Utrecht University Library
Partner in Science
Universiteit Utrecht

Kritische beschouwingen en enkele proeven over de entstof van Calmette en Guérin ter voorbehoedende onvatbaarmaking tegen de tuberculose

https://hdl.handle.net/1874/285980

A 4 192
1926

KRITISCHE BESCHOUWINGEN

EN EENIGE PROEVEN OVER DE ENTSTOF VAN CALMETTE EN GUÉRIN TER VOORBEHOEDENDE ENTVATBAARMAKING TEGEN DE TUBERCULOSE

W. SCHUURMANS STEKHOVEN

A. qu.
192

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK UTRECHT
3969 2979

A 4° 192 1926

KRITISCHE BESCHOUWINGEN EN ENKELE PROEVEN OVER DE ENTSTOF VAN CALMETTE EN GUÉRIN TER VOORBEHOEDENDE ONVATBAARMAKING TEGEN DE TUBERCULOSE

PROEFSCHRIFT EN STELLINGEN TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE, AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. J. PH. SUYLING, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 11 MEI 1926, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR, DOOR

WILLEM SCHUURMANS STEKHOVEN, ARTS

GEBOREN TE ERMELOO

UNIVERSITEITS BIBLIOTHEEK UTRECHT

BIJ J. B. WOLTERS' U. M. — GRONINGEN, DEN HAAG, 1926

BOEKDRUKKERIJ VAN J. B. WOLTERS

Dit proefschrift moge beginnen met een woord van waardeering voor het aandeel, dat velen aan en buiten de Utrechtsche Universiteit tot mijn wetenschappelijke en practische, geneeskundige en maatschappelijke vorming hebben bijgedragen.

De dagelijksche omgang met U hooggeleerde ALDERSHOFF, hooggeachte promotor, in studeervertrek en laboratorium van 's Rijks Serologisch Instituut was voor mijn ontwikkeling van grooter beteekenis, dan de arbeid, die U mij toevertrouwde. Ik zag U van 's morgens vroeg tot 's avonds laat de wetenschap aan de praktijk en de praktijk aan de wetenschap toetsen en beschouw het als een voorrecht er getuige van geweest te zijn hoe beide schier dagelijks in het belang der volksgezondheid groeiden.

De voortdurende belangstelling en voorlichting, die ik van U, zeergeleerde PONDMAN bij mijn arbeid ondervonden heb en ontvangen mocht zou ik daarnevens niet gaarne onvermeld laten.

Voor het aandeel, dat Gij, zeer geachte FRENKEL in mijn onderzoek wildet nemen door U met de sectie der proefdieren en het histologisch onderzoek te belasten ben ik U bijzonderen dank verschuldigd.

Dit proefschrift draag ik in dankbare liefde en genegenheid op aan mijn vrouw en mijn ouders.

INLEIDING

L'oeuvre initiale de VILLEMIN et la découverte de ROBERT KOCH sont les bases scientifiques de nos connaissances actuelles sur l'infection tuberculeuse. Je ne m'étends pas davantage sur leur histoire, car tout ce que contiennent les chapitres qui vont suivre n'en est que le développement grandiose et harmonieux". Aldus besloot CALMETTE [1] de inleiding tot zijn standaardwerk over de tuberculose. Wie zich echter rekenschap geeft van de beteekenis van KOCH [2] als grootmeester der „Deutsche Tuberkuloseforschung", is geneigd „la découverte" door het meervoud te vervangen.

DE DRIEVOUDIGE ONTDEKKING VAN ROBERT KOCH

Ten minste drievoudig toch is met betrekking tot de „bases scientifiques de nos connaissances actuelles sur l'infection tuberculeuse" de verdienste van KOCH's genialiteit geweest:

a. de ontdekking van den verwekker der tuberculose [3, 4, 5, 6] (1882);
b. de ontdekking van het zg. „Phenomeen van KOCH" [7] (1891);
c. de ontdekking van het tuberculine [7, 8] (1891).

Het denkbeeld, dat de tuberculose een specifieke aandoening zou zijn, was ook in de dagen van KOCH niet nieuw. Maar zonder „la découverte de KOCH" zou er toch van het „oeuvre initiale de VILLEMIN" [10] op den duur weinig overgebleven zijn.

Ook het denkbeeld bij tuberculose te trachten met behulp van uit het ziekelijke proces afkomstige producten een onvatbaarmakende werking uit te oefenen kon zich eerst recht na de ontdekking van den verwekker der gevreesde ziekte ontplooien.

KOCH zag dit alles vooruit, toen hij zijn eerste publicatie [3] over de aetiologie der tuberculose aldus besloot: „Wenn sich die Ueberzeugung dasz die Tuberkulose eine exquisite Infektionskrankheit ist, unter den Aerzten Bahn gebrochen haben wird, dann werden die Fragen nach der zweckmaeszigsten Bekaempfung der Tuberkulose gewisz einer Diskussion unterzogen werden und sich von selbst entwickeln". Alleen „von selbst" is die ontwikkeling niet voortgeschreden. Wel heeft het reeds spoedig niet ontbroken aan weten-

schappelijke werkers, die langs sero- of vaccinotherapeutischen weg er naar streefden een genezende resp. een voorbehoedende werking uit te oefenen (CAVAGNIS 1886, RICHET en HÉRICOURT 1888, GRANCHER en HIPP MARTIN 1890), maar toch is de veronderstelling gewettigd, dat zonder de ontdekking van het tuberculine en het phenomeen van KOCH de blijvende vruchten dier proeven gering geweest zouden zijn.

DE WET VAN MARFAN

Ook de praktische beteekenis van het vraagstuk der „reïnfectie" (surinfection) was weliswaar reeds vóór KOCH door MARFAN [9] (1886) gepeild, toen hij aldus zijn kijk daarop formuleerde: „On ne constate presque jamais de tuberculose pulmonaire, tout au moins de tuberculose pulmonaire évidente et en évolution, chez des sujets qui, pendant l'enfance, ont été atteints d'écrouelles (adénite tuberculeuse suppurée du cou) et qui en ont guéri complètement avant l'âge de 15 ans, cette guérison ayant eu lieu avant qu'aucun autre foyer de tuberculose ait été appréciable" (loi de MARFAN).
Maar het was een KOCH beschoren in zijn „phenomeen" de basis te leggen, waarop jaren later anderen (en met name CALMETTE) zóó zouden voortbouwen, dat voor de tuberculosebestrijding een nieuw „stelsel" ontworpen worden kon. Dat KOCH zelf de waarde en de beteekenis van deze vondst niet begrepen of voorzien heeft doet aan zijn verdienste in deze niet af. Het tuberculine-vraagstuk vervulde bovendien zóózeer zijn geheele gedachtenwereld, dat hij zelfs aan andere hulpmiddelen in zijn plan de campagne geen behoefte gevoelde. Kenmerkend voor deze mentaliteit is de volgende slotzin van KOCH's reeks tuberculine-opstellen [8] (1897): „Etwas Besseres läszt sich in diesen Art nicht darstellen, und was überhaupt mit Tuberkelkulturen zu erreichen ist, das musz mit diesen Präparaten zu erreichen sein".
Of de drie decenniën, die sedert voorbijgegaan zijn, deze belofte vervuld hebben is een vraag, die buiten het bestek van deze verhandeling ligt.
Gedwongen tot beperking koos ik als onderwerp van studie de

entstof van CALMETTE en GUÉRIN. Vandaar dat ik hier van den heroischen wetenschappelijken arbeid van ROBERT KOCH slechts als uitgangspunt voor de onderzoekingen van CALMETTE ééne bladzijde naar voren brengen en in het middelpunt der belangstelling plaatsen mag, n.l. de beschrijving van het z.g. phenomeen van KOCH.

HET Z.G. PHENOMEEN VAN KOCH

ROBERT KOCH[7] beschrijft dit phenomeen aldus:
„Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur „von Tuberkelbazillen impft, dann verklebt in der Regel die „Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst „im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches „bald aufbricht, und bis zum Tode des Tieres eine ulcerierende „Stelle bildet. Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits „tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird.
„Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher „erfolgreich geïmpft wurden. Bei einem solchen Tier verklebt die „kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, „sondern schon am nächsten oder zweiten Tage tritt eine eigentüm- „liche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und „nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich dies „nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die „Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0.5—1 cm aus. An den „nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, dass „die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schliesslich abge- „stoszen, und es bleibt dann eine flache Ulzeration zurück, welche „gewöhnlich schnell und dauerend heilt, ohne dass die Lymph- „drüsen infiziert werden. Die verimpften Tuberkelbazillen wirken „also ganz anders auf die Haut eines gesunden, als auf diejenige „eines tuberkulösen Meerschweinchens. Diese auffallende Wirkung „kommt nun aber nicht etwa ausschliesslich den lebenden Tuberkel- „bazillen zu, sondern findet sich ebenso bei den abgetöteten, „ganz gleich ob man sie, wie ich es anfangs versuchte, durch niedrige „Temperaturen von längerer Dauer, oder durch Siede-hitze, oder „durch gewisse Chemikaliën zum Absterben gebracht hat.

„Nachdem diese eigentümliche Tatsache gefunden war, habe ich „sie nach allen Richtungen hin weiter verfolgt, und es ergab sich dann „weiter, dass abgetötete Reinkulturen von Tuberkelbazillen, nach- „dem sie verrieben und im Wasser aufgeschwemmt sind, bei gesunden „Meerschweinchen in gröszer Menge unter die Haut gespritzt werden „können, ohne dasz etwas anderes als eine lokale Eiterung entsteht. „Tuberkulöse Meerschweinchen werden dagegen schon durch die „Injektion von sehr geringen Mengen solcher aufgeschwemmten „Kulturen getötet, und zwar je nach der angewendeten Dosis „innerhalb von 6—48 Stunden.

„Eine Dosis, welche eben nicht mehr ausreicht, um das Tier zu „töten, kann eine ausgedehnte Nekrose der Haut im Bereich der „Injektionsstelle bewirken. Wird die Aufschwemmung nun aber „noch weiter verdünnt, so dasz sie kaum sichtbar getrübt ist, dann „bleiben die Tiere am Leben, und es tritt, wenn die Injektionen mit „ein- bis zweitätigen Pausen fortgesetzt werden, bald eine merkliche „Besserung im Zustande ein; die ulzerierende Impfwunde „verkleinert sich und vernarbt schlieszlich, was ohne eine derartige „Behandlung niemals der Fall ist; die geschwollenen Lymphdrüsen „verkleinern sich, der Ernährungszustand wird besser, und der „Krankheitsprocesz kommt, wenn er nicht bereits zu weit vorge- „schritten ist, und das Tier an Entkräftung zugrunde geht, zum „Stillstand.

„Damit war die Grundlage für ein Heilverfahren gegen Tuberkulose „gegeben. Der praktischen Anwendung solcher Aufschwemmungen „von abgetöteten Tuberkelbazillen stellte sich aber der Umstand „entgegen, dasz an den Injektionsstellen die Tuberkelbazillen nicht „etwa resorbiert werden oder in anderer Weise verschwinden „sondern unverandert lange Zeit liegen bleiben und kleinere oder „groszere Eiterherde erzeugen.

„Das was bei diesen Verfahren heilend auf den tuberkulösen „Prozesz wirkt muszte also eine lösliche Substanz sein, „welche ..." en dan borduurt Koch verder op het tuberculine-stramien voort, wat ik hier niet wil doen.

Ook over het „Phenomeen" slechts enkele opmerkingen.

EIGENLIJK TWEE PHENOMENALE VERSCHIJNSELEN

Feitelijk hebben we hier met twee phenomenale verschijnselen te doen:

a. de succesvolle strijd van het tuberculeuse organisme tegen herhaalde infectie door uitstooting eener volgende dosis smetstof.

b. de eventueele therapeutische waarde van herhaalde reïnfectie in minimale dosis op een tuberculeus proces.

Deze verschijnselen hebben, ondanks het feit, dat van vele onderzoekers na KOCH eigenlijk niemand in de reproductie van het tweede verschijnsel geslaagd is, nog niets van hun belangrijkheid ingeboet. Zij nemen onder de grondslagen van de proefondervindelijke onderzoekingen van CALMETTE en zijne medewerkers één zóó voorname plaats in, dat zij in een verhandeling aan die onderzoekingen gewijd zeker verdienen in het middelpunt der belangstelling geplaatst te worden.

Het werd mij bij de kritische analyse der literatuur trouwens meer en meer duidelijk, dat deze grondslagen niet alleen het sterke punt maar ook het zwakke punt vormden van de geheele B.-C.-G.-vaccinatie. Het zwakke in zooverre, dat de jongste beschouwingen van CALMETTE — door miskenning der waarde van de tuberculinereactie eenerzijds en door het toekennen van een te volstrekte waarde aan het uitstootingsmechanisme anderzijds — in niet geringe mate zelf de grondslagen, waarop hij zijn „prémunition contre la tuberculose" opgebouwd had, ondermijnd hebben.

In het overzicht van de vragen, die naar aanleiding van de literatuur rijzen, is er naar gestreefd een en ander duidelijk te doen uitkomen. Dienovereenkomstig heb ik mijn orienteerende proeven in hoofdzaak beperkt tot nadere bestudeering van het verloop van plaatselijke reactie en tuberculinereactie in onderling verband en tot een zoo zorgvuldig mogelijke analyse van het — door reïnfectie met virulente en avirulente bacillen bij met B.-C.-G.-vaccin geënte dieren gereproduceerde — Phenomeen van KOCH.

Deze beperking was te meer geboden daar de kritische literatuurstudie, zooals in een der volgende hoofdstukken blijken zal, een zeer groote en chaotische massa vragen bracht, die het noodzakelijk maakte een keus te doen.

Aan een overzicht dier vragen moge thans eerst een korte uiteenzetting van de vóórgeschiedenis van het B.-C.-G.-vaccin en van nadere bijzonderheden over de tot dusverre bereikte resultaten bij toepassing op proefdieren en zuigelingen voorafgaan.

DE VÓÓRGESCHIEDENIS VAN HET B.-C.-G.-VACCIN EN DE TOEPASSING OP PROEFDIEREN

A discovery is not an event but a proces". — Deze algemeene opmerking van de Redactie van de Lancet over het wezen van ontdekkingen op geneeskundig terrein geldt wel in bijzondere mate van CALMETTE's entstof. Want meer dan iets anders treffen bij de bestudeering der over 20 jaargangen van de Annales de l'Institut Pasteur verdeelde publicaties van CALMETTE en zijn medewerkers de „lijnen van geleidelijkheid", waarlangs hun denkbeelden zich ontwikkeld hebben. Voor een juiste waardeering van de beteekenis van CALMETTE's arbeid is een studie van die lijnen onmisbaar. Een kort overzicht van die studie moge hier volgen. Zij het eenigszins schematisch, gemakshalve verdient het aanbeveling in de ontwikkelingsgang van CALMETTE's denkbeelden en onderzoekingen drie perioden te onderscheiden.

DE „ORIGINE INTESTINALE DE LA TUBERCULOSE"

I De eerste periode is gekenmerkt door de verwoede strijd, die CALMETTE — samen met GUÉRIN — gevoerd heeft vóór de erkenning van de „origine intestinale de la tuberculose pulmonaire". Het was BEHRING, die bij verschillende gelegenheden (in 1903 en 1904) de stelling verdedigd had, dat de tuberculeuse besmetting bij voorkeur gedurende de jeugd langs intestinalen weg plaats had. Weinigen bleken dat met hem eens te zijn en met name FRAENKEL en BAGINSKY[11] protesteerden met klem van redenen. CALMETTE[11] besloot zich te wijden aan de oplossing van dit vraagstuk door proefondervindelijk onderzoek: „l'Expérimentation seule pouvait trancher la différend". Als eerste proef besmette hij de borstklier van een zoogende geit met het doel de jonge geitjes langs intestinalen weg te infecteeren. Inderdaad werden bij deze dieren verkazende haarden van adenitis mesenterica en secundaire longverwikkelingen gevonden. CALMETTE[11] verzette zich ondertusschen tegen de gevolgtrekking van VON BEHRING, dat bij volwassenen de tuberculose beschouwd moet worden als de „évolution tardive" van een intesti-

nale jeugdbesmetting, omdat hij meende, dat de intestinale besmetting bij den volwassene nog gemakkelijker zou optreden dan bij het kind, terwijl bovendien bij den volwassene vaak reïnfectie van den darm zou voorkomen als gevolg van het inslikken van bacillenhoudend sputum. Uit dienzelfden tijd zijn verschillende publicaties van medewerkers van CALMETTE afkomstig, die ook een lans braken voor de intestinale origine der tuberculeuse besmetting. O. a. kwam VALLÉE[31] tot de gevolgtrekking „Que des divers modes d'infection, l'ingestion est celui qui réalise le plus sûrement et le plus vite la tuberculisation des ganglions annexes du poumon."
CALMETTE en GUÉRIN [12] hebben toen hun proeven herhaald met runderen. Zij dienden aan kalveren en volwassen dieren een suspensie van tuberkelbacillen door den mond toe en onderzochten na zeker tijdsverloop de mesenteriale klieren. Deze klieren bleken bij jonge dieren de binnengedrongen kiemen gemakkelijker onschadelijk te maken (resp. gedurende langer tijd generalisatie te voorkomen) dan bij volwassen dieren.

ENKELVOUDIGE EN MULTIPELE (RE)INFECTIE

Een andere vondst opende nieuwe verschieten: de longafwijkingen, ontstaan na één enkel „repas infectant", genazen gemakkelijk; reïnfectie echter had spoedig generalisatie tengevolge.
„Une seule infection — zoo roepen zij uit — est donc curable et plusieurs infections repetées ne le sont plus .... Cette constatation est extrêmement importante .... Il resulte que nous serons naturellement conduits à orienter nos recherches vers l'obtention de l'immunité vaccinale contre la tuberculose en introduisant dans le système lymphatique de l'organisme par les voies normales d'infection, c'est à dire par le tube digestif des bacilles tuberculeux attenués, modifiés ou privés de virulence". [1])

DE „VACCINATION PAR LA VOIE DIGESTIVE"

II Zoo volgde logisch op het eerste stadium der verdediging van de

[1]) VALLÉE en ROSSIGNOL en ook RÖMER kwamen bij toetsing van de desbetreffende onderzoekingen van CALMETTE later tot hetzelfde resultaat.

„origine intestinale de la tuberculose pulmonaire" een nieuw stadium gewijd aan de studie van de „vaccination par la voie digestive".[13, 14] Daarbij kwam de beteekenis der virulentie van de gebruikte tuberkelbacillen voor de betrokken proeven steeds meer naar voren. Virulentie (en dosis) bleken in elk bijzonder geval te bepalen of na de infectie genezing of generalisatie optrad.

Bij toediening van een flinke dosis — 10 mgr. — virulente bacillen aan cavia's door de sonde bleken de ingewanden ongerept te blijven. Toch sterven de meeste dieren na 15 à 30 tot 50 dagen aan gegeneraliseerde tuberculose. Alle na 30 dagen gestorven dieren hadden ook tuberkels in de longen en andere tuberculeuse afwijkingen (orchitis, arthritis). Op grond van deze proeven veronderstelden de schrijvers, dat reeds binnen 10 dagen van uit den darm de infectie zich over het geheele lymphatisch systeem verspreidt.

Tegenover deze zeer constante resultaten bij infectie door toediening van een bacterie-suspensie door den mond stelden die, waarbij tuberkelbacillen aan het voedsel der dieren werden toegevoegd, te leur. Zelfs doses van 50 mgr. werden door sommige proefdieren bij toediening met het voedsel verdragen (van 12 aldus besmette dieren stierven er slechts 3 na 45 à 72 dagen). Steeds weer werden de beste en meest constante resultaten bereikt bij besmetting per os met een fijne en stabiele suspensie van tuberkelbacillen.

METHODEN OM DE VIRULENTIE TE VERZWAKKEN

Om op den weg der vaccinatie nu verder te komen werden een groot aantal proeven genomen (342 cavia's) om de virulentie der bacillen te beperken op overeenkomstige of andere wijze dan tot dien tijd in de literatuur beschreven was (KROMPRECHER[33], CANTACUZÈNE[34]). Van de diverse physisch-chemische middelen bleek 10 dagen maceratie bij 37° in zoutwater (10 %) resp. in iodium en verhitting gedurende 10 minuten het best te bevallen. CALMETTE en GUÉRIN komen ten minste tot de gevolgtrekking, dat door inenting van cavia's met op deze wijze voorbehandelde bacillen „une résistance marquée à l'infection virulente" verkregen wordt.

Deze proeven werden bij een 15-tal runderen herhaald. De gevolgtrekking was: „chez les bovidés jeunes ou adultes (et il en est probablement ainsi dans l'espèce humaine) la gravité des infections tuberculeuses dépend du nombre des microbes absorbés, de l'adaptation de ceux-ci à l'organisme infecté (autrement dit de leur virulence) et de la fréquence des contaminations". De duur der aldus verwekte onvatbaarheid bleek — uit den aard der zaak bij een zoo beperkt materiaal — niet vast te stellen te zijn. Zij werd op minstens 8 maanden geschat.
Reeds toen werd als „question de capitale importance" de vraag naar voren gebracht: blijven er bij deze inentingspogingen levende en virulente bacillen in de verschillende kliergroepen achter? Bij onderzoek bleek, dat de bacillen bij de onvatbaar geworden dieren niet verder gekomen waren dan de ganglia mesenterica; althans vonden CALMETTE en GUÉRIN [15] alleen dáár enkele bacillen terug.

EERSTE STALINFECTIEPROEVEN MISLUKTEN

Aanvankelijk [21] slaagden zij niet met hun stalinfectieproeven: de controledieren bleven ook leven, de uitkomsten der tuberculinereacties wisselden. Ondertusschen groeide, toen bij enkele koeien 8½ maanden na de inenting met „verzwakte bacillen" een „résistance manifeste" tegen intraveneuse inspuiting van volvirulente bacillen bleek te bestaan, de overtuiging, dat onvatbaarmaking mogelijk was en een „résistance très marquée" resp. „très grande" verkregen was . . . . of kòn worden.
Belangrijk is het feit, dat de ter toetsing van de onvatbaarheid intraveneus ingespoten bacillen weliswaar niet in staat bleken tuberkels te verwekken, zoolang als de „immunité partielle" duurde, echter wel bleven leven, zonder hun tegenwoordigheid te verraden, zelfs zonder een positieve tuberculinereactie te geven. Maar vroeg of laat konden ze zich weer gaan vermenigvuldigen en een gegeneraliseerd proces geven. Op dezen grond veronderstellen de schrijvers [15], dat ook intraveneuse vaccinatie mogelijk is, maar de aldus ingespoten bacillen „peuvent rester inoffensifs pour l'organisme pendant de longs mois et n'y développer aucune lésion tuberculeuse,

mais l'animal qui les porte ne s'en débarrasse pas, et sous les influences diverses capables, soit de triompher d'une immunité antérieurement acquise, soit de diminuer la résistance normale du sujet, ils sont susceptibles d'engendrer tout à coup des désordres plus ou moins graves".

Op grond hiervan achtten zij het begrijpelijk, waarom de inenting van VON BEHRING (1902) steeds een kortdurende schijnbare onvatbaarheid geeft en geen e c h t e (pas véritable), omdat de bacillen „au lieu d'être résorbés restent en état de vie latente". Daartegenover zou bij toediening van tuberkelbacillen in fijne suspensie door den mond wel resorptie optreden; zij zouden in de klieren volkomen vernietigd worden (détruits en totalité). De conclusie was ditmaal[15] „Cette résorption totale des bacilles confère i n c o n t e s t a b l e m e n t aux bovidés un ètat d'immunité r e l a t i v e". Deze onvatbaarheid werd voorloopig nog beoordeeld naar de wijze, waarop de dieren op intraveneuse infectie reageerden (niet geënte dieren krijgen na zoodanige inspuiting eerst koorts na 10 à 12 dagen, geënte na 36 uur à 4 dagen: klachten als hoest zijn dan meer uitgesproken naarmate de resistentie grooter is).

„Il s'agit donc bien ici — aldus CALMETTE en GUÉRIN[15] — d'une réaction spéciale à l'organisme d'animaux, qui ont acquis un c e r t a i n degré d'immunité et sont devenus capables d'empêcher les bacilles introduits dans leur circulation sanguine de créer dans leurs tissus des lésions tuberculeuses."

Zoo kwamen de schrijvers weer te land bij het reeds vroeger door hen bestudeerde „Phénomène de KOCH" en veronderstellen in het voorbijgaan, dat het mogelijk zal zijn „par un mécanisme identique", ook den mensch „une résistance m a r q u é e" tegen de tuberculeuse infectie te verschaffen. Zij herinneren aan het feit, dat reeds MARFAN[9] indertijd gewezen heeft op de zeldzaamheid, waarmede kinderen met genezen halsklierverzwering, oud-lijders aan lupus, in één woord bezitters van een omschreven, doch genezen, tuberculeuse haard elders, later longtuberculose krijgen.

Tot op zekere hoogte — zoo merken zij ten slotte op[15] — wettigt deze uitslag de therapeutische inentingen van KLEMPERER, MARA-

GLIANO e. a. Máár: „une telle méthode thérapeutique est assurément condamnable. Elle l'est d'autant plus que nous possédons dans la tuberculine un moyen aussi efficace et moins dangereux permettant d'atteindre le même but."

HET B.-C.-G.-VACCIN

III En daarmede nemen wij afscheid van dit stadium, dat reeds lang achter ons ligt en komen wij tot een derde periode in CALMETTE's onderzoekingen en gedachtenwereld: die van het B.-C.-G.-vaccin (Bilié-CALMETTE-GUÉRIN òf Bacille-CALMETTE-GUÉRIN).
De immunisatie per os toch had CALMETTE [16] op het denkbeeld gebracht het onderzoek naar het lot der in het maagdarmkanaal gebrachte tuberkelbacillen ook uit te strekken tot de faeces. Daarbij bleek reeds spoedig, dat de tuberkelbacillen, die in de faeces gevonden werden, onmiskenbare veranderingen hadden ondergaan, met name wat hunne virulentie betrof. CALMETTE veronderstelde, dat de werking van de gal in het maagdarmkanaal hier een belangrijke rol speelde en bracht het studieterrein van den darm over naar het laboratorium: „l'étude des modifications subies par le bacille tuberculeux de culture dans son passage à travers le tube digestif, nous a conduit à étudier l'influence des cultures successives de ce bacille sur pomme de terre cuite dans la bile de boeuf glycerinée à 5 p. 100" [1]). Met het doel, zooals hij het elders [25] uitdrukt, de „modifier héréditairement la constitution physico-chimique du bacille". Na de eerste passage (8 Jan. 1908) bleek de virulentie verhoogd, na volgende passages was verlaging der virulentie steeds meer onmiskenbaar. Na de 42ste passage liet CALMETTE zich aanvankelijk verleiden te veronderstellen, dat aan de daling der virulentie een einde gekomen was („sa virulence semble d'être immobilisé"). De stam was niet virulent meer voor de cavia, noch voor de koe, maar nog wel voor het paard. Runderen konden zoo ver gebracht worden, dat ze per maand 200 mgr. van deze bacillen intraveneus verdroegen. Van de 14 aldus behandelde dieren stierven er 9, bij

[1]) De voedingsbodem was dus sterk alcalisch en rijk aan lipoiden (cholesterine 0,4 à 0,8 per 1000, lecithine en neutrale zeepen 0,7 à 3,2 per 1000).

geen dezer werden tuberculeuse afwijkingen gevonden: wel bevatten de organen levende tuberkelbacillen, van een virulentie, die grooter was voor cavia's dan de oorspronkelijk ingespoten bacillen. Eerst na de 230e passage (5 Jan. 1921), zoo zegt hij elders [25], was avirulentie voor dieren bereikt. Sedert werd zij verder op gewone aardappel-glycerine-bodem overgezet. De bacillen zijn minder droog („plus onctueux"). De tuberculineproductie, die in tegenwoordigheid van gal scheen te ontbreken, keerde direct terug, zij gedroeg zich als tuberculine van virulente stammen [25]. Dierpassage gaf den stam zijn virulentie niet terug.
De enkele agglutinatie-proeven door CALMETTE tusschentijds genomen met bloedserum van, „gehypervaccineerde" dieren laat ik hier verder buiten beschouwing, zoo ook de mislukte proeven om met dit serum passief te immuniseeren [16].

ELIMINATIE VAN TUBERKELBACILLEN UIT HET LICHAAM

Belangrijk waren de zich hierbij aansluitende onderzoekingen naar de verwijdering van de op een of andere wijze (toediening per os, intraveneus of subcutaan) in het lichaam der proefdieren gebrachte tuberkelbacillen. De intraveneus ingespoten bacillen verdwenen sneller uit het lichaam dan die onder de huid gebracht werden. Deze uitscheiding bleek, zooals reeds door anderen aangenomen was, gedeeltelijk den weg van lever-galwegen-darm-ontlasting te kiezen.
Dit vermogen tuberkelbacillen via lever-galwegen-darmkanaal met de ontlasting uit het organisme te verwijderen bleken behalve tuberculeuse en gezonde dieren ook de gevaccineerde dieren te bezitten. CALMETTE [16] veronderstelt, dat deze wijze van onschadelijk maken van tuberkelbacillen van groote beteekenis is voor de vatbaarheids- en onvatbaarheidsverhoudingen ten aanzien van de tuberculose en stelt zich de vraag: „si ce phénomène n'etait point en relation étroite avec leur aptitude à résister aux réinfections."
Dieper ingaan kan ik hier niet op deze belangwekkende zijde van CALMETTE's onderzoekingen. Slechts wil ik zijn gevolgtrekking vermelden [16]: „la plus ou moins grande résistance conférée au bovidés

a l'égard de la tuberculose par l'emploi des diverses méthodes de vaccination préconisées depuis BÉHRING paraît être sous la dépendance de la plus ou moins grande aptitude acquise par l'organisme des animaux d'éliminer les bacilles tbc. en nature avec les déchets cellulaires par la voie hépatico-intestinale. Tant que cette aptitude persiste — et elle peut être plus ou moins fugace — les bacilles tuberculeux se comportent, à l'égard des organismes résistants, non comne des parasites actifs, susceptible de provoquer des réactions de défense (lésions folliculaires) mais comme de simples corps étrangers inoffensifs, que les émonctoires naturels, de ces corps étranger évacuent à l'extérieur".

Hoe dit zij, deze publicaties deden den strijd over de „origine intestinale" weer oplaaien [35]. De overtuiging van CALMETTE [17] bleek in dit opzicht eer gesterkt dan geschokt. In de nu eerstvolgende jaren vroeg ondertusschen een oogenblik de uitscheiding van tuberkelbacillen door de lever en de aanwezigheid in de ontlasting de algeheele belangstelling van CALMETTE en GUÉRIN, [18, 19] niet het minst vanwege het belang, dat deze verhoudingen hadden voor de prophylaxe. Daarnevens werden de proeven met het B.-C.-G.-vaccin voortgezet en dat om tweeërlei reden:

a. omdat de verwijdering van levende, uit een entstof afkomstige, bacillen met de ontlasting het gebruik als zoodanig van virulente bacillen (zooals BEHRING, KOCH en anderen dat gedaan hadden) ongewenscht, wijl gevaarlijk, maakte: de inenting maakt immers in dat geval de dieren tot besmettelijke „smetstofdragers";

b. omdat de indruk verkregen was, dat bij enting met de levende, doch avirulente, B.-C.-G.-stam een belangrijke mate van onvatbaarheid verkregen werd, zoolang de bacillen nog in het lichaam der dieren circuleerden of aanwezig waren.

Ook bij de hervatting van de onderzoekingen na den oorlog ging de belangstelling der onderzoekers nog in deze richting. CALMETTE en GUÉRIN [20] konden toen meedeelen, dat zij bacteriologisch onderzoek van den inhoud der galblaas verricht hadden bij konijnen, die 24 uur—7 dagen na intraveneuse inspuiting van tuberkelbacillen gedood waren. Inspuiting van den inhoud der galblaas van

deze konijnen bij cavia's leverde in een aantal gevallen positief resultaat. Nog overtuigender waren overeenkomstige onderzoekingen bij dieren met kunstmatigen galfistel.

SYSTEMATISCH ONDERZOEK VAN DEN B.-C.-G.-STAM

Toen gingen zij over tot een meer systematisch en uitgebreid onderzoek naar de voorbehoedende waarde van de inenting met den B.-C.-G.-stam bij kleinere en grootere proefdieren, zoowel ten aanzien van kunstmatige als van natuurlijke besmetting.
Reeds voor den oorlog hadden CALMETTE en GUÉRIN [21] een proef met een tiental Bretonsche vaarsen genomen. Deze proefdieren waren 9 à 10 maanden oud en vrij van tbc. Daarvan werden er 6 intraveneus geënt met 20 mgr. B.-C.-G.-vaccin (70e passage). Deze werden met 4 contrôledieren geplaatst in één besmette stal. Na één jaar hadden alle gevaccineerden een negatieve tuberculinereactie en alle contrôle's een positieve. Twee dieren kregen 3 maal het vaccin, één 2 maal en 3 éénmaal. De drie, die meerdere malen gevaccineerd waren, bleven gezond tot den dag, dat de Duitschers ze requireerden, met dit resultaat dat „il fut procedé clandestinement à l'abatage", waarbij ze gezond bleken. Van de andere drie had er één geen afwijkingen en waren er 2 wel gezond, maar vertoonden toch enkele longtuberkels en tuberculeuse klieren. (Verondersteld werd, dat ze tusschen 18 en 24 maanden besmet waren). Hoewel het aantal proefdieren klein was trokken de schrijvers toch de volgende conclusie:
„Inoculation à dose convenable confère une tolérance qui se manifeste non seulement vis-à-vis de l'inoculation expérimentale d'épreuve, mais aussi à l'égard de la contamination par cohabitation étroite dans les étables infectées. Cette tolerance liée, croyons nous, à la présence des bacilles avirulentes dans l'organisme n'excède pas 18 mois, après une unique vaccination, mais elle peut être entretenue par les révaccinations effectuées chaque année et qui sont par elle même inoffensives."
Na den oorlog herhaalden CALMETTE met medewerking van BOQUET en NÈGRE deze proeven aanvankelijk op kleine laboratoriumproef-

dieren — ditmaal met B.-C.-G.-bacillen van de 200ste-235ste passage. In verband met het feit, dat ik mij bij mijn proefondervindelijk onderzoek beperkte tot proeven op cavia's, deel ik hier de resultaten van de proeven van CALMETTE en zijn medewerkers [22, 23, 24] op deze dieren iets uitvoeriger mede.

PROEVEN OP CAVIA'S

Proeven op cavia's: onderhuidsche inspuiting van 0,5 à 1 mgr. B.-C.-G. verwekte geen absces of klierzwelling, alleen een klein knobbeltje, dat na 2 à 3 weken verdween en niet vergezeld ging van klierzwelling der betrokken lies. Onderhuidsche inspuiting van 5 à 10 mgr. B.-C.-G. gaf een sterkere locale reactie: oedeem gevolgd door abscesvorming met doorbraak na 10 à 12 dagen. De alsdan ontstaande „chancre" ettert 2 à 4 weken en geneest dan. De regionaire klieren zijn in dat geval gezwollen, maar van generalisatie is nooit sprake. Ook intra-peritoneale en intra-cardiale toediening van kleine hoeveelheden (1—10 mgr.) worden uitstekend verdragen. (Geen tuberkelvorming in borst- en buikorganen, zelden algemeene doch in 10 dagen voorbijgaande klierzwelling.) Bij zeer groote dosis (25—100 mgr.) intracardiaal vindt men de kiemen in alle organen, meestal opgesloten in macrophagen. Ook bij toediening van 80—100 mgr. per os (sonde) treedt na 3 weken algemeene klierzwelling op.
De tuberculinereactie (0,1 tuberculin brute) bleek na 3 weken positief.
Tweede toediening van tbc-bacillen: bij reïnfectie met virulente tuberkelbacillen treedt het Phenomeen van KOCH op; met B.-C.-G. oedeem, gevolgd door abscesvorming en resorptie zonder doorbraak. Althans wanneer men slechts 0,5 mgr. B.-C.-G. geeft, na toediening van 1 mgr. breekt het absces wel door en duurt het een week à 4 of 5 vóórdat het absces genezen is. Intracardiale herinenting met 1 à 2 mgr. binnen 30 dagen gaat goed, maar indien men het na 60 à 75 dagen doet sterft de helft der dieren snel (na 6 à 48 uur), evenals dat bij peracute tuberculine-intoxicatie het geval is. Bij sectie vindt men dan geen specifieke afwijkingen.
Bij herinenting met virulente bacillen (langs welken weg dan ook)

blijkt de onvatbaarheid slechts betrekkelijk te zijn. Het eenige wat men zeggen kan is, dat de voorafgaande inenting met B.-C.-G.-bacillen de generalisatie van het tuberculeuse proces een tijd lang tegenhoudt.

REÏNFECTIE DOOR INDRUPPELING IN DE BINDVLIESZAK VAN HET OOG

Dit blijkt het duidelijkst bij infectie door indruppeling van een emulsie van virulente bacillen in de conjunctivaalzak, een methode „dont les résultats sont d'une rémarquable constance et qui correspond le mieux aux conditions de l'infection naturelle" (CALMETTE). De gebruikelijke dosis was één druppel van een suspensie, die 10 mgr. virulente bacillen per cc. bevat. Het oog vertoont daarna geen plaatselijke reactie, toch treedt een voortschrijdende tuberculose op. (Eerst van de halsklieren, daarna van de borst- en buikorganen, de dood treedt soms na 50 à 65 dagen op). Elders geeft CALMETTE andere cijfers: halsklierzwelling na 4 à 5 weken (groot), generalisatie na 2,5 à 3 maanden. Al deze cijfers hebben betrekking op intra-oculaire infectie van normale cavia's met virulente tuberkelbacillen. Bij voorafgaande inenting met voldoende dosis B.-C.-G.-bacillen zouden de halsklieren na toediening van virulente bacillen eerst na 3,5 maand gezwollen zijn (klein.) De relatieve voorbehoedende waarde dezer B.-C.-G.-vaccinatie was echter in hooge mate afhankelijk van de dosis toegediende B.-C.-G.-bacillen. CALMETTE deelt ergens mee, dat de voorbehoedende waarde van een intraperitoneale resp. subcutane inenting van 5 à 10 mgr. B.-C.-G.-bacillen onvoldoende was. Interessant waren de resultaten van een proef, waarbij 10 × 2 mgr. B.-C.-G. (om de 2 dagen) was toegediend, intra-oculaire infectie met virulente baciilen 35 à 40 dagen later verwekte slechts halsklierzwelling, terwijl generalisatie pas tegen het eind der 5e maand optrad. Daarentegen zag hij van inenting door indruppeling van de B.-C.-G.-bacillensuspensie in de conjunctivaalzak geen resultaat, hoewel ze wel geabsorbeerd werden (3 à 4 weken na dato waren ze nog te vinden in de halsklieren). De beste resultaten gaven de intracardiale B.-C.-G.-inspuitingen (2 à 5 mgr.); besmetting door indruppeling in de bindvlieszak van een virulente tuberkelbacillensuspensie 54 dagen later gaf tot een gelocaliseerde infectie van de

halskliergroepen gedurende 3—5 maanden aanleiding; eerst daarna trad generalisatie van het proces op. (Elders spreekt hij echter weer van een tegrondegaan in 4 à 5 maanden). Herhaling van de intracardiale B.-C.-G.-inspuiting elke 3 of 4 weken verdroeg bijna geen enkele cavia (directe dood of binnen 24 uur).
Ook bij toetsing der door subcutane (20 mgr.) en intraveneuse (5 mgr.) vaccinatie met B.-C.-G.-bacillen verwekte onvatbaarheid door subcutane resp. intraveneuse toediening van virulente tuberkelbacillen bleek de betrekkelijkheid der B.-C.-G.-vaccinatie bij cavia's. De geënten waren ook tegen een dosis van 0,01 en 0,001 mgr. bovine tuberkelbacillen van middelmatige virulentie niet bestand, hoewel de strijd dan lang duurde en de na den dood gevonden afwijkingen een zeer bijzonder karakter droegen: „Il apparait évident que l'infection tuberculeuse évolue d'une manière toute différente chez les cobayes préventivement traités par l'infection intracardiaque de bacilles biliés que chez les témoins".
En elders spreekt CALMETTE van: „lésions de résistance circonscrite et à marche lente." CALMETTE voegt er echter dadelijk, als het ware om zich zelf en anderen gerust te stellen, aan toe: bij een dergelijke proef is echter van natuurlijke verhoudingen geen sprake en die moet men om een indruk van de doeltreffendheid te krijgen toch nabootsen. Dat is ook de reden, waarom hij voor de besmetting met virulente tuberkelbacillen aan indruppeling van een suspensie in de bindvlieszak de voorkeur geeft; zooals men boven gezien heeft met beter, zij het al evenzeer betrekkelijk, resultaat.

BESMETTINGSPROEVEN DOOR DEN MOND

De veronderstelling van CALMETTE, dat het maagdarmkanaal — ook bij de cavia — de meest voorkomende besmettingsweg bij tbc is, deed hem besluiten ook langs dezen weg vaccinatie- en besmettingsproeven te nemen. Toediening van de bacillensuspensie per sonde (of pipet) heeft het bezwaar, dat mogelijk kleine laesies in den slokdarm worden gemaakt, vermenging met de voeding is ook mogelijk. Een dosis van twee of driemaal 0,02 à 0,05 virulente bacillen met 24 uur tusschenruimten is meestal voldoende om infectie te weeg te brengen

al duurt het lang (tot 6 maanden toe) en schijnen er enkele te ontsnappen. Deze onregelmatigheid wordt ook bij toediening van hoogere dosis waargenomen en „gênent l'expérimentation". Zij is trouwens in overeenstemming met de reeds eerder door CALMETTE beschreven resultaten van overeenkomstige infectieproeven bij runderen. Bij jonge dieren bleek dit bezwaar in mindere mate te bestaan, omdat het darmkanaal daar — aldus de veronderstelling van CALMETTE — doorgankelijker is. Daarom namen de schrijvers proeven met 36 cavia's van 8 à 30 dagen oud en gaven die per os 6 × 10 resp. 4 × 20 mgr. B.-C.-G. met 24 uur tusschenruimte. Drie maanden later kregen de dieren 2 × 5 mgr. virulente bovine bacillen, ook met 24 uur tusschenruimte en ook per os. De 6 contrôles stierven na 36—100 dagen aan gegeneraliseerde tuberculose. Hierbij valt op, dat onder de doodsoorzaken der contrôledieren niet van bijkomende ziekten wordt gerept, terwijl dat bij de geënte dieren wel het geval is. Van de gevaccineerden stierf:

1 na 30 dagen (geen tbc., pasteurellose);
1 na 40 dagen (ganglion mésenterique volumineux, en pasteurellose);
11 na 70—84 dagen (pasteurellose; „avec adénites mésenteriques et quelques petits tubercules sur la rate, trois d'entre eux ont de rares tubercules pulmonaires translucides";
12 na 110—130 dagen, waarvan 6 alleen „adénite mésenterique, 4 een paar kleine tuberkels in de milt, 2 uitgebreide tuberculeuse veranderingen van longen en milt;
4 na 140—150 dagen, waarvan één alleen „adénite mésenterique, en 3 „tuberculose generalisée".
De 7 na 207 dagen overlevenden werden gedood.
Alle hadden „adénite mésenterique", 1 bovendien „tuberculose generalisée", 4 enkele tuberkels op de ingewanden.

CONCLUSIE NA PERORALE VACCINATIEPROEVEN BIJ JONGE CAVIA'S

De conclusie luidt: „Il est donc évident, que l'ingestion préalable de bacilles vaccins a permis aux jeunes cobayes de résister longtemps (pour quelques-uns pendant plus de six mois) à l'infection artificielle d'épreuve réalisée dans des conditions d'exceptionelle gravité.

Il est très probable que, ci cette infection d'épreuve avait été plus discrète la pluspart des cobayes auraient résistés bien davantage."
Tenslotte zij vermeld, dat CALMETTE bij zijn proeven op cavia's met niet geringe moeilijkheden te kampen had, met name van wege het heerschen van pasteurellose en andere besmettelijke marmottenziekten o. a. de „tuberculose zoogléique de MALASSEZ et VIGNAL". (pseudo-tuberculosis rodentium).
Om een indruk te geven van den omvang van zijn entingsproeven zij nog vermeld, dat hij 181 cavia's entte: intracardiaal (26); id. plus subcutaan (25), id. plus intraperitoneaal (20); intraperitoneaal (11), subcutaan (68), indruppeling in de bindvlieszak (5), contrôles (27). Gecombineerde entingen op meer dan één plaats had geen voordeel. Voor het overige zijn de resultaten reeds boven medegedeeld.

PROEVEN OP KONIJNEN

Proeven op konijnen: bij subcutane inspuiting van 1—5 mgr. B.-C.-G.-bacillen traden overeenkomstige verschijnselen op als boven bij de cavia's beschreven. Tegen intraveneuse inspuiting dezer bacillen bleek het konijn gevoeliger dan de cavia: reeds bij een dosis van 20 mgr. treden soms pneumonische haarden op, „dont la masse hepatisée est bourrée de bacilles": de dieren stierven na 2 of 3 weken. Soms werd echter wel 100 mgr. verdragen zonder schade.
Proefreeks 1: 11 konijnen van 2000 à 3500 gram kregen 20 à 30 mgr. B.-C.-G. intraveneus en 35 à 70 dagen later 0,01 virulente bacillen. De beide contrôles stierven na 58—65 dagen aan tuberculose.
Van de ingeënten stierven er:
2 na 91 resp. 170 dagen (geen tbc., pasteurellose);
2 na 124 resp. 195 dagen (pasteurellose, enkele longtuberkels, maar milt en lever gezond);
2 na 128 resp. 136 dagen (enkele „lésions discrètes de tbc. pulm.");
1 na 240 dagen (pseudo-pneumococceninfectie, enkele tuberkels in de long).
Terwijl er vier na 9 mnd. nog gezond waren.

De pasteurellose zou het weerstandsvermogen verminderen resp. doen verdwijnen. Elders wordt het omgekeerde verondersteld nl., dat de inenting de dieren vatbaarder maakt voor bijkomende infectie. De B.-C.-G.-bacillen werden teruggevonden na intraveneuse inspuiting vooral in lever, milt en longen 10 à 20 dagen na de inenting, minder in beenmerg en lymphklieren, nooit in de nier. Na 20 dagen niet meer in lever en beenmerg, verdwijnen ook elders geleidelijk; na 60e dag niets meer te vinden, terwijl de tuberculineproef nog 2 maanden positief blijft. Bij een konijn bepaalde CALMETTE het gehalte aan antistoffen na inspuiting van 50 mgr. B.-C.-G.intraveneus. De wijze waarop en de eenheid wordt niet vermeld. Als resultaat geeft hij op: 13e dag (5 eenheden), 24e dag (200), 39e dag (300), 54e dag (100), 76e dag (20) 95e dag (0). Het verdwijnen der tegenstoffen bewijst nog niet, dat alle bacillen verdwenen zijn, want een tuberculine-inspuiting (0,04) geeft dan nog een karakteristieke temperatuur-stijging en een terugkeer van een 100-tal eenheden immuniteit gedurende ongeveer een maand.
Tien maal 2 mgr. B.-C.-G.-subcutaan had niet hetzelfde resultaat als 20 mgr. ineens.
Proefreeks 2: Vervolgens[24] werden overeenkomstige proeven als met pasgeboren cavia's (zie boven) genomen met 12 jonge konijnen van 15 tot 21 dagen oud. Deze kregen op overeenkomstige wijze 10 × 20 mgr. per sonde en 3 mnd. later 2 × 10 mgr. virulente bovine tbc.-bacillen, 3 contrôles.
Contrôle 1, gedood 70ste dag „adénite mésentérique" enkele „granulations à centre caséeux sur l'intestin grêle"
Contrôle 2, gedood 120ste dag „adén. més. volumineuse et tubercules disséminés à la surface des deux poumons."
Contrôle 3, gedood 130ste dag „adén. més., talrijke tuberkels op het ileum, groote verkaasde haard op de rechter long en enkele tuberkels op de linker.
Van de gevaccineerden:
6 gedood op den 130sten dag in goede gezondheid („très bon état"); daarvan 2 „adén. més. scléreuse moins prononcée que chez les témoins et quelques rares granulations sur l'intestin grêle; 3 id. met

bovendien een kleine tuberkel op de long. No. 6 enkele kleine tuberkels (volume d'un grain de millet) op beide longen.
6 gedood op 180ste dag (6 mnd.) Alle „adén. més. scléreuse", drie bovendien „quelques rares tubercules sur les poumons".

SLOTCONCLUSIE NA PROEVEN OP CAVIA'S EN KONIJNEN

De slotconclusie van de schrijvers[24] op grond van hun boven meegedeelde proeven op cavia's en konijnen is: „L'absorption — répétée plusieurs fois — de bacilles biliés par la voie buccale est donc susceptible de conférer aux jeunes cobayes et aux jeunes lapins une résistance considérable aux infections massives artificielles réalisées par la même voie. Il est probable que cette résistance serait encore plus nettement accusée vis-à-vis des infections naturelles, mais la preuve en est difficile à faire avec des petits animaux de laboratoire qui se contaminent rarement, même par contact prolongé dans les cages, et chez lesquels l'immunité acquise est de courte durée vis-à-vis de la plupart des virus."
(Daarom verzocht CALMETTE aan WILBERT om proeven op apen te nemen onder natuurlijke verhoudingen. Zie blz. 27).

PROEVEN OP RUNDEREN

Proeven op runderen. Thans nog enkele bijzonderheden over een paar reeksen van proeven op runderen voorzoover die voor de beoordeeling van de slotconclusies van CALMETTE en GUÉRIN van belang zijn en boven nog niet zijn medegedeeld. Deze zijn ontleend aan het samenvattende overzicht, dat CALMETTE en GUÉRIN[25] Mei 1924 gepubliceerd hebben, toen zij zoover waren, dat zij hun B.-C.-G.-vaccin voor practische toepassing bij dieren ter voorbehoedende onvatbaarmaking tegen de tuberculose geschikt, en den tijd om daartoe op groote schaal over te gaan rijp, achtten. Allereerst zij hier de bijzondere aandacht gevraagd voor de mededeelingen van CALMETTE[25] en zijn medewerkers over het verloop der tuberculinereactie bij hun proefdieren. Treffend was de snelheid waarmede de dieren na intraveneuse inspuiting ophielden op tuberculine te reageeren na intraveneuse B.-C.-G.-vaccinatie,

terwijl ze nog lang (tot max. 18 maanden) volkomen onvatbaar zouden zijn voor virulente bacillen. Dit werd wel toegeschreven aan het aanwezig blijven der bacillen, maar hoe die aanwezigheid te rijmen viel met de negatieve tuberculinereactie pogen zij niet nader te verklaren.

VERLOOP TUBERCULINEREACTIE NA INTRAVENEUSE EN SUBCUTANE B.-C.-G.-ENTING

Vergelijkende proeven over het verloop der tuberculinereactie na inenting met B.-C.-G.-bacillen intraveneus en subcutaan hadden de volgende resultaten bij 16 Bretonsche vaarsen:

B.-C.-G.-INENTING	INTRAVENEUS		SUBCUTAAN	
TUBERCULINE-REACTIE NA	2 MAANDEN	6 MAANDEN	2 MAANDEN	6 MAANDEN
positief	3	0	8	5
negatief	4	8	0	0
plus-minus . . .	1	0	0	3
Totaal	8	8	8	8

Dus behielden de dieren na onderhuidsche inspuiting van B.-C.-G.-vaccin het vermogen om positief op tuberculine te reageeren veel langer dan bij intraveneuse enting. Toegeschreven wordt door CALMETTE en GUÉRIN [24, 25] een en ander (zonder nadere bijzonderheden mede te deelen over het lot dezer 16 dieren bij infectieproeven) aan „la vie symbiotique des bacilles tuberculeux avec les éléments cellulaires, non fixes, mais fixés". Deze definitie is wel merkwaardig in verband met de overeenkomst, die zij vertoont met de omschrijving, die CALMETTE [1] elders geeft van een tuberkel als „un complexe cellulaire formé par la symbiose de bacilles tuberculeux avec les éléments constituant la cellule géante, comme le lichen est le produit de la symbiose d'une algue et d'un champion". Daarbij houde men in het oog, dat bij de B.-C.-G.-vaccinatie geen tuberkels zouden worden gevormd, maar wel reuzencellen zouden worden gevonden.

TUBERCULINEREACTIE EEN TEEKEN VAN ONVATBAARHEID?

Hoe dit zij, CALMETTE beschouwde in dit stadium van zijn proeven de positieve tuberculinereactie niet als een teeken van infectie maar van onvatbaarheid in dien zin, dat er ergens in het organisme een actieve of latente, versche of oude haard met levende bacillen, waar die „symbiose" plaats heeft, moet bestaan. De vraag hoe een negatieve tuberculinereactie vereenigbaar is met een zekere mate van onvatbaarheid in den hierbedoelden zin, wordt nergens beantwoord.

VERDERE PROEVEN OP RUNDEREN

Proeven op runderen: bij subcutane inspuiting van 2,5 mgr. B.-C.-G.-bacillen geen locale reactie, terwijl de tuberculinereactie ook negatief blijft; bij een dosis van 50—100 mgr. B.-C.-G. treedt wel een „lésion locale" op. Deze heeft geen neiging tot doorbraak en verdwijnt langzaam. Wel treedt soms fluctuatie op. Bij aspiratie van den inhoud in een dergelijk geval bleek deze uit een opalesceerende vloeistof te bestaan, die geen leucocyten bevatte, maar wel vele korrelige bacillen, die onvolkomen kleurbaar waren volgens ZIEHL. Kweekproeven en entproeven met deze vloeistof vielen negatief uit, de bacillen waren niet dood, maar zouden zoo gedegenereerd zijn, dat ze hun vitaliteit toch hadden verloren.
Enkele proeven van CALMETTE om nategaan of virulente bacillen onder overeenkomstige verhoudingen, d. w. z. onttrokken aan de directe inwerking der leucocyten, ook degeneratie („dégradation") ondergingen, vielen bij de gebezigde proefopstelling (opsluiting in billes de pierre ponce) negatief uit. Vervolgens deelen zij de resultaten mede van een proefreeks, waarbij 12 Bretonsche vaarsen met 50—100 mgr. B.-C.-G. onder de huid werden geënt. De locale reactie was na 24 uur noot- tot kippeneigroot en werd spoedig harder en bewegelijker. Bij enkele dieren trad een directe of vertraagde (15e à 18e dag) algemeene reactie op in den vorm van temperatuursverhooging. Deze wordt door de schrijvers vergeleken met die na intraveneuse inspuiting optredende: „elle résulte sans doute d'une septicémie bacillaire consecutive au passage d'un plus ou moins

grand nombre de corps microbien dans la circulation sanguine". Van geregeld verrichten eener subcutane tuberculinereactie werd afgezien ten einde „pas modifier leur état de résistance ou de sensibilisation". De intracutane tuberculinereactie bleek bij deze runderen net zoolang positief als de locale reactie er nog was (6—12 maanden).Ter toetsing der onvatbaarheidsgraad werd 5 mgr. virulente bacillen (van een stam waarvan 0,004 een cavia in 90 dagen doodde) intraveneus ingespoten bij de geënte en bij de contrôle-dieren. Bij de contrôle-dieren trad eerst na 13 à 15 dagen temperatuursverhooging op; zij stierven na 30 à 45 dagen aan „granulie pulmonaire massieve". De geënte dieren kregen direct hooge koorts (max. 9 à 12 uur, meestal spoedig verdwenen). Ook bij de geënte dieren met negatieve tuberculinereactie trad deze temperatuursverhooging op, die volgens de schrijvers zeker „de nature tuberculinique" is. (Zij treedt niet op bij dieren bij wie men enkele dagen te voren tuberculine had ingespoten). Terwijl alle contrôledieren tuberculeus werden, bleek van de geënten er slechts één virulente bacillen te herbergen, toen hij aan strongylose te gronde ging. Toch viel de entproef met fijngewreven bronchiale klieren, afkomstig van sommige andere geënte dieren en verricht bij cavia's, positief uit. Eén dier was „au délai limite de sa tolérance vis-à-vis des germes virulents, bien que sa résistance soit encore suffisant pour l'empêcher de contracter une forme de tuberculose granulique aique". Soms bleef de tolerantie nog 2 à 3 maanden behouden nadat de locale reactie verdwenen was.

SUBCUTANE INENTING VERDIENT DE VOORKEUR

Op grond van het feit, dat bij intraveneuse toediening van het vaccin „bacilles virulents surajoutés" 12—18 maanden na de vaccinatie nog levend en virulent kunnen zijn in de bronchiale klieren, terwijl ze na subcutane inenting dat na 12 maanden niet meer waren, komt CALMETTE tot de gevolgtrekking, dat de onderhuidsche inenting van een flinke dosis B.-C.-G. de dieren „donne une plus grande aptitude à éliminer les bacilles virulents surajoutés" en dus doeltreffender en practischer zou zijn.

Hier blijkt dus de op de veronderstelde „origine intestinale" der tuberculose gegronde voorkeur voor „prémunition par la voie digestive" weer ongemerkt plaats te hebben gemaakt voor de onderhuidsche toediening van de entstof. Hieruit blijkt tevens een andere eigenaardigheid met betrekking tusschen infectie met avirulente en reïnfectie met virulente kiemen, waaraan in het volgende hoofdstuk nadere kritische beschouwingen zullen worden gewijd.

SLOTBESCHOUWINGEN CALMETTE MEI 1924

Aldus belichtten CALMETTE en GUÉRIN [25] in Mei 1924 hun „principes d'une nouvelle prophylaxie de la tuberculose bovine", en wezen als het essentieele wezen van de werking van het vaccin het tot stand komen van „une symbiose initiale vaccinante" aan in dien zin, dat de tuberkelbacillen als „une véritable saprophyt" [1]) samenleefden met de cellen van het organisme. Als een voordeel van dit vaccin boven alle andere levende bacillen-bevattende entstoffen [2]) wezen zij nog eens uitdrukkelijk op de ongevaarlijkheid van het middel, ook als met de melk de bacillen eventueel uitgescheiden werden. Bevestigend beantwoordden zij de gestelde vraag „Dans une exploitation infectée de tuberculose, sans changer quoi que ce soit au mode d'existence ni à l'habitat des animaux, sans modifier les méthodes usuelles d'élevage des jeunes, est il possible, par le jeu normal des naissances, en vaccinant les nouveau-nés dans les quinze premiers jours de leur vie, et en les révaccinant chaque année, de purger de tuberculose cette exploitation dans un délai de cinq ans?"
Reeds begin 1921 waren proeven op runderen in het beneden Seine departement met medewerking der autoriteiten genomen, sedert dien in tallooze andere departementen. [24]

---

[1]) De schrijvers vergelijken het tot op zekere hoogte autonome complex, dat daarbij ontstaat, de „cellule bacillisée", met een lichen ontstaan door symbiose van een alg en een champion.

[2]) RICHET en HÉRICOURT, BEHRING, ROBERT KOCH en SCHÜTZ, THEOBALD SMITH, MAC-FADYAN, VALLÉE, WEBB en WILLIAMS, RAW e. a. Hun vaccin bestond wel uit verzwakte tuberkelbacillen, maar deze hadden hun virulentie niet volkomen verloren.

Proeven op apen. Op verzoek van CALMETTE heeft WILBERT [36] in de ter zijner beschikking staande apenkolonie van het Instituut Pasteur te Kindia (Fransch Guinea) proeven op betrekkelijk groote schaal genomen. Deze kolonie bestond uit anthropoïde apen (chimpanzees: troglodytes niger en tsego) en pithecus-apen (cercopithecus patas et callitriches: papio babouin, cercocebus fuliginosus et collaris). Allen verdroegen bij onderhuidsche inspuiting doses tot 100 mgr.: een weinig oedeem om de inspuitingsplaats verdween spoedig en maakte na enkele dagen plaats voor een blijvend en niet pijnlijk knobbeltje (induration persistante et indolore). Een gift van 50 mgr. subcutaan gaf in het geheel geen plaatselijke reactie. Vijf giften van 50 mgr. achtereenvolgens met telkens twee dagen tusschenruimte inwendig toegediend werden uitstekend verdragen, zonder ingewands- of eenige andere stoornis. De dieren waren van verschillenden leeftijd. Voor de definitieve proeven werd deels van één gift van 50 mgr. onder de huid, deels van 5 giften van 50 mgr. om de 2 dagen inwendig gebruik gemaakt. Homogenisatie der emulsie werd bewerkstelligd door schudden in kolf met glazen kogeltjes. Het voeren geschiedde na vermenging met bananenmoes en andere vruchten. Ter contrôle werden een virulente bovine en humane stam gebruikt, waarvan bij onderzoek 0,00001 mgr. ($\pm$ 400 bacillen) onder de huid resp. $2 \times 0{,}001$ mgr. ($\pm$ 40.000 bacillen) inwendig met 2 dagen tusschenruimte voldoende was gebleken om alle proefdieren te besmetten; zij stierven dan aan tuberculose na 3 tot 6 maanden. Door verhooging van de dosis tot 0.1 onder de huid of 3×10 mgr. met 2 dagen tusschenruimte door den mond kon de duur der ziekte bekort worden tot 4 à 6 weken. Zelfs tegen dergelijke geweldige hoeveelheden virulente bacillen bleken enkele apen door B.-C.-G.-vaccinatie beschermd te kunnen worden. Twee apen kregen bijv. 14 maanden, nadat ze 5 mgr. B.-C.-G. onder de huid ontvangen hadden en al dien tijd samengeleefd hadden met kunstmatig besmette apen en contrôledieren, die alle aan tbc. gestorven zijn een inspuiting van resp. 1 en 0.1 mgr. virulente humane resp. bovine tuberkelbacillen. Na 7 maanden waren beide nog gezond,

terwijl de beide niet met B.-C.-G.-gevaccineerde contrôledieren binnen een maand na toediening van dezelfde gift virulente bacillen onder verschijnselen van miliaire tuberculose te gronde gingen. Met zoo groote giften virulente bacillen werden slechts enkele proeven genomen, omdat „cette prémunition des singes contre des doses massives de bacilles virulents est une acrobatie expérimentale qui ne présente qu'un intérêt limité".

Om natuurlijker verhoudingen te bestudeeren werden vervolgens uit eenzelfde kooi met vele apen enkele met B.-C.-G. gevaccineerd, andere kunstmatig met virulente bacillen besmet, de rest onbehandeld gelaten, om zoodoende een indruk te krijgen van de „„„prémunition en quelque sorte „familiale"". Deze proef begon Februari 1924. Het resultaat was als volgt:

Soort apen	Behandeling	Totaal	Overleden aan		In leven
			t. b. c.	andere oorzaken	
Chimpanzees	gevaccineerd	3	—	—	3
	geïnfecteerd	5	5	—	—
	onbesmette contrôles	7	4	3[1])	—
	totaal	15	9	3	3
Pithecus-apen	gevaccineerd	19	—	11[2])	8
	geïnfecteerd	20	19	1[3])	—
	onbesmette contrôles	20	19	1[4])	—
	totaal	59	38	13	8

De bovine en humane stam bleken even virulent. De controledieren stierven na 2 mnd. (1), 3 mnd. (6), 4—5 mnd. (12), na 9 mnd. (1).

ANDERE DOODSOORZAKEN DAN T.B.C.

De vraag, die zich opdringt in verband met het zoo groot aantal gestorvenen van de gevaccineerden ten gevolge van andere oorzaken

[1]) dysenterie. [2]) daarvan 3 malaria, 3 peritonitis acuta, 1 porocephalose, 2 pasteurellose, 1 bacillaire dysenterie, 1 hersenbloeding. [3]) na 8 dagen. [4]) na 16 dagen.

dan tuberculose (11 van de 19) terwijl er van de 40 geïnfecteerden en controledieren samen slechts 2 aan andere oorzaken dan tuberculose gestorven zijn is, of bij een deel dier 38, vooral bij de zeer vroeg overledenen, behalve de tuberculose geen andere doodsoorzaken mede een rol gespeeld hebben. Dit doet ondertusschen niets af aan de gevolgtrekkingen van den schrijver: 1. B.-C.-G.-vaccinatie door den mond of onder de huid blijkt tot een gift van 100 mgr. toe onschadelijk voor chimpanzees en pithecusapen; zij veroorzaakt nooit tuberculeuse afwijkingen (lésions tuberculeuses) en slechts een lichte en voorbijgaande zwelling der lymphklieren. 2. Chimpanzees en pithecusapen van elken leeftijd kunnen onder de verhoudingen, waaronder onze proeven genomen worden, gemakkelijk beschermd worden — hetzij door een enkele onderhuidsche B.-C.-G.-inspuiting van 50 mgr., hetzij door 5 inwendige giften (elk van 50 mgr. verdeeld over 8 tot 10 dagen) — tegen de tuberculeuse besmetting, waaraan men ze blootstelt door ze aan een innige en aanhoudende samenleving met kunstmatig besmette en besmettelijke chimpanzees en pithecusapen te onderwerpen. 3. De zoo verleende onvatbaarheid duurt langer dan een jaar en kan worden verlengd door een nieuwe toediening van B.-C.-G.-vaccin onder de huid of door den mond. Aan beide is geenerlei nadeel verbonden.

Zeer noode mist men bij de bestudeering van de zeer belangwekkende resultaten dezer proeven op apen gegevens over het verloop der tuberculine-reactie en over de wijze, waarop de dieren op revaccinatie reageerden, met name in verband met het phenomeen van Koch.

Deze leemte was voor mij mede in het licht van de gevolgtrekkingen, die zich na de kritische bestudeering van de geheele literatuur (zie volgend hoofdstuk) opdrongen, aanleiding mijn orienteerende proeven in hoofdzaak te beperken tot het verloop van de tuberculinereactie in verband met de locale reactie en tot de bestudeering van alle verschijnselen, die met het phenomeen van Koch bij reinfectie van met B.-C.-G.-bacillen geënte dieren met virulente bacillen resp. met B.-C.-G.-bacillen, verband houden.

DE TOEPASSING VAN HET B.-C.-G.-VACCIN BIJ DEN MENSCH

In de interne kliniek kan twijfel kennis beteekenen." Dit aphorisme van SOER geldt voor alle klinische en alle laboratoriumarbeid, zeker niet het minste met betrekking tot tuberculoselijders en tuberculose. Twee andere aphorismen van denzelfden schrijver verdienen hier in dit verband vermelding: „Wie meent de tuberculose te verstaan, omdat hij tuberkelbacillen kan kleuren, vergist zich" en „De praematuре tuberculine-therapie van KOCH heeft veel kwaad gesticht, physisch en psychisch".

BETREKKELIJKHEID VAN ONZE KENNIS

Drie redenen waren er voor mij, dit hoofdstuk op deze wijze in te leiden: 1e het bewustzijn van de ontzaglijke verantwoordelijkheid die drukt — althans drukken moet — op een ieder, die den tijd rijp acht voor een groote campagne tegen een groote plaag met een nieuw en geweldig wapen; 2e de overtuiging, dat CALMETTE — evenals KOCH — de waarde van zijn wapen, en de rijpheid van zijn methode voor toepassing op groote schaal overschat heeft; 3e de indruk, dat CALMETTE in meer dan één opzicht de schijn voor het wezen aangezien heeft, absoluut zag wat niet meer dan betrekkelijk was, en alle twijfel wegsuggereerde met „als.... dan" en „il est probable, évident, incontestable". Zijn Fransche mentaliteit verraadt zich ook in zijn tallooze epitheta ornantia, waarin menige dichterlijke climax terug te vinden is: marquée, très marquée, considérable, tres grande, op plaatsen waar minder temperamentvolle rassen zich zouden hebben beperkt tot „relative".
Daarmede wil ik geenszins zeggen, dat CALMETTE niet objectief en zakelijk of strikt eerlijk en wetenschappelijk zijn proeven en de resultaten daarvan te boek gesteld en gepubliceerd heeft. Integendeel: juist omdat hij dat deed treft den buitenstaander te meer de afstand, die er is tusschen die resultaten en zijn gevolgtrekkingen. Ook wil ik niet ontkennen, dat hij zich veel moeite en inspanning getroost heeft om de onschadelijkheid en doeltreffendheid van zijn entstof

aan vele proefdieren en menschenkinderen te toetsen, maar ook bij de gevolgtrekkingen, die uit de daarbij bereikte resultaten getrokken worden, valt het den kritischen beschouwer moeilijk de vraag bevestigend te beantwoorden of hij voor zich, afgaande op de gegevens die de literatuur ter zijner beschikking stelt, bereid is de verantwoordelijkheid van proeven op menschen zonder meer te aanvaarden.

Nadere mededeelingen uit de literatuur zullen een en ander nog nader illustreeren. Verder verwijs ik voor de kritische analyse van de beschouwingen, die CALMETTE[27] wijdt aan de resultaten zijner proeven op mensch en dier, naar het volgende hoofdstuk. Hier moge voorloopig volstaan worden met een kort overzicht zijner proefnemingen op zuigelingen (zijn proeven op dieren vormden een onderwerp van studie in een vorig hoofdstuk).

OVERZICHT PROEVEN OP ZUIGELINGEN

„En juillet 1921 un premier nourrisson, fatalement voué à l'infection tuberculeuse en raison de sa cohabitation inévitable avec une grand'mère phtisique, ingéra à trois réprises, les troisième, cinquième et septième jours qui suivirent sa naissance 2 milligrammes de B.-C.-G. chaque fois (au total 6 milligrammes ou 240 millions de bacilles). Aucun incident ne s'ensuivit: Cet enfant, bien qu'élevé en milieu bacillifère s'est développé normalement. Il est actuellement en parfaite santé."[27]

De aanleiding tot deze proefneming was, dat Dr. WEILL-HALLÉ aanbood de proef te nemen „sur des enfants hospitalisés dans sa crèche et nés à la Maternité de l'hopital de la Charité." Deze proeven op kinderen dateeren dus van vóór het beschreven proefondervindelijk onderzoek door WILBERT op apen verricht (1923 en 1924). Spoedig nam het aantal proeven op kinderen toe en tevens ook de dosis: „La parfaite tolérance que manifestait l'intestin des enfants même nés avant terme pour le B.-C.-G., nous incita à augmenter rapidement la dose qui fut portée à 1 centigramme pour chaque ingestion, soit, pour chaque enfant, 3 centigrammes, c'est-à-dire au total 1 milliard 200 millions de bacilles".

Het vraagstuk der doseering en der toedieningswijze zal in een volgend hoofdstuk nog nader onder de oogen gezien worden. Van 217 in 1922 geënte kinderen waren, voor zoover bekend, tot Juni 1925 15 overleden, „aucun ne relève d'une affection presumée tuberculeuse" (waarop deze veronderstelling steunt wordt niet medegedeeld, resultaten van eventueele secties worden niet vermeld). Van die 217 werden 94 kinderen na-onderzocht (hoe lang na de inenting is niet vermeld), alle waren in goede gezondheid, hoewel meerdere in voortdurend contact met een tuberculeuse moeder geleefd hadden. CALMETTE roemt deze „waarnemingen" als „véritables expériences de laboratoire."
Van 1 Juli 1924—1 Jan. 1926 werden 5183 zuigelingen geënt in geheel Frankrijk. De belangstelling, waarmede de publicatie van CALMETTE over zijn inenting en de daarmede bij een paar kinderen volgens hem bereikte resultaten in de Presse médicale in Juli 1924 werden ontvangen, had n.l. tengevolge, dat hij spoedig (Presse médicale 27 Aug. 1924) zijn B.-C.-G.-stam ter beschikking zijner Fransche collega's stelde en ook stammen voor proefnemingen aan de groote buitenlandsche laboratoria afstond (o. a. aan prof. ALDERSHOFF, ten behoeve van het Rijks Serologisch Instituut), zonder vooralsnog een algemeen gebruik in de algemeene praktijk aan te raden of in de hand te werken. Alleen voor het verkrijgen van voldoende vergelijkbaar materiaal werd proefneming op groote schaal door CALMETTE aanbevolen en dan alleen op kinderen van tuberculeuse ouders, resp. levend in zwaar besmet milieu. Het Instituut Pasteur organiseerde de bereiding van het vaccin voor Frankrijk. Het vaccin mag slechts versch gebruikt worden (eerste 10 dagen na de aflevering). CALMETTE stelde daarbij op den voorgrond, dat zijn inenting het tuberculosevraagstuk niet zonder meer oplost. Ondertusschen zou een rationeele toepassing het ziekte- en sterftecijfer naar zijn meening belangrijk kunnen doen dalen, niet alleen bij jonge kinderen maar ook bij recruten van donkere rassen, die voor oefeningsdoeleinden overgebracht worden naar Europa. CALMETTE ging daarbij uit van de veronderstelling, dat jeugdbesmetting en besmetting via het maagdarmkanaal regel zou zijn

en inenting door toediening van het vaccin door den mond aanbeveling zou verdienen.

GEBRUIKSAANWIJZING

De versch bereide B.-C.-G.-vaccins bestaan uit een emulsie van 10 milligram vochtig gewogen bacillen, gesuspendeerd in 1 cc. van een oplossing van 40 gram glycerine en 10 gram glucose in 1000 gram gedestilleerd water. De stam moet elke 20—25 dagen overgeënt worden, terwijl men telken male door inspuiting van 10 mgr. bacillen onder de huid van de dij van twee cavia's de afwezigheid van virulentie en „propriété tuberculigène" toetsen[27] moet (er mag zich dan wel een koud absces vormen, maar geen klierzwelling noch „tuberculisation").

De dichtgesmolten ampul of het fleschje met het vaccin moet binnen 10 dagen gebruikt worden. De gebruikelijke dosis voor zuigelingen is 3 × 1 ampul om de 2 dagen, in een lepeltje met een weinig melk. Een of twee doses zouden niet voldoende zijn om het beoogde doel te bereiken.

De resultaten der inenting bij de bovengenoemde 5183 van 1 Juli 1924—1 Jan. 1926 in Frankrijk geënte kinderen[27] zullen in een volgend hoofdstuk besproken worden. Hier zij medegedeeld, dat slechts gegevens over 1317 van hen ten dienste staan, waarvan 564 tusschen 1 Juli en 31 Dec. 1924 geënt werden en 753 tusschen 1 Jan. en 1 Juli 1925; van 586 was bekend, dat ze in contact met een „bacillifère" leefden. Van de 107 kinderen, die beneden den leeftijd van 6—18 maanden overleden, zou volgens het doodsbriefje slechts 11 maal sprake zijn van „maladie presumée tuberculeuse". Over een totale sterfte van 7,2 % en een sterfte aan „vermoedelijk tuberculose" van 0,7 % is CALMETTE zeer enthousiast in vergelijking tot de vermoedelijke tuberculosesterfte in zwaar besmet milieu (zie verder blz. 53). Sedert zijn ook massa's inlandsche kinderen in de Fransche Koloniën (Senegal, Madagascar, Teneriffe, Indochina, Annam, China) ingeënt, terwijl men ook in andere landen (België, Italië, Polen, Roemenië, Rusland, Zweden, Tsjechoslowakije, Zwitserland, Argentinië, Urugay en Brazilië) met overeenkomstige

proefnemingen bezig zou zijn. Overal „sans incident, sans difficultés". Over de resultaten, met betrekking tot ziekte- en sterftecijfer en over den uitslag van het pathologisch-anatomisch onderzoek van overleden kinderen wordt niets medegedeeld.
Ten slotte wordt vermeld, dat in Indochina en Senegal ook overgegaan is tot enting van „sujets adolescents ou adultes", een methode, die CALMETTE „plus délicate" noemt, omdat daar de tuberculose vrij algemeen verspreid is. Twee negatieve tuberculine-reacties met 8 dagen tusschenruimte werden daar als criterium gesteld.

SUBCUTANE ENTING MET ABSCESVORMING OP MADAGASCAR

Op Madagascar werd aanvankelijk het vaccin subcutaan toegediend in één enkele dosis van 3,5 mgr. (achter den schouder). Alle 141 aldus geënte jonge inboorlingen kregen na 2 à 3 weken een klein koudabsces, dat niet pijnlijk was en door de meesten niet opgemerkt werd. Daarvoor zat het dan ook op den rug! Die abscessen door punctie geledigd, genazen „sans aucune suite facheuse". Iets dergelijks heeft men in Indochina en Senegal niet gezien (of daar ook onderhuidsche vaccinatie plaats vond wordt niet vermeld). Toch werd om die abscessen te vermijden — „bien qu'on doive se demander s'ils n'exercent pas une protection plus durable" — verder de perorale methode toegepast (3 × 10 mgr.).
In Frankrijk heeft men in Juni 1925 een groote vergelijkende proef opgezet met 807 Senegaleesche tirailleurs met negatieve tuberculinereactie; 490 kregen het vaccin (3 × 10 mgr.), 317 niet. „L'autorité militaire nous renseignera sur leur état de santé à l'expiration de leur service qu'ils accomplissent dans les garnisons du métropole mélangés à d'autres effectifs". Uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek van alle event. overledenen zou dunkt mij meer waarde hebben. Ondertusschen beschouwt CALMETTE proeven op volwassenen slechts bij uitzondering toelaatbaar, en alleen ten aanzien van „les sujets reconnus probablement (non sûrement) indemnés par deux tuberculinations successives". Een dergelijke proef raadt hij overal af, waar de tuberculose verspreid is en waar de enting „ne peut être utile et inoffensive que chez les nouveau-nés".

DUUR DER ONVATBAARHEID

Wat de vermoedelijke duur der onvatbaarheid en de behoefte aan revaccinatie betreft, stelt CALMETTE in zijn jongste samenvattend overzicht[27] deze — op grond van zijn proeven op koeien — op 15 à 18 maanden ten aanzien van proefondervindelijke virulente infectie, en „mogelijk veel langer" ten aanzien van natuurlijke besmetting: „nous n'en savons rien". Maar wel weten we — aldus CALMETTE — dat we zonder incident, elk jaar de enting herhalen kunnen, en dat die revaccinaties niet alleen bij koeien maar ook bij anthropoide apen „renforcent l'état d'immunité". Op grond van die proeven op apen vraagt CALMETTE[27] zich tenslotte af, of het niet verstandig is en grooter voordeelen zou hebben ook bij de kinderen aan het einde van het 1e en 3e levensjaar de vaccinatie te herhalen met een voldoende hoeveelheid B.-C.-G. „pour qu'alors même que la capacité d'absorption de l'intestin pour les corps microbiens est très réduite on puisse espérer qu'un certain nombre de ceux-ci pénètrent avec le chyle dans la circulation lymphatique et se dispersent dans le système ganglionnaire."

„La réponse à cette question ne pourra être fournie que dans un lointain avenir." — — Het is jammer, dat CALMETTE dit standpunt niet ingenomen heeft ten aanzien van alle vragen, die de door hem verzamelde feiten, gegevens en beschouwingen doen rijzen. In een volgend hoofdstuk zal ik de gelegenheid hebben dit nader uiteen te zetten.

OVERZICHT DER VRAGEN, DIE BIJ DE BESTUDEERING DER LITERATUUR RIJZEN

It has been a misfortune to clinical medecine that the laboratory worker has been allowed to dominate the field of research." Wanneer ik dit overzicht begin met het bovenstaande citaat uit het inleidende opstel van Sir JAMES MACKENZIE, gewijd aan „The future of medecine" in „The Oxford medicine by various authors", dan heeft dat een bijzondere reden, n.l. deze, dat het mij in het algemeen nuttig voorkomt, dat de laboratorium-onderzoeker zich rekenschap geeft van de betrekkelijkheid der waarde van welhaast alle proeven op dieren voor de studie van de verhoudingen bij den mensch. Dit geldt wel in zeer bijzondere mate op het terrein der (prophylactische en therapeutische inenting tegen) tuberculose, waarvan KNUD FABER verleden herfst op het Noorsch Congres voor interne geneeskunde nog getuigde: „Das ist eine Welt, in der trotz allem noch grosze ungeklärte und rätselhafte Landgebiete vorhanden sind, die auf ihre Entdecker warten".

Het gevaar is al vele malen niet denkbeeldig gebleken, dat candidaat-ontdekkers van het beloofde land der overwinning van de „witte pest" te vroeg hun vlag geplant hebben op datgene, wat zij voor het begin van den vasten wal aanzagen, terwijl later bleek, dat ze geen grond onder de voeten hadden gehad.

Bovendien deed het bewustzijn, dat de beschikbare middelen mij slechts in staat stelden een zeer klein gedeelte van CALMETTE'S jarenlangen arbeid te toetsen, mij te meer realiseeren, dat mijn literatuurstudie en proefondervindelijk onderzoek slechts dan eenige waarde zou hebben, als zij iets bijdroegen tot het scherp stellen van de vele oude en nieuwe problemen, waarop CALMETTE en zijn medewerkers een antwoord gezocht (of niet gezocht) en gevonden (of meenen gevonden te) hebben. Daarbij heb ik mij voorloopig zoo streng mogelijk beperkt tot de vraagstukken, die met de inenting met het B.-C.-G.-vaccin in direct verband staan en de niet minder belangrijke aangrenzende terreinen — met name van tuberculinologischen en serologischen aard — zooveel mogelijk onaangeroerd gelaten.

HET WEZEN DER IMMUNISEERENDE WERKING

Op de eerste vraag: Hoe moet men zich het wezen der immuniseerende werking van het B.-C.-G.-vaccin voorstellen? kan ik dan ook slechts even ingaan.

Vermeld werd reeds de veronderstelling van CALMETTE, dat hier van een „symbiose" tusschen ziektekiem en cellen van het organisme sprake zou zijn. Ook wie deze veronderstelling als „werkhypothese" waardeert, miskent daarin bezwaarlijk een zeker speculatief element. Hoe dit zij, de bestudeering der literatuur heeft mij niet de behoefte duidelijk gemaakt aan een zóó phantastische voorstelling van het wezen der vaccinotherapeutische werking van de betrokken entstof. Ook kan ik met CALMETTE de vraag niet anders dan ontkennend beantwoorden of er eenige reden bestaat om bij infectie van het organisme met avirulente B.-C.-G.-bacillen wel, maar bij het besmetten met virulente bacillen geen „symbiose" te veronderstellen. In beide omstandigheden toch zien we de twee meest karakteristieke besmettings- resp. overgevoeligheids- en (of) onvatbaarheidsverschijnselen optreden, die we vooralsnog kennen: *a.* het optreden van een positieve reactie bij toediening van tuberculine en *b.* het verschijnen van „onvatbaarheidsstoffen", met name voorzoover de complementbindingsreactie ons het recht geeft daarover te oordeelen.

„LÉSION TUBERCULEUSE"?

Het eenige karakteristieke verschil tusschen infectie met virulente tuberkelbacillen en avirulente B.-C.-G.-bacillen is, dat bij de eerste het optredende locale proces min of meer naar generalisatie neigt, terwijl het na besmetting met B.-C.-G.-bacillen optredende locale proces geen neiging tot generalisatie vertoont. Nu kan men wel opmerken, zooals BOQUET en NÈGRE[26] doen, dat avirulente bacillen geen „lésion tuberculeuse" verwekken, maar dat is in zooverre een kwestie van woorden, dat de na inenting met B.-C.-G.-bacillen onder de huid optredende locale abscesvorming zich toch van de na infectie met een virulente stam optredende plaatselijke verschijnselen slechts door het uitblijven van generalisatie onderscheidt.

Dit onderscheid is veel meer van kwantitatieven dan van kwalitatieven aard.

De virulente stam in kwestie heeft onder bijzondere kultuurverhoudingen zeer geleidelijk zijn vermogen om tot een gegeneraliseerd proces aanleiding te geven verloren. Dat zij — opnieuw gebracht onder, wat wij voor normale kultuurverhoudingen van tuberkelbacillen houden, maar die dat toch in werkelijkheid allerminst zijn — hun virulentie vooralsnog niet teruggekregen hebben, doet daaraan niets af. Ook de algemeene reacties, die na intraveneuse inspuiting van virulente resp. avirulente bacillen optreden, vertoonen geen karakteristieke verschillen.

IMMUNITEIT EN HYPERSENSIBILITEIT

Vooralsnog kan doel en wezen der B.-C.-G.-vaccinatie moeilijk anders gezien worden dan als het te weeg brengen van een streng gelocaliseerd en (verondersteld) onschuldig tuberculeus proces met als direct gevolg het optreden van de twee karakteristieke verschijnselen van (betrekkelijke) onvatbaarheid tegen een naar generalisatie neigend tuberculeus proces, karakteristieke verschijnselen die vermoedelijk terecht door BOQUET en NÈGRE[26] scherp uiteengehouden worden: „Immunité et hypersensibilité sont.... deux états distincts et indépendants des organismes infectés par le bacille de KOCH" (resp. met den B.-C.-G.-bacil). Inderdaad zijn er gegevens die er op wijzen, dat immuniteit en hypersensibiliteit geen gelijken tred houden. Zoowel bij virulente als bij avirulente infectie kan men in dit opzicht verschillende verhoudingen waarnemen. Ook bij verschillende soorten proefdieren en bij den mensch zijn verschillen onmiskenbaar. Maar dat verandert niets aan de juistheid van de bovenstaande beschouwing over het niet kwalitatieve maar slechts kwantitatieve verschil tusschen virulente en avirulente infectie. Zelfs hebben de infecties met virulente resp. avirulente tuberkelbacillen deze eigenschap gemeen, dat de hypersensibiliteit geen maatstaf is voor de (on)vatbaarheidsverhoudingen. Over het ware wezen van beide — immuniteit en hypersensibiliteit — tasten we trouwens nog in het duister. Ondertusschen vallen zooals

gezegd deze zijden van het onderhavige vraagstuk buiten het kader van deze verhandeling.

Ik zal dan ook niet ingaan op het betoog van CALMETTE, dat de verwekte onvatbaarheid „ware onvatbaarheid" is. CALMETTE spreekt in dit verband van „résistance aux réinfections" en vergelijkt de verhoudingen bij tuberculose met de vaccinaties met „virus-vaccins" bij andere ziekten met dit verschil, dat de immuniteit hier gebonden is aan „la persistance de germes vaccinants dans les organes lymphatiques du sujet immun". Is die „persistance" voldoende? Volgens CALMETTE's theorie zou er een „parasitisme des bacilles avec les cellules" noodig zijn. Elders spreekt hij van de behoefte van tenminste één enkele „reuzencel".

Al deze veronderstellingen en min of meer phantastische en plastische voorstellingen doen nieuwe vragen rijzen, maar dragen niet bij tot juistere belichting van de immuniteitsverhoudingen bij tuberculose in het algemeen en bij de B.-C.-G.-enting in het bijzonder. De behoefte aan en het nut van de nieuwe door SERGENT, PARROT en DANATIER voorgestelde term „prémunition" is mij dan ook niet duidelijk geworden.

ONSCHADELIJKHEID VOOR MENSCH EN DIER

Even actueel en urgent als moeilijk, is het antwoord op de tweede te stellen vraag: Is toediening van het B.-C.-G.-vaccin voor mensch en dier onschadelijk? Het antwoord op deze vraag heeft wat de proeven op kleine en groote schaal op dieren betreft, in hoofdzaak materieele beteekenis. Ten opzichte van de toepassing op den mensch staan hoogere belangen op het spel. Hier gaat het om de moreele verdedigbaarheid resp. toelaatbaarheid. Toch zou ik willen volstaan met deze geheele vraag uitsluitend van menschelijk standpunt te bezien, omdat het al even onwaarschijnlijk is, dat de entstof wel gevaarlijk voor dieren, maar ongevaarlijk voor den mensch zou zijn als dat het omgekeerde het geval zou zijn. Het verband tusschen vee- en volksgezondheid is op het terrein der tuberculose zóó innig, dat men als geneesheer volstaan kan met dit vraagstuk uitsluitend uit laatstgenoemd oogpunt

te bezien. Zoo kan deze vraag worden teruggebracht tot de volgende: „Is het uitgesloten, dat de B.-C.-G.-bacil in — resp. buiten — het menschelijk organisme zijn oorspronkelijke virulentie geheel of gedeeltelijk terugkrijgt."

ERFELIJKHEID VAN VIRULENTIE-VERANDERINGEN

Wanneer wij de verzekering van CALMETTE[30], dat „la méthode de prémunition des nouveau nés par le vaccin B.-C.-G. contre l'infection tuberculeuse est sûrement inoffensive" aldus interpreteeren, dat hij vooralsnog bij zijn proeven op dieren en menschenkinderen en in vitro geen verschijnsel heeft waargenomen, dat op terugkeer der virulentie wees, dan is daarmede voorloopig alles gezegd. Maar de vraag is daarmee nog niet beantwoord. CALMETTE toetst de toelaatbaarheid der proefneming op den mensch aan dierproeven. Dat reeds op zich zelf is een zwak punt in zijn betoog, want de virulentie van den tuberkelbacil voor diverse diersoorten beslist geenszins over de verhoudingen in het menschelijk lichaam. Het bewijs, dat CALMETTE er in geslaagd is „de modifier héréditairement la constitution physicochimique du bacille" is dan ook niet geleverd. Systematische proeven, om te trachten door passage via verschillende dieren resp. bijzondere voedingsbodems de virulentie te verhoogen, zijn niet genomen. Afgezien nog van het zeer geleidelijk verlies aan virulentie geeft het feit te denken, dat de gedeeltelijk avirulent geworden bacillen aanvankelijk door inenting bij een kalf een verhoogde virulentie voor cavia's bleken verworven te hebben. Ook hier blijkt — al was het maar eenmaal — dat virulentie geen constante eigenschap is en aan schommelingen in tweeërlei richting onderhevig is.

VIRULENTIE-SCHOMMELINGEN

Daarop heeft trouwens nog onlangs o. a. JACOBSTHAL gewezen. De Redactie van de Journal of the American Medical Association blijkt er evenzoo over te denken. In een hoofdartikel dd. 27 Febr.

1926 laat zij zich in aansluiting aan een overzicht van de proeven van CALMETTE en die van WEBB en SELTER aldus uit:
„But it is not surprising that so few of the many who have advocated inoculation in cattle have felt it justifiable to risk the experiment in children. The occasional generalised disease from supposed avirulent inoculation in animals only shows that some of the factors are still unknown. Strains of tubercle bacilli of the same type vary greatly in virulence, and animals react different to the same dose of the same strain. Obviously, we still need much study of these factors before many men will feel safe in attempting to replace an undeniably uncontrolled yet somehow usually efficient vaccination to which man has involuntarely submitted since he first became gregarious. In the meantime, the practical effect of the vaccinations now on record will be observed with the scientific interest merited by attempts to control one of the most serious diseases that afflict mankind."
Hoe juist deze opmerkingen zijn blijkt wel overtuigend uit de onmiskenbaar nadeelige gevolgen, die CALMETTE zelf heeft waargenomen van intraveneuse inenting van nog niet eens bijzonder groote hoeveelheden B.-C.-G.-bacillen bij verschillende proefdieren. Bij konijnen toch verwekte een dosis van 20 mgr. intraveneus doodelijk verloopende pneumonische haarden en ook bij andere proefdieren werden soms overeenkomstige verschijnselen van „septicémie bacillaire", zooals CALMETTE het noemt, waargenomen. Bij kalveren treedt na intraveneuse inspuiting van 100 mgr. „une maladie générale d'allure typhique" op, die spontaan na 15 à 20 dagen genezen zou.

„ACCIDENTS, REACTION FEBRILE, TROUBLE PHYSIOLOGIQUE"

De waarde van de verzekering van CALMETTE[27], dat de per os aan zuigelingen toegediende bacillen „entraîne ni accident d'aucune sorte, ni réaction fébrile, ni trouble physiologique quelconque" kan al evenmin anders dan als „betrekkelijk" gewaardeerd worden. Het zwaartepunt ligt hier niet bij de „accidents" en de „reaction fébrile", die men niet binnen een zóó kort tijdsverloop na de toe-

diening mag verwachten, dat men ze met recht aan de vaccinatie kan toeschrijven resp. dat men met recht kan opkomen tegen de bewering, dat ze daaraan niet mogen worden toegeschreven.
Voor de bewering, dat geen „trouble physiologique quelconque" optreedt echter is geen voldoende bewijsgrond aangevoerd. Theoretisch is die bewering ook niet verdedigbaar: wij moeten aannemen dat de binnengebrachte levende kiemen — voor zoover ze geresorbeerd worden — het physiologisch en immunobiologisch evenwicht in cellenweefsels en organen (waarover nog zoo weinig met zekerheid bekend is) verstoren, althans veranderen, zij het in een vooralsnog gewenschte r i c h t i n g. Maar CALMETTE heeft niet door secties van uit anderen hoofde kort of lang na de toediening per os overleden zuigelingen aangetoond, dat g e e n zwelling van mesenteriale en mediastinale klieren optreedt en evenmin, dat het plaatselijk proces, dat bij inspuiting in de huid ontstaat zijn analogon niet vindt in microscopische haarden in organen als lever en milt. Een degelijk systematisch onderzoek mocht zeker niet ontbreken sedert CALMETTE zelf in enkele der bovengenoemde gevallen schadelijke gevolgen van B.-C.-G.-vaccinatie bij dieren heeft waargenomen.

VERHOOGDE VATBAARHEID VOOR BIJKOMENDE INFECTIE

Trouwens ook de waarschuwing van CALMETTE tegen het verrichten van tuberculinereacties bij geënte zuigelingen, omdat deze mogelijk kunnen „activer une infection occulte" geeft te denken. Maar nog een andere uiting van CALMETTE[27] zelf vraagt in dit verband onze bijzondere aandacht. N.l. de ook bij zijn proeven op konijnen en verder ook bij die op andere proefdieren vermelde veronderstelling, dat bijkomstige infectie uit andere hoofde (pasteurellose, pseudotuberculosis rodentium) het weerstandsvermogen der geënte dieren voor virulente tuberculeuse infectie zou verminderen, zelfs doen verdwijnen. Nog ernstiger is de ook van CALMETTE afkomstige omgekeerde veronderstelling, dat de B.-C.-G.-inenting de dieren mogelijk vatbaarder maakt voor bijkomend infecties uit anderen hoofde. De mogelijkheid, dat overeenkomstige verhoudingen ook bij den mensch bestaan kan niet ontkend, ook al kan het vooralsnog

moeilijk bewezen worden. Hoe dit zij, het bewijs, dat bij zuigelingen geen „trouble physiologique quelconque" optreedt in dien zin, dat geen (deels gewenschte, maar deels ook minder gewenschte) veranderingen in het immunobiologisch evenwicht optreden, is zeker niet geleverd en zoo lang dat niet het geval is, mag men niet zeggen, dat de onschadelijkheid vast staat. De vraag of het consekwent was de zuigelingen per os en niet subcutaan te enten rijst ook in dit verband. Theoretisch toch had CALMETTE de voorkeur voor de intestinale inoculatie, gebaseerd op de veronderstelling der intestinale origine der tuberculose, reeds laten varen. Bij proefdieren althans bleek de voorbehoedende waarde van subcutane enting die van de perorale te overtreffen.

NADEELEN DER SUBCUTANE ENTING BIJ ZUIGELINGEN

Waarom heeft CALMETTE geen proeven genomen met subcutane enting bij kinderen? Was het soms, omdat hem het feit gebleken was, dat zuigelingen slechts minimale hoeveelheden onder de huid verdragen, en bij inspuiting van grootere hoeveelheden direct abscesvorming en uitstooting van een belangrijk deel der kiemen plaats vindt? Niemand zal beweren, dat een dergelijk absces, al was het alleen maar met het oog op de kans voor secundaire infectie, geenerlei gevaren met zich brengt. Zoo is ook evenmin het bewijs geleverd, dat perorale vaccinatie niet gedurende langer of korter tijd met verminderd weerstandsvermogen gepaard gaat. (Gezwegen van de kans op het optreden van algemeene klierzwellingen).

VOORZICHTIGE DOSEERING VAN CALMETTE

Erkend dient ondertusschen te worden, dat CALMETTE bij de doseering voor zuigelingen eene bijzondere voorzichtigheid in acht neemt. Bij de daaraan te wijden beschouwingen zal de groote wanverhouding blijken, die er bestaat tusschen de aan mensch en proefdier toegediende hoeveelheid entstof. Maar wanneer mijn nader te verdedigen veronderstelling juist blijkt, dat het bewijs voor de doeltreffendheid der aan zuigelingen toegediende dosis geenszins geleverd is, dan komt toch vroeg of laat de vraag aan de orde of hoogere doseering

toelaatbaar is. Het feit dat CALMETTE bij een klein aantal kinderen van de 10-voudige thans toegepaste dosis geenerlei nadeelige gevolgen heeft gezien mag geenszins als bewijs van de onschadelijkheid gelden. De gronden voor deze meening zijn boven uiteengezet.

Daar komt nog iets anders bij. Uit het jongste samenvattende overzicht van CALMETTE blijkt, dat hij in tweeërlei opzicht is gaan tornen aan het axioma, dat prophylactische toepassing van het B.-C.-G.-vaccin slechts bruikbaar èn slechts ongevaarlijk was bij toediening aan ongerepte individuen en dus bij voorkeur uitsluitend aan zuigelingen behoort te worden toegediend gedurende de eerste dagen van het leven. Thans brengt CALMETTE ter verdediging van enkele mislukkingen een argument naar voren, dat echter in werkelijkheid het niet-denkbeeldig zijn der gevaren van de inenting bij zuigelingen ongedacht onderstreept.

INTRA-UTERINE INFECTIE MET FILTRABELE TB C.-BACILLEN

Dat argument is de veronderstelling, dat intra-uterine tuberculeuse besmetting niet alleen mogelijk is maar is voorgekomen. CALMETTE neemt n.l. het bestaan van filtrabele tuberkelbacilvormen (VAUDREMER, VALTIS), die transplacentair een dergelijke besmetting zouden bewerkstelligen, aan. B.-C.-G.-enting van een dergelijke tuberculeus besmette zuigeling kan niet anders dan als een gevaarlijk experiment worden beschouwd.

VACCINATIE VAN VOLWASSEN INBOORLINGEN

Anderzijds is CALMETTE ook overgegaan tot vaccinatie van „adultes ou adolescents" van zwarte rassen. Hierbij dient nog afzonderlijk vermeld dat: 1e. men bij 141 jonge inboorlingen van Madagascar ook de subcutane enting beproefd heeft. De dosis van 3,5 mgr. gaf „aucune réaction immediate, locale ou générale".... maar wel na 2 à 3 weken een klein koud absces, dat niet pijnlijk was en na lediging door punctie genas. Om dat absces te vermijden werd van de subcutane enting afgezien, hoewel de mogelijkheid verondersteld werd, dat deze methode een „protection plus durable" geeft als

3 × 10 mgr. per os. Dat geeft te denken, zoo ook het feit dat na 3 × 10 mgr. per os zelden of nooit een positieve tuberculinereactie optreedt en na enkele milligrammen subcutaan meestal wel; 2e. dat CALMETTE daarna[27] mededeelt, dat „La preuve que ce bacille.... a héréditairement perdu ses propriétés tuberculigènes et sa virulence nous est fournie par ce fait que, par réinoculations successives aux divers animaux de laboratoire.... nous n'avons jamais réussi à lui restituer ses qualités initiales. Mêmes les germes qui ont séjourné pendant une année dans le tissu cellulaire du fanon des jeunes bovins et qui sont restés vivants, sont demeurés avirulents pour le cobaye. On peut en consequence admettre qu'il n'y a pas à redouter, sans l'intervention d'artifices de laboratoire, leur retour à la virulence, ni la réapparition de leur fonction tuberculigène." CALMETTE veronderstelt dus blijkbaar zelf, dat „intervention d'artifices de laboratoire" wel in staat zouden kunnen zijn N. B. hereditaire veranderingen ongedaan te maken. Ik voor mij sla de vermogens der Natuur in al haar samengesteldheid altijd nog hooger aan dan de kunstige proeven in vitro et vivo. Bevredigend kan ik vooralsnog de geruststellende verklaringen van CALMETTE niet vinden, te minder sedert JACOBSTHAL e. a. het bestaan van alle virulentiegraden en overgangen bij tuberkelbacillen aannemelijk gemaakt hebben.

VOORBEHOEDENDE WAARDE BIJ MENSCH EN DIER

De derde cardinale kwestie kan het best worden weergegeven door de vraag: Welke waarde heeft het B.-C.-G.-vaccin, met name ter voorbehoedende onvatbaarmaking tegen de tuberculose? Deze vraag moet afzonderlijk beantwoord worden voor de verschillende diersoorten en voor den mensch. Vooraf een korte beschouwing over de te gebruiken waardemeter, m. a. w. een poging tot beantwoording der vraag: waaraan moet de waarde in casu worden getoetst? Theoretisch bezien is in het algemeen gesproken ten aanzien van het voorkomen van een besmettelijke ziekte tweeërlei toetssteen mogelijk: voorkomen moet worden òf infectie überhaupt òf een gegeneraliseerd proces. Practisch bezien en zich beperkend tot de tuberculose kan slechts de eisch,

dat een methode ter voorbehoedende onvatbaarmaking infectie voorkomt, gesteld worden. Het is een teleurstelling te zien hoe CALMETTE nòch ten aanzien van zijn proefdieren, nòch ten aanzien van zijn proeven op zuigelingen de consequentie van dezen eisch in vollen omvang aanvaard heeft.

Maar alvorens daarover in bijzonderheden te treden nog twee vragen: hoe beoordeelt men bij geënte menschen en dieren of infectie met virulente bacillen niet heeft plaats gehad, resp. geen gegeneraliseerd proces is opgetreden.

DE TUBERCULINEREACTIE EEN ONBRUIKBARE TOETSSTEEN?

Wat infectie betreft heeft men jaren lang vrij algemeen de tuberculinereactie aanvaard als indicator. CALMETTE heeft daarvan bij zijn proeven met B.-C.-G.-enting om drie redenen moeten afzien:

a. CALMETTE beschouwt een positieve tuberculinereactie niet als een bewijs van infectie maar van opgetreden onvatbaarheid.

b. CALMETTE acht de tuberculinereactie niet onschuldig (zie daarover uitvoeriger blz. 64).

c. CALMETTE wijst er op, dat de B.-C.-G.-enting vaak evenzeer als de virulente tuberkelbacil een positieve tuberculinereactie veroorzaakt die niet van elkander te onderscheiden zijn. Trouwens ook de na virulente en avirulente infectie optredende complementbinding is identiek. Met de bestudeering daarvan heeft CALMETTE zich nauwelijks opgehouden (zie ook blz. 66).

De stelling van BOQUET en NÈGRE, dat hypersensibiliteit en immuniteit onafhankelijk van elkander zijn, laat ik hier verder buiten beschouwing (zie blz. 38).

Het gevolg is geweest, dat CALMETTE de doeltreffendheid der enting toetst door mensch en dier bloot te stellen aan natuurlijke of kunstmatige infectie en dan de waarde der enting beoordeelt naar het al of niet optreden van verschijnselen (en dood tengevolge) van tuberculose.

Bij proeven op dieren kan men zich door uitgebreid pathologisch-anatomisch onderzoek post mortem altijd nog overtuigen van den toestand op een gegeven oogenblik. Bij den mensch is men gehouden

den natuurlijken dood af te wachten. Het is een teleurstelling in de opstellen van CALMETTE over de resultaten van de enting bij zuigelingen tevergeefs naar sectieprotocollen te zoeken.

EEN STATISTISCH UITSTAPJE

In plaats daarvan heeft hij zich tot een klein uitstapje op statistisch gebied laten verleiden, blijkbaar zonder bevoegde medisch-statistische medewerking (zie blz. 53). TOPLEY[1]) heeft niet ten onrechte in zijn Milroy-lecture 1926 gewezen op de behoefte aan samenwerking op epidemiologisch terrein tusschen medicus-hygienist en statisticus: „it is only by such close coôperation that results of value are likely to be obtained. It is not enough that the statistician should analyse the results obtained by the bacteriologist. He must take a full share in designing the experiments and in following their course. Similarly the results of biometrical analysis must be carefully considered in the light of the bacteriological findings and fresh experiments must be planned to elucidate particular questions which such analysis has left unanswered." TOPLEY komt terecht tot de conclusie, dat „at the present moment the best hope of elucidating the main (epidemiological) questions.... is to combine the experimental and statistical methods, by developing an experimental biometry of epidemic desease in which the bacteriological and immunological factors shall not be so complex and so little susceptible to control, as to defy analysis, while the numerical data shall not be to slight as to preclude the application of statistical methods of inquiry."

RESULTATEN VOORBEHOEDENDE ENTING DER PROEFDIEREN

Thans de resultaten der proeven op dieren! Alvorens daarvan een korte samenvatting te geven één algemeene opmerking. Bij de beoordeeling van het weerstandsvermogen van z.g. onvatbaar gemaakte dieren kunnen wij tweeërlei maatstaf aanleggen: 1e. de resistentie ten aanzien van kunstmatige massale besmetting; 2e. de

---

[1]) The Lancet, 6 Maart 1926: „Experimental epidemiology".

resistentie ten aanzien van natuurlijke besmetting onder meer of minder normale verhoudingen. Het voordeel van de eerste methode is, dat men de doseering der besmetting veel meer in zijn hand heeft, het voordeel van de tweede, dat men min of meer natuurlijke verhoudingen in de menschelijke samenleving nabootst en zich dan met eenig recht suggereeren kan, dat de gevonden resultaten ook toepasselijk zijn op de verhoudingen bij den mensch.
Een nadeel van de laatste methode is, behalve dit gevaar voor autosuggestie, dat de proef veel langer duurt en zoodoende de nadeelige gevolgen van bijkomende natuurlijke infecties van anderen aard een veel grooter storenden invloed op de proef doen gelden.

BETREKKELIJKE WAARDE VAN ALLE DIERPROEVEN

Hoe dit ook zij, en hoe men de proef ook neemt, het is goed zich rekenschap te geven bij de beoordeeling van dierproeven van tweeërlei: *a.* van de betrekkelijke waarde van alle dierproeven voor menschelijke verhoudingen; *b.* van de afhankelijkheid van besmetting en onvatbaarheid van de dosis smetstof èn dus van de betrekkelijkheid van beide.
CALMETTE blijkt telkens weer zóó onder de bekoring geweest te zijn van de „vaccinatio magna immunisans" met als bereikbaar ideaal de volstrekte onvatbaarheid, dat hij geen open oog voor de juistheid van bovenstaande beschouwingen had en het noodig vond aan elk feit, dat op een betrekkelijkheid der waarde wees, de suggestie toe te voegen, dat de verhoudingen waaronder de proef genomen werd ook abnormaal waren: „il est probable...." dat deze mentaliteit aan een objectieve waardeering der resultaten van eigen proeven min of meer in den weg stond. Dit moet in hooge mate betreurd worden in verband met de overigens onmiskenbare verdiensten van zijn arbeid.
Een kort overzicht van de resultaten van CALMETTE's dierproeven kan daarin bestaan, dat tegenover elkander gesteld worden „maximale entstofdosis" d. w. z. de dosis B.-C.-G., die een vermoedelijk „maximale onvatbaarheidsgraad" gaf en de „maximale smetstofdosis" d.w.z. de dosis virulente bacillen, waartegen de aldus geënte

dieren juist wel of juist niet bestand waren na een zeker tijdsverloop. Deze situatie kenmerkt reeds zonder meer de betrekkelijkheid der onvatbaarheid. Kon het ook anders?

MAXIMALE ENTSTOF- EN SMETSTOFDOSIS BIJ DIEREN

Bij konijnen „beschut" 25 à 30 mgr. intraveneus „afdoende" (protège efficacement) tegen een voor de contrôles in 50 à 65 dagen doodelijke tuberculeuse infectie met een dosis 0,001 mgr. virulente bovine tuberkelbacillen. Máár[27]: „la résistance ainsi conférée fléchit à partir du sixième mois et, des lors, les bacilles d'épreuve demeurés dans l'organisme sont susceptibles de créer deslésions, généralement bien supportées et bénignes, rarement extensives, et mortelles à plus ou moins longue échéance." Dat wil dus zeggen, dat de B.-C.-G.-enting hier niet beschut tegen infectie in den ruimeren zin des woords, maar gedurende zekeren tijd tegen het optreden van een gegeneraliseerd proces. En dat zelfs bij een dosis virulente bacillen van één duizendste deel van een milligram. Het konijn verdraagt wel een grootere dosis B.-C.-G. intraveneus (tot 100 mgr.), maar de beschermende waarde daarvan is niet grooter dan van een dosis van 30 mgr. Hoe weinig er bij het konijn te bereiken valt, blijkt ook wel uit het feit, dat de waarde van subcutane enting twijfelachtig is of ontbreekt.
Jonge konijnen van 15 à 20 dagen kan men daarentegen met een dosis van 5 à 10 maal 20 mgr. B.-C.-G. per os op achtereenvolgende dagen betrekkelijk beschutten tegen een infectie met 1 mgr. virulente bacillen drie maanden later door den mond: betrekkelijk, omdat de geënten de contrôledieren wel lang overleven, maar toch steeds „des lésions très discrètes" vertoonen. Ook hier dus geen bescherming tegen infectie maar tegen generalisatie.

HET AANWEZIG BLIJVEN VAN VIRULENTE BACILLEN

Wat de cavia betreft, wijst CALMETTE[27] zelf op de bijzondere bezwaren aan de „prémunition" verbonden, omdat ze zoo buitengewoon gevoelig zijn èn voor de tuberculeuse infectie èn voor andere infecties, die „manifestement sont aggravées par les inoculations de

bacilles de KOCH virulents ou atténués." Het weerstandsvermogen der op nader te beschrijven wijze gevaccineerde dieren kan worden getoetst 2 à 4 maanden later door indruppeling in het oog van een druppel met 1 mgr. virulente bacillen of door toediening door den mond van 1 mgr. virulente bacillen. CALMETTE noemt hier wel de resultaten „très satisfaisant", maar deze uiting van tevredenheid maakt een eenigszins platonischen indruk als men ziet, dat ook bij de cavia een maand of zes na de enting — dus 2 à 4 maanden na de infectieproef — „la prémunition commence à s'évanouir, et les bacilles d'épreuve restés dans l'organisme récupèrent alors leur pouvoir infectant." Uit deze woordenkeus moet men opmaken, dat CALMETTE veronderstelt, dat de aanwezigheid der virulente bacillen in het lichaam die eerste 2 à 4 maanden geen „lésion tuberculeuse" gaf. De gronden voor deze, niet zeer waarschijnlijke, veronderstelling ontbreken.

Uit de met voldoende uitvoerigheid op blz. 27 e. v. medegedeelde resultaten der proeven van CALMETTE en zijn medewerkers op apen en kalveren blijkt, dat ook daar de „efficacité" niet volstrekt maar slechts betrekkelijk is, dat ook daar de „lésion tuberculeuse discrète" (en soms ook minder „discrète") niet ontbreekt en het niet moeilijk valt een zóó hooge dosis virulente tuberkelbacillen toe te dienen, dat infectie en een vroeg of laat gegeneraliseerd proces optreedt. Ondertusschen behoort de reeks proeven van WILBERT op apen tot de meest gunstige, en wat de betrekkelijke waarde der enting betreft, meest overtuigende reeks proefnemingen, die ik bij mijn studie van de geheele B.-C.-G.-literatuur ontmoet heb. Een dergelijke proef op apen heeft uit den aard der zaak ook daarom bijzondere waarde, omdat we met reden veronderstellen mogen, dat de kans bij aap en mensch overeenkomstige besmettings- en onvatbaarheidsverhoudingen te vinden het grootst is. Bij vergelijking van de B.-C.-G. dosis treft ook hier (zie verder blz. 61) een groote wanverhouding. De apen van WILBERT kregen n.l. een 8—15 maal grootere dosis vaccin dan zuigelingen en volwassen inboorlingen. Ook dat geeft in verband met de uitkomsten van tuberculinereactie en complementbinding bij de geënte zuigelingen (zie blz. 62) te denken.

HET OORSPRONKELIJKE STANDPUNT VAN CALMETTE (1922)

Ondertusschen wil ik niet ontkennen, dat er een tijd geweest is, dat CALMETTE deze zaken in hun ware verhoudingen zag. Als bewijs daarvoor kan ik niet beter doen dan de slotsom overnemen, waartoe hij in den tweeden druk van zijn standaardwerk[1] in 1922 verschenen (blz. 610) kwam: „Bien entendu, l'usage de ce vaccin ne peut prétendre à aucun autre résultat que de placer les animaux dans les mêmes conditions que celles présentées vis-à-vis des surinfections par des sujets déjà tuberculeux. Le seul bénéfice — assurément non négligeable — qu'il peut être susceptible de leur procurer, est de les préserver des formes de tuberculose, qui, par l'extension progressive de leurs lésions, par l'amaigrissement et la cachexie qui en résultent, portent préjudice aux intérêts économiques des éleveurs et à la santé publique".

Zelfs de mogelijkheid eener „vaccinatio magna immunisans" werd toen niet verondersteld — en terecht.

De bovengegeven kritische beschouwingen over de sedert door CALMETTE en zijn medewerkers gewekte verwachtingen, dat het toch mogelijk zou zijn hooger te grijpen en het ideaal der voorbehoedende onvatbaarmaking ter voorkoming van virulente infectie resp. reinfectie te bereiken, toonen overtuigend naar het mij voorkomt de juistheid van het standpunt van 1922 en de irrealiteit van het later geschapen fata morgana.

EEN DUISTER PUNT

Alvorens deze beschouwingen over de onvatbaarmakende werking van B.-C.-G.-vaccin op proefdieren te eindigen, verdient nog één opmerking de aandacht. En wel deze, dat het feitelijk onvereenigbaar is met het verschijnsel van KOCH, dat bij met virulente bacillen gereïnfecteerde dieren, die vooraf door B.-C.-G.-vaccinatie (betrekkelijk) onvatbaar waren gemaakt, deze virulente bacillen aanwezig blijven — ook zonder het verwekken van een „lésion tuberculeuse" — en in staat zijn den kop op te steken tegen den tijd, dat de „prémunition commence à s'évanouir". Hier benaderen we een van de meest duistere punten in het geheele vraagstuk,

want hoe meer men zich in deze verhoudingen verdiept, des te meer wordt men het spoor bijster. Reeds eerder (bij blz. 14) werd terloops de vraag gesteld of en in hoeverre de vergelijking van de uitscheiding met de ontlasting (van uit het bloed via lever-galgangen in den darm terechtgekomen) tuberkelbacillen eenerzijds met het Phenomeen van KOCH verdedigbaar is en anderzijds niet in strijd is met de veronderstelde „origine intestinale" der tuberculose. Ook als men met mij geneigd is het verschijnsel van KOCH voorloopig uitsluitend in zijn oorspronkelijken vorm als cutaan phenomeen te waardeeren en de generalisatie van CALMETTE met betrekking tot dit verschijnsel ontoelaatbaar acht, geeft een poging tot verklaring van de veronderstelling van CALMETTE, dat bij geënte dieren toch virulente bacillen nog latent voortleven kunnen, nog groote moeilijkheden. En dat zoowel als men met CALMETTE aanneemt, dat die virulente bacillen geen lésion tuberculeuse (zelfs geen lésion tuberculeuse discrète) verwekken als wanneer men dat onwaarschijnlijk acht. Verwekken n.l. de „bacilles surajoutés" wel een „lésion tuberculeuse", dan moet deze zich ook door een positieve tuberculinereactie en andere onvatbaarheidsverschijnselen manifesteeren, m. a. w. „surinfection" verhoogt — of verlaagt — het weerstandsvermogen, bouwt of sloopt de immuniteit. Tertium non datur. Verwekt echter de „infection surajoutée" geen „lésion tuberculeuse" — en wordt dus wel infectie in engeren zin voorkomen — dan is het onbegrijpelijk hoe het mogelijk is, dat deze „corps étrangers" niet uit het organisme verwijderd worden op dezelfde wijze en langs dezelfde wegen als de bacillen der entstof.

Voorloopig wijst alles er op, dat infectie in dien zin niet voorkomen wordt — dus dat de onvatbaarmakende werking van de entstof onvoldoende is om het beoogde doel te bereiken. Niet enkele maar vele „lésions tuberculeuses" (min of meer „discrète") treden op: het weerstandsvermogen wordt niet op slag, maar geleidelijk steeds meer ondermijnd, onafhankelijk van de vraag of het verder lang of kort duurt voor de avirulente bacillen der entstof verwijderd zijn. De eenige waarde, die de entstof dan zou hebben is een vertragende invloed op het ontstaan van een gegeneraliseerd proces. Op deze

tuberculose is dan ook zonder meer toepasselijk deze omschrijving, die CALMETTE[1] geeft van het verloop van het tuberculeuse proces na herhaalde virulente infectie: „Les tuberculoses de réinfection prennent toujours une allure de maladies chroniques".

DE KANS OP VERHOOGDE REACTIE BIJ REÏNFECTIE

Tenslotte is er echter nog een ander theoretisch bezwaar tegen de B.-C.-G.-vaccinatie denkbaar: de kans op een verhoogde reactie bij reïnfectie met virulente bacillen in den vorm van het Phenomeen van KOCH. CALMETTE[1] schrijft n.l. zelf in zijn boek (blz. 533): „plusieurs infections pulmonaires par inhalation, rapprochées, sont infiniment moins dangereuses qu'une seule, ce qui indique que les processus défensifs s'établissent très vite, de telle sorte que l'organisme se trouve en mesure d'éliminer presque immédiatement, par ses voies normales d'excrétion, comme des corps étrangers, tout ou partie des bacilles de surinfection. Mais si les surinfections ne surviennent qu'assez tardivement après la pénétration des premiers germes infectieux, le phénomène de KOCH se produit; les efforts d'expulsion sont plus violents, restent localisés à l'endroit même où les bacilles de surinfection sont déposés. Il en résulte de volumineuses lésions nécrotiques et des destructions cellulaires beaucoup plus étendues." M. a. w. herhaalde reïnfectie met korte tusschenpoozen is minder gevaarlijk dan een enkele infectie, maar aan reïnfectie met groote tusschenpoozen zijn bijzondere gevaren verbonden. Het zijn die bijzondere gevaren, die de B.-C.-G.-enting — in theorie althans en zeker maar in een klein percentage der geënte kinderen, maar dat verandert aan het feit zelf niets — niet bezweert maar schept! —

RESULTATEN DER PROEVEN OP ZUIGELINGEN

Thans de resultaten der proeven op zuigelingen. Ik laat daarbij buiten beschouwing het gering aantal gegevens, dat CALMETTE over zijn eerste proefentingen gegeven heeft, en bepaal mij tot zijn statistiek over $1^1/_2$ jaar: 1 Juli 1924 tot 1 Januari 1926. Gedurende

dien tijd zijn in Frankrijk [1]) 5183 zuigelingen geënt. Slechts 1317 „ont pu être individuellement contrôlés", dat wil niet zeggen, dat CALMETTE of zijn medewerkers deze kinderen na-onderzocht hebben, maar dat de behandelende artsen een vragenlijstje ingevuld hebben met slechts deze gegevens: „état de santé actuel; si la croissance a été normale; si l'enfant est ou a été en contact avec des bacillifères; si l'enfant est mort, quelle a été la cause du décès."
De observatietijd dier 1317 kinderen varieerde tusschen 6 maanden en 18 maanden. 1 Januari 1926 waren er nog 1210 van in leven, zoodat er 107 overleden waren. Van 586 was opgegeven, dat ze „en contact avec des bacillifères" waren .... of geweest waren, van de overige was dat niet opgegeven.
Van de 107 overledenen hadden de behandelende artsen bij 96 een andere doodsoorzaak dan tuberculose ingevuld, bij 11 „(vermoedelijke) tuberculose".
Het zijn deze cijfers, die CALMETTE[27] voldoende acht om zich een oordeel, en wel een gunstig oordeel, te vormen over de waarde van de B.-C.-G.-enting: „il est donc possible de se rendre compte des effets protecteurs de la prémunition pendant la première année de leur existence, en comparant leur mortalité par tuberculose avec celle des enfants de zéro à un an non vaccinés."

BEZWAREN TEGEN DE GEVOLGTREKKINGEN VAN CALMETTE; ONVERGELIJKBARE CIJFERS

De waarde van deze cijfers en beschouwingen is aan verschillende bedenkingen onderhevig: I. De sterfte van x kinderen binnen 6—18 maanden is niet vergelijkbaar met de sterfte van y kinderen beneden 12 maanden.
CALMETTE komt op grond van de diagnoses der behandelende medici tot een sterfte van 7,2 % voor „décès par maladies diverses non tuberculeuses" en 0,7 % voor „décès par maladies presumées tuberculeuses". Op blz. 58 vindt men de tabel der diverse doods-

[1]) Ook de weinige cijfers over de entingen buiten Frankrijk laat ik achterwege, omdat dienaangaande geen gegevens over de resultaten medegedeeld worden.

oorzaken; de „décès par maladies présumées tuberculeuses" waren zuigelingen van een paar maanden „décédés avec des signes apparents de méningite, dont la nature tuberculeuse n'a pu être précisée qu'une seule fois par ponction lombaire. Nous croyons néanmoins devoir les compter tous au passif de la méthode....".

ONVOLDOENDE KRITIEK OP DE DOODSOORZAKEN

Dit citaat komt mij reeds voldoende voor om de volgende opmerking te wettigen: II. CALMETTE aanvaardt ten onrechte zonder kritiek de diagnoses der behandelende medici.

Ik meen te kunnen volstaan met deze aanhaling van ARMAND GUILLON en GEORGES GUILHAUD[1]): „L'absence de valeur des statistiques officielles pour la détermination des causes de décès s'accuse spécialement en ce qui concerne la tuberculose....".

„Aux motifs habituels d'erreur viennent, en effet, s'ajouter ici la méconnaissance souvent volontaire du diagnostic et le fait que beaucoup de décès imputables en réalité à une infection tuberculeuse sont inscrits sous d'autres rubriques (débilité congénitale, bronchites, broncho-pneumonies, méningite, etc.)".

Wanneer CALMETTE nu nog de gegevens der behandelende artsen in hun niet volstrekte, maar betrekkelijke, waarde erkend en geplaatst had tegenover de tot op zekere hoogte vergelijkbare — evenzeer betrekkelijke — gegevens der gewone kindersterftestatistiek, kon men hem geen verwijt van inconsequentie maken.

ANDERE ONVERGELIJKBARE EN WEINIG KRITISCHE GEGEVENS

Ondertusschen geven de statistische beschouwingen aanleiding tot de beide volgende opmerkingen: III. CALMETTE aanvaardt ten onrechte zonder kritiek de schrikbarende cijfers, die enkele klinici op grond van onderzoekingen in kinderziekenhuizen en crèches hebben gegeven

[1]) Médecine Sociale (Chap. II La protection des enfants du premier âge) in Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée van SERGENT, RIBADEAU—DUMAS en BABONNEIX, Tome XXXIII.

over de sterfte aan tuberculose gedurende het eerste levensjaar.

IV. CALMETTE vergelijkt ten onrechte de doodsoorzakenlijst der behandelende artsen met de geheel onvergelijkbare becijferingen der genoemde klinici. De statistieken der genoemde klinici (LANDOUZY, COMBY, HAMBURGER, SCHLOSSMANN, WINKLER, KATHOLICKY, MEDIN) vertoonden een gemiddelde tuberculosesterfte van 19,8 % gedurende het eerste levensjaar. Daar dient bij vermeld te worden, dat de cijfers varieerden tusschen 6,8 en 31,4 % en dat CALMETTE het gemiddelde, niet zooals het behoorde, verkregen heeft door het totaal aantal sterfgevallen van alle schrijvers te vergelijken met het totaal aantal overledenen, maar door de sterftepercentages der 8 schrijvers op te tellen en door acht te deelen.

De vraag welke waarde deze cijfers hebben kan hier onbeantwoord blijven. Zoo ook de vraag welke criteria de schrijvers gesteld hebben aan de doodsoorzaak „tuberculose". In vele gevallen is dit ongetwijfeld het vinden bij de sectie van „lésions tuberculeuses" geweest. Om nog nadere gegevens over de Fransche verhoudingen te krijgen richtte CALMETTE bovendien een rondschrijven tot de directeuren der 80 departementale consultatiebureaux. De vraag hoeveel kinderen van tuberculeuse moeders geboren in 1922, binnen 1 jaar overleden waren aan „des affections présumées tuberculeuses" resp. hoeveel dier moeders 1 Jan. 1925 nog leefden werd beantwoord met 24 resp. 46 %. De Office d'Hygiène Sociale de la Seine gaf voor de sterfte der zuigelingen van tuberculeuse ouders nog een hooger gemiddeld percentage n.l. 32,6 %. Over l'Oeuvre GRANCHER heeft LÉON BERNARD met zijn medewerkers verleden jaar als gemiddelde sterfte gedurende het 1e levensjaar der zuigelingen van tuberculeuse ouders bij plaatsing direct na de geboorte in families ten plattenlande 7,6 %, ander 80 % opgegeven. En zoo geeft CALMETTE nog een aantal andere niet nader te controleeren cijfers van anderen zonder vermelding der criteria, waarop de opgave der doodsoorzaak berustte en komt dan tot een gemiddelde sterfte van 25 % gedurende het eerste levensjaar van „enfants nés de mères tuberculeuses ou élevés

dans un foyer familial contaminé". Daarbij wordt nog opgemerkt, dat van meer dan de helft der geënte kinderen niet bekend was of de moeder tuberculeus was resp. of er „bacillifères" in de omgeving waren. Om zijn cijfers ondertusschen niet te flatteeren veronderstelt CALMETTE een oogenblik, dat alle 11 overledenen „presumée tuberculeuse" behoorden tot de groep dergenen van wie de behandelende artsen wel hadden opgegeven, dat er tuberculeuse contacten waren, en komt dan tot een percentage van 1,8 %.

DE BEREKENING DER 93% „GEREDDEN" VAN CALMETTE

Deze becijferingen stellen hem dan in staat „d'évaluer le bénéfice que l'on peut attendre de la vaccination préventive" en triomfantelijk tot de gevolgtrekking te komen, dat van de 25 % die anders „zeker" overleden zouden zijn er 25—1,8 = 23,2 % gered zijn of $\frac{23,8}{25}$ = 93 % — minstens.

Het is nauwelijks noodig de volstrekte onwaarde dezer cijfers en de onaanvaardbaarheid der gevolgtrekking uiteen te zetten. Slechts enkele gegevens en beschouwingen nog. Allereerst bedenke men, dat over het milieu, waaruit de kinderen afkomstig zijn al even weinig bekend is als over de resultaten van het toezicht op de algemeene hygienische omstandigheden te hunnen huize.

De ervaring leert ondertusschen, dat de officieele tuberculosesterfte en de zuigelingensterfte een vrijwel evenwijdige kromme geven. De overweging dat beide innig gemengd zijn doet dat ook a priori waarschijnlijk achten en aannemelijk maken.

VERGELIJKING MET DE PARIJSCHE KINDERSTERFTE VERDEELD NAAR DE DOODSOORZAKEN

Daarom heb ik eens de lijst bestudeerd der doodsoorzaken van de 96 kinderen, waarvan de behandelende geneeskundigen een andere diagnose dan tuberculose hadden ingevuld en deze lijst vergeleken met de — toch op geheel overeenkomstige wijze tot stand gekomen — officieele statistiek der doodsoorzaken gedurende het eerste levensjaar voor de stad Parijs gedurende de jaren 1914 en 1922. Deze cijfers zijn ontleend aan „Médecine Sociale" (Deel XXXIII van

de Traité de pathologie médicale et de therapeutique appliquée van EMILE SERGENT, RIBADEAU—DUMAS en BABONNEIX). Zie tabel hieronder. De Fransche nomenclatuur werd door mij behouden.

Vergelijkende zuigelingensterftecijfers verdeeld naar de doodsoorzaken

CAUSES DU DÉCÈS	PARIJS per 100 overleden zuigelingen (beneden 1 jaar)		107 met B.-C.-G. geënte kinderen
	1914	1922	
Débilité, faiblesse congénitale et vices de conformation	27,2	31,0	22
Diarrhée et entérite	29,9	22,1	25
Athrepsie	—	—	14
(Broncho)pneumonie, congestion et apoplexie pulmonaire, bronchite .	17,9	21,8	17
Coqueluche	2,1	1,7	—
Tuberculose et bronchite chronique	3,7	3,7	2(?) +
Convulsions	3,5	3,2	5 +
Méningite simple.	2,9	3,7	9(?)
Rougeole	2,5	1	1
(Hérédo)syphilis	1,5	1,5	4
Autres maladies ou maladies inconnus	8,8	10,3	8
Totale . . .	100,0	100,0	107

Sprekend is de vrijwel gelijkmatige verdeeling van de sterfgevallen bij beide groepen over de verschillende door de geneeskundigen ingevulde doodsoorzaken. De boven gesignaleerde „absence de valeur des statistiques officielles pour la détermination des causes de décès" maakt nadere ontleding dezer cijfers wel overbodig.

Ik volsta slechts met de gevolgtrekking, dat CALMETTE's cijfers over de sterfteverhoudingen bij geënte en niet-geënte kinderen ons in geenendeele in staat stellen ons een oordeel over, of zelfs ook maar een indruk te vormen van, de waarde der inenting.

DE STERFTE OVERIGENS GEEN MAATSTAF VOOR DE VOORBEHOEDENDE WAARDE

Daar komt nog de volgende opmerking bij: V. Sterftecijfers vormen geen betrouwbare waardemeter voor de beoordeeling der voorbehoedende onvatbaarmaking van een entstof als B.-C.-G. Het doel toch der inenting van zuigelingen met de betrokken entstof is niet in de eerste plaats te voorkomen, dat de kinderen niet gedurende het eerste jaar sterven (aan tuberculose), maar dat ze een zóó hoog weerstandsvermogen tegen den bacil van KOCH krijgen, dat ze niet geïnfecteerd worden in dien zin, dat geen levende en kwaadaardige tuberkelbacillen vasten voet krijgen. Dat is niet hetzelfde en bemoeilijkt het wetenschappelijk onderzoek naar de waarde van de entstof nog in hooge mate: niet de sterfte moet de toetssteen zijn maar het weerstandsvermogen tegen infectie. Reeds om deze reden hebben de cijfers van CALMETTE weinig waarde: theoretisch toch is het heel goed mogelijk, dat de entstof niet de infectie voorkomt maar voorloopig wel de generalisatie van (en den dood door) het optredende tuberculeuse proces. Iets dergelijks ziet men trouwens bij verschillende dierproeven.

Eenige waarde kan slechts worden gehecht aan de resultaten van een uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek van een zeer groot aantal zuigelingen en kinderen, die korter of langer tijd na de inenting overleden zijn, welke resultaten dan vergeleken moeten worden met de resultaten van een overeenkomstig onderzoek van een groot aantal niet-geënte kinderen, die overigens onder zooveel mogelijk overeenkomstige verhoudingen geleefd hebben. Tot zoolang moet ik mijn gevolgtrekking hierboven onverminderd handhaven.

DOSIS EN TOEDIENINGSWIJZE

De vraag: Welke dosis B.-C.-G.-bacillen is ter voorbe-

hoedende onvatbaarmaking bij mensch en dier noodig en welke toedieningswijze verdient de voorkeur? is ook niet van actualiteit en belang ontbloot. De gegevens en beschouwingen, die CALMETTE dienaangaande meedeelt, maken een eenigszins verwarrenden indruk. En dat ook weer van wege het reeds eerder bij de bespreking der resultaten der „prémunition" gesignaleerde feit (zie blz. 48), dat besmetting en onvatbaarheid relatieve grootheden zijn. Bij proeven op dieren is dus een wedloop mogelijk tusschen dosis vaccin en dosis later ter toetsing der onvatbaarheid toe te dienen smetstof, met dien verstande, dat beide aan een maximum gebonden zijn, mogelijk omdat een overmaat van toegediende bacillen — virulent en avirulent — niet wordt geresorbeerd resp. snel wordt uitgescheiden. Bij proeven op menschen is er aan de vaccindosis een grens door het „primum est nil nocere". De toedieningswijze wordt bij beide beheerscht door het optreden van abscesvorming bij subcutane toediening van grootere dosis vaccin en door de snelheid van resorptie en uitscheiding bij intraveneuse, intracardiale en perorale toediening.... en door het criterium, dat men stelt ter beoordeeling van de mate der optredende onvatbaarheid. Als men, zooals CALMETTE, aan de tuberculinereactie geen waarde hecht resp. deze ongewenscht acht en over de complementbindingsreactie zwijgt, dan ontaardt de vaccinatie tot grove empirie, vooral als men de contrôle van uitvoerig pathologisch-anatomisch onderzoek ontbeert en zich vleit met de hoop langs statistischen weg de waarde van zijn proeven te kunnen bewijzen.

WEDLOOP TUSSCHEN BESMETTING EN ONVATBAARMAKING

Het antwoord op de vraag, welke dosis B.-C.-G.-bacillen noodig is ter voorbehoedende onvatbaarmaking van dieren hangt dus af van de vraag op welke wijze, resp. met welke dosis virulente bacillen en langs welken weg men de optredende mate van betrekkelijke onvatbaarheid toetsen wil. Dat blijkt overtuigend uit de door CALMETTE medegedeelde gegevens. Bij de bespreking der resultaten (zie blz. 49) is er reeds op gewezen, dat per slot van rekening de virulente bacil in zoover den wedloop steeds wint, dat „maximale

besmetting" steeds „op maximale onvatbaarmaking" de overhand heeft. Het antwoord op de vraag, welke dosis B.-C.-G.-bacillen is noodig ter voorbehoedende onvatbaarmaking van zuigelingen is — ondanks CALMETTE — in het huidige stadium van het onderzoek niet te geven. Abscesvorming stelt aan subcutane toediening zeer enge grenzen (enkele milligrammen), over de resultaten bij perorale toediening van 3 × 10 mgr staat ons geen enkel betrouwbaar gegeven ten dienste, over de onschadelijkheid van grootere doses al evenmin. „La réponse à cette question ne pourra être fourni que dans un avenir lointain", had CALMETTE ook hier kunnen of moeten zeggen, of nog beter „nous n'en savons rien".
Ondertusschen geef ik hier een kleine tabel van de door CALMETTE het laatst gebruikte en aanbevolen dosis voor immuniseering langs de verschillende wegen.

Dosis B.-C.-G.

	PROEFOBJECT	Bij toediening (doses in milligrammen)		
		subcutaan	per os	intraveneus intra-cardiaal
Proefdieren	Cavia (volwassen)	2 × 50 mgr. na 2 maanden	ongeschikt	5 à 10 mgr. intracadical
	Pasgeboren cavia.	—	10 × 10 à 15 mgr.	—
	Konijn (volwassen). . . .	ongeschikt	—	25 à 30 mgr.
	Pasgeboren konijnen . . .	—	5 à 10 × 20 mgr.	—
	Pasgeboren kalveren . . .	50 à 100 mgr.	—	—
	Apen (WILBERT)	50 mgr.	5 × 50 mgr. om de 2 dagen	—
Menschen	Pasgeboren zuigelingen. .	—	3 × 10 mgr. om de 2 dagen	—
	„Adolescents et adultes noirs"	3,5 mgr. (verlaten)	3 × 10 mgr. om de 2 dagen	—

WANVERHOUDINGEN OP HET GEBIED DER DOSEERING

Bij bestudeering van deze overzichtstabel treft allereerst de wanverhouding, die er bestaat, tusschen de dosis voor proefdieren en voor den mensch, tusschen die voor kleine en voor groote proef-

dieren en tusschen die voor pasgeboren zuigelingen en voor „adolescents et adultes noirs". Deze wanverhouding is te treffender als men bedenkt, dat bij de volwassen proefpersonen 3,5 mgr. niet zonder abscesvorming verdragen wordt (bij de zuigeling schijnt bij een dosis boven 1 mgr. reeds een absces op te treden); bij beide zou een positieve tuberculinereactie optreden, terwijl de tuberculinereactie na 3 × 10 mgr. per os practisch steeds negatief is. Bij konijnen wordt de tuberculinereactie na intraveneuse en subcutane toediening in de opgegeven hoeveelheid positief, terwijl na perorale toediening de reactie negatief blijft, terwijl toch wel weer — volgens CALMETTE — „des anticorps tuberculeux décelables par la réaction de BORDET—GENGOU" optreden. Geënte kalveren reageeren zéér verschillend op tuberculine. Volwassen cavia's subcutaan geënt reageeren spoedig positief, jonge cavia's per os geënt — alle in de opgegeven dosis — óók, maar later (15 dagen na de subcutane enting bij volwassen cavia's, 30—40 dagen na enting per os bij pasgeboren cavia's).

Voorloopig ontbreekt nog orde en regelmaat in deze verhoudingen. Deze zullen vermoedelijk niet worden gevonden, tenzij men de beschikking krijgt over een middel om zich een objectief oordeel — liefst in den vorm van een kwantitatieve maat voor de onvatbaarheid opgewekt door de verschillende entingen — te verschaffen. Of en in hoeverre vorderingen op het gebied der complementbindingsreactie in deze leemte zullen kunnen voorzien is een vraag, die hier onbeantwoord moet blijven.

Het wankelst is vooralsnog de basis bij de proeven op zuigelingen en volwassenen op grond van de daarvoor medegedeelde overwegingen.

TUBERCULINEREACTIE EN B.-C.-G.-VACCINATIE

Ten vervolge op de beschouwingen op blz. 46 zij hier de vraag gesteld: Welke beteekenis heeft een positieve resp. negatieve tuberculinereactie bij met B.-C.-G.-entstof behandelde kinderen? resp. Welken invloed heeft de B.-C.-G.-vaccinatie op de tuberculinereactie? Deze

vraag laat vooralsnog al evenmin een bevredigend antwoord toe. CALMETTE[27] heeft bij een zeer beperkt aantal met B.-C.-G. geënte kinderen de tuberculinereactie (cutaan of intracutaan) verricht. In zijn publicaties vond ik slechts deze mededeeling, dat van 53 zuigelingen er na 3 maanden 47 (88,7 %) een negatieve reactie bleken te hebben. Van de overige 6 (11,3 %) waren er 3 in contact met „tuberkelbacillendragers", van de 47 negatieve hadden er 5 een tuberculeuse vader of moeder. CALMETTE laat in het midden of de positieve tuberculinereactie van die zes aan de B.-C.-G.-enting of aan virulente tuberculeuse infectie moet worden toegeschreven. Elders deelt hij mede, dat gemiddeld slechts 6 % der geënte kinderen een positieve tuberculinereactie heeft en ook wisselende reacties optreden („tantôt allernativement positives et négatives à quelques semaines d'intervalle chez le même sujet). In zijn jongste samenvattende publicatie gaat CALMETTE[27] nog een stapje verder en ontkent hij niet alleen, dat de tuberculinereactie bij zuigelingen waarde heeft voor de beoordeeling van „les effets de l'ingestion du B.-C.-G. au point de vue de l'obtention de l'immunité", maar acht het verrichten van deze reactie zelfs ongewenscht, omdat hij den indruk heeft, dat die schadelijk is. Hij heeft namelijk den indruk gekregen dat die reactie kon „activer une infection occulte". (Zie in dit verband ook de uitkomsten van mijn orienteerende proeven op blz. 82). Trouwens ook bij de proeven op runderen met B.-C.-G.-vaccinatie vermeldt CALMETTE zeer wisselende uitkomsten van de verrichte tuberculinereactie te hebben waargenomen en den indruk te hebben gekregen dat ook de intracutane tuberculinereactie „n'est pas inoffensive pour les animaux prémunis par le B.-C.-G. et les sensibilise vis-à-vis des infections virulentes artificiellement realisées ou accidentelles".

Ondertusschen zegt CALMETTE[27] uitdrukkelijk „nous pensons que la réaction tuberculinique devient positive tant qu'il existe du parasitisme des bacilles avec les cellules" en elders in hetzelfde samenvattende opstel „Il est d'ailleurs évident

que, vis-à-vis de la prémunition contre la tuberculose, la tuberculine n'a aucune valeur diagnostique, puisque tout sujet qui héberge en quantité suffisante dans ses organes lymphatiques des bacilles virulents ou atténués, vivants ou morts, pourvue que ceux-ci aient déterminé la formation d'une ou plusieurs cellules géantes, fournit une réaction tuberculinique positive tant que ces lésions persistent dans l'organisme".

De conclusie van CALMETTE is nu wel, dat „devant la prémunition par le B.-C.-G., ou devant tout autre méthode prophylactique utilisant des germes vivants, modifiés ou atténués, l'emploi de la tuberculine comme moyen de diagnostic doit être délibérément écarté". Maar daarmede is hij niet ontslagen van de plicht twee voorloopig niet te rijmen feiten te verklaren: n.l. dat *a.* 90 % der met B.-C.-G. gevaccineerde kinderen een negatieve tuberculinereactie heeft en dat *b.* alle personen met een voldoende hoeveelheid B.-C.-G.-bacillen in hun „organes lymphatique" (en ten minste één reuzencel) een positieve tuberculinereactie verondersteld worden te hebben.

BIJ NEGATIEVE TUBERCULINE- EN COMPLEMENTBINDINGSREACTIE TOCH VERHOOGD WEERSTANDSVERMOGEN TEGEN TUBERCULOSE?

Scherp gesteld wordt alzoo de vraag: Op welke gronden mag men aannemen, dat er bij, met B.-C.-G. geënte, kinderen met negatieve tuberculinereactie (en negatieve complementbindingsreactie) toch een waardeerbare mate van verhoogd weerstandsvermogen tegen infectie met virulente tuberkelbacillen bestaat? Het is een teleurstelling te ervaren, dat CALMETTE geen (bevredigend) antwoord op deze cardinale vraag geeft.

Het eenige, wat hij in deze richting meedeelt, is: „Quand la réaction tuberculinique est négative on ne trouve des lésions folliculaires ni dans les ganglions ni dans aucun viscère abdominal ou thoracique, bien qu'il y existe souvent des bacilles inclus dans les cellules lymphatiques". (Waar blijft dan de „symbiose").

Ik kan na mijn beschouwingen op blz. 41 volstaan met er op te wijzen, dat dit geen feit is, maar een veronderstelling; een veronderstelling, die tevens door het „souvent" verzwakt en van zijn laatste waarde beroofd wordt. Dat deze opmerking maar een veronderstelling is vloeit hier uit voort, dat zij betrekking heeft op „enfants prémunis" en CALMETTE uit den aard der zaak niet in de gelegenheid was follikels en ganglia, viscera en cellulae lymphaticae dezer kinderen te onderzoeken, voor zoover ze in het leven bleven. Voor zoover ze gestorven zijn, blijkt dat óók niet geschied te zijn. — Deze veronderstelling is dus een m. i. onjuiste toepassing van enkele vondsten bij dierproeven op verhoudingen bij zuigelingen. Ten slotte wil ik nog wijzen op de inconsequentie van CALMETTE, waar hij per slot van rekening bij de vaccinatie van „sujets adolescents ou adultes" in Indochina en Madagascar „où la tuberculose est assez communément répandue" toch weer waarde blijkt te hechten aan een voorafgaand onderzoek naar de tuberculinereactie: „elle ne peut être tentée qu'après deux épreuves négatives à la tuberculine (cuti-réaction) à huit jours d'intervalle". Maar daarover heb ik het reeds gehad bij de bestudeering der desbetreffende resultaten.

STEMMEN OVER IMMUNITEIT EN HYPERSENSIBILITEIT

De beteekenis der tuberculinereactie en het wezen der tuberculinewerking zijn twee vraagstukken op zichzelf, die in al hun samengesteldheid en omvang noodzakelijk buiten het kader van deze verhandeling moeten blijven. Slechts zij nog herinnerd aan de beschouwingen van BOQUET en NÈGRE[26] over de onafhankelijkheid van „immunité et hypersensibilité" (zie blz. 38)[50]. SELTER[37] is tot geheel overeenkomstige gevolgtrekkingen gekomen op grond van jarenlang voortgezette proeven op cavia's: „Wir können demnach die Tuberkulinempfindlichkeit nur als eine Nebenerscheinung ansehen, die mit der Tuberkuloseimmunität nicht verwechselt werden darf", maar hij voegt er aan toe „Sie ist bei Menschen und Tieren außerordentlich wichtig, da ihr Auftreten nun nach einer Infektion anzeigt ob die Infektion wirklich angegangen ist. Da eine tuberkulöse Infektion.... eine Tuberkuloseimmunität mit sich bringt, kann das

Auftreten der Tuberkulinempfindlichkeit beweisend für den Erfolg solcher Immunisierungsmethoden sein, die sich der Infektion bedienen. Aber niemals wird man aus einer Tuberkulinempfindlichkeit, die ohne ein Infektion entstanden ist, ohne weiteres der Schluß ziehen dürfen, dasz damit das empfindliche Individuum auch immun geworden sei." Elders zegt Selter[38] „Das Ziel einer Tuberkuloseschutzimpfung muß demnach die Herbeiführung einer latenten Tuberkelbazillen-infektion sein" en veroordeelt dan de methode van CALMETTE: „Hält man an den Standpunkt fest, daß die Erzeugung von tuberkulösem Gewebe und Tuberkulinempfindlichkeit notwendige Voraussetsung für eine wirksame Tuberkuloseimmunität ist, so kann man die Kinderversuche CALMETTES nicht als erfolgreich ansehen". Ik zal de verleiding weerstaan om in aansluiting hieraan de proeven te bespreken van SELTER en anderen om met virulente tuberkelbacillen dieren en zelfs kinderen te enten. De bovenstaande beschouwingen en citaten zijn voldoende om een indruk te geven van de chaotische verhoudingen op het desbetreffende gebied.

Voorloopig dringt zich de slotsom op, dat, als men met CALMETTE een oogenblik aanneemt, dat een positieve tuberculinereactie het bestaan van verhoogden weerstand tegen herhaalde infectie (en dus immuniteit) aannemelijk maakt, men dan ook consequent moet zijn en in het feit, dat de meeste met B.-C.-G. behandelde kinderen een negatieve tuberkulinereactie vertoonden een aanwijzing moet zien, dat in die gevallen de immuniseerende werking van het B.-C.-G.-vaccin aan gerechten twijfel onderhevig is. De theorie der symbiose is niet voldoende gefundeerd om de bovenstaande nog altijd geldende opvatting over den aard der tuberculinereacties te niet te doen.

DE WAARDE DER COMPLEMENTBINDINGSREACTIE

De vraag: „Is het niet mogelijk zich een oordeel te vormen van de mate der na B.-C.-G.-enting optredende onvatbaarheid door toepassing van de kwantitatieve complementbindingsreactie?" doet ons een andere leemte in CALMETTE'S onderzoek vinden.

Bij zorgvuldige bestudeering der B.-C.-G.-literatuur is mij niet veel van belangstelling van CALMETTE voor deze zijde van zijn onderzoek gebleken. Slechts tweemaal maakt hij in het geheel melding van de complementbindingsreactie:

a. bij de bespreking van zijn proeven op konijnen wordt vermeld hoe hij éénmaal het verloop der kwantitatieve complementbindingsreactie registreerde (zie blz. 21) en toen ook een gebrek aan congruentie tusschen complementbindings- en tuberculinereactie waarnam.

b. in zijn samenvattend overzicht, waarin hij meedeelt, dat de door intraveneuse en subcutane inenting „beschutte" konijnen wel op tuberculine reageeren na 15 dagen, terwijl de door den mond gevaccineerde dat niet doen „quoique leur sérum renferme, comme celui des premiers, des anticorps tuberculeux décelables par la réaction de BORDET-GENGOU". Of deze conclusie op de verhoudingen bij het ééne onder *a.* vermelde konijn berust blijkt niet nader.

Door Nederlanders is aan deze zijde van het B.-C.-G.-vraagstuk reeds meer belangstelling en studie gewijd naar het mij voorkomt. HARTGERINK[39] heeft n.l. in de kliniek van GORTER te Leiden ten behoeve van zijn proeven over de aanwezigheid van complementbindende antistoffen in het bloed van besmette en zieke kinderen en proefdieren ook bij één zuigeling en bij een aantal konijnen B.-C.-G.-vaccin ingespoten. Aan de gezonde zuigeling werd 2 mgr. onder de huid toegediend. Na 3 maanden toen de locale reactie zich reeds lang ontwikkeld had en de reactie van VON PIRQUET al 2 maanden positief was, trad een zwak positieve bindingsreactie op. (Het antigeen, dat ditmaal gebruikt werd, wordt niet vermeld). Deze reactie werd na eenige weken weer negatief en bleef dit verder ook. Door proeven op een aantal konijnen werd vervolgens een antwoord gezocht op de vraag: *a.* welke tijd verloopt tusschen het begin eener tuberculeuse infectie en het optreden van antistoffen? *b.* welken invloed hebben B.-C.-G.-inspuitingen op het optreden van antistoffen bij gezonde dieren? Beide vragen werden bestudeerd aan een 8-tal konijnen en een jonge bok.

De gemiddelde incubatietijd van het eerste optreden der antistoffen

bedroeg voor de tuberculeuse dieren ruim $6^1/_2$ week, voor de B.-C.-G.-dieren bijna 4 weken. De meeste tuberculeuse dieren stierven vrij snel. De B.-C.-G.-dieren konden op een enkele uitzondering na, die door een onbekende oorzaak stierven (bij sectie werd geen spoor van tuberculose gevonden), langer vervolgd worden. Bij alle is de complementbindingsreactie zwakker geworden, bij de meesten na korter of langer tijd negatief. De schrijver meent, dat de mindere of meerdere vorming van antistoffen samenhangt met de aanwezigheid van een kleiner of grooter aantal tuberkelbacillen in het organisme, zonder dat uit hun optreden een conclusie valt te trekken over het meerdere of mindere weerstandsvermogen tegen infectie. Nadere onderzoekingen verdienen hier zeker aanbeveling.

PESSIMISTISCHE BESCHOUWINGEN VAN FRANSCHE ZIJDE

Ondertusschen blijft het zeer de vraag of onderzoek in deze richting veel resultaten belooft; ook aan de rijpheid van de verschillende complementbindingsreacties ten opzichte der tuberculose is gereede twijfel gerechtvaardigd. Wanneer het juist blijkt, dat de tuberculinereactie en de complementbinding geheel onafhankelijk van elkander zijn dan verhoogt dit beider betrekkelijke waarde niet. ACHILLE URBAIN[40] geeft na uitvoerige studie de navolgende zeer positieve en weinig hoopgevende gevolgtrekkingen: „Il n'y a donc aucune corrélation entre la présence et l'intensité de la cuti-réaction d'une part et la présence et l'abondance des anticorps d'autre part (blz. 84). Des nourrissons nés de mères tuberculeuses peuvent, tout en ayant une cuti-réaction négative, présenter une réaction de fixation positive durant les premières semaines de leur existence (ces anticorps hérités de la mère disparaissent rapidement)." En verder: „La présence de ces anticorps dans le sang du nouveau-né ne coïncide ni avec une réaction tuberculinique positive, ni avec la présence de lésions tuberculeuses macroscopiques ou histologiques décélables à l'autopsie."

— Certains malades, atteints de lésions osseuses ou cutanées, réagissent fortement à la tuberculine alors qu'il ne présentent pas de sensibilisatrices dans leurs sérum. Si cette réaction tuberculinique

était due à l'union de la tuberculine avec une antituberculine, il serait invraisemblable de constater que chez les malades où cette réaction est accusée, les anticorps ne puissent être mis en évidence." Tenslotte: „S'il est admis que dans un certain nombre de cas, chez les malades gravement atteints, la disparation des anticorps est d'un prognostic grave, il est établi que leur abondance dans un sérum ne correspond pas à un état d'immunité ou de résistance à l'infection."

Voorloopig kan men dus zonder overdrijving zeggen, dat de complementbindingsreactie ons in beide richtingen in den steek laat en zij vooralsnog voor de beoordeeling van de immuniteitsverhoudingen bij mensch en dier geenerlei volstrekte waarde heeft. Toch moet de waarde niet miskend worden van een systematisch onderzoek naar de betrekkelijke waarde dezer reactie en de verhouding tot de uitkomsten van de tuberculinereacties. Want indien de veronderstelling van CALMETTE, dat de tuberculinereacties voor de beoordeeling der immuniteitsverhoudingen na B.-C.-G.-vaccinatie geenerlei waarde hebben, juist blijkt, en ook de complementbinding ons geenerlei maatstaf geeft, dan blijft er, zooals gezegd, gedachtig aan het „experientia fallax" voor de beoordeeling dier waarde niets over dan grove empirie. Met de voorafgaande beschouwingen is wel duidelijk gebleken hoe groote gevaren voor (zelf)misleiding hier dan dreigen.

SNELHEID VAN OPTREDEN EN DUUR DER EV. ONVATBAARHEID

De vraag: Hoe snel treedt verhoogd weerstandsvermogen tegen tuberculeuse infectie na B.-C.-G.-enting op en hoe lang duurt deze? sluit zich nauw bij de vorige vraag aan. Bij de beantwoording ontmoeten we dezelfde moeilijkheden. Allereerst wat betreft de waarde der tuberculinereactie en van het kwantitatief onderzoek naar de aanwezigheid van complementbindende antistoffen. Waar CALMETTE aan beide niet veel waarde blijkt te hechten en blijkbaar „slechts aan de vruchten den boom wil kennen" komt een en ander volkomen op losse schroeven te staan.

CALMETTE schrijft nu wel mislukkingen toe aan een massieve infectie nà de enting, maar vóórdat de immuniteit een voldoend peil bereikt heeft. Maar dat is geen bevredigende oplossing. Dat de immuniteit niet onmiddellijk optreedt spreekt vanzelf, maar over de vraag „hoe lang het dan wel duurt" laat CALMETTE ons in het duister. Bij de dieren zou het „plusieurs semaines" zijn (te oordeelen o. a. naar de te veroordeelen tuberculinereactie), bij zuigelingen „un délai plus ou moins long".

GEËNTE ZUIGELINGEN MOETEN OOK ZORGVULDIG TEGEN INFECTIE BESCHUT WORDEN

Erkend moet worden, dat CALMETTE er in zijn jongste samenvattende publicatie[27] — maar toen ook pas voor het eerst — den nadruk op legt, dat de geënte zuigelingen even zorgvuldig voor besmetting, vooral gedurende de eerste weken en maanden, moeten worden behoed als de niet-geënte. Zelfs gaat hij zoover het Oeuvre Grancher aan te bevelen: „S'il existe des mères ou des familles inéducables, ou vivant dans des conditions d'insalubrité auxquelles il est impossible de remédier, il conviendra de séparer l'enfant et de le confier aux oeuvres de placement familial".

POGING TOT VERKLARING VAN MISLUKKINGEN

En als ten slotte ondanks de voorbehoedende enting tegen de tuberculose en alle denkbare en ondenkbare voorzorgen het kind toch tuberculeus sterft.... dan oppert CALMETTE[27] nog de „supposition" (die we op blz. 44 e. v. in een ander verband reeds vermeld hebben) „qu'il s'agit peut-être, dans de tels cas, de lésions tuberculeuses développées ante natum et provoquées par le passage à travers le placenta de ces éléments virulents filtrables qu'aves J. VALTIS nous avons mis en évidence... „Il paraît très probable que cette contamination in utero, sans lésion placentaire visible, se produit quelquefois dans l'espèce humaine, et aussi dans l'espèce bovine....

„Si exceptionellement que puisse se réaliser cette transmission intra-utérine des germes suberculeux il suffit qu'elle existe dans

quelques cas et qu'elle intervienne avant l'accouchement de mères gravement atteintes de tuberculose, pour que nons devions abandonner l'espoir d'empêcher leur progéniture d'être fatalement condamnée. „Si ces accidents expliquent peut-être quelques-uns des échecs de la vaccination préventive, ils ne prouvent rien contre l'efficacité de celle-ci qui paraît indiscutablement affirmée par les faits que nous avons rapportés." — En toch.... —
Wat verder den duur der onvatbaarheid betreft, daarover zijn op blz. 35 reeds eenige gegevens en beschouwingen van CALMETTE medegedeeld. Ik zou kunnen volstaan met zijn opmerkingen: „Nous n'en savons rien" resp. „La réponse ne pourra être fournie que dans un avenir lointain". Desondanks meent CALMETTE, dat op grond van zijn proeven op kinderen reeds „dès maintenant on est en droit de penser que, chez l'enfant prémuni dès sa naisance, l'immunité, traduite par la résistance aux réinfections, dure plus de trois années, ainsi que paraissent le démontrer nos essais de vaccinations de 1922, précédemment rapportés". Na de voorafgaande kritische beschouwingen over de gegevens en gevolgtrekkingen van CALMETTE zal duidelijk zijn, waarom ik in dit verband ontkennen moet „het recht om te denken", dat reeds thans wel een antwoord op de vraag kan worden gegeven hoe lang de eventueele immuniteit duurt.

HEEFT DE B.-C.-G.-ENTING OOK GENEZENDE WAARDE?

Tenslotte mag de vraag: Heeft de B.-C.-G.-enting behalve voorbehoedende ook genezende waarde? hier naar het mij voorkomt niet ongesteld en onbeantwoord blijven. En dat ondanks het feit, dat CALMETTE uitdrukkelijk als voorwaarde der toediening de eisch stelt, dat de te enten menschen en dieren ongerept en niet besmet — en dus pas geboren — zijn. Bij tuberculeuse dieren zou n.l. na toediening van de gewone dosis entstof het „Phenomeen van KOCH" optreden d. w. z. zouden de bacillen uitgestooten worden. Goed beschouwd is dit slechts het halve phenomeen van KOCH. Zooals in de inleiding kort naar voren gebracht wordt heeft KOCH uitdrukkelijk op de therapeutische waarde gewezen van een zóó

geringe dosis (virulente) tuberkelbacillen, dat de gewone „uitstooting" niet optreedt.
Ook in deze richting verdient de B.-C.-G.-entstof nader bestudeerd te worden. En dat nog om een andere reden, die ik slechts noemen wil, maar waarop ik niet ingaan kan: hoe langer hoe meer ontzinkt den klinicus als waardevol hulpmiddel bij de beoordeeling van het al of niet aanwezig zijn van infectie èn de tuberculinereactie èn het onderzoek naar de aanwezigheid van zuur- en alcohol-vaste bacillen. Mogelijk kan de complementbindingsreactie hier eenigen steun geven, maar zeker niet genoeg om bij pas geboren kinderen te kunnen beoordeelen of werkelijk van geen infectie in den meest strikten zin des woords sprake is. Dit is van te grooten belang, omdat ook CALMETTE uitzonderingen toestaat op den eisch, dat alleen zuigelingen mogen worden geënt, o. a. wil hij de ongerepte koloniale recruten deze kunstbewerking laten ondergaan. Eén stap verder en men komt tot de gevolgtrekking, dat B.-C.-G.-enting van alle personen met negatieve tuberculinereactie toelaatbaar, zoo niet gewettigd, is. Maar deze gevolgtrekking wordt door CALMETTE blijkbaar alleen voor de gekleurde rassen aanvaard (zie blz. 34).

VACCINATIE VAN VOLWASSENEN MET B.-C.-G.

Nadere proeven in deze richting zullen onmiskenbaar noodzakelijk zijn en tevens mogelijk een antwoord kunnen geven op de zich hier bij aansluitende vraag: Is het werkelijk niet mogelijk, vroeger met virulente tuberkelbacillen besmette kinderen en volwassenen met B.-C.-G.-bacillen te vaccineeren?
CALMETTE brengt die onmogelijkheid telkens weer naar voren op grond van het „Phenomeen van KOCH", maar dit samengestelde verschijnsel wettigt, zooals gezegd, de genoemde gevolgtrekking geenszins. Dat is eenerzijds een kwestie van dosis en anderzijds van de bestaande besmettings- en onvatbaarheidsverhoudingen bij de desbetreffende individuen. Daarmede wil ik niet zeggen, dat de vrees van CALMETTE[27] niet gerechtvaardigd is dat „Toute vaccination tentée sur des sujets (adolescents ou adultes en milieu aussi

profondément et anciennement infecté que le sont nos villes et même nos campagnes européennes et américaines) avec des bacilles vivants risque de provoquer des phénomènes d'intolérance (phénomène de KOCH) vis-à-vis de ce nouvel apport de germes, ceux-ci fussent-ils près que dépourvues de virulence, et ces phénomènes seraient susceptibles de se traduire par une caséification et par une fonte rapide des lésions tuberculeuses préexistantes, avec tous les aléas d'une décharge brutale de germes virulents dans la circulation lymphatique ou sanguine". De betrekkelijke waarde van deze beschouwingen is echter duidelijk voor wie bedenkt, dat dezelfde bezwaren gelden tegen de tuberculinetherapie met grootere doses (en evenzeer tegen het vaccineeren van zuigelingen als de veronderstelling van CALMETTE en anderen juist blijkt, dat soms intrauterine infectie plaats heeft). CALMETTE zelf blijkt trouwens bij herhaaldelijk negatieve tuberculinereactie de immunisatie bij volwassenen (inboorlingen) wel verantwoord te achten. Het is mij niet duidelijk geworden waarom zij in Europa niet verantwoord zou zijn, vooral niet omdat de pessimistische periode, waarin men overal besmetting en besmette individuen zag en aan een positieve tuberculinereactie een al evenzeer te volstrekte waarde toekende als aan het vinden bij de sectie van (oude) „lésions tuberculeuses" thans wel plaats gemaakt heeft voor een optimistischer tijdperk. Bestudeering van het tweede gedeelte van net Phenomeen van KOCH, n.l. de therapeutische waarde van minimale reinfectie, zal zeker niet mogen worden verzuimd door hen, die meer licht over het vraagstuk der besmettings- en onvatbaarheidsverhoudingen bij tuberculose zullen willen werpen.

PROEFONDERVINDELIJK ONDERZOEK NAAR ENKELE EIGENSCHAPPEN VAN HET B.-C.-G.-VACCIN

Je me suis attaché surtout à faire oeuvre de biologiste et d'expérimentateur" — ziedaar eenige treffende woorden uit de voorrede van CALMETTE's meermalen genoemd standaardwerk. Deze woorden zijn voor mij bij mijn literatuurstudie en orienteerende proeven een aansporing geweest en een waarschuwing tevens. Een aansporing tot nauwkeurigen, objectieven en kritischen proefondervindelijken arbeid ter toetsing van enkele vondsten van CALMETTE en ter beantwoording van zoo vele vragen, die deze vondsten deden rijzen. Een waarschuwing om zoo mogelijk de fout te vermijden mij te laten verleiden tot eenige gevolgtrekking, die in het biologisch en proefondervindelijk onderzoek haar strikt en exact bewijs niet vond.

DOELSTELLING BIJ DEN OPZET DER PROEVEN

Uitgangspunt bij mijn orienteerende proeven was de overweging, dat tot toepassing van het B.-C.-G.-vaccin bij den mensch niet behoorde te worden overgegaan alvorens bij toetsing van de proeven door CALMETTE op dieren verricht èn de onschadelijkheid èn de werkzaamheid overtuigend gebleken was. Voor zoodanige toetsing ware een proef op groote schaal met kalveren en menschapen het ideaal geweest. Daar de middelen en de gelegenheid mij daartoe ontbraken koos ik als klassiek proefdier de cavia.
In verband met de zeer groote reeks vragen, die bij de bestudeering der literatuur rezen en de bijzondere bezwaren, die spoedig aan proeven op cavia's verbonden bleken, besloot ik mij naast de in het vorige hoofdstuk neergelegde kritische literatuurstudie te beperken tot een bescheiden reeks orienteerende proeven gewijd aan enkele fundamenteele eigenschappen van het B.-C.-G.-vaccin, zooals zich die bij de cavia openbaren, en wel in het bijzonder met de vraag hoe de verhouding bij de tuberculinereactie, alzoo de allergische toestand was.

VATBAARHEID DER GEËNTE DIEREN VOOR BIJKOMENDE INFECTIE-ZIEKTEN

Alvorens een overzicht van die proeven en de daarbij gevonden resultaten te geven zij medegedeeld, dat in volle mate de juistheid ervaren werd van deze opmerking van CALMETTE, dat proeven op cavia's moeilijk zijn, speciaal vanwege de vatbaarheid dezer dieren voor diverse bijkomstige infecties. CALMETTE noemde als zoodanig pseudotuberculose en pasteurellose. Meer dan de helft van mijn proefdieren zijn daarentegen aan diplococceninfectie (zich uitende als sepsis), acute en meer sleepende pneumonien en last not least aan leverbotziekte te gronde gegaan. Merkwaardig was de verscheidenheid van verwikkelingen, waartoe deze laatste, overigens zeer zeldzaam bij cavia's optredende infectie — die in dit geval werd toegeschreven aan het feit, dat de cavia's een tijdlang waren gevoed met gras afkomstig uit een weide, waarop leverbotzieke schapen hadden geweid — aanleiding gaf bij een betrekkelijk beperkt aantal proefdieren. Vele vertoonden een chronische distomatosis hepatis. De meeste levende leverbotten werden in de galblaas gevonden (1—5). Zij schemerden vaak reeds door den wand van de vergroote galblaas door. In de meeste gevallen waren dan ook de galgangen zóó wijd, dat de distoma er hun weg in konden vinden. Menig distomum werd bij nader onderzoek uit dergelijke verwijde galgangen opgediept. Toch bedroeg het aantal volwassen exemplaren zelden meer dan 5 per cavia. Onderzocht men den darminhoud of schraapte men een leverdoorsnede van een dergelijke distomateuse cavia met het scalpel dan ontbraken slechts zelden bij microscopisch onderzoek van het schraapsel de typische eieren (vaak vele per gezichtsveld). Ook werden bij diverse cavia's oude distomateuse necrotische en groen gekleurde haarden in de lever. gevonden. Soms viel reeds direct de bleeke — gekookt uitziende — kleur der hepatitis parasitaria op. Als curiosa en tevens ter illustratie van den ernst, die in dit geval de distomatosis had — èn voor de dieren èn voor de proeven — enkele bijzondere sectieverslagen:

ERNSTIGE GEVALLEN VAN LEVERBOTZIEKTE

Cavia 28: Vergroeiing lever-pancreas-maagwand met absces-

vorming; meerdere adhaesies omsluiten een tusschen lever en maag gelegen necrotische massa, die met gal geimbibeerd is. De hepatitis parasitaria maakt, hoewel er geen levende leverbotten gevonden worden, de distomatosis als oorzaak van de doorbraak waarschijnlijk; milt normaal, geen pneumonie. Gedurende de 3 maanden, dat het dier geobserveerd was, was het gewicht vrijwel op peil gebleven. Daarna plotselinge inzinking van 475 tot 325 gram in één week. Enkele dagen later gestorven.

Cavia 45. Sterke ascites, fibrinehoudende vloeistof. Compressie van alle ingewanden tot een klein convoluut. Darm vergroeid met lever, in de galblaas 3 volwassen distoma. Het sleepende karakter wees op verband met de bestaande hepatitis parasitaria.

Cavia 58. Vrij vocht en maaginhoud in de buikholte, maag sterk gecontraheerd, gat 4 millimeter diameter, rand weinig geinfiltreerd. In de sterk verwijde ductus choledochus 2 leverbotten, in het duodeeveneens twee. Hepatitis parasitaria. In dit geval werd perforatie van een leverbot door de maagwand vermoed in verband met het perforeerend vermogen van deze parasieten in het volgende geval.

Cavia 64. De borstholte is met coagula gevuld, de longen zijn gecomprimeerd. Na verwijdering der coagula vindt men een levende leverbot tegen de wand van de borstholte. Weinig twijfel was er dus mogelijk of vanuit de distomateuse lever had zich een der ongenoode gasten een weg gebaand naar de borstholte. Aanvreting van bloedvaten had daarbij overvloedige bloeding verwekt met snel doodelijk verloop.

PROEFOPSTELLING EN CONTROLE DER DIEREN

Alle proefdieren werden éénmaal per week gewogen. Voor het begin der proef werd bij alle een intracutane tuberculinereactie (TR) verricht met 0,1 cc van een mengsel van één deel Alt-tuberkulin met 4 deelen physiologisch zoutsolutie. Deze en navolgende tuberculinereacties werden den 2en en de 4en dag afgelezen en de resultaten genoteerd op de kaart van elk dier. Op deze kaarten was het signalement der beesten (van boven gezien) gekleurd in beeld gebracht ten einde verwisseling te voorkomen. De dieren waren in 6 groepen van

20 in aangrenzende hokken van 1 M. × 1 M. in verwarmde ruimte ondergebracht, kregen alle hetzelfde voedsel (eerst gras, later hooi en mangelwortelen); de onderlaag werd geregeld gereinigd en het hooi geregeld verwisseld. Zichtbaar zieke dieren werden direct geïsoleerd. Voor de vaccinatie werd de in het Rijks Serologisch Instituut aanwezige B.-C.-G.-stam gebruikt, die elke 20—25 dagen werd overgezet en behoorlijk groeide. De homogeniteit van de suspensie van het gebruikte vaccin werd bevorderd door de afgewogen hoeveelheid bacillen krachtig in een agaatmortier met een druppel physiologische zoutoplossing te wrijven en eerst later de afgemeten hoeveelheid verdunningsvloeistof toe te voegen.

DOSEERING VAN HET B.-C.-G.-VACCIN

Alle B.-C.-G.-entproeven zijn genomen met dezelfde dosis vaccin: 0,2 cc van een suspensie, die 25 mgr. B.-C.-G.-bacillen per cc bevatte. De ingespoten hoeveelheid B.-C.-G.-bacillen bedroeg dus steeds 5 mgr. Als entplaats werd de huid van de buik gekozen; de entwijze was steeds subcutaan (slechts een paar maal werd bij vergissing te diep gespoten en kwam het vaccin subfasciaal terecht, zonder dat dit aan het resultaat iets bleek te veranderen).

Voor de kleine reeks besmettingsproeven werd een virulente humane stam gebruikt. Als besmettingsweg werd in hoofdzaak de indruppeling van een homogene suspensie in de bindvlieszak van het oog, zooals door CALMETTE en GRYSEZ beschreven en door eerstgenoemde aanbevolen, gekozen. Ter toetsing der virulentie werden een paar contrôledieren subcutaan en intraperitoneaal ingespoten met 1 mgr. dezer bacillen. De suspensie voor indruppeling in de bindvlieszak bevatte per cc 10 mgr. virulente bacillen. Tenslotte werden de reïnfectieproeven, teneinde het Phenomeen van KOCH te verwekken, verricht door inspuiting subcutaan van een suspensie van B.-C.-G.-bacillen resp. virulente tuberkelbacillen van 10 mgr. per cc, waarvan 0,1 cc werd ingespoten, dus 1 mgr.

PROEFREEKS I. VERLOOP VAN PLAATSELIJKE REACTIE EN TUBERCULINEREACTIE

Proefreeks I. Bij 59 cavia's met volstrekt negatieve intracutane

tuberculinereactie werd 22 October 1925 op de boven vermelde wijze 5 mgr. B.-C.-G. ingespoten. Het onmiddellijke doel was het verloop der plaatselijke reactie en de eventueel optredende tuberculinereactie nader te bestudeeren. Het middellijk doel was deze dieren eventueel later aan besmettingsproeven te onderwerpen. De lage dosis werd gekozen in verband met de overweging, dat bij stijgende doseering de kans op abscesvorming en uitstooting van een niet nader te controleeren gedeelte toenam [1]). Van die 59 konden 40 voldoenden tijd geobserveerd worden. Over de algemeene gezondheidstoestand is het moeilijk een betrouwbare indruk te krijgen en te geven. Intercurrente ziekten, infecties ontstaan na verwondingen opgeloopen door vechtpartijen, vertroebelden het beeld. Ik zie er dan ook van af de gewichtskromme van alle dieren hier weer te geven en volsta met de vermelding, dat terwijl de in het leven blijvende jongen van enkele proefdieren zich zéér voorspoedig en regelmatig — in hetzelfde hok — ontwikkelden [2]), de meeste geënte dieren weinig groeiden, onverschillig of ze bij het begin der proef een aanvangsgewicht van 400, van 600 of van 800 gram hadden (alleen de zwangere cavia's maakten daarop uit den aard der zaak een uitzondering). Over het algemeen waren de beesten wel levendig. Temperatuurmetingen werden niet verricht.

Een overzicht van het verloop der plaatselijke reactie en der tuberculinereactie op de 40 cavia's in kwestie biedt Plaat I en II (zie blz. 79 en 81). Ter toelichting diene, dat boven elke reeks der door een verticale lijn verbonden teekens het nummer der betrokken cavia staat. De bedoelde teekens geven schematisch den toestand der locale reactie weer op de links aangegeven data. Een nadere verklaring dezer schematische teekens vindt men op blz. 80 fig. 1. Deze reeks teekens wordt 2 maal onderbroken door een dubbel stel grootere

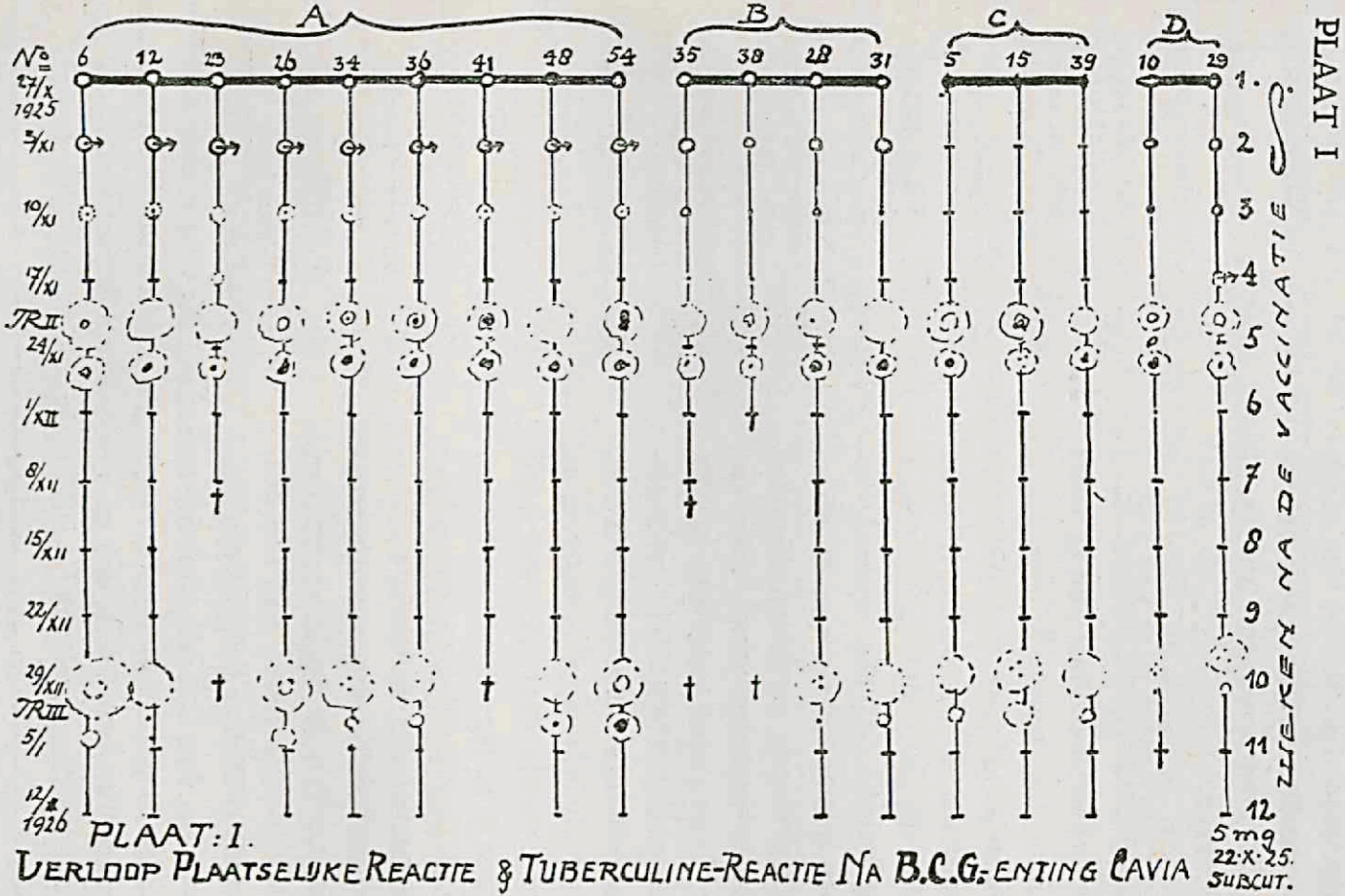
---

[1]) Over de overwegingen, die deze geringe dosis ook voor latere besmettingsproeven niet ongeschikt deden achten, zie men bij proefreeks III.

[2]) Zoo vertoonden twee jonge cavia's van 10 dagen een

gewicht van	en wogen bij navolgende wekelijksche weging:
A. 100 gram	150, 190, 200, 250, 275, 325, 360, 400, 450 gr.
B. 110 gram	160, 200, 225, 275, 310, 350, 400, 440, 475 gr.

PLAAT I

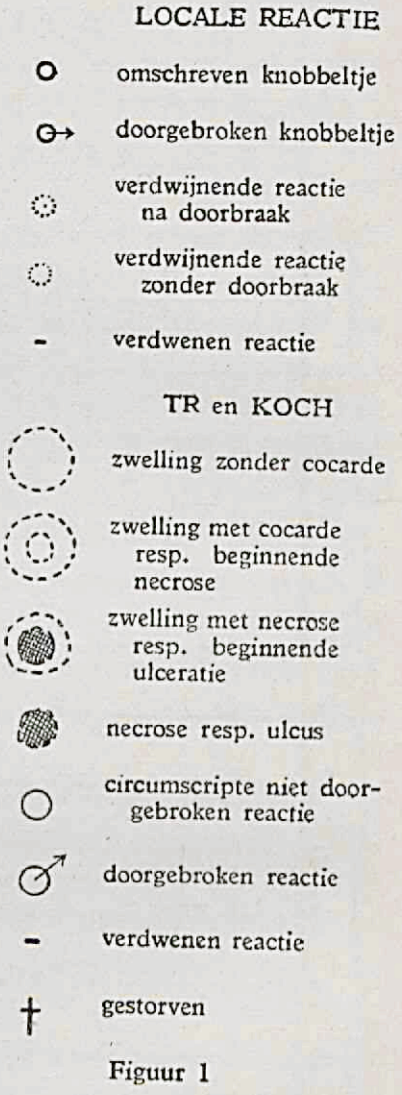


PLAAT: 1.

VERLOOP PLAATSELIJKE REACTIE & TUBERCULINE-REACTIE NA B.C.G.-ENTING CAVIA

TIJDEN NA DE VACCINATIE

teekens: de schematische afbeeldingen van de resultaten der 22 Nov. en 29 Dec. 1925 verrichte intracutane tuberculinereacties (afgelezen den 2en en 4en dag).
Een nadere verklaring dier teekens vindt men eveneens op fig. 1 hiernaast.

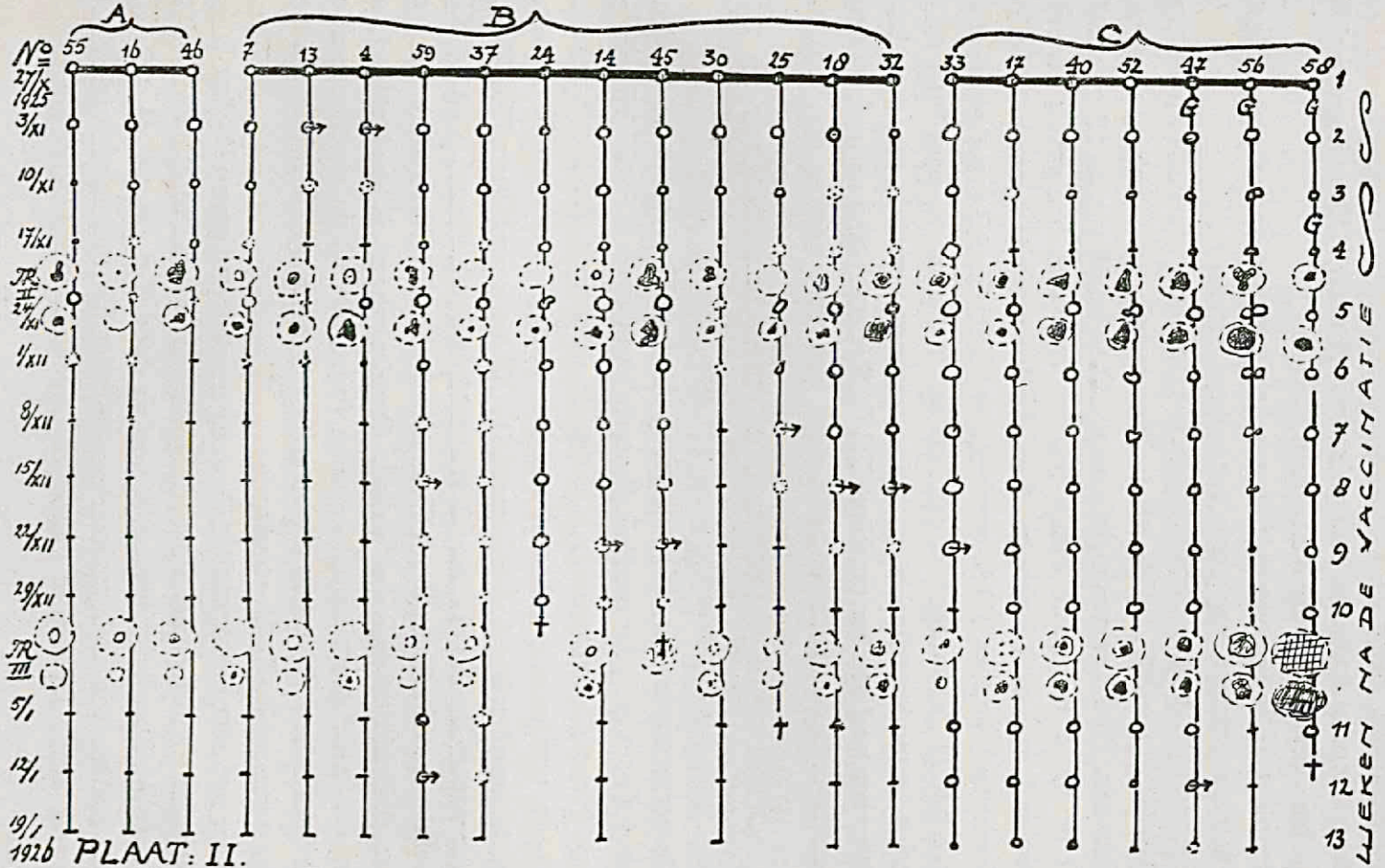


Figuur 1

TOELICHTING TOT PLAAT I EN II

Bestudeert men Plaat I en II nader dan vallen daarop de navolgende bijzonderheden te onderkennen.
Op Plaat I zijn onder A naast elkander geplaatst 9 cavia's (No. 6 tot en met 54), die eenzelfde karakteristiek verloop van de plaatselijke reactie vertoonen: één week na de inenting vindt men een regelmatig rond knobbeltje (27/X), een week later (3/XI) is dat knobbeltje doorgebroken, nog een week later (10/XI) bijna verdwenen en een maand na de vaccinatie (17/XI) is ter plaatse niets meer te vinden [1]). Weinige dagen later vertoonen alle niettemin een duidelijke positieve tuberculinereactie: zes van de negen vertoonden reeds den tweeden dag een duidelijke cocarde, alle negen vertoonden den 4en dag een duidelijke necrose, die in ulceratie overging. Groep B plaat I bestaat uit 4 cavia's wier plaatselijke reacties dit gemeen hebben, dat ze ook na vier weken volstrekt verdwenen zijn, maar zonder doorbraak. — TR II is ook nu duidelijk positief.

[1]) Behalve bij no. 23 die een week later is dan de andere.



PLAAT: II.

VERLOOP PLAATSELIJKE REACTIE & TUBERCULINE-REACTIE NA B.C.G.-ENTING CAVIA 5mg 22.X.25 SUBCUTAAN

Groep C plaat I bestaat uit drie cavia's z o n d e r plaatselijke reactie — met positieve TR II.
Groep D plaat I gedraagt zich als groep B plaat I. Over het verschil zie bij de beschrijving van groep plaat II.
Op plaat II is een verdeeling van drie groepen aangebracht. Hier zijn deze groepen van meer heterogene samenstelling.
Groep A plaat II onderscheidt zich daarin van bijna alle cavia's op plaat I afgebeeld, dat de plaatselijke reactie na 4 weken, dus ten tijde van TR II, nog aanwezig was. Dit is bij 18 van de 22 op plaat II in beeld gebrachte locale reacties trouwens het geval, terwijl slechts 2 van de 18 op plaat I afgebeelde nog een spoor van locale reactie hadden toen TR II verricht werd. Dit verschil tusschen plaat I en plaat II gaat vergezeld van een ander daarmede, naar men met reden veronderstellen mag, nauw verwant verschil: een over het algemeen veel sterker positieve TR II. Slechts zelden ontbrak op den 2en dag een duidelijke cocarde, vaak was reeds necrose opgetreden.

REACTIVEERENDE WERKING DER TUBERCULINEREACTIE OP DE LOCALE REACTIE

De eerste cavia (No. 55) van groep A plaat II vertoont bovendien iets (bijzonders), dat men bij alle cavia's van groep B en ook bij enkele van groep C terugvindt: n.l. dat de intensiteit der locale reactie na de intracutane tuberculinereactie sterker geworden is. In een aantal gevallen was de locale reactie 17/XI reeds verdwenen (No. 13, 4, van groep B, No. 17 en 52 van groep C, alle Plaat II) en 24/XI weer meer of minder duidelijk opnieuw aanwezig, in andere zijn de verschillen iets minder groot. Onmiskenbaar is ondertusschen in een zeer groot aantal gevallen (bijna 50 %) de reactiveerende invloed, dien de tuberculinereactie uitoefent op de locale reactie ontstaan na B.-C.-G.-vaccinatie.
Voor het overige verschillen de deelgenooten van groep B plaat II in de wijze waarop en het tijdsverloop waarna de locale reactie van TR II verdwijnt; sommige breken secundair door (No. 59, 14, 45, 25, 18, 32), andere worden langzamerhand minder. De meeste (11 van de 12) waren einde December geheel of ongeveer geheel verdwenen.

HEFTIGE TUBERCULINEREACTIE BIJ ZWANGERE CAVIA'S

Groep C plaat II vertoont twee andere bijzonderheden: behalve de genoemde reactiveerende werking van de TR: *a.* de lange duur der locale reactie (5 van de 7 hadden er einde December, dus 10 weken na de vaccinatie, nog een).
b. de bijzonder heftige wijze, waarop de drie laatste cavia's van deze groep (No. 47, 56 en 58) op tuberculine reageerden: dit waren zwangere cavia's. Dit verschijnsel keerde telkens terug, en werd ook zooals men zien zal bij het Phenomeen van KOCH waargenomen.

VERDERE VERLOOP DER TUBERCULINEREACTIE

Thans TR III einde December verricht.
Van alle 14 nog levende cavia's van Plaat I was einde December de locale reactie reeds lang — minstens 4 weken — verdwenen: toch vertoonde slechts één (No. 10) een practisch negatieve TR [1]), bovendien nog een paar (No. 12 en 28 bijv.) een twijfelachtige reactie (wel oedeem maar geen cocarde, geen necrose, geen ulceratie). Mooi positief was de TR slechts enkele malen (No. 54, bijv.). Een ander beeld geven de verhoudingen op Plaat II. Daarop komt maar een enkele twijfelachtige TR III voor. De cavia's, die hun locale reactie nog niet of pas zeer kort hadden verloren, vertoonden zelfs een flink positieve TR, het sterkste ditmaal weer de drie zwangere wijfjes. Ook na TR III was de reactiveerende invloed van de tuberculineinspuiting op de bijna (en soms geheel) verdwenen plaatselijke reactie onmiskenbaar (mooie voorbeelden zijn No. 59, 37, 33). Als bijzonderheid zij het feit aangewezen, dat bij No. 59 nog 14 dagen later een tweede doorbraak der plaatselijke reactie naar buiten optrad.
Een andere kleine bijzonderheid vertoonen No. 13 en 4 (groep B Plaat II), waarbij — evenals bij groep A Plaat I — de locale reactie reeds vóór TR II (na doorbraak) geheel verdwenen was, maar waarbij toch reactiveering optrad. Ook het na doorbraak zoo lang positief

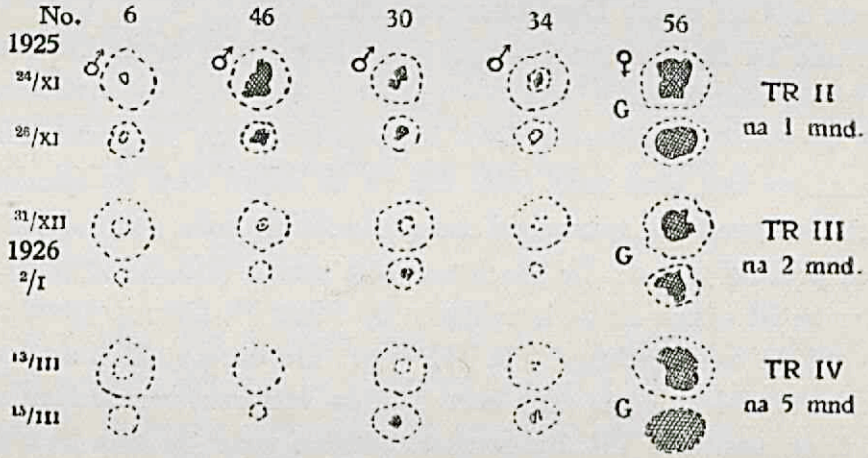
---

[1]) Dit dier is echter een week later gestorven, zoodat deze negatieve TR zijn verklaring in inanitie kan vinden.

blijven der TR wijst bovendien op het achterblijven na uitstooting van een zeker deel van het vaccin.

TUBERCULINEREACTIE NA 5 MAANDEN

Bij een aantal dezer cavia's, die niet voor besmettingsproeven of voor het verschijnsel van KOCH werden gebruikt en afgezonderd waren gehouden, werd begin Maart 1926 nog voor de vierde maal intracutaan tuberculine ingespoten op de gewone wijze. Dat was dus 5 maanden na de vaccinatie met B.-C.-G.-vaccin en 3 tot 4 maanden nadat de locale reactie der B.-C.-G.-vaccinatie spontaan of na doorbraak verdwenen was. Op figuur 2 vindt men een vergelijkend

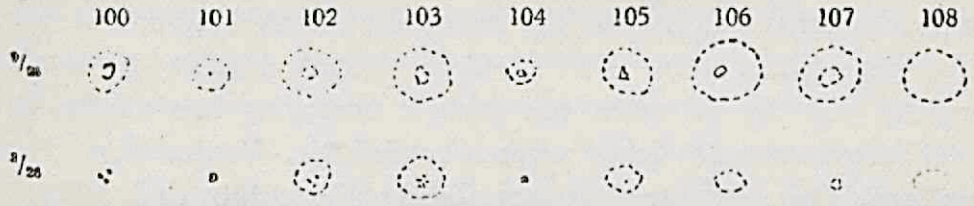


Figuur 2

overzicht afgebeeld der IIe, IIIe en IVe TR, beide 2en en 4en dag afgelezen. (Hoe het met de locale reactie dezer dieren gegaan was kan men onder het desbetreffende nummer op Plaat I en II zien). Terwijl een even groot aantal ongerepte controledieren, die met dit 5-tal reeds eenige weken hetzelfde hok gedeeld hadden, alle een negatieve tuberculinereactie hadden, was die bij ons 5-tal duidelijk positief — bij de eenige zwangere, die er bij was weer bijzonder sterk (No. 56). Vergelijkt men TR II, III en IV — tuberculinereacties dus resp. 1, 2 en 5 maanden na de inenting met 5 mgr. B.-C.-G.-vaccin verricht — dan blijkt, dat de TR in den loop dier maanden weliswaar minder geworden is, maar niet veel.

TUBERCULINEREACTIE NA 9—15 MAANDEN

Door bijzondere omstandigheden was ik ook nog in staat de tuberculinereactie te verrichten bij een 9-tal cavia's, die reeds 17 Dec. 1924 in het Rijks Serologisch Instituut 40 mgr. B.-C.-G. subcutaan gekregen hadden (meestal begin Januari doorgebroken).
Figuur 3 geeft een beeld van de Sept. 1925 en Maart 1926 verrichte intracutane tuberculinereacties, dus resp. 9 en 15 mnd. na dato en gemiddeld 8 resp. 14 maanden na verdwijning der locale reactie.



Figuur 3

Uit de figuur blijkt dat de TR na 9 maanden steeds duidelijk positief was (alleen den 2en dag afgelezen), bij 7 van de 9 was de cocardevorming duidelijk. De TR na 15 maanden was nog niet volmaakt negatief bij de helft en nog zwak positief bij de rest.

DUUR VAN TUBERCULINEREACTIE EN LOCALE REACTIE

Al deze gegevens maken het zonder meer wel duidelijk, dat er nog vele maanden, nadat de locale reactie — hetzij na doorbraak hetzij spontaan — verdwenen is, nog B.-C.-G.-bacillen in het organisme van het dier aanwezig zijn — althans verschijnselen van hypersensibiliteit waar te nemen vallen. Dit is voor mij aanleiding om niet zonder meer CALMETTE gelijk te geven, waar deze thans ten slotte de tuberculinereactie zonder vorm van proces over boord wil werpen en evenmin, waar hij het bestaan van verhoogd weerstandsvermogen na B.-C.-G.-vaccinatie ook bij steeds negatieve tuberculinereactie aannemelijk acht. Nadere systematische studie op groote schaal bij verschillende proefdieren, verschillende doseering en toedieningswijze en verschillende toetsing van immuniteits- en sensibiliteitsverhoudingen kunnen mogelijk tot verdieping van ons inzicht in deze ingewikkelde verhoudingen leiden en moeten

zeker onmisbaar geacht worden voor men het recht heeft een definitief oordeel terzake te vellen.

REGIONAIRE KLIERZWELLING NA B.-C.-G.-VACCINATIE

Ook aan het al of niet optreden van klierzwellingen, speciaal van de regionaire liesklieren, werd de noodige aandacht besteed. Bij de gebruikte dosis van 5 mgr. zou volgens CALMETTE geen klierzwelling (van eenige beteekenis) mogen optreden. Kleine verschillen zijn echter moeilijk in maat en getal vast te leggen. Bovendien gaf ik mij rekenschap van het feit, dat regionaire klierzwelling optredende (bij proefdieren geënt met B.-C.-G.-vaccin) nadat de locale reactie was doorgebroken een gereede verklaring kon vinden in een veronderstelde lichte secundaire infectie. Verder kon men anderzijds het niet optreden van regionaire klierzwelling na doorbraak als bovenbedoeld ook weer toeschrijven aan de uitstooting uit het organisme van een belangrijk deel der ingespoten B.-C.-G.-bacillen. Voor de beoordeeling hadden dus practisch alleen waarde dieren, waarbij regionaire klierzwelling optrad, vóórdat de locale reactie doorbrak maar ook in die gevallen kon men nog (als oorzaak van de doorbraak) een lichte secundaire infectie veronderstellen. Ik zocht dus naar dieren, waarbij de locale reactie in het geheel niet of althans eerst vele weken na het optreden der regionaire klierzwellingen doorbrak. Dit aantal dieren was onder het materiaal, dat ter mijner beschikking stond, slechts zeer sporadisch aanwezig. Bij de meeste hunner trad inderdaad lichte — meestal voorbijgaande — zwelling der klieren op. Nooit trad echter pakketvorming op, verkazingen werden nooit waargenomen, wel werden bij verschillende dieren, die het slachtoffer van intercurrente aandoeningen werden bij onderzoek tuberkelbacillen in de regionaire klieren gevonden, maar zonder tuberkuleuse veranderingen. (zie alleen blz. 93),

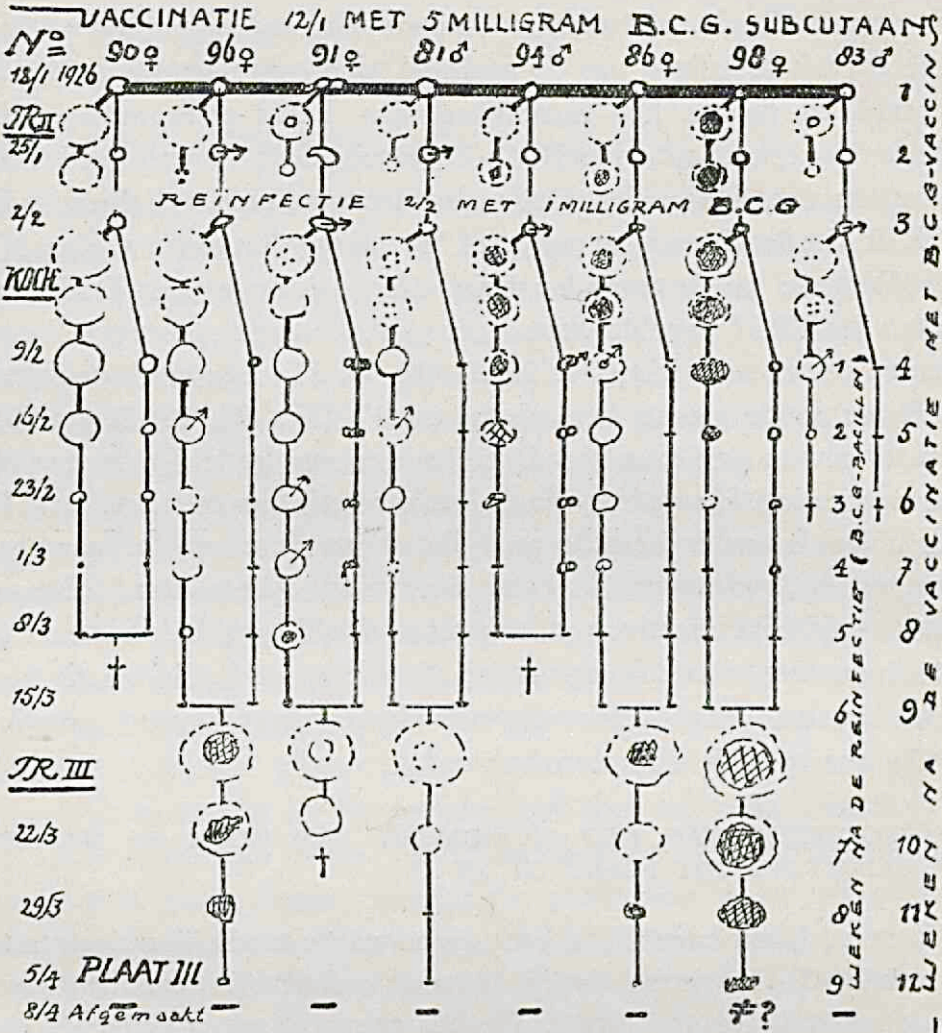
PROEFREEKS II. VERLOOP VAN TUBERCULINEREACTIE EN HET PHENOMEEN VAN KOCH

Proefreeks II. Bij 16 cavia's met volstrekt negatieve intracutane tuberculinereactie werd 8 Januari 1926 op de bovenvermelde wijze

5 mgr. B.-C.-G. subcutaan ingespoten. Het onmiddellijk doel was een indruk te krijgen van de snelheid, waarmede een positieve TR optrad en daarna het verschijnsel van KOCH te reproduceeren, deels door revaccinatie met B.-C.-G.-vaccin, deels door reïnfectie met virulente tuberkelbacillen. Door samenloop van omstandigheden kon TR II niet den 14en maar pas den 17en dag worden verricht. Plaat III en IV geven van de gevonden verhoudingen een overzicht. De intensiteit der TR II wisselde ditmaal zeer; bij alle was ze positief, bij een aantal echter zeer licht (No. 96, 81, 97, 93, 87). Een sterk-positieve TR vertoonde slechts een viertal cavia's (No. 98, 95, 85 en 88), waarvan weer drie zwanger. Deze hadden een duidelijke necrose en ulcusvorming. Het gedrag van de locale reactie kan men op Plaat III en IV ook verder bestudeeren. Tot bijzondere op- of aanmerkingen geeft deze studie geen aanleiding. Alleen werd ditmaal geen duidelijke reactiveerende invloed der TR op de locale reactie waargenomen, mogelijk omdat bij alle dieren de locale reactie nog niet aan het verminderen of verdwijnen maar maximaal ontwikkeld was toen de TR verricht werd.

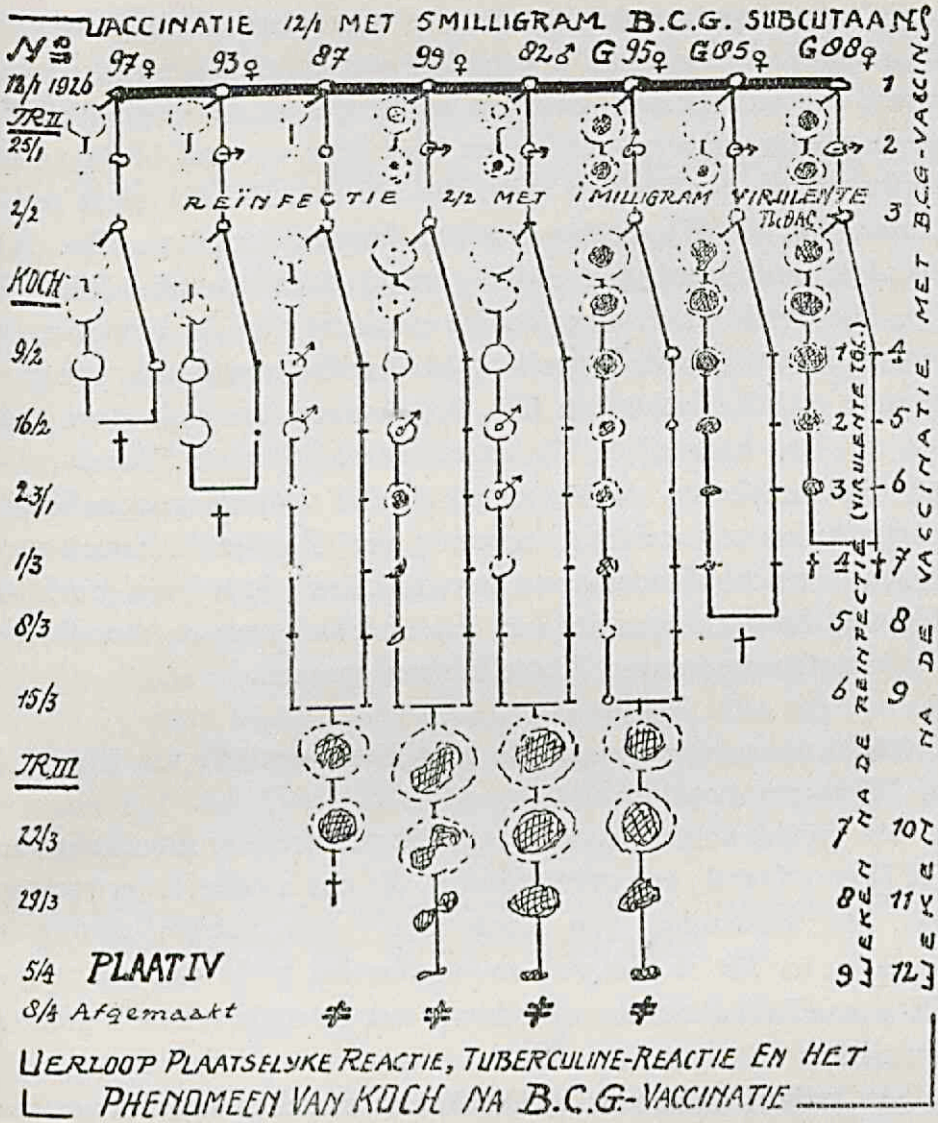
REPRODUCTIE VAN HET PHENOMEEN VAN KOCH EN NADERE TOELICHTING TOT PLAAT III EN IV

Veertien dagen later, bijna een maand na de toediening der eerste dosis B.-C.-G.-vaccin, terwijl de locale reactie bij bijna alle dieren nog aanwezig was (behalve bij No. 82), werd tot reproductie van het Phenomeen van KOCH overgegaan. Daartoe werd aan 8 cavia's subcutaan 1 mgr. B.-C.-G.-bacillen toegediend (0,1 cc van een suspensie van 10 mgr. per cc) en aan de 8 andere eveneens subcutaan 1 mgr. virulente humane tuberkelbacillen. De optredende reactie werd den 2en, 4en en 7en dag nagezien en op de kaart der betrokken dieren in beeld gebracht, vervolgens elke week bij het wegen bestudeerd. De resultaten zijn eveneens op Plaat III en IV schematisch weergegeven. De beide teekens tusschen 2/2 en 9/2 geven de verhoudingen op den 2en en 4en dag weer, verder daaronder die van den 7en, 14en, 21en enz. dag. Daarnaast is de reeks der afbeeldingen van het verloop der oorspronkelijke plaatselijke reactie voortgezet. Vergelijkt men



VERLOOP PLAATSELIJKE REACTIE, TUBERCULINE-REACTIE EN HET PHENOMEEN VAN KOCH NA B.C.G-VACCINATIE.

de optredende verschijnselen bij de 16 proefdieren dan valt allereerst te vermelden, dat alle positief gereageerd hebben in dien zin, dat een reactie optrad, die den indruk maakte van een sterke TR. Bij een gemiddelden omvang van het oedeem van TR II van de grootte van een dubbeltje of kwartje trad thans een zwelling op ter grootte van een $2^1/_2$-cent-stuk of gulden. Sommige dieren vertoonden bovendien reeds op den 2en dag een duidelijke cocarde (bijv. 94, 86, 98, 95, 85 en 88 — waarvan de laatste drie zwanger waren),



VERLOOP PLAATSELYKE REACTIE, TUBERCULINE-REACTIE EN HET PHENOMEEN VAN KOCH NA B.C.G.-VACCINATIE

bij andere was die cocarde minder duidelijk (No. 81, 91, 99 bijv.) of ontbrak die geheel (No. 90, 96, 87, 82). Den vierden dag was de zwelling bijna altijd kleiner geworden, maar de eventueele cocarde grooter: duidelijke necrose. Den 7en dag was meestal de necrotische massa al afgestooten en een duidelijk ulcus opgetreden.

Het scherprandige, diepe tot op de spieren reikende, ulcus ter grootte van een kwartje (maar ovaler) bij de zwangere cavia No. 85 viel bijzonder op: de geheele huid was er als het ware met een scherpe

stans uitgeslagen; ook dit ulcus is vlot genezen in 4 weken. Voorzoover geen necrose opgetreden was en zich geen ulcus gevormd had gedroeg de optredende reactie zich als de oorspronkelijke locale reactie: zij werd weeker en brak door, meestal 14 dagen na de inspuiting der bacillen (bijv. No. 96, 81, 99, 82), soms reeds eerder (No. 83, 87), slechts eenmaal pas een week later (No. 91). De doorbraak werd niet altijd gevolgd door ulceratie (No. 91, No. 99). Altijd trad voorspoedige genezing van de ulceratie op, zoodat 5 weken na de inspuiting der bacillen van de 11 toen nog levende cavia's, slechts één (No. 91) nog een duidelijk ulcus had, één nog een korst (No. 99) vertoonde en bij twee (No. 96, 95) nog een knobbeltje, dat er uitzag als dat van een gewone locale reactie na eerste vaccinatie, aanwezig was. Zonder doorbraak verdween de reactie afkomstig van de reïnfectie slechts bij één proefdier (No. 90). Hier zou men dus van een mislukking van de reproductie van het phenomeen van KOCH kunnen spreken.

Drieërlei waarneming maakt de vergelijkende studie van Plaat III en IV voorts mogelijk:

a. de vrijwel volkomen overeenkomst tusschen de intensiteit van TR II en „KOCH", een overeenkomst, die ook a priori te verwachten was. Het verschijnsel van KOCH met 1 mgr. bacillen vertoonde 14 dagen na TR II niet veel anders dan het beeld van een sterke TR, een vrijwel getrouwe reproductie met als eenig verschil: grooter intensiteit.

b. de vrijwel volkomen overeenkomst tusschen het Phenomeen van KOCH verwekt door reïnfectie met B.-C.-G.-bacillen (Plaat III) als met virulente bacillen (Plaat IV), en dat nog wel bij gelijke doseering. De intensiteit van „KOCH" was ook naar verhouding bij de virulente reïnfectie niet grooter, de genezingsduur van het ulcus niet langer. Het eenige verschil maakte de bij virulente reinfectie optredende vrij sterke zwelling van de liesklieren (en vaak ook van de andere klieren). Over het verdere verloop zie beneden.

c. het ontbreken ook na reïnfectie van verschijnselen, die op activeering van de oorspronkelijke plaatselijke reactie na de eerste

B.-C.-G.-vaccinatie wezen. Trouwens was 8 weken na de eerste B.-C.-G.-vaccinatie bij alle 11 toen nog levende cavia's, de locale reactie van die vaccinatie afkomstig, geheel verdwenen.

CONTROLE VAN DE VIRULENTIE DER GEBRUIKTE HUMANE STAM

Ter controle der virulentie van de voor reïnfectie gebruikte humane stam werd 9 Jan. 1926 bij 3 cavia's 1 mgr. dezer bacillen ingespoten, waarvan 1 intraperitoneaal, en 2 subcutaan. Bij de eerstgenoemde werden reeds een week later lichte verschijnselen van algemeene klierzwelling gevonden, die echter niet toenamen; 2 Maart ging het dier onder verschijnselen van algemeene tuberculose te gronde (talrijke tuberkels in lever, milt, algemeene kliertbc., secundaire pneumonie). Van de beide subcutaan met 1 mgr. virulente bacillen geïnfecteerde dieren stierf de één 3 Maart, bij de sectie werden een aantal tuberkels in de milt en in de borstbeenklieren gevonden (directe doodsoorzaak pneumonie). De ander bleef leven tot 1 April en stierf toen aan algemeene tuberculose. Ook uit het verdere lot der met deze virulente bacillen ter reproductie van het phenomeen van KOCH gereinfecteerd B.-C.-G.-cavia's blijkt (zie beneden) dat deze virulentie niets te wenschen overliet

KLIERZWELLINGEN NA REPRODUCTIE VAN HET PHENOMEEN VAN KOCH MET B.-C.-G.- EN VIRULENTE BACILLEN

Wat de klierzwellingen bij deze proefreeksen betreft zij het navolgende vermeld. Zooals reeds opgemerkt werd vertoonden de met B.-C.-G. opnieuw ingeënte dieren in dit opzicht een uitgesproken verschil met de met virulente bacillen gereïnfecteerde dieren.
Bij de met B.-C.-G. gereïnfecteerde dieren was de regionaire klierzwelling als gevolg der 1e infectie nog nauwelijks of niet aanwezig, toen tot reproductie van het Phenomeen van KOCH werd overgegaan. Daarna trad na 8 tot 14 dagen, voorzoover ze nog geen duidelijke regionaire klierzwelling hadden, een zoodanige klierzwelling op, vrijwel onafhankelijk van de vraag of de door de reïnfectie met 1 mgr. B.-C.-G.-bacillen verwekte locale reactie al neiging tot doorbraak vertoonde of niet. Bij een paar dieren was de zwelling

vrij aanzienlijk (pakketten met afzonderlijke kliertjes ter grootte van een erwt), bij enkele was een algemeene klierzwelling onmiskenbaar. Met name waren in dat geval de okselklieren gezwollen. Bij alle was de regionaire (en algemeene) klierzwelling van voorbijgaanden aard. Tegen den tijd, dat de door reproductie van het Phenomeen van KOCH opgetreden reactie geheel verdwenen was, was ook van de klierzwellingen niets meer te vinden.

Bij de met 1 mgr. virulente bacillen gereïnfecteerde dieren daarentegen werd ongeveer 14 dagen na dato een geheel ander beeld waargenomen. Alle hadden sterk gezwollen regionaire liesklieren: pakketten van erwt- tot boon-grootte, terwijl bij alle ook de oksel- en halsklieren reeds min of meer gezwollen waren. Deze algemeene klierzwelling ging de volgende weken niet terug, maar nam de eerste 14 dagen nog toe aan intensiteit, om daarna vrijwel constant te blijven, bij enkele was vanaf een maand na dato een lichte teruggang der klierzwelling bemerkbaar. Zes weken na de reproductie van het Phenomeen van KOCH, toen zoowel dat phenomeen als de oorspronkelijke locale reactie verdwenen was, werd voor zoover de proefdieren niet reeds aan intercurrente ziekte waren te gronde gegaan, opnieuw de intracutane tuberculinereactie verricht. Op Plaat III en IV zijn wederom de resultaten in beeld gebracht. Alle 5 nog levende met 1 mgr. B.-C.-G. gereïnfecteerde dieren (Plaat III) vertoonden een flinke reactie, het meest No. 98, die ook op TR II en Koch bijzonder sterk gereageerd had, het minst No. 81, die ook op TR II en KOCH weinig gereageerd had. De lichte reactie van No. 91 zegt weinig, omdat het dier een paar dagen later stierf. Opvallend is alleen de sterke reactie van No. 96, die op TR II en KOCH aanvankelijk zoo weinig gereageerd had. Alle 4 nog levende met 1 mgr. virulente bacillen gereïnfecteerde dieren (Plaat IV) vertoonden een zéér sterke reactie, onafhankelijk of ze vroeger een lichte of een sterke TR en KOCH vertoond hadden. Het meest reageerden No. 87. Deze was echter een paar dagen later dood. De veronderstelling lag toen reeds voor de hand dat deze dieren reeds over den grens der generalisatie heen waren.

HET VERDERE LOT DER MET B.-C.-G.- EN VIRULENTE BACILLEN GEREÏNFECTEERDE CAVIA'S

Het verdere verloop werd niet lang afgewacht: 8 April werden de toen nog levende proefdieren met behulp van chloroform afgemaakt en direct zorgvuldig geseceerd. Dit aantal bedroeg toen 4 met B.-C.-G. gereïnfecteerde dieren en 3 met virulente bacillen gereïnfecteerde dieren. Bovendien was er van beide groepen nog een dier een week te voren aan een bijkomstige intercurrente aandoening gestorven, waarvan ik hier tevens het resultaat der sectie meedeel.

Met B.-C.-G. gereïnfecteerde dieren:

No. 96 gezond, geen verschijnselen van tbc.

No. 91 overleden aan purulente pneumonie en dito pleuritis, distomatosis hepatis, geen tuberculeuse veranderingen.

No. 81 chronische adhaesieve pleuritis, een geweldige, duiveneigroote tumor tusschen lever en maag — met beide vergroeid — blijkt een afgekapseld distomateus proces te zijn, met nog enkele levende distoma er in. Geen tuberculeuse veranderingen.

No. 86 gezond, geenerlei afwijkingen, geen tbc.

EEN GEVAL VAN TUBERCULOSIS PERITONEI GENERALIS DOOR B.-C.-G.

No. 98. Het peritoneum is vooral daar waar de oppervlakte aan wrijving is blootgesteld, bezaaid met kleine speldeknopvormige knobbeltjes, ook op de lever zijn kleine miliaire haardjes, de milt is gezwollen en bevat kleine haardjes. Bij nader onderzoek blijkt zich aan het peritoneum ter hoogte der inspuitingsplaats een gele haard ter grootte van een dubbeltje te bevinden. Van een en ander werd overvloedig materiaal voor nader histologisch onderzoek geconserveerd.

Daarbij bleek, dat we hier met onmiskenbare tuberkels te doen hadden: reuzencellen en epithelioïden ontbraken evenmin als verschijnselen van verkazing. Hiernevens vindt men een reproductie van enkele microphoto's van de desbetreffende praeparaten vervaardigd door de heer H. J. M. Hoogland in het pathologisch-anatomisch instituut der Veeartsenijkundige faculteit (prof. Schornagel).

TOELICHTING TOT PLAAT V (MICRO-PHOTO'S)

De figuren 1, 2, 4 en 5 zijn afkomstig van praeparaten gekleurd met haematoxyline-eosine; fig 3 is afkomstig van een praeparaat gekleurd volgens ZIEHL—NEELSEN. De overzichts-photo's 1 en 2 zijn genomen met lens AA (ZEISS), terwijl de vergrooting 35 × bedraagt. Photo No 3 is genomen met de olie-immersie Apochromat 1,5 mm Apert. 130 (ZEISS), waarmede in dit geval een vergrooting van 1380 × bereikt werd.

De photo's No. 4 en 5 zijn genomen met de olie-immersie-lens 1/7 (ZEISS); vergrooting 250 ×.

Figuur 1 geeft een overzichtsbeeld van de afwijkingen in een stukje van het peritoneum parietale. De geheele ruimte tusschen de serosa (boven) en den buikwand (beneden) is opgevuld met een groot aantal grootere en kleinere, bij deze vergrooting niet van typische tuberkels te onderscheiden, massa's. De groote „conglomeraattuberkel" links vertoont in het midden regressieve veranderingen in den zin van verkazing. De nog grootere „conglomeraattuberkel" rechts daaraan grenzend vertoont voor de eene helft het zelfde aspect als de vorige, voor de andere helft „verweeking" (blijkt in dit geval te zijn een massale opeenhooping van polymorphkernige leucocyten). Voor de fijnere celbouw der tuberkels zie figuur 4.

Figuur 2 geeft een overzichtsbeeld van de afwijkingen in een stukje van het peritoneum hepatis. Terwijl in de lever zelve geene tuberkels worden gevonden, is toch de peritoneale bekleeding van de lever evenals het peritoneum parietale bezaaid met „tuberkels" in bijna alle stadia van ontwikkeling en regressie. Ook hier rijkt deze tuberculeuse massa van af de serosa (boven) tot aan het oppervlak van de lever (beneden).

Ook in dit praeparaat is een verweekte plek van denzelfden aard als in het vorige duidelijk te herkennen. Ook hier haarden, die bij deze vergrooting er als verkaasd uitzien.

Figuur 3 vertoont een opeenhooping van zuurvaste bacillen, zooals die op tal van plaatsen in het peritoneum parietale gevonden wordt. In het volgens ZIEHL—NEELSEN gekleurde praeparaat vallen

PLAAT V

LAESIONES TUBERCULOSAE IN CAVIA POST VACCINATIONEM CUM VACCINO „B. C. G."

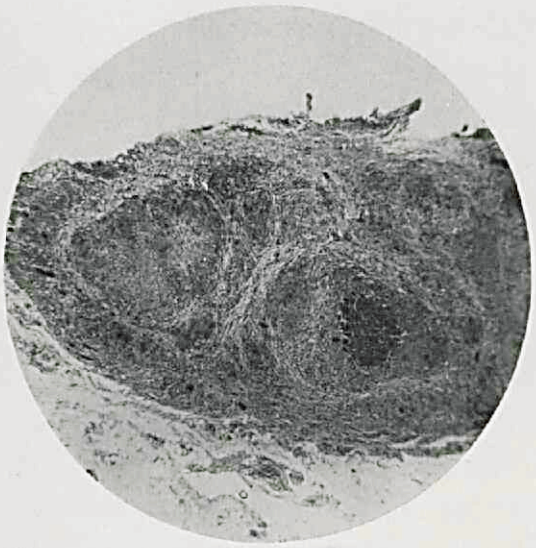


Fig. 1. Peritoneum parietale (35 ×)

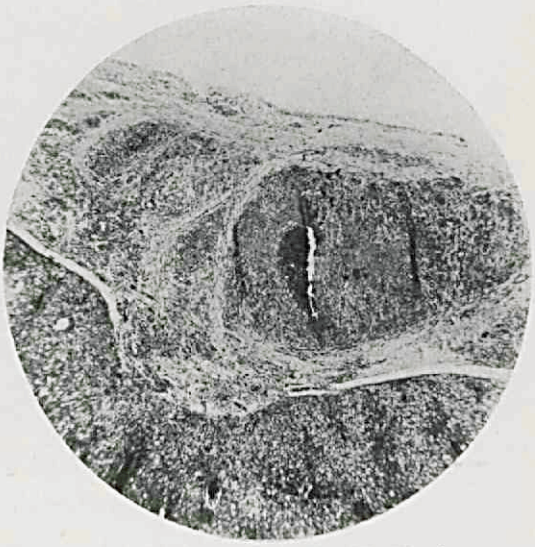


Fig. 2. Peritoneum hepatis (35 ×)

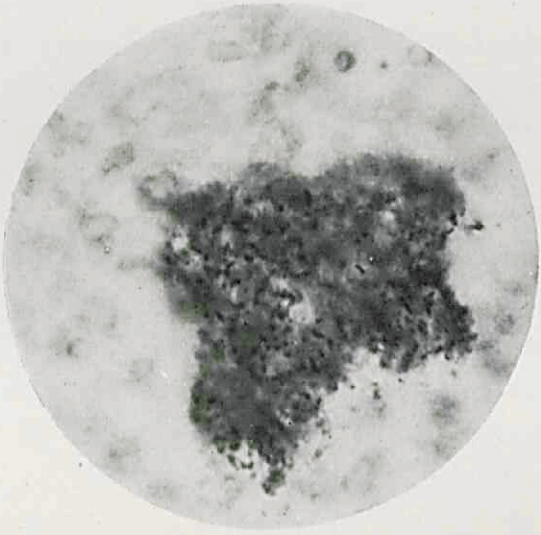


Fig. 3. Massa bacillorum B. C. G. in peritoneo parietali (1380 ×)

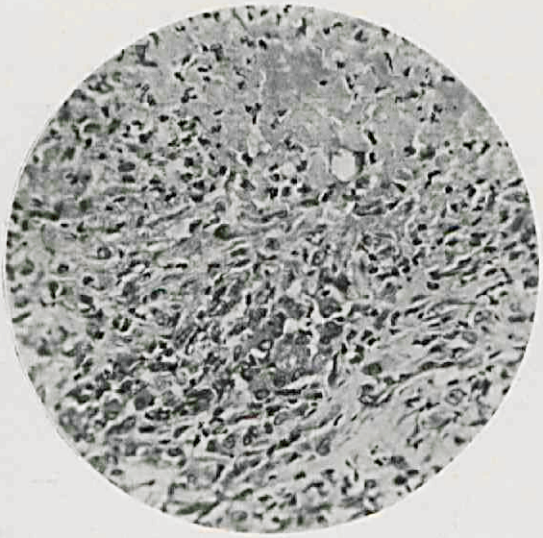


Fig. 4 Tuberculum specificum in periton. pariet. (250 ×)

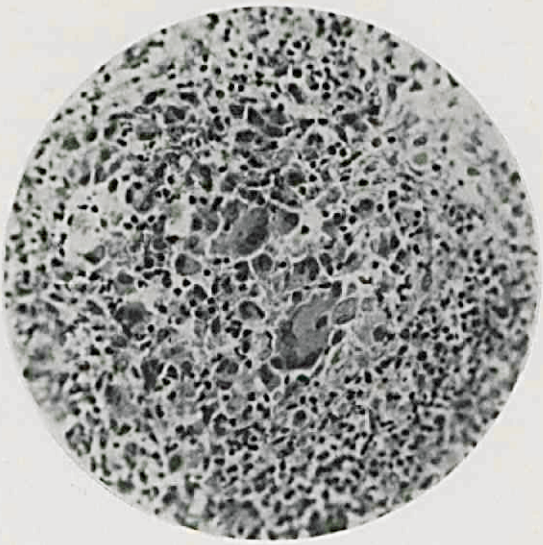


Fig. 5. Tuberculum specificum in liene (250 ×)

dergelijke opeenhoopingen reeds bij kleine vergrooting op als roode vlekjes. Bovendien zijn in de naaste omgeving vele typische en atypische epithelioïde cellen aanwezig. In de massa zelve zijn bij deze sterke vergrooting (± 1380) talrijke tuberkelbacillen te differentieeren. Ook kan men nog een enkele wazige kern van een epithelioïde cel onderscheiden.

Drieërlei veronderstelling is ter verklaring van deze opeenhoopingen van tuberkelbacillen in het peritoneum mogelijk: *a.* òf de enkele bacillen, overal binnengedrongen, zijn ter plaatse uitgegroeid tot geheele kolonies (vorming van een „zoogloea", die zich door zuurvastheid onderscheidt van die bij pseudotuberculose); *b.* òf de bacillen-massa's in kwestie zijn afkomstig van een onvoldoende geëmulsioneerde entstof en fungeeren dus direct als vreemde lichamen", *c.* òf deze opeenhoopingen danken hun ontstaan aan de phagocyten, die in verband met de geringe virulentie der bacillen met bijzondere activiteit hun werking konden uitoefenen, maar toch ten slotte te gronde gegaan zijn. De eerste veronderstelling is de meest waarschijnlijke. De tweede is onvoorwaardelijk uit te sluiten, 1e omdat de entstof wel zorgvuldig geëmulsioneerd werd, 2e omdat, zoo men al ter plaatse der inspuiting (subcutaan tot subperitoneaal) van een onvoldoende geëmulsioneerd vaccin het optreden van dergelijke massa's verwachten mag, het niet mogelijk is, dat zij bij intraperitoneale inspuiting tot een diffuse tuberkelvorming over het geheele peritoneum aanleiding geven.

Figuur 4 geeft bij sterke vergrooting (250 ×) een beeld van de celverhoudingen in en om den op de overzichtsphoto (fig. 1 links) reeds gereproduceerden grooten „conglomeraat-tuberkel". Naast elkaar ziet men hier de in die tuberkel opgetreden regressieve veranderingen (vooral in het rechter boven-quadrant) en een strook met zeer fraaie en deels ook typische epithelioïde cellen (vooral in het linker beneden-quadrant).
Daarbij treft de aanwezigheid van polynucleaire leucocyten, ver-

spreid tusschen de epithelioïde cellen door. Een typische reuzencel volgens LANGHANS viel toevallig in dit praeparaat niet in het gezichtsveld. In de nabijheid waren er echter meerdere aanwezig. Figuur 5 ten slotte geeft bij sterke vergrooting (250 ×) een beeld van de celverhoudingen in en om een der kleinere in de milt gevonden tuberkels.

In dit praeparaat valt even onder het midden de aanwezigheid van een zeer groote, zeer fraaie reuzencel op van het type van LANGHANS.

Daarnevens zijn enkele typische en meerdere atypische epithelioïde cellen, gezwegen van een bijzonder groot aantal polynucleaire leucocyten, aanwezig. Het atypische karakter van vele epithelioïde cellen was daarin gelegen, dat zij zich nog te sterk met haematoxyline-eosine kleurden. Blijkbaar was de vitaliteit dezer cellen nog niet in een dergelijke mate beschadigd als men dat bij de epithelioïde cellen in door virulente tuberkel-bacillen verwekte tuberkels gewoon is te zien.

Er is nauwelijks twijfel mogelijk of deze naar generalisatie neigende tuberculosis peritonei is door den B.-C.-G.-bacil verwekt. In de eerste plaats is een dergelijk in het peritoneum gelocaliseerd (doch door virulente tuberkelbacillen verwekt) proces, dat veel overeenkomst vertoont met de verhoudingen, die men bij „parelzieke" runderen vindt, bij cavia's ten eenenmale onbekend. Ook de tuberculeuse procesjes vertoonen zekere — zij het geringe — afwijkingen van den norm. In theorie is weliswaar in dit geval secundaire infectie met virulente bacillen niet uit te sluiten. In hetzelfde hok werden n.l. dieren geherbergd bij wie het Phenomeen van KOCH met virulente bacillen gereproduceerd was. Die samenleving dateerde echter van 9 Febr., terwijl alle dieren 8 April werden afgemaakt. De subcutaan met virulente bacillen behandelde waren toen reeds op het punt om aan gegeneraliseerde tbc. te sterven. Dit blijkbaar, met B.-C.-G. toevallig intraperitoneaal besmette dier had, indien de bacillen virulent waren, reeds lang het slachtoffer moeten worden. Ondertusschen was 8 April de gewichtskromme nog niet dalende.

Hoe dit echter ook zij, eenige twijfel aan de waarde van dit eene geval zou mogelijk blijven, indien niet de heer FRENKEL (hoofd van de Veterinaire Afdeeling van het Centraal Laboratorium voor de Volksgezondheid) bij het op verzoek van het Rijks Serologisch Instituut verrichte pathologisch-anatomische onderzoek van eenige na B.-C.-G.-vaccinatie in het Instituut gestorven cavia's twee geheel overeenkomstige gevallen te boek gesteld had [1]). Deze vondsten stammen uit den tijd toen het Rijks Serologisch Instituut met haar proefnemingen met B.-C.-G.-vaccinatie begon (Nov. 1924). In dien tijd werd niet met virulente tuberkelbacillen gewerkt, secundaire besmetting was dus uitgesloten. Ook toen waren de cavia's van te voren aan een intracutane tuberculineproef onderworpen.

No. 1 stierf 6 weken na de B.-C.-G.-vaccinatie, die subcutaan in de navelstreek verricht was. Ter plaatse van de injectie bleek een boongroot abscesachtig gezwel aanwezig te zijn, waarvan de wanden verkaasd waren. De omgevende buikmusculatuur was met kleine tuberkels geïnfiltreerd. Bij opening van de buikholte bleek het proces zich per continuitatem op de serosa voort te zetten, zoowel peritoneum parietale als viscerale was aangedaan. Omentum, mesenterium, en de serosa van lever en milt bevatten talrijke miliaire tuberkels welke deels nog geheel hyalien waren, deels reeds centrale regressie vertoonden. Uitstrijkpraeparaten van de infectieplaats, gekleurd volgens ZIEHL—NEELSEN brachten talrijke gekorrelde tuberkelbacillen aan het licht. Bij het histologisch onderzoek van de tuberculeuse processen vond men verhoudingen, die bijna geheel met die bij gewone tuberkels plegen gevonden te worden, overeenkwamen. De tuberkels waren opgebouwd uit epithelioïde en reuzencellen. Een eigenaardig verschil ten aanzien van de verhoudingen bij gewone tuberkels was de groote massa bacillen, die in het volgens ZIEHL—NEELSEN gekleurde praeparaat reeds bij kleine vergrooting zichtbaar waren (een beeld herinnerend aan de „tuberculose zoo-

[1]) Aan prof. ALDERSHOFF en den heer FRENKEL ben ik bijzonderen dank verschuldigd voor de toestemming melding te maken van deze bijzondere en sprekende gevallen. De desbetreffende microscopische praeparaten stonden nog ten dienste.

gleïque"). Ook in de epithelioïde cellen en in de reuzencellen waren onmiskenbaar groote hoeveelheden tuberkelbacillen aanwezig. Een cavia, subcutaan geënt met een weinig van dit tuberculeuse materiaal bleef echter gezond.

No. 2, die op dezelfde wijze besmet was met B.-C.-G., vertoonde ook een locale haard in den vorm van een absces met verkaasden wand. Ook hier was een uitbreiding in de buikholte onmiskenbaar. Deze had aanleiding gegeven tot vergroeiing van darmlissen onderling en met den buikwand. Een en ander had het ontstaan van één onontwarbaar kluwen van darmen ten gevolge gehad, met ondubbelzinnig tuberculeus weefsel ertusschen. In dit geval was ook de sereuse bekleeding van het diaphragma niet vrij van tuberkels. Enting van materiaal van dit dier bij een gezonde cavia gaf evenzeer negatief resultaat.

GEVOLGTREKKINGEN MET BETREKKING TOT DE ONSCHADELIJKHEID VAN HET B.-C.-G.-VACCIN

Ik kan mij hier — aangezien dit buiten het bestek van deze verhandeling valt — niet verliezen in de bespreking van oude en nieuwe (vergelijkende) pathologisch-anatomische strijdvragen, met name over de herkomst der karakteristieke bestanddeelen van tuberkels (reuzencellen, epithelioïde cellen), en over de overeenkomst en het verschil tusschen de specifieke en aspecifieke (o. a. door vreemde lichamen verwekte) ontstekingsreactie o. a. van het peritoneum. De bestudeering van de bij Plaat V gereproduceerde microphoto's van peritoneum en milt van cavia 98, die uitsluitend met B.-C.-G.-bacillen behandeld is, doet in dit verband meer dan een vraag rijzen, die ik hier ongenoemd en onbeantwoord laten moet. Maar hoe dit zij, onmiskenbaar is de aanwezigheid op die photo's van meerdere typische epithelioïde cellen en reuzencellen volgens LANGHANS. Onmiskenbaar is evenzeer de aanwezigheid van regressieve veranderingen. Onmiskenbaar is in één woord de aanwezigheid van tuberkels in den zin van — zij het atypische — „lésions tuberculeuses". Tuberkels en tuberculeuse veranderingen, die hun verklaring noch in een virulente tuberculeuse infectie, noch

in een infectie met volstrekt avirulente tuberkelbacillen, noch in een aspecifieke reactie op de niet aannemelijke aanwezigheid van vreemde lichamen kunnen vinden. Tuberkels en tuberkuleuse veranderingen, die het vermoeden wettigen, dat de B.-C.-G.-stam bij tijd en wijle en onder bepaalde bijzondere omstandigheden tuberculigene eigenschappen bezit, waarvan ik mij bepalen wil tot deze slotsom, dat zij den bacil en het vaccin in kwestie niet stempelen tot onvoorwaardelijk onschadelijk voor de er mee ter voorbehoedende onvatbaarmaking behandelde proefdieren en zuigelingen.

Billijkheidshalve voeg ik daaraan de opmerking toe, dat mogelijk de intraperitoneale besmetting — in verband met de veronderstelde bijzondere rol, die het reticulo-endotheliale systeem bij de tuberculose speelt — in de genoemde gevallen wel in bijzondere mate het optreden van de beschreven „lésions tuberculeuses" bevorderde. Het uitblijven van nadeelige gevolgen na de inspuiting van „tuberculeus" materiaal afkomstig van de bedoelde proefdieren bij gezonde cavia's is dan ook niet zonder meer onverklaarbaar. Maar dit verandert niets aan de juistheid der boven naar voren gebrachte slotsom.

NADER ONDERZOEK NAAR DEN ERNST VAN HET RISICO VERBONDEN AAN B.-C.-G.-VACCINATIE NOODZAKELIJK

Slechts één tegenwerping zou men nog kunnen maken: „de gesignaleerde gevallen, waarin nadeelige gevolgen der B.-C.-G.-vaccinatie waargenomen worden, vormen (hooge) uitzonderingen — die slechts den regel der onschadelijkheid bevestigen. Aux grands maux des grandes rémèdes. Tegenover 93 % „geredden" vallen enkele tiendegedeelten van percenten slachtoffers weg."
Bij voorbaat wil ik tegen deze mogelijke bedenking stelling nemen. Allereerst, omdat uit niets gebleken is, dat het hier uitzonderingen geldt. Bovendien wordt de toediening van een niet onschadelijk middel slechts toelaatbaar als deskundige en leek voldoende over de mogelijk nadeelige gevolgen zijn ingelicht en bereid gebleken

het risico te aanvaarden. Voorloopig wil ik hier volstaan met de gevolgtrekking, dat nader onderzoek naar den ernst en de beteekenis van dit risico in het huidige stadium volstrekt noodzakelijk is, alvorens proefnemingen op groote schaal bij kinderen verantwoord kunnen worden geacht. Toegegeven moet worden, dat CALMETTE [27] in de bijlagen van zijn jongste samenvattende overzicht (gewijd aan „Technique des cultures de B.-C.-G. Milieux d'élection. Préparation et conservation des émulsions vaccinales") een „note importante" heeft toegevoegd. Deze „note importante" waarvan reeds terloops op blz. 33 is melding gemaakt, ontbrak in alle vorige publicaties, zoo ook in de wenken, die bij het beschikbaar stellen van den stam voor de buitenlandsche serologische instituten verstrekt zijn. Zij schrijft voor, dat bij het „overzetten" van den B.-C.-G.-stam — elke 25—30 dagen — 5 mgr. moet worden ingespoten onder de huid van de dij van twee cavia's „qu'on gardera en observation pendant quatre ou cinq mois au moins, pour vérifier la non-virulence et l'absence de propriété tuberculigène. Cette inoculation peut déterminer la formation d'un petit abscès froid, qui, vidé spontanément ou par ponction, guérit aussitôt sans s'ulcérer et ne s'accompagne jamais d'engorgement des ganglions de l'aine correspondants, ni de tuberculisation de l'animal. S'il arrivait que les caractères de la culture parussent modifiés, il faudrait cesser de l'utiliser pour la préparation des émulsions vaccinales."

IS DE DOOR CALMETTE AANBEVOLEN CONTROLE OP „VIRULENCE" EN „PROPRIÉTÉ TUBERCULIGÈNE" VOLDOENDE?

De vraag of deze controle op „virulence" en „propriété tuberculigène" voldoende, is moet onvoorwaardelijk ontkennend beantwoord worden in het licht van mijn boven weergegeven vondsten en beschouwingen. Bovendien stempelt het feit, dat de door CALMETTE aangegeven methode de ev. ongeschiktheid van den gebruikten stam eerst vele maanden na dato doet blijken dezen reeds tot ongeschikt voor toepassing ten aanzien van een entstof voor menschelijk gebruik. In ieder geval ware in plaats van de subcutane toetsing de intraperitoneale te overwegen.

DE THEORETISCHE EN PRACTISCHE BETEEKENIS DEZER VONDSTEN.

Het is niet gemakkelijk de theoretische en practische beteekenis dezer vondsten onder woorden te brengen. Een definitief oordeel daarover is trouwens niet mogelijk in het huidige stadium der toetsing van CALMETTE's onderzoekingen. Voorloopig zou ik mij willen beperken tot de vaststelling van het feit, dat deze vondsten — ook als zij slechts betrekking hebben op uitzonderingsgevallen, die hun oorsprong vinden in bijzondere voorloopig niet nader bekende omstandigheden — zeer ernstigen twijfel wettigen aan de juistheid van CALMETTE's bewering, dat de B.-C.-G.-bacil eens en voorgoed zijn tuberculigene eigenschappen verloren heeft. Deze vondsten maken voorts systematisch onderzoek op groote schaal bij verschillende proefdieren naar de virulentie van den B.-C.-G.-stam onder verschillende omstandigheden en bij verschillende toedieningswijze en dosis volstrekt noodzakelijk alvorens in ons land de stam voor toepassing op mensch en dier verder wordt vrij gegeven.

SECTIEVERSLAGEN DER MET VIRULENTE BACILLEN GEREÏNFECTEERDE B.-C.-G.-CAVIA'S

Met virulente bacillen gereïnfecteerde dieren:
No. 87. haemorrhagische pneumonie, enkele kleine haardjes in milt, lever en long, tbc. liesklier.
Diagnose: beginnende gegeneraliseerde tbc.
No. 99, tuberculeuse lies-, oksel-, mediastinale en bronchiale klieren, lever: een enkel klein haardje, milt: meerdere haardjes, longen: macroscopisch nog niets te zien.
Diagnose: beginnende gegeneraliseerde tbc.
No. 82, eenzijdige pleuritis fibrinosa, liesklier-tbc., haardjes in de milt, een enkel klein haardje in de lever, longtuberculose.
Diagnose: beginnende gegeneraliseerde tbc.
No. 95, tuberculose van oksel-, lies- en halsklieren, enkele uitgesproken kleine haardjes in de lever, meerdere in de long, vele in de milt. Zwangerschap, in de eene hoorn 2 vruchtjes van 12 mm. Distomatosis.
Diagnose: beginnende gegeneraliseerde tbc.

Deze uitkomst vestigt wel in bijzondere mate de aandacht op één eigenschap van het „uitstootings-mechanisme", zooals we dat in het „Phenomeen van KOCH" belichaamd zien, n.l. haar betrekkelijkheid. Slechts een deel der bij reïnfectie (surinfection) ingebrachte virulente — of avirulente — tuberkelbacillen verlaat bij doorbraak van de plaatselijke reactie het lichaam. De veronderstelling, dat dat deel te grooter zal zijn naargelang de „resistentie" van het organisme grooter is, heeft wel iets aantrekkelijks, maar mag geenszins zonder meer aanvaard worden. Overigens blijkt ook hier weer, dat die z.g. „resistentie" van het natuurlijk geïnfecteerde of kunstmatig gevaccineerde organisme geen infectie (resp. reïnfectie) voorkomen kan, maar alleen in meerdere of mindere mate het zijne kan bijdragen tot een meer sleepend verloop en het voorkomen van generalisatie van het onvermijdelijk proces. In het voorbijgaan zij hier nog de vraag gesteld — zonder haar te beantwoorden — of en in hoeverre de vergelijking van de uitscheiding van tuberkelbacillen door den darm met het Phenomeen van KOCH verdedigbaar òf in strijd is met de veronderstelling, dat de „origine intestinale" het vraagstuk der tuberculeuse besmetting beheerscht.

De betrekkelijkheid van het uitstootingsmechanisme maakt ook de bezwaren van CALMETTE tegen vaccinatie van niet volkomen en met zekerheid ongerepte kinderen en personen gedeeltelijk denkbeeldig. Gedeeltelijk denkbeeldig, voorzoover die betrekkelijkheid aannemelijk maakt, dat wel degelijk een deel van een ev. toegediend vaccin ook in het lichaam van niet geheel ongerepte individuen zal achterblijven en daar zijn veronderstelde gunstige werking zal kunnen uitoefenen. Bij het — ook door CALMETTE niet onvermeld gelaten — bezwaar, dat vaccinatie van reeds besmette individuen tot activeering van het bestaande proces zou kunnen aanleiding geven, werd reeds in een vorig hoofdstuk stilgestaan.

Proefreeks III. Van de 40 cavia's van proefreeks I, die voldoenden tijd geobserveerd waren en verschillende verhoudingen ten aanzien van het verloop der locale reactie en van de TR vertoonden, werden er 18 Januari 1926 20 afgezonderd voor besmettingsproeven, en daaraan 10 contrôles toegevoegd, zoodat twee reeksen van 15 (10 geënte en 5 contrôles) ieder in een afzonderlijk hok verkregen werden. De besmetting had plaats volgens de door CALMETTE en GRYSEZ beschreven methode door indruppeling in de bindvlieszak van het oog van een suspensie virulente humane tuberkelbacillen, die 10 mgr. bacillen per cc. bevatte. In het linker oog van alle proefdieren, dus zoowel van de geënte als van de contrôles, werd met een PASTEUR's pipet 1 druppel dezer suspensie gebracht.
Ook ditmaal was de genius epidemicus mij niet geheel gunstig gezind, want de meerderheid der proefdieren ging vroeg of laat aan bijkomende infectie uit anderen hoofde te gronde, gedeeltelijk te vroeg om een antwoord op de vraag, of de geënte een grooter weerstandsvermogen tegen tuberculose hadden dan de niet geënte, mogelijk te maken. Toch leverde ook deze proef nog wel eenig resultaat op.

VOORTSCHRIJDENDE HALSKLIERTUBERCULOSE BIJ ALLE INTRAOCULAIR BESMETTE CAVIA'S

In de eerste plaats trad bij alle besmette dieren, voorzoover zij in leven bleven, na 3—4 weken een duidelijke en in de volgende weken steeds sterker wordende zwelling der halsklieren op. Aanvankelijk was de zwelling linkszijdig (indruppeling in het linker oog!) en waren slechts enkele klieren gezwollen (de grootte was die van een erwtje), spoedig nam het aantal gezwollen klieren toe, waren meestal ook de rechts gelegen halsklieren even sterk aangedaan en werd de grootte der afzonderlijke klieren steeds aanzienlijker (de grootte werd die van een bruine boon, tot die van een musschenei toe). Bij sommige dieren was ten slotte de hals omgeven door een krans van kliervpakketten, die reeds met het oog zichtbaar waren. Enkele dieren,

bij wie aanvankelijk de pakketvorming eenzijdig was, hielden dientengevolge den kop scheef.

Het verschil tusschen de met B.-C.-G. voorbehandelde dieren en de controledieren was juist in tegenovergestelden zin als door CALMETTE aangegeven: niet bij de contrôledieren waren de klieren grooter, maar bij de met B.-G.-G. gevaccineerde. Daartegenover stond, dat de oksel- en liesklieren bij de gevaccineerden gemiddeld veel minder — en minder spoedig — gezwollen waren, dan die van de contrôledieren. Dit wees op een neiging tot localisatie van het tuberculeuse proces bij de met B.-C.-G. voorbehandelde dieren. Wat de besmetting betreft bleek ondertusschen geenerlei verschil te bestaan.

OP DEN DUUR GEGENERALISEERDE TUBERCULOSE BIJ ALLE NA VACCINATIE MET B.-C.-G. INTRAOCULAIR BESMETTE CAVIA'S

De tabel hieronder geeft een overzicht van het verdere verloop. Daarin zijn de gevallen van gegeneraliseerde tuberculose met een

Resultaat Besmettingsproef

TABEL	Voorbehandeld met B.-C.-G.-vaccin	Niet voorbehandelde contrôledieren
OVERLEDEN na de infectie door indruppeling in de bindvlieszak van een virulente bacillensuspensie		
0—1 week	1 distomatosis	—
1—2 weken	1 distom, pneum.	1 pneumonie
2—3 „	1 dist., pneum., halsklier-tbc.	2 distom. pneum.
3—4 „	—	1 pleuropneumonie,
4—5 „	2 dist., pneum.	1 halsklier-tbc.
5—6 „	3 pleuropneum.	—
6—7 „	2 pleuropn. ≠	—
7—8 „	1 distomatosis.	—
8—9 „	1 pleuropneum.	2 ≠≠ distomatosis
9—10 „	1 pleuropneum.	1 ≠ pneumonie
10—11 „	3 ≠≠ 1 alleen halsklier-tbc.	1 ≠
afgemaakt na 11 weken	4 ≠≠≠≠	1 ≠
Totaal aantal dieren . .	20	10

alle halsklier-tbc.

≠ aangegeven. De cijfers en verschillen tusschen beide groepen zijn te klein om aan een nadere analyse van de in deze tabel neergelegde gegevens te wettigen. Slechts zij er op gewezen, dat het eerste dier, dat door het bezit van tuberkeltjes in milt en lever generalisatie van het proces verried — toen het uit anderen hoofde stierf — een met B.-C.-G.-vaccin gevaccineerd dier was. Ondertusschen was gemiddeld de generalisatie na 8—11 weken bij de contrôledieren verder voortgeschreden dan bij de na 10—12 weken overleden of afgemaakte gevaccineerde dieren. Bij de 4 ≠ gestorven contrôledieren mocht reeds bij 2 à 3 gegeneraliseerde tuberculose (plus terminale pneumonie) als de doodsoorzaak beschouwd worden; bij de 2 ≠ gestorven gevaccineerde dieren was de generalisatie — te oordeelen naar aantal en uitbreiding der lever-, milt- en longhaarden — minder groot. Van veel beteekenis zijn deze verschillen niet.

DE VATBAARHEID VOOR BESMETTING EN DE DUUR DER LOCALE REACTIE

Nagegaan werd nog of er ev. ook eenigen invloed te bespeuren was van het langer of korter tijd na de vaccinatie met B.-C.-G.-bacillen aanwezig blijven van de optredende locale reactie. Bij de 8 na 9—11 weken overleden resp. afgemaakte geënte dieren waren er 2 zonder gegeneraliseerde tbc.: dat waren juist de beide dieren die geen locale reactie vertoond hadden, bij de andere 6, die alle vrijwel precies hetzelfde stadium der generalisatie van hun tuberculeus proces vertoonden, was de locale reactie afkomstig van de B.-C.-G.-vaccinatie resp. 5, 6, 8, 9, 12 en 15 weken aanwezig gebleven, van eenigen invloed bleek dus niets.

De verklaring voor het ongerept blijven dier 2 genoemde cavia's zonder locale reactie moet ik schuldig blijven. Mogelijk is dit louter toeval. Mogelijk moeten ook deze beide gevallen op de creditzijde der vaccinatie geschreven worden, aangezien in deze gevallen geen directe uitstooting van een belangrijk deel van het vaccin door abscedeering heeft plaats gehad. Erg waarschijnlijk is deze mogelijkheid echter niet, in verband met het verloop der tuberculinereactie in deze gevallen — wanneer men tenminste aan die reactie eenige waarde hecht.

TROEBEL WORDEN VAN DOOR INDRUPPELING IN DE BINDVLIESZAK BESMETTE OOGEN

Thans moet ik de aandacht vragen voor een ander verschijnsel, dat lijnrecht in strijd is met de opgaven van CALMETTE. Deze had n.l. medegedeeld, dat de oogen der cavia's, die door indruppeling van een suspensie van virulente t.b.c.-bacillen in de bindvlieszak besmet worden, ongerept blijven; de bacillen zouden zonder schade aan te richten geresorbeerd worden en hun weg vinden naar de regionaire lymphklieren. Ik vond echter, dat van de 9 geënte en 5 contrôledieren, die na 8 weken nog in leven waren, de cornea van het linker oog bij 7 geënte en 4 contrôledieren reeds geheel troebel was of bezig was troebel te worden. Als voorlooper werd bij vele reeds 5—7 weken na de infectie een etterige coniunctivitis waargenomen. Ten slotte werd de lidspleet kleiner (schrompeling). Enkele dezer oogen werden bij de sectie eruit genomen en voor nader histologisch onderzoek geconserveerd. Daarbij bleek, dat de diagnose tuberculosis coniunctivae met secundair leucoom moest worden gesteld. In de coniunctiva werden n.l. talrijke verkazende miliaire tuberkels gevonden. In de cornea zelve werden geen tuberculeuse veranderingen aangetroffen. Ook in het inwendige der oogen werden geene tuberculeuse veranderingen aangetroffen (met name geen tuberculeuse iritis).

SLOTSOM UIT DE BESMETTINGSPROEVEN

Eenige positieve of negatieve conclusie wil ik voorloopig uit deze besmettingsproeven niet trekken. En dat om tweeërlei reden. Ten eerste was het aantal proefdieren, dat voor deze orienteerende proef gebruikt werd, veel te klein om aan het resultaat beslissende waarde toe te kennen.

Ten tweede hebben de proefdieren slechts één maal een dosis entstof gehad van 5 mgr., een hoeveelheid, waarvan CALMETTE zelf heeft medegedeeld, dat hij ze onvoldoende bevonden had. Dat die hoeveelheid toch gekozen werd houdt verband met de overweging, dat zonder nader onderzoek niet mocht worden aangenomen, dat er van een tienmaal grootere dosis bij enkelvoudige

resp. herhaalde inspuiting veel meer in het lichaam der dieren achterbleef. Een tweede overweging was, dat voor vergelijking tusschen de resultaten der proeven op cavia's en zuigelingen een — zelfs afgezien van het lichaamsgewicht — tienvoudige dosis bij cavia's geen enkele veronderstelling wettigde over den gang van zaken bij een zuigeling, die slechts een tiende deel van de cavia-dosis kreeg.

Manche Lücke ergänzt, auch einzelne neu hinzugekommen" — was in 1884 de „Gesammteindruck" van ROBERT KOCH[5] ten aanzien van de literatuur met betrekking tot de ontdekking van den tuberkelbacil. Achteraf bezien getuigt deze uiting van meer optimisme dan de feiten en vondsten zelve rechtvaardigden. Men mag echter veronderstellen, dat ROBERT KOCH zelf, toen hij een kwart eeuw later het tijdelijke met het eeuwige verwisselde, er anders over dacht.

De toetsing van CALMETTE's vondsten aan de uitkomsten van eigen proefondervindelijk onderzoek en van beide aan CALMETTE's beschouwingen over het wezen der tuberculose en de waarde van zijn entstof ter voorbehoedende onvatbaarmaking tegen deze ziekte kan mij niet anders dan tot bescheidenheid stemmen. De slotsom zou gevoegelijk, met een variant op de bovenaangehaalde gevleugelde woorden van ROBERT KOCH, kunnen luiden, dat we slechts mogen spreken van „het vullen van een enkele leemte in onze kennis en het rijzen van vele nieuwe vragen". Want verward en verwarrend is en blijft — en wordt steeds meer — de indruk, die de studie van de immuniteits- en vaccinatieverhoudingen op het gebied der tuberculose achterlaat op dengene, die zich aan deze studie wijdt. Dat geldt zoowel van het wezen van de tuberculine als van de werking der tuberculine, en vooral ook van de waarde van oudere en nieuwere entstoffen.
Reeds lange jaren is gestreefd naar het vinden van een entstof, in staat om onvatbaarheid tegen de tuberculose teweeg te brengen. En dat natuurlijk zonder nadeelige gevolgen en verwikkelingen. Tuberculinesoorten, bacillaire extracten, gedoode bacillen (MARAGLIANO) zijn voor dit doel gebruikt. Steeds is mislukking en teleurstelling het resultaat geweest. Alle verzwakte levende entstoffen, hoe ook behandeld (met iood, chloor, fluornatrium, ureum, glycerine, zeep, bestraling), bleken het lichaam te sensibiliseeren voor reinfectie en het daartegen niet te beschermen. Ook de proeven met

de „schildpadtuberkelbacillen-entstof" van FRIEDMANN zijn op niets uitgeloopen. De proefnemingen met het z.g. antialpha-vaccin van JAIME FERRAN [1]) van Barcelona zijn nog niet afgeloopen. Deze berusten op tal van merkwaardige veronderstellingen o. a. dat zuurvaste en niet zuurvaste tbc-bacillen als het ware sprongvariaties (mutations brusques) van den bacil van KOCH zouden vertoonen. Daarmede zou onvatbaarmaking tegen de infectie mogelijk zijn in dien zin, dat e.v. van buitenaf binnengedrongen virulente bacillen zich niet verder ontwikkelen, zonder evenwel hun vermogen om zelf kwaad te doen te verliezen. De algemeene indruk over deze proefnemingen en gevolgtrekkingen is niet bepaald gunstig.
Ondertusschen zijn er nieuwe geleerden en nieuwe stroomingen gekomen, die slechts ten gevolge kunnen hebben, dat de verwarring nog toeneemt. Ik doel hierbij niet op de door MØLLGAARD en zijn medewerkers aanvankelijk gepropageerde therapia magna sterilisans en het fata morgana van een doeltreffend anti-tuberculose-serum. Ik doel hierbij op de gevolgtrekkingen, die mannen als VALTIS, VAUDREMER en anderen getrokken hebben uit hun en anderer onderzoekingen over de veronderstelde filtreerbaarheid van den tuberkelbacil en over het eventueele voorkomen van „niet-zuur- en-alcoholvaste" tuberkelbacillen. Ook de nieuwere gezichtspunten van JACOBSTHAL e.a. over het virulentievraagstuk openen nieuwe vergezichten. Geen vergezichten echter, die vooralsnog meerdere orde beloven, maar vergrooting van den chaos voorspellen.

Aan het einde gekomen van mijn kritische studie van de onderzoekingen en beschouwingen van CALMETTE en van de beschreven resultaten van eigen orienteerende proeven, dringt zich de overtuiging aan mij op, dat ook CALMETTE's levenswerk vooralsnog niet heeft bijgedragen tot schepping van meerdere orde. Het is niet gemakkelijk ter staving van die overtuiging het gansche feitenmateriaal, dat CALMETTE en zijn medewerkers in 25 jaar verzameld, bewerkt en verwerkt hebben, in weinige bladzijden kritisch te overzien. Een uitvoerig overzicht der vragen, die bij de bestudeering

[1]) J. Ferran, Les mutations bacillaires. Institut Ferran, Barcelona.

dezer literatuur rijzen, vormt den grondslag dezer verhandeling. Daarnaar zij voor bijzonderheden verwezen.

Samenvattend zij hier slechts gewezen op de zwakheid van drie theoretische grondslagen van CALMETTE'S arbeid: *a.* de „origine intestinale" van de tuberculose, *b.* de theoretische voordeelen der „prémunition" langs den weg van het maagdarmkanaal, *c.* het wezen der immuniteitsverhoudingen als „symbiose". „Ware onvatbaarheid" omschrijft CALMETTE ergens als „refractair-stadium ten opzichte van de tuberculose als ziekte" en vergelijkt dan de verhoudingen bij zijn vaccinatie met die bij de inenting tegen pokken en hondsdolheid. De mankheid dezer vergelijking is zonder meer duidelijk, al was het alleen maar in verband met het tot dusverre onopgeloste vraagstuk der aetiologie dier ziekten.

Ook de grondslag van CALMETTE'S vaccinatie, n.l. dat inenting alleen mogelijk is bij individuen vrij van elke voorafgaande infectie, omdat anders het verschijnsel van KOCH zou optreden en het vaccin zou worden uitgestooten, is wankel. Wankel om tweeërlei reden: *a.* omdat mijn orienteerende proeven aannemelijk gemaakt hebben, dat deze uitstooting slechts gedeeltelijk is en afhankelijk van de dosis, *b.* omdat vroeg of laat — al naar de dosis, de toedieningsweg en de omstandigheden — ook het ongerepte organisme een belangrijk deel van het vaccin uitstoot.

De bijna volkomen overeenkomst in intensiteit tusschen de intracutane tuberculinereactie en het verschijnsel van KOCH (zoowel bij reïnfectie met B.-C.-G.-bacillen als met virulente bacillen na B.-C.-G.-vaccinatie) maakt wel de veronderstelling aannemelijk, dat CALMETTE gelijk heeft als hij in theorie waarde hecht aan zijn vaccinatiemethode, maar niet wanneer hij de tuberculinereactie overboord werpt. Daarmede ondermijnt CALMETTE weer geheel de theoretische basis van zijn jarenlange onderzoekingen en zijn stelling, dat een positieve tuberculinereactie geen bewijs is van infectie maar van immuniteit. De beantwoording van de vraag, waarom CALMETTE de tuberculinereactie niet langer in zijn stelsel gebruiken kan, doet ons tot de zwakste plaats in de geheele literatuur komen, n.l.: de poging van CALMETTE om aannemelijk te maken, dat mensch

en dier met negatieve tuberculinereactie na inenting toch onvatbaar is tegen reïnfectie. De grove empirie schommelt hier tusschen kunstmatige en dus onnatuurlijke besmettingsproeven met groote, goed te doseeren, hoeveelheden smetstof — waartegen geen immuniteit bestand is — en natuurlijke, maar niet nader te doseeren, besmetting, zóózeer afhankelijk van vele niet nader te beheerschen omstandigheden, dat zij eventueel slechts eenige bewijskracht ontleenen kan aan deskundig statistisch onderzoek. Het scheepke vol van CALMETTE's geniale veronderstellingen is op beide rotsen gestrand: de proeven op dieren op de betrekkelijkheid der onvatbaarheid in dien zin, dat men steeds, mits men genoeg virulente bacillen toedient, die immuniteit overwinnen kan; de proeven op zuigelingen op een volstrekt ondeugdelijk gebleken groepeering van cijfers, waaraan geenerlei bewijskracht mag worden toegekend.

Ondertusschen hebben mijne orienteerende proeven opnieuw de aandacht gevestigd op den eventueelen invloed van de tuberculinereactie (ook bij intracutane uitvoering) op de vaccinatie. Dat de waargenomen reactiveering van de locale reactie zonder meer nadeelig is voor de eventueel optredende immuniteit is een veronderstelling, die zonder nader onderzoek niet gerechtvaardigd is. Met evenveel recht zou men het tegenovergestelde kunnen beweren.

Wat tenslotte de onschadelijkheid en doelmatigheid van de toediening van B.-C.-G.-vaccin aan zuigelingen, langs welken weg dan ook, betreft, CALMETTE is, waar de statistische grondslagen van zijn desbetreffende beschouwingen ondeugdelijk zijn, in gebreke gebleven beide of een van beide aannemelijk te maken. Daarmede staat en valt tenslotte de toelaatbaarheid der vrije toepassing op groote schaal van CALMETTE's B.-C.-G.-vaccin in de praktijk. Kritische toetsing der dierproeven van CALMETTE op groote schaal zal daaraan vooraf moeten gaan. Systematisch onderzoek naar de virulentie-schommelingen bij tuberkelbacillen (in het algemeen en bij B.-C.-G. in het bijzonder) en naar de verhouding tusschen immuniteit (resp. het phenomeen van KOCH) en hypersensibiliteit (resp. de tuberculinereactie) zullen daaraan niet mogen ontbreken. Zoodanig onderzoek zal mogelijk kunnen voorzien in de leemte, die

de thans ontbrekende of wankele grondslagen pijnlijk doen gevoelen, te meer waar de uitkomst van mijn proeven mede ernstigen twijfel wettigt aan de bewering van CALMETTE, dat de B.-C.-G.-stam eens en voor goed haar tuberculigene eigenschappen verloren heeft.

Alles tezamengenomen hebben dus noch de theoretische beschouwingen van CALMETTE, noch de tot dusverre door hem en zijn medewerkers gepubliceerde resultaten van proeven bij dieren en zuigelingen aannemelijk gemaakt, dat de B.-C.-G.-vaccinatie van zuigelingen op de door CALMETTE aanbevolen wijze en met de door hem aangegeven hoeveelheid vaccin bijdraagt tot de voorbehoedende onvatbaarmaking tegen de tuberculose.
Deze vooralsnog negatieve en afwijzende slotsom sluit natuurlijk de mogelijkheid niet uit, dat bij nader proefondervindelijk onderzoek op groote schaal op verschillende dieren en — zoodra men ev. meent de verantwoordelijkheid daarvoor te mogen dragen — ook op zuigelingen (resp. ev. volwassenen) blijken zal, dat — voorzoover scherp-kritische, statistische analyse ons het recht geeft ten deze een aan zekerheid grenzende mate van waarschijnlijkheid aanwezig te achten — zij toch minder denkbeeldig is als zij mij op grond van mijn kritische literatuurstudie en orienteerende proeven voorkomt. Maar ook dan zullen deze ev. gunstige resultaten vooralsnog in de ons thans ter beschikking staande theoretische beschouwingen van CALMETTE hun verklaring niet kunnen vinden. Aan de verdiensten van CALMETTE op het gebied van het proefondervindelijk tuberculose-onderzoek zal een zoodanige ev. gang van zaken in de toekomst even weinig afbreuk doen als dat mijne verhandeling beoogt te doen. Bovendien is het slechts in overeenstemming met de beperktheid van al ons kennen en kunnen, dat zoo menigmaal de toediening van geneesmiddelen en de toepassing van geneeswijzen — waarbij de resultaten van een meer of minder grove empirie ons aan een zekere waarde ter behandeling of voorkoming van ziekte heeft doen gelooven — een exacten, theoretisch-wetenschappelijken grondslag mist. Vooral de tuberculose heeft en houdt in dit opzicht haar reputatie van ondoorgrondelijkheid.

LITERATUUR

1. CALMETTE, A., l'Infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux, 2e edit. Masson et Cie, 1922.
2. KOCH, R., Gesammelte Werke von —; unter Mitwirkung von prof. dr. G. GAFFKY und prof. dr. E. PFULD herausgegeben von prof. dr. J. SCHWALBE, Leipzig, 1912.
3. —, Die Aetiologie der Tuberculose, Berliner Klinische Wochenschrift, 1882 No. 15 (Nach einem in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24 März 1882 gehaltenen Vortrage.) Ges. Werke, I 428—445.
4. —, Kritische Besprechung der gegen die Bedeutung der Tuberkelbazillen gerichteten Publikationen, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1883 No. 10 (Ges. Werke I, 454—456).
5. —, Die Aetiologie der Tuberkulose. Mitteilungen aus den Kaiserlichen Gesundheitsamte 1884. Bd. II (Ges. Werke, I, 467—565).
6. —, Das Verhältnis zwischen Menschen- und Rindertuberkulose. (Internationales Tuberkulose-kongresz, Washington 1908). Berliner Klinische Wochenschrift, 1908. (Ges. Werke I, 624—635).
7. —, Fortsetzung der Mitteilungen ueber ein Heilmittel gegen Tuberkulose, Deutsche Medezinische Wochenschrift, 1891 No. 3. (Ges. Werke, I blz. 669—672).
8. —, Ueber neue Tuberkulinpraeparate, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1897 No. 14, Ges. Werke I, 683.
9. MARFAN, Archives générales de Médecine 1886, Vol. II, 423, 575.
10. VILLEMIN, Etudes sur la tuberculose, Paris 1868.
11. CALMETTE, A., GUÉRIN, C., Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire, Annales de l'Institut Pasteur, 1905 T. XIX blz. 601—618.

12. Calmette, A., Guérin, C., Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse (deuxième mémoire). Annales de l'Institut Pasteur, 1906 T. XX blz. 353—363.
Idem (troisième mémoire) No. 8, blz. 609—624.
13. —, — en Breton, M., Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye (infection et essais de vaccination par la voie digestive), Annales de l'Institut Pasteur, 1907 T. XXI No. 6, blz. 401—416.
14. —, —, Contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose par les voies digestives, Annales de l'Institut Pasteur, 1907 T. XXI No. 7, blz. 525—532.
15. —, —, Nouvelle contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose, Annales de l'Institut Pasteur, 1908 T. XXII, No. 9, blz. 689—703.
16. —, —, Recherches expérimentales sur la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse (sérothérapie, immunité), Annales de l'Institut Pasteur, 1911 T. XXV, blz. 625—641.
17. —, —, Note à propos du mémoire de M. Chaussé, Annales de l'Institut Pasteur, 1911 T. XXV No. 9, blz. 642—646.
18. —, —, Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose et sur le sort des bacilles tuberculeux dans l'organisme des vaccinés, Annales de l'Institut Pasteur, 1913 T. XXVII No. 2 blz. 162—169.
19. —, —, Contribution à l'étude de l'immunité anti-tuberculeuse chez les bovidés, Annales de l'Institut Pasteur, 1914 T. XXVIII, No. 4, blz. 329—337.
20. —, Sur l'excrétion des bacilles tuberculeux par l'intestin et par les voies biliaires (Mémoire publié à l'occasion du jubilé de E. Metschnikoff), Annales de l'Institut Pasteur, 1919 T. XXXIII No. 2, blz. 60—67.
21. —, —, Nouvelles récherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose, Annales de l'Institut Pasteur, 1920 T. XXXIV No. 9, blz. 553—560.

22. Calmette, A., Boquet, A, Nègre, L., Contribution à l'étude du bacille tuberculeux bilié, Annales de l'Institut Pasteur, 1921 T. XXXV No. 9, blz. 561—570.

23. —, —, —, Essais de vaccination du lapin et du cobaye contre l'infection tuberculeuse, Annales de l'Institut Pasteur 1922 T. XXXVI No. 9, blz. 625—631.

24. —, —, —, Essais de vaccination contre l'infection tuberculeuse par voie buccale chez les petits animaux de laboratoire, Annales de l'Institut Pasteur, 1924 T. XXXVIII No. 5, blz. 399—404.

25. —, Guérin, C., Vaccination des bovidés contre la tuberculose et méthode nouvelle de prophylaxie de la tuberculose bovine, Annales de l'Institut Pasteur, 1924 T. XXXV No. 5, blz. 371—398.

26. Boquet, A. en Nègre, L., Sur l'hypersensibilité aux tuberculines et aux bacilles de Koch dans la tuberculose expérimentale, Annales de l'Institut Pasteur 1926. T. XL No. 1, blz. 11—40.

27. Calmette, A., Guérin, C., Nègre, L., Boquet, A., Prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin B. C. G. (1921 à 1926), Annales de l'Institut Pasteur, 1926 T. XL No. 2, blz. 89—133.

28. Calmette, A., Guérin, C. en Weil-Hallé (avec la collaboration de Boquet, A., Nègre, L., Wilbert, Léger, M. et Turpin „Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse, La Presse Médicale, 2 Juli 1924, blz. 553—554, gevolgd door:

29. een zakelijke mededeeling van Calmette over de verkrijgbaarstelling van het B. C. G.-vacin door het Institut Pasteur: La Présse Médicale, 1924 27 Aug. 1924 omslag.

30. Calmette, A., Guérin, C., Nègre, L., Boquet, A., (avec la collaboration de m. m. B. Weill-Hallé, Wilbert et Turpin, Résultats des essais de prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le vaccin B. C. G. 1921 à 1926, Presse Médicale 24 Febr. 1926. No. 16. blz. 241.

31. Vallée, M. H., De la genèse des lésions pulmonaires dans la tuberculose, Annales de l'Institut Pasteur, 1905. T. XIX, blz. 619—624.
32. Vansteenberghe, P. en Grysez, Sur l'origine intestinale de l'anthracose pulmonaire, Annales de l'Institut Pasteur, 1905. T. XIX, blz. 786—792.
33. Kromprecher, E., Recherches sur le traitement des animaux tuberculeux par la méthode de Landerer et sur la virulence des bacilles tuberculeux, Annales de l'Institut Pasteur, 1900 XIV. No. 11, blz. 723—749.
34. Cantacuzène, J., Recherches sur la maladie expérimentale provoquée par l'inoculation de bacilles tuberculeux dégraissés, Annales de l'Institut Pasteur, 1905. XIX, blz. 699—714.
35. Chaussé, P., La tuberculose thoracique du boeuf n'est pas d'origine digestive, Annales de l'Institut Pasteur, 1911. T. XXV. No. 7, blz. 518—539.
36. Wilbert, J., Expériences de vaccination des singes contre la tuberculose par le B. C. G., Annales de l'Institut Pasteur, 1925. T. XXXIX. No. 8, blz. 641—651.
37. Selter, H., Bedeutet Tuberkulinempfindlichkeit Tuberkuloseschutz?, Deutsche Medizinische Wochenschrift 1925. No. 23, blz. 933—935.
38. Selter, H., Versuche zur Tuberkulose-schutsimpfung des Menschen, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1925. No. 29, blz. 1181—1184.
39. Hartgerink, J. W., De Komplementbindingsreactie bij kindertuberculose, Academisch proefschrift, Leiden 1925.
40. Urbain, Achille, La réaction de fixation dans la tuberculose (Préface de Besredka) Masson et Cie. Ed. 1925.

INHOUD

Blz.

Titel I

Voorwoord III

Inleiding 1

De drievoudige ontdekking van ROBERT KOCH (1); De wet van MARFAN (2); Het z.g. Phenomeen van KOCH (3); Eigenlijk twee phenomenale verschijnselen (5).

De vóórgeschiedenis van het B.-C.-G.-vaccin en de toepassing op proefdieren 7

De „origine intestinale de la tuberculose" (7); Enkelvoudige en multiple (re)infectie (8); De „vaccination par la voie digestive" (8); Methoden om de virulentie te verzwakken (9); Eerste stalinfectieproeven mislukten (10); Het B.-C.-G.-vaccin (12); Eliminatie van tuberkelbacillen uit het lichaam (13); Systematisch onderzoek naar de eigenschappen van den B.-C.-G.-stam (15); Proeven op cavia's (16); Reïnfectie door indruppeling in de bindvlieszak van het oog (17); Besmettingsproeven door den mond (18); Conclusie na proeven op cavia's (19); Proeven konijnen (20); Conclusie na proeven op konijnen en cavia's (22); Verloop tuberculinereactie na intraveneuse en subcutane B.-C.-G.-enting bij runderen (23); Positieve tuberculinereactie een teeken van onvatbaarheid? (24); Verdere proeven op runderen (24); Verdient subcutane inenting de voorkeur (25); Slotbeschouwingen van CALMETTE Mei 1924 (26); Proeven op apen door WILBERT te Kindia (27); Andere doodsoorzaken dan tbc. bij de geënte apen (28).

De toepassing van het B.-C.-G.-vaccin bij den mensch . . . 30

Betrekkelijkheid van onze kennis (30); Overzicht proeven op zuigelingen (31); Gebruiksaanwijzing (32); Subcutane enting met abcesvorvorming op Madagascar (34); Duur der onvatbaarheid (35).

Overzicht der vragen, die bij de bestudeering der literatuur rijzen 36

Het wezen der immuniseerende werking (37); Wat is een „Lésion tuberculeuse"? (37); Immuniteit en hypersensibiliteit (38); Onschadelijkheid voor mensch en dier (39); Erfelijkheid van virulentie-veranderingen (40); Virulentie-schommelingen (40); „Accidents, reaction fébrile, trouble physiologique" (41); Verhoogde vatbaarheid voor bijkomende infectie (42); Nadeelen der subcutane enting (43); Voorzichtige doseering van CALMETTE (43); Vaccinatie van volwassen inboorlingen (44); Voorbehoedende waarde bij mensch en dier (45); De tuberculinereactie een onbruikbare toetssteen (46); Een statistisch uitstapje (47); Resultaten voorbehoededde enting der proefdieren (47); Betrekkelijke waarde van alle dierproeven (48); Maximale entstof- en smetstofdosis bij dieren (49); Het aanwezig blijven van virulente bacillen (49); Het oor-

Blz.

spronkelijke standpunt van CALMETTE in 1922 (51); Een duister punt (51); De kans op verhoogde reactie bij reinfectie (53); Resultaten der proeven op zuigelingen (53); Bezwaren tegen de gevolgtrekkingen van CALMETTE uit zijn onvergelijkbare cijfers over de sterfte bij geënte en niet geënte kinderen (54); Onvoldoende kritiek op de doodsoorzaken (55); Andere onvergelijkbare en weinig kritische gegevens (55); De berekening der 93 % „geredden" van CALMETTE (57); Vergelijking met de Parijsche kindersterfte verdeeld naar de doodsoorzaken (57); De sterfte overigens geen maatstaf voor de voorbehoedende waarde (59); Dosis en toedieningswijze (59); Wedloop tusschen besmetting en onvatbaarmaking (60); Wanverhoudingen op het gebied der doseering (61); Tuberculinereactie en B.-C.-G.-vaccinatie (62); Bij negatieve tuberculine- en complementbindingsreactie toch verhoogd weerstandsvermogen tegen tuberculose? (64); Stemmen over immuniteit en hypersensibiliteit (65); De waarde der complementbindingsreactie (66); Pessimistische beschouwingen van Fransche zijde (68); Snelheid van optreden en duur der onvatbaarheid 69); Geënte zuigelingen moeten ook zorgvuldig tegen infectie beschut worden (70); Poging tot verklaring van mislukkingen (70); Heeft de B.-C,-G.-enting ook genezende waarde (71); Vaccinatie van volwassenen met B.-C.-G. (78).

Proefondervindelijk onderzoek naar enkele eigenschappen van het B.-C.-G.-vaccin 74

Doelstelling bij den opzet der proeven (75); Vatbaarheid der geënte dieren voor bijkomende infectieziekten (75); Ernstige gevallen van leverbotziekte (75); Proefopstelling en controle der dieren (76); Doseering van het B.-C.-G.-vaccin (77); Proefreeks I. Verloop van plaatselijke reactie en tuberculinereactie (77); Toelichting tot plaat I en II (80); Reactiveerende werking der tuberculinereactie op de locale reactie (82); Heftige tuberculinereactie bij zwangere cavia's (83); Verder verloop der tuberculincreactie (83); Tuberculinereactie na 5 maanden (84); Tuberculinereactie na 9—15 maanden (85; Duur tuberculinereactie en locale reactie (85); Regionaire klierzwelling na B.-C.-G.-vaccinatie (86); Proefreeks II. Verloop van tuberculinereactie en het Phenomeen van KOCH (86); Reproductie van het Phenomeen van KOCH. Nadere toelichting tot plaat III en IV (87); Controle van de virulentie der gebruikte humane stam (91); Klierzwellingen na reproductie van het phenomeen van KOCH met B.-C.-G. en virulente bacillen (91); Het verdere lot der met B.-C.-G. en virulente bacillen gereinfecteerde cavia's (93): Een geval van tuberculosis peritonei generalis door B.-C.-G. (93); Toelichting tot plaat V (microphoto's) (94); Nog twee gevallen van tuberculosis peritonei door B.-C.-G. (97); Gevolgtrekking met betrekking tot de onschadelijkheid van het B.-C.-G.-vaccin (98); Nader onderzoek naar den ernst van het risico verbonden aan B.-C.-G.-vaccinatie noodzakelijk (99); Is de door CALMETTE aanbevolen controle op „virulence" en „propriété tuberculigène voldoende? (100); De theoretische en practische beteekenis dezer vondsten (101); Sectieverslagen der met virulente bacillen gereinfecteerde B.-C.-G.-

cavia's (101); De betrekkelijkheid van de waarde van het phenomeen van Koch (102); Proefreeks III. Besmettingsproeven bij gevaccineerde cavia's (103); Voortschrijdende halskliertuberculose bij alle intraoculair besmette cavia's (103); Op den duur gegeneraliseerde tuberculose bij alle cavia's (104); De vatbaarheid voor besmetting en de duur der locale reactie (105); Troebel worden van door indruppeling in de bindvlieszak besmette oogen (106); Slotsom uit de besmettingsproeven (106).

Resultaten en nieuwe vragen 108

Literatuur 113

Inhoud 117

Stellingen 120

STELLINGEN

1. CALMETTE heeft niet aannemelijk gemaakt, dat het door toediening van een dosis van 3×10 mgr. B.-C.-G.-vaccin door den mond mogelijk is zuigelingen voorbehoedend onvatbaar te maken tegen de tuberculose.

2. Bij de rattenbestrijding in en om de woningen moet het gebruik van bacterie-culturen ontoelaatbaar geacht worden.

3. De gemiddelde arbeidsongeschiktheid van land- en tuinbouwarbeiders na verlies van een oog en met normale visus op het andere gaat een percentage van 10 niet te boven.

4. Ter bestrijding van de te Utrecht inheemsche schildkliervergrooting verdient het aanbeveling het ioodgehalte van het water der Utrechtsche waterleiding van gemiddeld 2 γ op 25 γ per Liter te brengen.

5. Rechterlijke machtiging tot dwangverpleging van een zielszieke worde slechts verleend op grond van de deskundige verklaring van een specialist op het gebied van zenuw- en zielsziekten en na observatie gedurende voldoenden tijd in een daartoe geschikte bijzondere inrichting, kliniek of open afdeeling.

6. Bij ernstige menorrhagien en metrorrhagien verzuime men niet ook een proef met melkclysmata te nemen.

7. Na iedere narcose met aether of chloroform bevordere men den terugkeer tot het bewustzijn door toediening van het koolzuur-zuurstofmengsel van HENDERSON en HAGGARD. Gedurende elke narcose zij dit mengsel bij de hand om bij event.

hart- en ademstilstand, ter ondersteuning der kunstmatige ademhaling te worden toegepast.

8. Bij kinkhoest verdient de vaccinbehandeling de voorkeur en den voorrang boven alle andere geneesmiddelen en geneeswijzen.

9. De wijze, waarop de Neo-Malthusiaansche Bond propaganda maakt voor kunstmatige geboortebeperking is medisch, ethisch en maatschappelijk verwerpelijk.

10. De uitkomst van de reactie van WASSERMANN bij bloedonderzoek van personen, die geen klinische verschijnselen van lues vertoonen, heeft geenerlei waarde.

11. Het dragen van beenwindsels en hooge, stijve, gesloten kraag is een ernstig gevaar voor de gezondheid en marschvaardigheid van den troep.