelen worden in de darm geresorbeerd. Het darmslijmvlies kan vervolgens de plaats zijn van de antigeen-antilichaam- dan wel van de antigeen-T-lymfocytinteractie.<sup>21 25 26</sup> Door deze interactie kunnen factoren vrijkomen, die via hematogene weg in het slijmvlies van de urineblaas terechtkomen. Het is ook mogelijk dat de interactie tussen levensmiddelenantigenen en antilichamen, die plaatsvindt in het darmslijmvlies, het neurologisch systeem stimuleert, en daardoor het vrijmaken van diverse neuropeptiden veroorzaakt.<sup>21 25 26</sup>

– Urinaire excretie van antigenen. Een ander mogelijk mechanisme heeft betrekking op de excretie van de levensmiddelenresten of -metabolieten, die via de tractus uropoeticus verwijderd worden, en die met de mucosale antilichamen in de urineblaas daarna een interactie aangaan.<sup>1-5 11 13</sup>

– 'Homing'. Het laatst mogelijke mechanisme betreft de zogenaamde 'homing' van plasmacellen.<sup>16 17 21 25 26</sup> De B-lymfocyten worden in het darmslijmvlies gestimuleerd door het antigeen (via T-helper<sub>2</sub>-lymfocyten en interleukinen IL-2, IL-4, IL-5, IL-6) tot de productie van een bepaalde klasse van specifieke antilichamen tegen een bepaald voedingsmiddelantigeen (het eerste signaal).<sup>25 26</sup>

De gestimuleerde B-lymfocyten migreren via het lymfatisch systeem naar de mesenteriale lymfklieren,<sup>25 26</sup> waar ze zich verdelen in 3 groepen. De eerste groep verandert in 'memory'-cellen, de tweede groep verandert in plasmacellen die voornamelijk secretoir IgA produceren, terwijl de derde groep migreert via de ductus thoracicus naar de bloedcirculatie, waar ze veranderen in plasmacellen en terugkeren in het oorspronkelijke lokale lymfatische weefsel (in dit geval van de darm) door uit te treden via de lokale postcapillaire venulen.

Bij ongeveer 20-30% van deze plasmacellen faalt het homingmechanisme door allerlei oorzaken. Zo ontstaat de situatie waarin de plasmacellen die in de darm gestimuleerd werden tot productie van specifieke antilichamen (bijvoorbeeld IgE) tegen de voedselantigenen, terechtkomen in lymfatische structuren elders, bijvoorbeeld van het slijmvlies van de urineblaas, het bronchiaal slijmvlies ('bronchus-associated lymphoid tissue' (BALT)) en het neusslijmvlies ('nose-associated lymphoid tissue' (NALT)), en andersom de B-cellen, gestimuleerd in NALT en BALT, terechtkomen in het slijmvlies van de darm of de urineblaas.<sup>16 17 21 25 26</sup>

Dames en Heren, de intentie van deze les was uw aandacht te vestigen op de mogelijk causale rol van het immunologisch systeem en allergiereacties bij sommige patiënten met interstitiële cystitis. Aan deze rol zou men moeten denken bij die patiënten die langdurige urineblaas- en mictieklachten hebben en bij wie de gangbare urologische therapie niet tot de gewenste resultaten leidt, bij patiënten met infiltraten in de urineblaasbiopoten, bestaande uit mestcellen en/of eosinofiele cellen, en bij patiënten bij wie naast de urineblaasproblemen andere allergische aandoeningen bestaan. Bij deze patiënten zou een adequaat allergologisch onderzoek, aangevuld met provocatietests en levensmiddelenconsumptietests, gecombineerd met de registratie van relevante allergologische alsook urologische graadmeters, een definitieve bevestiging van deze relatie kunnen bieden en tot relevante therapeutische maatregelen kunnen leiden.

#### abstract

*The role of allergy in interstitial cystitis.* – In two women, aged 47 and 58 years, who suffered from longstanding urinary bladder complaints, various urologic treatments had been carried out, which however had had only a partial therapeutic effect. They also suffered from allergic rhinitis and multiple arthralgia. Allergologic investigations including nasal challenges with inhalant allergens and food ingestion challenges revealed the causative participation of the inhalant allergens and the food components in the urinary complaints. The all-round allergologic management, including dietary measures, avoidance of the relevant allergens and nasal as well as oral administration of disodium cromoglycate therapy, led to the almost complete disappearance of the urinary and other complaints. Interstitial cystitis is a regularly appearing urinary disorder, especially in female patients. In practice, the possible causative role of allergy and especially of food allergy is only rarely included in the differential diagnosis of this disorder.

#### literatuur

- 1 Powell NB, Powell EB, Thomas OC, Queng JT, McGovern JP. Allergy of the lower urinary tract. *J Urol* 1972;107:631-4.
- 2 Unger DL. Urinary tract allergy. *J Urol* 1971;105:867-77.
- 3 Sanchez Palacios A, Quintero de Juana A, Martinez Sagarra J, Duque R. Eosinophilic food-induced cystitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1984;12:463-9.
- 4 Sandberg D. Food sensitivity: the kidney and bladder. In: Brostoff J, Challacombe SJ, editors. *Food allergy and intolerance*. Londen: Baillière & Tindall; 1987. p. 755-67.
- 5 Bade JJ. Interstitial cystitis: new clinical aspects [proefschrift]. Groningen: Universiteit Groningen; 1996.
- 6 Simmons JL. Interstitial cystitis: an explanation for the beneficial effect of an antihistamine. *J Urol* 1961;85:149-55.
- 7 Larsen S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982;54:283-6.
- 8 Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Lemmers M, Zipser R, Roberts 2d LJ, et al. Mast cell involvement in interstitial cystitis. *J Urol* 1987;138:746-52.
- 9 Sant GR, Theoharides TC. The role of the mast cell in interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:41-53.
- 10 Hanno PM. Diagnosis of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:63-6.
- 11 Ratliff TL, Klutke CG, Hofmeister M, He F, Russell JH, Becich MJ. Role of the immune response in interstitial cystitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74:209-16.
- 12 Johansson SL, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol* 1990;143:1118-24.
- 13 Theoharides TC, Sant GR, El-Mansoury M, Letourneau R, Ucci AA, Meares EM. Activation of bladder mastcells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol* 1994;153:629-36.
- 14 Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM. The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol* 1993;149:465-9.
- 15 Oei HD, Pelikan-Filipek M, Pelikan Z, Vliet ACM van. Enuresis en encopresis als reactie op voedingsmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:1555-7.
- 16 Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Voedingsmiddelenallergie. I. Definitie; andere ongewenste reacties op voedingsmiddelen; de mucosale maag-darmbarrière. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:49-55.
- 17 Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Voedingsmiddelenallergie. II. Niet-optimale functie van de mucosale maag-darmbarrière; typen allergische reacties; symptomen, diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:55-60.
- 18 Pelikan Z, Oers JAH van, Pelikan-Filipek M, Fouchier SM. Cystitis due to the food allergy [abstract 916]. *Allergy & Clin Immunol Internat* 1997;Suppl 4:250.
- 19 Kettelhut BV, Metcalfe DD. Provocation tests in the diagnosis of suspected adverse reactions to food and food additives. *Proc XIIth Internat Congr Allergol Clin Immunol, Washington (DC), Oct 20-25; 1985. J Allergy Clin Immunol* 1986;475-80.
- 20 Holm-Bentzen, Nordling J, Hald T. Etiology: ethiologic and pathogenetic theories in interstitial cystitis. In: Hanno PM, Staskin DR, Krame RJ, Wein AJ, editors. *Interstitial cystitis*. Berlijn: Springer; 1990. p. 63-77.
- 21 Pelikan Z. The late nasal response, its clinical and immunologic features, possible mechanisms and pharmacologic modulation [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 1996.
- 22 Pelikan Z, Pelikan-Filipek M, Oosten MCM van, Fouchier SM. Protective effects of oral cromolyn (DSCG) on the cystitis complaints due to the adverse reactions to foods [abstract 917]. *Allergy & Clin Immunol Internat* 1997;Suppl 4:250.
- 23 Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Bronchial response to the food ingestion challenge. *Ann Allergy* 1987;58:164-72.
- 24 Pelikan Z. Nasal response to food ingestion challenge. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:525-30.
- 25 Husby S. Mucosal immunity. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1997. p. 3-25.
- 26 Walker WA. Role of the mucosal barrier in antigen handling by the gut. In: Brosloff J, Challacombe SS, editors. *Food allergy and intolerance*. 1st ed. Londen: Baillière & Tindal; 1987. p. 209-22.

Aanvaard op 31 maart 1999