

Meer aangevraagde tests op specifiek IgE bij kinderen in de loop van 1985-2003 en meer positieve uitslagen

A.Baatenburg de Jong, L.D.Dikkeschei en P.L.P.Brand

Doel. Beschrijven van veranderingen in de tijd ten aanzien van aantallen aangevraagde tests voor specifiek immunoglobuline E (IgE) en van de testresultaten bij kinderen, dit als bijdrage aan de discussie over de vraag in hoeverre de toename van de prevalentie van allergische ziekten is toe te schrijven aan een daadwerkelijke toename in allergische sensibilisatie of aan een toegenomen diagnostisch vermoeden van atopie bij artsen.

Opzet. Beschrijvend, retrospectief.

Methode. Wij onderzochten de resultaten van alle tests op specifiek IgE van kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar, die verricht waren in ons ziekenhuislaboratorium in de periode 1985-2003. Dit laboratorium verrichtte in deze periode deze tests zowel voor de eerste- als voor de tweedelijns geneeskundigen. Wij analyseerden trends in de tijd voor aantallen aangevraagde tests (als maat voor het diagnostische vermoeden van atopie) en voor testuitslagen (als maat voor allergische sensibilisatie).

Resultaten. In de periode 1989-1995 nam het aantal aangevraagde tests toe van 1 per 10.000 kinderen per jaar tot 95 per 10.000 kinderen per jaar; daarna bleef het aantal aangevraagde tests stabiel. Tot 1990 werd meer dan 90% van de tests aangevraagd door tweedelijns specialisten; daarna werd ongeveer 70% van de tests aangevraagd door huisartsen ($p < 0,001$). De proportie positieve tests was tot 1991 ongeveer 27%, en nam daarna toe tot $> 45\%$ ($p < 0,001$).

Conclusie. De toename van de proportie van het aantal positieve tests wijst op een toename in de allergische sensibilisatiegraad in de periode 1985-2000, die sindsdien is gestabiliseerd.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:1779-83

De laatste decennia van de 20e eeuw werd in de westerse wereld een forse toename in de prevalentie van atopische aandoeningen gemeld.¹⁻⁸ De meldingen komen voornamelijk uit bevolkingsonderzoeken, waarin veranderingen in het voorkomen van atopische en mogelijk atopische symptomen in de loop van de tijd zijn geanalyseerd. Artikelen over veranderingen in de atopische sensibilisatiegraad zijn zeldzaam en tonen tegenstrijdige resultaten.⁹⁻¹¹ Deze waarnemingen hebben bij diverse onderzoekers geleid tot de hypothese dat de toename van atopie eerder is toe te schrijven aan een toegenomen diagnostisch vermoeden van atopie en de bereidheid bij artsen om deze diagnose te stellen, dan aan een daadwerkelijke toename van de ziekte, dat wil zeggen van sensibilisatie.¹¹⁻¹³ Het is moeilijk om de klinische relevantie van de waarnemingen in bevolkingsonderzoeken te evalueren. Veel van de gemelde klachten en symptomen zijn slechts gering, en niet zodanig dat men er een arts voor bezoekt.¹⁴⁻¹⁶ Daarom is het wellicht ook interessant om de relevantie van de toename van atopie te onderzoeken bij

patiënten die zich in de eerste of de tweede lijn melden met op atopie wijzende symptomen en klachten.

Wij analyseerden retrospectief de aantallen en uitslagen van aangevraagde specifieke tests van immunoglobuline E (IgE) bij kinderen in ons laboratorium over een periode van 19 jaar. Al deze tests waren aangevraagd door huisartsen of tweedelijns specialisten, met name kinderartsen, dermatologen en kno-artsen, in verband met vermoedelijk atopische klachten van het kind. Wij startten dit onderzoek met twee veronderstellingen: (1) een stijging in het aantal aangevraagde IgE-tests per jaar is een indicatie voor een toegenomen diagnostisch vermoeden van atopie en (2) een toename in de proportie positieve testuitslagen is een weerspiegeling van een daadwerkelijke toename in atopische sensibilisatie.

PATIËNTEN EN METHODEN

Patiënten. Het laboratorium in ons ziekenhuis bepaalt voor de adherente regio alle aangevraagde IgE-tests, zowel voor de eerste als voor de tweede lijn. De aantallen en uitslagen van alle aangevraagde IgE-tests, verricht in de periode 1985-2003 bij kinderen van 0-18 jaar in deze regio, werden retrospectief onderzocht. Sinds januari 1985 werden alle uitslagen elektronisch opgeslagen, samen met de leeftijd, het geslacht, het jaar van onderzoek en de naam van de aanvrager.

Isala klinieken, Amalia Kinderafdeling, Postbus 10.400, 8000 GK Zwolle.
Mw.drs.A.Baatenburg de Jong, arts in opleiding tot huisarts; hr.prof.dr.
P.L.P.Brand, kinderarts.
Afd. Klinische Chemie: hr.dr.L.D.Dikkeschei, klinisch chemicus.
Correspondentieadres: hr.prof.dr.P.L.P.Brand (p.l.p.brand@isala.nl).

Om veranderingen in de tijd in het aantal aangevraagde tests te kunnen corrigeren voor de variatie in het aantal kinderen in de adherente regio maakten wij gebruik van statistieken van de website van het Centraal Bureau voor de Statistiek (www.cbs.nl). Met behulp van deze gegevens werd voor elk jaar het aantal kinderen van 0-18 jaar in de adherente regio van ons ziekenhuislaboratorium berekend.

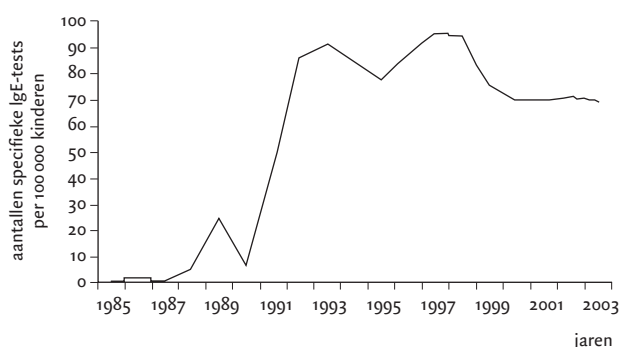
Sensibilisatieonderzoek. Gedurende de onderzoeksperiode, 1985-2003, gebruikte het ziekenhuislaboratorium 2 soorten tests voor de bepaling van specifiek IgE. De radioallergosorbenttest (RAST) (Pharmacia, Uppsala, Zweden) werd gebruikt in de periode tot 1990; daarna werd het ImmunoCap-system (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Zweden) in gebruik genomen. De sensitiviteit en de specificiteit van deze laatste test is ongeveer 90% wanneer men het klinisch oordeel van een allergoloog aangaande het wel of niet aanwezig zijn van een allergie als gouden standaard gebruikt.¹⁷ De ImmunoCap-test is daarmee iets sensitiever dan de RAST.¹⁸ De minimale detectiegrens van beide tests was 0,35 kU/l. Een uitslag met een concentratie > 0,35 kU/l werd daarom beschouwd als een positieve testuitslag. Meestal werd door de aanvrager screenend allergologisch onderzoek voor inhalatieallergenen (dat is een standaard mengsel van allergenen: huisstofmijt, gras- en boompollen, katten- en hondenroos en schimmels) en/of voedselallergenen (koemelk, kippenei, tarwe, soja, pinda en noten) aangevraagd, waarna de uitslag bij een positief resultaat verder uitgesplitst werd. Ook gerichte bepalingen van specifiek IgE tegen bepaalde allergenen waren echter mogelijk.

Statistische analyse. De gegevens werden geanalyseerd met het Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versie 12.0 voor Windows. Verschillen in proporties werden onderzocht met de χ^2 -toets. Verschillen tussen groepen werden geanalyseerd met variantieanalyse (ANOVA).

RESULTATEN

Aangevraagde tests. In de periode 1985-2003 was de populatie kinderen in de adherente regio van ons ziekenhuislaboratorium stabiel, met een gemiddelde van 89.577 kinderen: 87.201 in 1994, 94.898 in 1985 en 90.608 in 2003. Het totale aantal aangevraagde tests over de 19-jarige periode was 9365 (55 tests per 10.000 kinderen per jaar). De gemiddelde leeftijd van de kinderen in de studiepopulatie was stabiel en varieerde van 9,2 jaar (standaardfout (SE): 1,2) vóór 1989 tot 10,3 jaar (SE: 0,2) na 2001 (ANOVA; $p = 0,052$).

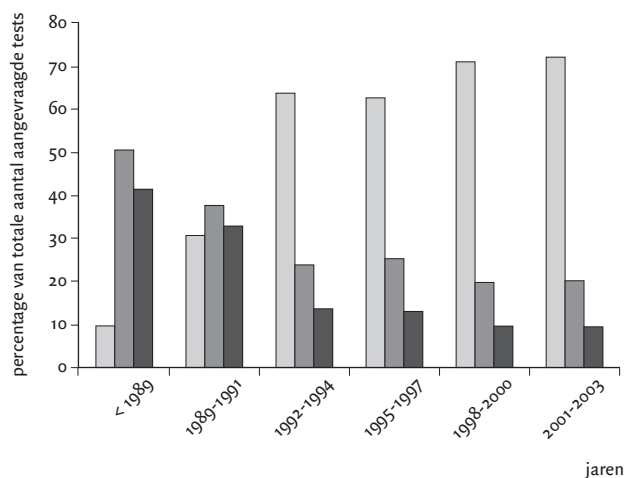
Figuur 1 toont de veranderingen in het aantal aangevraagde tests, uitgezet in de tijd. In de periode 1989-1995 was er een duidelijke toename van het aantal aanvragen, na deze jaren bleef dit aantal relatief stabiel. Het merendeel van de IgE-tests werd aangevraagd door huisartsen (63%) en kinderartsen (24%), en slechts een klein deel door dermatologen (6%) en kno-artsen (7%). Tot 1990 vroegen de



FIGUUR 1. Aantallen aangevraagde specifieke immunoglobuline E(IgE)-tests per jaar in de periode 1985-2003 per 10.000 kinderen van 0-18 jaar in de adherente regio van het ziekenhuislaboratorium van de Isala klinieken, Zwolle.

tweedelijnspecialisten de meeste tests aan (70-90%), maar dit veranderde sterk in de periode 1990-1995: toen werd circa 70% van de onderzoeken door huisartsen aangevraagd (χ^2 -toets; $p < 0,001$) (figuur 2).

Testuitslagen. De proportie tests met een positieve uitslag in de gehele populatie was in de periode vóór 1991 ongeveer 27%, en nam nadien toe tot > 45% (χ^2 -toets; $p < 0,001$) (figuur 3). De toename van de proportie positieve tests werd gezien voor zowel voedselallergenen als inhalatieallergenen. Bij de eerste was er een toename van 3% vóór 1989 tot 21% in de periode 1998-2000, en daarna een lichte afname tot 16%; bij de laatste was er een toename van 24% vóór



FIGUUR 2. Veranderingen in aangevraagde specifieke immunoglobuline E(IgE)-tests voor kinderen door artsen in de eerste of de tweede lijn: (□) huisartsen; (■) kinderartsen; (■) dermatologen/kno-artsen. Het staafdiagram toont de percentages van het totale aantal aangevraagde tests in elke tijdsperiode.

1989 tot 39% na 2000 (figuur 4). De toename van de proportie positieve tests in de tijd was significant voor zowel voedselallergenen (χ^2 -test; $p < 0,001$) als inhalatieallergenen ($p < 0,001$).

Van alle testuitslagen voor specifiek IgE werden de 5 frequentste positieve voedsel- en inhalatieallergenen geïdentificeerd, respectievelijk koemelk, kippenei, pinda, soja en tarwe, en huisstofmijt, graspollen, honden- en kattenroos en boompollen. Het aantal tests per patiënt met een positieve uitslag op specifiek IgE voor deze groep van 10 allergenen nam toe van 1,8 (SE: 0,1) in de periode 1989-1991 tot 3,3 (SE: 0,1) in de periode 1998-2000 ($p < 0,001$), om vervolgens weer licht af te nemen tot 3,0 (SE: 0,1) (ANOVA; $p < 0,001$) (figuur 5).

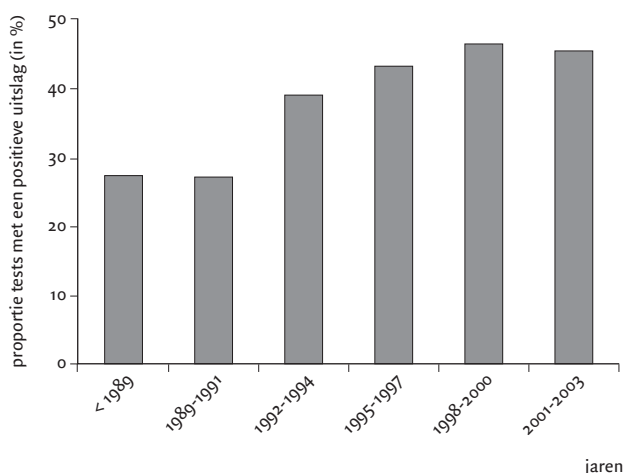
BESCHOUWING

De resultaten van dit onderzoek tonen een duidelijke toename in het aantal aangevraagde IgE-tests in ons ziekenhuislaboratorium in de periode 1989-1995 (zie figuur 1), in het bijzonder in het aantal aangevraagde tests door huisartsen (zie figuur 2). Daarnaast werd een toename gezien in de proporties positieve tests bij kinderen in de periode 1985-2000 (zie figuur 3 en 4), en na 2000 een lichte afname (zie figuur 5).

Meer diagnostische verdenking. Onze resultaten suggereren daardoor dat de toename van atopie, die gerapporteerd werd in diverse bevolkingsonderzoeken,¹⁻⁸ wellicht voor een deel verklaard kan worden door een toegenomen diagnostische verdenking. Dit is al eerder door andere onderzoekers geopperd, zowel voor populaties van kinderen als voor volwassenen.¹¹⁻¹³ In onze studie bleek dat er vooral in het begin van de jaren '90 meer diagnostische verdenking was (zie figuur 1); dit valt samen met de periode waarin de toename van atopische symptomen en klachten meer aandacht kreeg in de internationale literatuur.¹⁻⁴ Hierbij valt op dat de toename in diagnostische verdenking het sterkst was bij huisartsen (zie figuur 2).

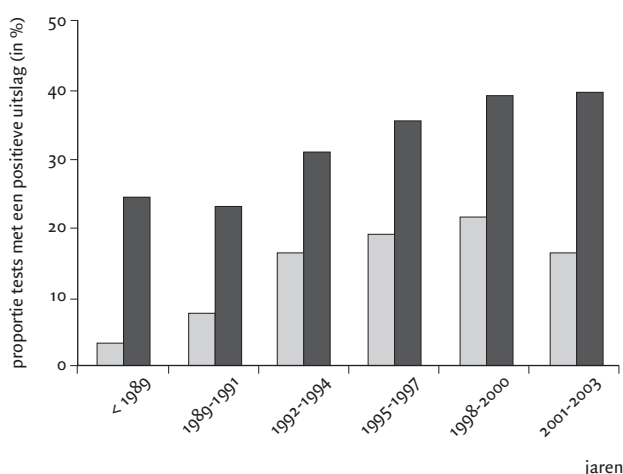
Diverse onderzoeken laten zien dat de toename van atopische en astmatische symptomen in de jaren '90 voornamelijk toe te schrijven is aan een stijging van het aantal lichte klachten¹⁴⁻¹⁶ en dat de toename van atopische symptomen groter is dan die van de atopische sensibilisatiegraad, afgemeten aan de IgE-testuitslagen.¹¹⁻¹⁹⁻²⁰ De bevindingen uit onze studie in ogenschouw nemend, denken wij dat deze discrepantie grotendeels verklaard kan worden door dat atopie vaker wordt vermoed.

Een tweede factor die meegespeeld kan hebben bij de stijging van het aantal aanvragen voor sensibilisatieonderzoek door huisartsen is het beschikbaar komen van een sensibilisatietest voor screeningsdoeleinden, waarover in 1991 in dit tijdschrift door Van Toorenenbergen et al. werd gerapporteerd.²¹

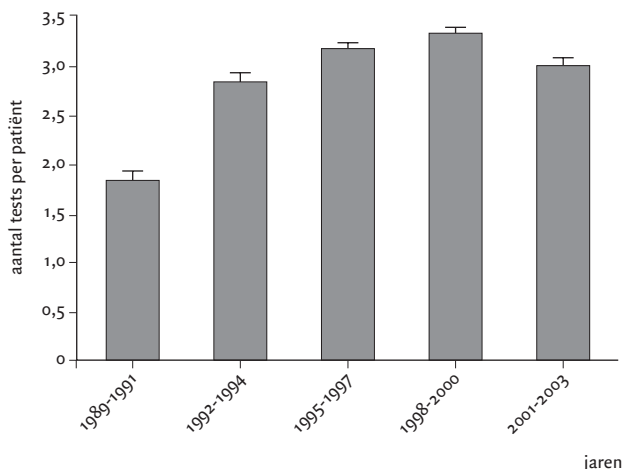


FIGUUR 3. Veranderingen in de proportie specifieke immunoglobuline E(IgE)-tests met positieve uitslag, uitgezet naar tijdsperiode en uitgedrukt als percentage van alle aangevraagde tests.

Meer atopische sensibilisatie. Gedurende de onderzoeksperiode werd er een toename in de proportie positieve tests gezien (zie figuur 3), zowel voor voedsel- als voor inhalatieallergenen (zie figuur 4). Het aantal positieve tests per patiënt nam toe in de periode 1985-2000 (zie figuur 5). Dit is in overeenstemming met de resultaten van andere studies die een stijging in de atopische sensibilisatiegraad bij kinderen lieten zien.¹¹⁻¹⁸ Daarnaast zagen wij dat de toename van atopie lijkt af te nemen gedurende de eerste jaren van de 21e eeuw (zie figuur 3 en 5), hetgeen ook in andere onderzoeken werd gevonden.²²⁻²⁵



FIGUUR 4. Veranderingen in de proportie specifieke immunoglobuline E(IgE)-tests met een positieve uitslag, uitgezet naar tijdsperiode voor (□) voedsel-allergenen en (■) inhalatieallergenen.



FIGUUR 5. Aantal tests per patiënt op specifiek immunoglobuline E (IgE), met een positieve uitslag voor de groep van 10 meest voorkomende voedsel- en inhalatieallergenen, namelijk koemelk, kippen- ei, pinda, soja, tarwe, huisstofmijt, gras- en boompollen, katten- en hondenroos, per tijdperiode. Het staafdiagram toont het gemiddelde aantal positieve tests per patiënt, met de standaardfout.

Op basis van onze onderzoeksgegevens was het onmogelijk om oorzaken voor de stijging van het aantal positieve testuitslagen aan te geven, aangezien er geen anamnestic gegevens beschikbaar waren over de omgevingsfactoren en de familie van de patiënten. Ook in de literatuur kan men geen exacte oorzaak aangeven van de toename van allergische ziekten, hoewel vele theorieën de ronde doen. De gangbaarste hypothese is dat verminderde blootstelling aan micro-organismen bij zuigelingen leidt tot een verminderde activiteit van regulatorische T-lymfocyten en een verhoogde kans op allergie.²⁶

Tijdens de gehele onderzoeksperiode was ons laboratorium het enige in de regio dat bepalingen van specifiek IgE verrichtte voor zowel huisartsen als kinderartsen. Bepaling van specifiek IgE is veruit de meest gebruikte methode om allergische sensibilisatie te testen. Een andere methode voor het testen van allergische sensibilisatie is de huidpriktest, maar deze is pas in 1999 in de Isala klinieken in Zwolle in gebruik genomen, en wordt bij kinderen, zeker in de eerste lijn, slechts zelden toegepast. Op grond hiervan is het aannemelijk dat onze resultaten een representatief beeld geven van allergische sensibilisatie bij kinderen bij wie de behandelend arts onderzoek hiernaar geïndiceerd acht.

In 1990 is ons laboratorium overgestapt op een iets sensitievere methode voor het bepalen van specifiek IgE.¹⁸ Het is niet waarschijnlijk dat dit van invloed is geweest op de uitkomsten van ons onderzoek. De proportie positieve tests was immers vóór 1989 iets hoger dan in de periode

1989-1991, waarin het nieuwe, sensitievere type test werd ingevoerd (zie figuur 3). De toename in de proportie positieve tests bleef meerdere jaren na de introductie van de nieuwe test aanwezig. Tenslotte is het niet waarschijnlijk dat de nieuwe testmethode invloed had op het aanvraaggedrag van artsen, omdat de verandering in bepalingsmethode werd geïmplementeerd zonder actieve communicatie naar de eerste en de tweede lijn.

De grootste beperkingen van dit onderzoek zijn dat de gegevens slechts uit één centrum afkomstig zijn en dat de klinische informatie van de patiënten voor wie de test werd aangevraagd ontbreekt. Dit laatste is volgens ons geen groot probleem, omdat het niet ons doel was om de uitslagen te relateren aan de klinische kenmerken. De beperking tot één ziekenhuis maakt dat wij er niet zeker van kunnen zijn dat vergelijkbare veranderingen in testaanvraaggedrag plaatsvonden in andere centra en andere landen. Toch zijn onze resultaten in overeenstemming met de bevinding dat de toename in allergische klachten groter is gebleken dan die in atopische sensibilisatie.^{11 12 19}

CONCLUSIE

De resultaten van ons onderzoek suggereren dat de toename van atopische ziekten in de laatste decennia van de 20e eeuw in ieder geval deels is toe te schrijven aan een toename in het stellen van de diagnose 'atopie' bij kinderen met lichte symptomen, voornamelijk in de eerste lijn. De toename van de proportie van het aantal positieve tests wijst op een toename in de allergische sensibilisatiegraad in de periode 1985-2000, die sindsdien is gestabiliseerd.

Belangenconflict: deze studie werd ondersteund door een toelage van Phadia BV.

Aanvaard op 2 oktober 2007

Literatuur

- Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child*. 1989; 64:1452-6.
- Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ*. 1992; 304:873-5.
- Peat JK, Berg RH van den, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ*. 1994; 308:1591-6.
- Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:815-9.

- 5 Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*. 1998;351:862-6.
- 6 Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child*. 2001;84:20-3.
- 7 Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, Jeffs D, et al. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002; questionnaire survey. *BMJ*. 2004;328:1052-3.
- 8 Toelle BG, Ng K, Belousova EG, Salome CM, Peat JK, Marks GB. Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: three cross sectional surveys over 20 years. *BMJ*. 2004;328:386-7.
- 9 Nakagomi T, Itaya H, Tominaga T, Yamaki M, Hisamatsu S, Nakagomi O. Is atopy increasing? *Lancet*. 1994;343:121-2.
- 10 Nakagawa T, Nakagomi T, Hisamatsu S, Itaya H, Nakagomi O, Mizushima Y. Increased prevalence of elevated serum IgE and IgG4 antibodies in students over a decade. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1165-6.
- 11 Wieringa MH, Vermeire PA, Brunekreef B, Weyler JJ. Increased occurrence of asthma and allergy: critical appraisal of studies using allergic sensitization, bronchial hyper-responsiveness and lung function measurements. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1553-63.
- 12 Barraclough R, Devereux G, Hendrick DJ, Stenton SC. Apparent but not real increase in asthma prevalence during the 1990s. *Eur Respir J*. 2002;20:826-33.
- 13 Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E. Atopy in Norwegian and Russian adults: a population-based study from the common border area. *Allergy*. 2003;58:357-62.
- 14 Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet*. 2001;357:1821-5.
- 15 Ng Man Kwong G, Proctor A, Billings C, Duggan R, Das C, Whyte MKB, et al. Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms. *Thorax*. 2001;56:312-4.
- 16 Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics*. 2002;110 (2 Pt 1):315-22.
- 17 Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, Groot HD, et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy*. 1998;53:763-8.
- 18 Leimgruber A, Peitrequin R, Mosimann B, Claeys M, Seppey M, Jacard Y, et al. The Pharmacia CAP system: a new assay for specific IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:176.
- 19 Ronchetti R, Villa MP, Pagani J, Martella S, Guglielmi F, Paggi B, et al. Immediate skin reactivity to histamine and to allergens in cohorts of 9-year-old schoolchildren studied 16 years apart. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1232-7.
- 20 Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross-sectional surveys. *BMJ*. 1997;314:1795-9.
- 21 Toorenenbergen AW van, Oranje AP, Vermeulen AM, Aarsen RSR. De 'Phadiatop Paediatric': een bruikbare in vitro-test op een atopische immuunrespons bij zuigelingen en kleuters. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1991;135:1920-3.
- 22 Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J*. 2001;17:881-6.
- 23 Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J*. 2004;23:407-13.
- 24 Von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*. 2005;60:283-92.
- 25 Zöllner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax*. 2005;60:545-8.
- 26 Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:402-25.

Abstract

Increase in orders for specific IgE tests and more positive results in children in 1985-2003

Objective. To describe changes over time in the number of allergy tests for specific IgE ordered and outcomes in children, to help address the question whether the increase in allergies is due to an actual increase in sensitisation or an increase in diagnostic awareness of allergies among physicians.

Design. Retrospective and descriptive.

Method. We reviewed the results of all specific IgE tests performed in our hospital's laboratory for children 0-18 years of age in the period 1985-2003. This included tests ordered by both general practitioners and hospital-based specialists. We analysed trends over time in the number of tests ordered (as an indicator of diagnostic awareness) and test results (as an indicator of sensitisation).

Results. Between 1989 and 1995, the annual number of tests ordered increased from 1 per 10,000 children to 95 per 10,000 children and remained stable thereafter. Before 1990, more than 90% of tests were ordered by hospital-based specialists; after 1990, approximately 70% of the tests were ordered by general practitioners ($p < 0.001$). The proportion of positive tests remained stable at approximately 27% until 1991, after which it increased to more than 45% ($p < 0.001$).

Conclusion. The increase in the proportion of positive tests suggests an increase in atopic sensitization between 1985 and 2000 which has stabilized since.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:1779-83