

# 100 lat immunoterapii alergenowej (ITA) – pionierzy i klasycy

## 100 years of allergen immunotherapy (ITA) – pioneers and classicists

JERZY KRUSZEWSKI

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

### Streszczenie

W 2011 roku upływa dokładnie 100 lat od publikacji w czasopiśmie *The Lancet* dwóch uznanych za fundamentalne dla immunoterapii alergenowej artykułów Noona, Cantaba i Freemana. Trudno przesądzić, która z publikacji z 1911 r. miała większe znaczenie, bo obie wzajemnie się uzupełniają, ale większość autorów, pisząc o początkach immunoterapii alergenowej, przywołuje Freemana i Noona, pomijając Cantaba. Warto pamiętać, że próby odczulania podejmowali wcześniej William Philipps Dunbar, Charles Blackley, Holbrook H. Curtis, Aleksandr Besredka i inni, a metoda zaproponowana w 1911 roku jest rozwijana do dziś.

Rocznicę obchodzono na tegorocznym kongresie Amerykańskiej Akademii Astmy, Alergii i Immunologii w San Francisco oraz w trakcie Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej w Istambule.

**Słowa kluczowe:** historia, immunoterapia alergenowa

### Summary

The year 2011 marks exactly 100 years since two articles by Noon, Freeman and Cantab, fundamental for allergen immunotherapy, were published in *The Lancet*. It is difficult to decide which of them was more important, because they complemented each other. Most authors writing about the beginnings of the allergen immunotherapy cite only Freeman and Noon, though. It is worth mentioning there had also been earlier attempts of desensitization, undertaken by William Philipps Dunbar, Charles Blackley, H. Holbrook Curtis, Aleksandr Besredka and others, and the method invented in 1911 has been improved ever since. Its anniversary was celebrated at this year's congress of the American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, in San Francisco, and during the Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology in Istanbul.

**Keywords:** history, allergen immunotherapy

© *Alergia Astma Immunologia* 2011, 16 (3): 117-120

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.08.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa

tel.: 22 681 76 66, fax: 22 681 66 94

e-mail: j.kruszewski@hipokrates.org

W 2011 roku upływa dokładnie 100 lat od publikacji w czasopiśmie *The Lancet* dwóch uznanych za fundamentalne dla immunoterapii alergenowej (ITA) artykułów Noona, Cantaba i Freemana [1,2]. Rocznicę tę obchodzono na tegorocznym kongresie Amerykańskiej Akademii Astmy, Alergii i Immunologii (AAAI) w San Francisco, poświęcając jej specjalną sesję – *100 Years of Allergy Immunotherapy: Past, Present and Future*, w trakcie której **Harold S. Nelson** wygłosił wykład – *The History of Allergy Immunotherapy: Overview, Landmark Events and Lessons Learned*. Podobna sesja odbyła się także w trakcie Kongresu Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) w Istambule. W trakcie ceremonii otwarcia tego kongresu aktualny prezydent EAACI, **Jan Lotvall**, wręczył nagrodę EAACI im. Leonarda Noona za rok 2011 współpracownikowi Freemanowi – ponad 100-letniemu dr. **Alfredowi Wiliamowi Franklandowi**, który w latach 50. XX wieku zainicjował kontrolowane badania skuteczności immunoterapii alergenowej. Na kongresie tym przyjęto również dokument, **Europejską Deklarację na temat ITA** (*European Declaration on Allergen Immunotherapy*), którego streszczenie jest dostępne na stronach internetowych EAACI [3]. Realizując postulaty tej deklaracji, Polskie Towarzystwo Alergologiczne zorganizowało publiczną debatę o stosowaniu ITA w Polsce.

Nawet z perspektywy 100 lat trudno przesądzić, która z wymienionych dwóch publikacji z 1911 r. miała większe znaczenie. Większość autorów, pisząc o początkach ITA, przywołuje Freemana i Noona, pomijając Cantaba. Moim zdaniem obie prace wzajemnie się uzupełniają. Ich dopełnieniem jest (pochodząca z tej samej szkoły) trzecia publikacja z 1914 r., autorstwa Freemana, podsumowująca 3-letnie doświadczenia wynikające ze stosowania metody zaproponowanej w 1911 r. [4]. W tych trzech publikacjach można dostrzec naukowe, skrupulatne i nowoczesne (jak na owe czasy) podejście, zbudowane na idei wytwarzania tolerancji na alergen, idei ITA aktualnej do dziś. Obecnie pod pojęciem klasycznej ITA rozumiemy postępowanie polegające na podawaniu alergenu, najpierw w dawkach stopniowo wzrastających, od bardzo małych aż do określonej w zaleceniu lub najwyższej z dobrze tolerowanych, którą później okresowo, zwykle co 4 tygodnie, podaje się przez kilka lat, mając na celu uzyskanie, różnego co do siły oraz czasu trwania po zaprzestaniu, stanu swoistej tolerancji tego alergenu. Ta opisowa definicja tylko w niewielkim stopniu różni się od opisu metody zaproponowanej w 1911 r., dlatego ten obecnie praktykowany sposób ITA określany jest właśnie jako klasyczny.

## Pionierzy

Rok 1911 uznajemy za historyczny „początek” ITA, ale genezy idei wytwarzania tolerancji na szkodliwe czynniki, zatem – ogólnie mówiąc – odczulania i ITA, można upatrywać nawet w czasach starożytnych. Znana jest legenda o władcy starożytnego Pontu, królu **Mitrydatesie VI** (121-64 r. p.n.e), który w obawie przed otruciem przez wiele lat stosował niewielkie dawki różnych trucizn w nadziei, że uchroni go to przed konsekwencjami podania trucizny w większej dawce. Gdy dostał się do niewoli i chciał popełnić samobójstwo poprzez zażycie trucizny, okazało się, że trucizna nie działała. W rezultacie musiał zginąć od miecza. Ta bardzo interesująca legenda to dobry wstęp do przedstawienia historii ITA.

Już w czasach nowożytnych dla powstania i ugruntowania idei ITA znaczenie miało dokonanie **Edwarda Jennera** (1749-1823), prekursora szczepień chroniących przed zachorowaniem na choroby zakaźne. Jenner był wiejskim lekarzem, który, wykorzystując swe praktyczne obserwacje, w 1796 r. opracował i empirycznie sprawdził sposób zapobiegania zachorowaniu na ospę, określając go mianem *vaccination*. Swoje doświadczenia i opracowaną przez siebie metodę opisał w książce, wydanej w roku 1798, pt: *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccine, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of The Cow Pox*. Odkrycie Jennera może być również uważane za narodziny nowoczesnej immunologii, która, początkowo traktowana jako uzupełniająca się z bakteriologią, od końca XIX wieku po dzień dzisiejszy dynamicznie się rozwija, a jej częścią jest alergologia.

Pojęcie „alergia”, zaproponowane dopiero w 1906 r. przez **Clemensa von Pirqueta** (1874-1929) oraz **Belę Schicka** (1877-1967) i, co za tym idzie, również „alergologia” jako gałąź medycyny, zwłaszcza w dzisiejszym rozumieniu, jeszcze wtedy nie istniały [5]. Sporo lat miało upłynąć do odkrycia antybiotyków, dlatego w leczeniu zakażeń czy zwalczaniu innych czynników chorobotwórczych trzeba było posługiwać się zupełnie innymi sposobami. Wykorzystując wspomniane odkrycie Jennera oraz inne możliwości ówczesnej immunologii, z powodzeniem stosowano szczepienia przeciw coraz większej liczbie chorób zakaźnych. Pomocna okazywała się też seroterapia przy użyciu surowic pochodzących od immunizowanych zwierząt, ale wiązało się to z dość częstym występowaniem groźnych dla życia reakcji. Ich mechanizm poznano na początku XX wieku, m.in. dzięki badaniom **Charlesa Roberta Richeta** (1850-1933), określając go mianem „anafilaksja” [6]. Wiadomo było, że oprócz bakterii i ich toksyn reakcje tego typu może wywoływać też wiele substancji chemicznych, leków, toksyn, białek, itp. W 1906 r. wspomniani wyżej von Pirquet i Schick zdefiniowali pojęcie „alergia” i już w tym samym roku **Alfred Wolf-Eisner** (1877-1848) uznał, że znana od dawna gorączka senna (*hay fever*) może być chorobą o podłożu alergicznym (jako jeden z pierwszych sugerował, że czynnikiem alergizującym nie jest toksyna pyłkowa, ale inny nietoksyczny składnik pyłków). W 1910 r. **Samuel James Meltzer** (1851-1920) wyraził podobny pogląd w odniesieniu do astmy. Były to niewątpliwie ważne fakty

dla spopularyzowania pojęcia „alergia”, ale dla powstania alergologii jako praktycznej specjalności medycznej podstawowe znaczenie miało opracowanie metody odczulania, która mogłaby być akceptowana na gruncie rodzącego się naukowego, racjonalnego nurtu ówczesnej medycyny.

Dla tworzenia podstaw pod nowoczesną koncepcję ITA znaczące były prace w różnych dziedzinach medycyny na przełomie XIX i XX wieku. Przynajmniej dwa główne kierunki rozwijane przez wybitnych lekarzy warto w tym miejscu podkreślić.

Czołową postacią pierwszego nurtu był **Aleksandr Besredka** (1870-1940), francuski immunolog urodzony w Rosji, którego badania nad szczepionkami miały niebagatelne znaczenie dla poznania patogenezы anafilaksji. W 1907 r. opracował on sposób w miarę bezpiecznego podawania substancji, mogących wywoływać reakcje anafilaktyczne u osób z uprzednio przebytymi tego typu reakcjami po ich podaniu [7]. Zasadą metody opracowanej przez Besredkę było wytwarzanie tolerancji szkodliwego czynnika poprzez podawanie stopniowo wzrastających jego dawek, od stosunkowo niskich do na tyle wysokich, że można było podać dawkę konieczną dla zapewnienia leczniczego efektu surowicy. Mechanizm tego zjawiska tłumaczono wtedy zupełnie inaczej niż obecnie, co nie zmienia faktu, że empirycznie ustaloną zasadę pozytywnie weryfikowała praktyka i sposób ten jest stosowany w formie pierwotnej (lub w różnych modyfikacjach) do dziś, np. w przypadku alergii i nietolerancji leków. W 1920 r. **Georges Fernand Isidore Widala** wykorzystał wspomniany sposób do wytwarzania tolerancji na aspirynę [8]. Na bazie metody Besredki opierają się również współczesne techniki ITA.

Drugi kierunek, którego początek wyznaczają koncepcje i badania **Wiliama Philippssa Dunbara** (1863-1922), urodzonego w Stanach Zjednoczonych, ale żyjącego i pracującego w Niemczech lekarza, zajmującego się problemami higieny, a szczególnie uzdatnianiem wody dla wielkich miast w Niemczech. Dunbar był ściślej związany z poglądami i dokonaniem kilku lekarzy, których, podobnie jak i jego, niewątpliwie możemy dziś zaliczyć do grona alergologów. Ich olbrzymią zasługą było poznanie przyczyny gorączki siennej. Jednym z tych lekarzy był spokrewniony z Dunbarem, zaliczany obecnie do grona „Wielkich Ojców Alergologii” – **Charles Harrison Blackley** (1820-1900). Od 1858 r. prowadził on w Manchesterze praktykę homeopaty, ale w 1874 r. uzyskał dyplom lekarza. Jego obserwacje i badania nad reakcją skóry na pyłki roślin stały się podstawą dla opracowania techniki testów skórnych, najważniejszego dziś badania w diagnostyce alergologicznej. Blackley zajmował się też monitorowaniem stężenia pyłków roślin oraz próbami „odczulania”. Podsumował swoje badania w wydanej w 1973 r. książce, która przyczyniła się do poznania racjonalnych przyczyn gorączki siennej i astmy [9]. Dunbar na pewno dobrze znał często dziś przywoływane i uznane za fundamentalne badania Blackley’a, ale trzeba przyznać nieco zlekceważone i zapomniane na kilkadziesiąt lat przez ówczesnych lekarzy, mimo podziwu wyrażonego pisemnie przez samego Charlesa Darwina [10]. Nad problemem przyczyny gorączki siennej pracowano od roku 1819, kiedy to **John Bostock** (1773-1846) opisał tę sezonową

chorobę. Mimo przekonujących obserwacji Blackley'a oraz wielu innych lekarzy m.in. **George Miller Beard** (1839-1883) ciągle uważał gorączkę sienną za zaburzenie neurotyczne i mocno krytykował pogląd Blackley'a. Z czasem jednak coraz większe grono lekarzy (m.in. **John Elliotson** (1791-1868) i **Morryl Wyman** (1812-1903), ten ostatni stwierdził, że napady mogą być wywołane pyłkami ambrozji) zaczęło popierać tezę, iż czynnikiem sprawczym są pyłki roślin. Niestety, brakowało przekonujących dowodów. Dopiero po opublikowaniu w 1887 r. badań mikroskopowych **Reverenda Jeremiasza Lott Zabriske'a** (1835-1910), potwierdzających, że przyczyną tzw. gorączki brzoskwiniowej (*peach cold*) jest pyłek roślin, doskonale gromadzony przez meszek skórki brzoskwini (która może stanowić ich rezerwuar), grono sceptyków, że pyłki roślin mogą wywoływać gorączkę sienną, zaczęło maleć. Zaczęto uważać, że przyczyna tkwi w drażniącym działaniu pyłków roślin. Dunbar również krytycznie ocenił różne ówczesne koncepcje na temat przyczyn gorączki siennej [11]. Uważał, że, podobnie jak w przypadku bakterii, przyczyną mogą być różne **toksyny zawarte w pyłkach roślin**. Próbował je lepiej określić i twierdził, że występują we frakcji albuminowej wyciągów (określił też, że czynnik uczulający kota znajduje się w jego ślinie i sierści). Uzasadniało to nie tylko dotychczas proponowane metody „odczulania”, ale pozwoliło też rozszerzyć propozycje na analogiczne według ówczesnych zasad postępowanie w przypadku drobnoustrojów oraz toksyn. Prace Dunbara były zatem próbą racjonalnego zastosowania ówczesnej wiedzy do przyjętego założenia, aby poprzez sprawdzenie przydatności znanych wtedy sposobów immunizacji wytworzyć „odporność” na domniemane toksyny pyłków roślin. Początkowo próbował podawać donosowo (w sprayu lub w postaci proszku), chorym z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, swoistą dla pyłków, liofilizowaną antytoksynę, którą nazwał „**Pollantin**”. Uzyskiwał ją poprzez immunizację zwierząt, głównie koni lub królików, dużymi dawkami pyłków roślin. Jednak wielu lekarzy, a potem i sam Dunbar, oceniło, że efekty kliniczne takiej biernej immunizacji nie były dobre [12,13]. Także prób immunizacji czynnej przy użyciu swych wyciągów pyłkowych Dunbar również nie uznawał za dobre, ponieważ stosowanie (nieoczyszczonych) wyciągów zawierających bardzo duże dawki pyłków często skutkowało reakcjami ogólnoustrojowymi. Idąc dalej, Dunbar podejmował też próby zastosowania immunizacji czynno-biernej (antytoksyna + pyłki). W tym wariantcie wydawało mu się, że uzyskiwał najlepszy efekt, co jednak nie zostało potwierdzone przez innych badaczy, a w 1900 r. **Holbrock H. Curtis** opublikował wyniki badań sugerujące, że najlepszym sposobem jest czynna immunizacja pyłkami [14]. Dunbar podsumowywał swoje badania w okazjonalnych wystąpieniach oraz na łamach *Journal of Hygiene* w 1913 r. [15]. Obecnie można by powiedzieć, że badacz ten „krążąc wokół tematu”, był bardzo bliski sukcesu, który jednak stał się udziałem innych, tj. Freemana i Noona, obecnie powszechnie uznawanych za twórców ITA.

Warto przy tej okazji wspomnieć, że w tym czasie podejmowano też próby wytwarzania tolerancji na inne substancje wywołujące nadwrażliwość, np. na pokarmy [16,17]. W 1911 r.

Wells i Osborne opublikowali badania, z których wynikało, że u świńek morskich, karmionych tuż po urodzeniu przez kilka tygodni kukurydzą i śrutą zbożową, można obserwować znaczne osłabienie reakcji anafilaktycznych na ponowne podawanie białek tych zbóż [18]. Niestety, w późniejszym czasie nie potwierdzono tak dobrych efektów i odczulanie na pokarmy do dziś pozostaje metodą niezalecaną. Niektóre z tych wczesnych prac są obecnie przywoływane przy okazji poszukiwania genezy coraz bardziej obecnie popularnych, tzw. alternatywnych dróg podawania alergenów w ramach ITA – doustnej, donosowej itp. [14,16,17].

## Klasycy

Rok 1911 uznawany jest za początek metody ITA, którą obecnie stosuje się w leczeniu chorób atopowych. Za twórców metody uchodzą **Leonard Noon** (1878-1913) i **John Freeman** (1877-1962), pracujący w Inoculation Department St Mary's Hospital w Londynie. Ich fundamentalne prace, pochodzące z tego ośrodka, niewątpliwie były inspirowane doświadczeniami Besredki i Dunbara. Można nawet przyjąć, że były bardzo konsekwentną kontynuacją jednej z propozycji Dunbara, uznanej przez innych za najbardziej efektywną, tj. zastosowania czynnej immunizacji poprzez wstrzykiwanie podskórne stopniowo wzrastających dawek wyciągów wodnych pyłków roślin. Noon i Cantab wielokrotnie cytowali poglądy Dunbara oraz zaadoptowali jego metodę uzyskiwania wyciągów pyłków roślin [1]. Ich wyciąg, uzyskiwany poprzez ekstrakcję 50-ma ml destylowanej wody 1 g pyłków tymotki przy zastosowaniu metody Dunbara, rozcieńczany potem 5 000 razy, wywoływał jeszcze reakcję spojówek u uczulonych chorych. Badacze opisali też w tej pracy pomysł Noona na standardyzację wyciągów pyłkowych i określanie ich mocy w jednostkach wagowych oraz zdefiniowali arbitralną jednostkę mocy wyciągu (jako moc uzyskiwaną z tysięcznej części miligrama pyłków tymotki), nazwaną potem jednostką Noona. Zaproponowali, by moc wyciągów pyłkowych innych traw określać poprzez porównanie reakcji z powyższym standardem za pomocą testu spojówkowego. Na ogół osoby bardzo uczulone reagowały w teście spojówkowym już po podaniu 4 jednostek/ml takiego wyciągu, średnio uczulone 70 jednostek/ml, a zdrowi nie reagowali na wyciąg w stężeniu powyżej 20000 jednostek/ml. Było to na owe czasy bardzo nowoczesne podejście, stwarzające warunki do standardyzacji wyciągów, choć dziś wiemy, że moc różnych wyciągów zawierających tę samą masę pyłków może znacznie się różnić. Jednak w przypadku szczepionek opartych na rekombinowanych, ściśle określonych determinantach alergenów, takie podejście znowu stało się właściwe. W obu pracach opisano również technikę opracowania optymalnego sposobu podskórnego podawania wyciągów (odstępów czasowe) i to, jak oceniano efekty [1,2]. Freeman, który o wiele lat przeżył swego przedwcześnie zmarłego w wieku 35 lat kolegę, zawsze później podkreślał szczególne zasługi Noona (Freeman J. Leonard Noon. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1953; 4: 282-4). Podsumował swe późniejsze, nieco już mniejszej wagi dokonania, w kilku publikacjach i dedykowanej Noonowi książce, pt.: *Hayfever. A key to the allergic disorders* [19,20].

Dalej historia jakby przyspieszyła. Inni badacze wkrótce zaczęli potwierdzać skuteczność metody proponowanej przez Noona i Freemana. Duże znaczenie dla upowszechnienia metody miały pozytywne doświadczenia opublikowane w 1914 r. przez uczonych z za oceanu: **Ransona Clude Lowdermilka** (1872-1948) oraz **Karla K. Koeslera** (1880-1925), a szczególnie **Roberta Andersona Cooke'a** (1880-1960) z Cornell University Medical College. Przy użyciu ówczesnych zasad oceny metod leczniczych stwierdził on dobre efekty odczulania u 114 chorych na sezonowy nieżyt nosa [21]. Metoda zyskała dobre opinie i zaczęła cieszyć się coraz większą popularnością jako jeden z niewielu dostępnych sposobów postępowania w przypadku gorączki siennej. Zainteresowanie chorobami alergicznymi wzrosło wśród lekarzy amerykańskich, zwłaszcza immunologów, którzy w 1913 r. stworzyli American Association of Immunologists (AAI). Towarzystwo grupowało lekarzy i naukowców zainteresowanych gorączką sienną, astmą, „anafilaksją kliniczną”, „nadwrażliwością” i szczepieniami. Powstało też wiele ośrodków zajmujących się praktyką odczulania. W 1914 r. **Joseph Goodale** w Massachusetts General Hospital, a w 1916 r. **I. Chandler Walker** w Peter Bent Brigham Hospital w Bostonie zorganizowali pierwsze kliniki alergologiczne. W Europie entuzjazm był nieco mniejszy, w Anglii jeszcze dość długo odczulanie było traktowane jako metoda uzupełniająca.

Chociaż obecnie stosowane metody ITA opierają się na propozycji Freemana i Noona, warto zauważyć, że w minionym wieku stale dokonywał się postęp kształtujący obecne oblicze ITA [22]. I tak jeszcze w 1919 r. **Cooke i Alberte Vander Veer** (1879-1959) zanegowali koncepcję Dunbara, że toksyny pyłków są czynnikiem sprawczym gorączki sien-

nej, apotwierdzili słuszność wspomnianej koncepcji Wolfa-Eisnera. W 1921 r. **Otto Carl Prausnitz** (1876-1964) i **Heinz Kustner** (1897-1963) odkryli reaginy, w 1923 r. **Cooke i Arthur Fernandez Coca** (1875-1959) podali definicję atopii oraz powstała firma ALK, a w latach 30. firma Bencard – pierwsi poważni wytwórcy firmowych wyciągów alergenowych. W 1935 roku – **Cooke, Arthur Stull** (1898-1991) i **Mary Hevitt Loveless** (1899-1991) odkryli przeciwciała blokujące, co miało tłumaczyć efekty odczulania (jednak ich związek z efektem odczulania nigdy nie został potwierdzony). W latach 30. wprowadzono też istotne modyfikacje wyciągów (pierwsze alergoidy i wyciągi o przedłużonym działaniu) oraz zainicjowano badania odczulania na owady, by w latach 70. ustalić, że najskuteczniejsze jest odczulanie jadami owadów. W 1954 r. **Frankland** zapoczątkował kontrolowane placebo badania skuteczności ITA (w 1998 r. **Malling** podał racjonalne zasady oceny indywidualnej skuteczności odczulania). W 1966 r. wprowadzono szczepionkę Alavac, a w 1972 popularny w Polsce Pollinex. W 1967 roku **Benich HH, Johanson SGO, Kimishiga i Teruko Ishizaka** oraz **HH Benich i SGO Johanson** odkryli IgE. W latach 80. opublikowano pierwsze stanowiska o ITA (1981 r.) oraz analizy o zgonach, na podstawie których opracowano zasady bezpieczeństwa ITA. W 1987 r. opublikowano pierwsze stanowisko Grupy Roboczej dotyczące ITA jadami owadów. W 1998 roku WHO zaaprobowwała metodę podjęzykową ITA jako alternatywę dla metody klasycznej, co pozwoliło rozpocząć badania skuteczności metody podjęzykowej. Upowszechnienie ITA w pierwszym dziesięcioleciu XXI wieku pozwala sądzić, że metoda jest już uznanym narzędziem walki z epidemią chorób atopowych, a przewidywany postęp w jej doskonaleniu przyczyni się do jeszcze większego wzrostu jej znaczenia.

## Piśmiennictwo

1. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 177: 1572-1573.
2. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by the hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 178: 814-819.
3. [www.eaaci.net/images/files/Pdf\\_MsWord/2011/Press\\_Release/EAACI%20presents%20the%20European%20Declaration%20on%20Allergen%20Im](http://www.eaaci.net/images/files/Pdf_MsWord/2011/Press_Release/EAACI%20presents%20the%20European%20Declaration%20on%20Allergen%20Im)
4. Freeman J. Vaccination against hay fever: report of results during the last three years. *The Lancet* 1914; 183: 1178-1180.
5. Kruszewski J. W stulecie publikacji Clemesa von Pirqueta: „Alergie” *Muenchener medizinische Wochenschrift*; 53; 1457-1458. *Pol Merk Lek* 2006; 119: 501-504.
6. Richet C. *Anaphylaxis*. Constable & Company Ltd., London 1913.
7. Besredka A, Steinhard E. De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-a-vis du serum de cheval. *Ann Inst Pasteur* 1907; 21: 117-127 i 384-391.
8. Schmidt H, Grabar L. Die Besredkasche Desensibilisierung. *Med Klein* 1959; 54: 848-851.
9. Blackley CH. Experimental researches on the causes and nature of Catarrus aestivus (Hay-fever and Hay-Astma). Bailliere, Tindall & Cox, London 1873.
10. Simons FER. *Ancestors of allergy*. Global Medical Communications Ltd., New York 1994.
11. Dunbar WP. Ätiologie und spezifischen Therapie des Heufiebers. *Berl Klin Wochenschrift* 1905; 26: 28-30.
12. Richards GL. Hay-Fever Treatment by Dunbar's Remedies (Pollantin). *JAMA* 1906; XLVII(7): 524.
13. Schadle JE. Hay-Fever Treatment by Dunbar's Remedies (Pollantin). *JAMA* 1906; XLVII(8): 605-606.
14. Curtis HH. The immunizing cure of Hay Fever. *Medical News*, New York 1900; 77: 16-19.
15. Dunbar WP. The present state of knowledge of hay fever. Being a Paper Presented at the Berlin Congress of the Royal Institute of Public Health. *J Hyg (Lond)* 1913; 13: 105-148.
16. Finkelsteim H. Kulmilch als Ursache von Ernährungsstörungen bei Sauglingen. *Mmonatsschr Kinderheilk*. 1905; 4: 65-72.
17. Schloss O. A Case of Allergy to Common Foods. *Am J Dis Child* 1912, 3: 341.
18. Wells HG, Osborne TB. The biological reactions of the vegetable proteins. I. Anaphylaxis. *J Infect Dis* 1911; 8: 66-124.
19. Freeman J. Dangers and disappointments in hay-fever desensitization. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1955; 6: 197-202.
20. Freeman J. Allergy from the school matron's point of view. *J Nurs Times*. 1950; 46: 576-577.
21. Cooke RA. The treatment of hay fever by active immunization. *Laryngoscope* 1915; 25: 108-112.
22. Kruszewski J. Historia odczulania swoistego. *Alergia* 2005; 3/25; 47-52.