

Em. HAMMELBURG - ONGEWENSTE REACTIES NA BCG-VACCINATIE

ONGEWENSTE REACTIES NA BCG-VACCINATIE

BESCHOUWINGEN NAAR AANLEIDING VAN EEN AANTAL GEVALLEN
VAN PRIMAIRE OTITIS MEDIA TUBERCULOSA BIJ ZUIGELINGEN
NA ORALE TOEDIENING VAN BCG.

(WITH A SUMMARY IN ENGLISH, FRENCH AND SPANISH)

DOOR

Em. HAMMELBURG

1953

DRUKKERIJ v/h KEMINK EN ZOON N.V. - DOMPLEIN 2 - UTRECHT

ONGEWENSTE REACTIES NA BCG-VACCINATIE

ONGEWENSTE REACTIES NA BCG-VACCINATIE

BESCHOUWINGEN NAAR AANLEIDING VAN EEN AANTAL GEVALLEN VAN PRIMAIRE
OTITIS MEDIA TUBERCULOSA BIJ ZUIGELINGEN NA ORALE TOEDIENING VAN BCG.

UNDESIRABLE REACTIONS AFTER B.C.G.-VACCINATION

SOME CONSIDERATIONS IN VIEW OF A NUMBER OF CASES OF PRIMARY OTITIS
MEDIA TUBERCULOSA IN INFANTS AFTER ORAL ADMINISTRATION OF B.C.G.

(WITH A SUMMARY IN ENGLISH, FRENCH AND SPANISH)

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN
AMSTERDAM OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
Mr. Dr. G. VAN DEN BERGH, HOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, IN HET OPEN-
BAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT
OP DONDERDAG 9 JULI 1953, DES NAMIDDAGS
TE HALF TWEE

DOOR

EMANUEL HAMMELBURG
KEEL-, NEUS- EN OORARTS
GEBOREN TE ROTTERDAM

*Dit proefschrift werd bewerkt in de Universiteits-
kliniek voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde in het
Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam.*

1953

DRUKKERIJ v/h KEMINK EN ZOON N.V. - DOMPLEIN 2 - UTRECHT

*„De werkelijkheid draagt in elk individueel geval
zozeer een afzonderlijk stempel, dat zij zich, zonder
dat haar geweld wordt aangedaan, niet in een
schema laat wringen en onderbrengen”.*

(Prof. Dr. G. Kraus. N. T. v. G. 1953, 97 : 450).

PROMOTOR:
PROF. Dr. L. B. W. JONGKEES

AAN DE NAGEDACHTENIS
VAN MIJN VADER

I N H O U D

HOOFDSTUK I

Een geval van otitis media tuberculosa na orale toediening van BCG. Beschouwingen naar aanleiding hiervan . . . 1

HOOFDSTUK II

A. Over BCG 8
B. Reacties na vaccinatie met BCG 9

HOOFDSTUK III

Een onderzoek van met BCG gevaccineerde zuigelingen in Amsterdam 22

HOOFDSTUK IV

Otitis media tuberculosa vergeleken met otitis media ontstaan na BCG-toediening 30
A. Inleiding 30
B. Kliniek 31
C. Het ontstaan van de infectie 34
D. De lymphklieren 36
E. Bacteriologie 39
F. Histologie 41
G. Complicaties 43
H. Therapie en prognose 45

HOOFDSTUK V

Slotbeschouwingen 52

PLATEN

APPENDIX

12 Ziektegeschiedenissen van zuigelingen met otitis media tuberculosa na orale toediening van BCG 57

SAMENVATTING 67

SUMMARY 70

RESUME 73

RESUMEN 75

LITERATUUR 77

HOOFDSTUK I

EEN GEVAL VAN OTITIS MEDIA TUBERCULOSA NA ORALE TOEDIENING VAN BCG. BESCHOUWINGEN NAAR AANLEIDING HIERVAN.

1. Op 9 Februari 1951 werd in de keel-, neus- en oorheelkundige kliniek van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam een zuigeling van bijna 4 maanden opgenomen met een ontsteking van het linker oor. De anamnese luidde als volgt:

Toen het kind ongeveer 6 weken oud was werd voor het eerst afscheiding uit het linker oortje opgemerkt. Tevoren was het kind niet onrustig geweest, had niet naar het oortje gegrepen, had geen koorts gehad, kortom er waren geen uitingen van pijn geweest, zoals dat bij een acute zuigelingen-otitis vaak het geval is. De huisarts schreef oordruppels met waterstofperoxyde voor, maar desondanks bleef de afscheiding uit het oor bestaan. Dit was aanleiding om op 6 Februari een oorarts te consulteren. Deze zag een poliepje in de linker uitwendige gehoorgang en vanwege deze ongewone vondst bij een zuigeling werd opneming in een kliniek aangevraagd.

De zuigeling die enkele dagen later werd opgenomen zag er gezond uit. Volgens de moeder was de partus zonder bijzonderheden verlopen. De algemene toestand van het kind — ook in de periode van de oorontsteking — was steeds voortreffelijk geweest; het kind had steeds goede eetlust gehad, was goed aangekomen en woog bij opneming 5660 gram. Het maakte geen zieke indruk. Verder valt nog te vermelden dat een tante wegens tuberculose in een sanatorium kuurt, maar dat het kind nooit enig contact met haar heeft gehad.

Bij het algemene lichamelijke onderzoek werden, behalve een navelbreukje, geen afwijkingen gevonden; bij percussie en auscultatie waren cor en pulmones normaal, de buik was soepel, lever en milt waren niet vergroot. De fontanel was niet gespannen en de turgor van de huid was normaal. In de urine werden geen afwijkingen gevonden.

Aan rechter gehoorgang en trommelvlies viel niets bijzonders op te merken. In de linker gehoorgang was wat dunne afscheiding

te vinden en na verwijderen daarvan werd een poliepeuze massa zichtbaar bij het voor-onderkwadrant van het trommelvlies. Een duidelijk adenoid was niet aanwezig. Er was geen spontane nystagmus, noch facialisparesis. Aan neus en mond waren geen afwijkingen te vinden. Aan beide zijden in de hals was retromandibulair een flink lymphoom te voelen.

Het poliepeuze weefsel werd zo veel mogelijk uit de linker gehoorgang weggenomen en voor pathologisch-anatomisch onderzoek weggestuurd. Wij ontvingen daarop het volgende antwoord (Prof. Deelman): „Het is zeer celrijk granulatiweefsel met epitheeloïde structuren en hier en daar tuberkelaanduiding. Er zijn ook veel leucocyten bij, zodat het beeld iets vertroebeld wordt. Het geheel is bedekt met plaveiselepitheel. Wij denken hier ernstig aan tuberculose. De Ziehl-Neelsen kleuring is negatief. Diagnose: granulatiweefsel uit de gehoorgang met sterke verdenking voor tuberculose” (fig. 1). Enkele lagen later, toen op ons verzoek het microscopische preparaat nogmaals nauwkeurig werd onderzocht, berichtte Professor Deelman ons dat we hier beslist te doen hadden met tuberculeus weefsel.

Verwonderd en tegelijk gealarmeerd door dit bericht verzochten wij de consultant-kinderarts (Dr. J. I. de Bruyne) het kind na te zien. De reactie van von Pirquet bleek voor humane en bovine tuberculine positief uit te vallen. Een thoraxfoto werd gemaakt. Op 22 Februari schreef de kinderarts in de status: „Zuigeling met positieve reactie van von Pirquet, die werd verricht naar aanleiding van het vinden van tuberculeus weefsel in de gehoorgang. X-foto: wel een paar kleine vlekjes in de longvelden, doch hierop mag niet zonder meer de diagnose tuberculose worden gesteld. Op dit moment niet bekend of het kind BCG heeft gehad. Advies: navraag doen omtrent BCG. Is het kind niet ingeënt dan heeft het zeker tuberculose.”

Bij informatie bleek nu, dat het kind inderdaad *per os* BCG had gekregen, n.l. 3 porties op een lepeltje en wel op 27, 29 en 31 October 1950 dus in de eerste week na de geboorte. Hiermede was dus de positieve reactie van von Pirquet verklaard.

Intussen bleef, ook na het verwijderen van de poliepjes uit het linker oor, een geringe afscheiding uit dat oor bestaan: een dunne sereuze etter, licht foetide van geur. Zuurvaste staven werden in het uitstrijkpreparaat van de oorafscheiding niet gevonden. Enkele kolonies staphylococcus aureus konden uit de etter worden gekweekt, maar de kweek op de voedingsbodem van Löwenstein viel negatief uit, evenals de caviaproef.

Op de röntgenfoto's (volgens Schüller) van de beide rotsbeenderen was wel enig verschil tussen rechts en links te zien. De

botstructuur van het linker os petrosum was ijler dan van het rechter, zodat het massief van de halfcirkelvormige kanalen aan de zieke kant als het ware veel duidelijker getekend was dan aan de gezonde kant. Daar de foto's direct na elkaar en op dezelfde plaat met dezelfde belichtingstijd waren genomen konden zij goed worden vergeleken. Overigens waren alle contouren en tekeningen op deze foto's normaal; van pneumatisatie was uiteraard nog maar ternauwernood sprake.

Daar wij toen nog meenden, dat wij hier te doen hadden met een secundaire otitis media tuberculosa, waarvan de primaire haard vooralsnog niet nader kon worden gelocaliseerd, werd het kind voor verdere behandeling naar de Kinderafdeling van het Binnengasthuis overgeplaatst wegens tuberculose.

Bij ontslag uit het Wilhelmina Gasthuis op 10 Maart 1951 kwam nog steeds enige afscheiding uit het linker oor; er waren geen poliepjes meer in de gehoorgang te zien, maar het trommelvlies vertoonde links een grote perforatie in het voor-onderkwadrant.

2. Omstreeks die tijd kwam mij ter ore, dat zich bij een groot aantal kinderen die in 1950 en de eerste maanden van 1951 met BCG waren gevaccineerd, ongewenste reacties voordeden. Weliswaar reacties die ook elders gezien en beschreven waren, maar die toch als zeldzaam werden beschouwd.

Tot 1950 was hier in Nederland de inenting met BCG slechts incidenteel toegepast: Heynsius van den Berg had sedert 1926 ongeveer 4000 zuigelingen uit zogenaamd bedreigde of besmette milieus *per os* gevaccineerd, maar hij had daarbij nooit enige abnormale reactie waargenomen. In de loop van 1950 en verder in het begin van 1951 was men er in Amsterdam en enkele andere plaatsen in Nederland toe overgegaan — mede onder invloed van vele enthousiaste publicaties over de gunstige preventieve invloed van BCG in de Scandinavische landen — om aan zo veel mogelijk pasgeborenen in al of niet besmette milieus BCG toe te dienen.

Voor de vaccinatie der zuigelingen werd in Amsterdam de orale methode gekozen. In de eerste plaats wegens de gunstige resultaten die Heynsius van den Berg hiermee gedurende vele jaren behaalde. In de tweede plaats om de eenvoudige wijze van toedienen. Immers de orale vaccinatie kan ook gemakkelijk door vroedvrouwen of kraamverzorgsters worden uitgevoerd, terwijl voor een intracutane inentingsmethode altijd een arts nodig is. Bovendien vindt men de ouders veel gemakkelijker bereid een „hapje” voor de pasgeborene te accepteren, dan een „prik”. De kans om de bevolking BCG-minded te maken lijkt met de orale methode dan ook

veel groter. Alleen in het Wilhelmina Gasthuis werden alle neonati intracutaan en niet *per os* behandeld met BCG. Op een bepaalde ochtend in de week werden daar alle in de voorafgaande week geboren zuigelingen op een of beide armen ingespoten. Van alle inentingen werd aan het plaatselijke consultatiebureau voor de tuberculosebestrijding aangifte gedaan. Daar werd een kaartsysteem aangelegd en op iedere kaart het nummer van de gebruikte ampul BCG aangetekend. Op diezelfde kaart bleef plaats om later nog andere gegevens te noteren zoals de uitslag van de tuberculine-reacties, eventuele lymphklierzwellingen, enz.

De ongewenste reacties die hierboven werden bedoeld, waren in de eerste plaats zwellingen van de regionale lymphklieren. Deze werden — ongeacht de gevolgde vaccinatiemethode — hier vaker gezien dan elders en bovendien waren daaronder zeer veel verwekende, dus geabscedeerde klieren waarvan een aantal perforeerde en fistels achterliet. Verder zouden huidafwijkingen en oogandoeningen bij de gevaccineerde neonati zijn waargenomen.

3. Dit was voor ons aanleiding om de tuberculose van het oor bij het hierboven beschreven kindje, dat immers ook BCG en wel *per os* had gekregen, nog eens nader onder de loupe te nemen.

Tuberculose van het oor (zie hoofdstuk IV) kan langs haematogene weg ontstaan, bij voorbeeld van een tuberculeuze longaandoening uit. Een infectie langs niet-haematogene weg is ook mogelijk, namelijk via de tubae Eustachii, waarbij de bacteriën dus rechtstreeks van de neuskeelholte het oor binnenkomen, hetzij afkomstig van een tuberculeus proces in de luchtwegen, hetzij de mond binnengevoerd met de voeding. In het laatste geval wordt dan vooral gedacht aan de bovine tuberkelbacterie die in ongekoekte melk kan voorkomen.

Hoe kan nu de tuberculose van het oor van onze zuigeling tot stand zijn gekomen? Theoretisch bestaan er verschillende mogelijkheden.

Ten eerste kan het kind met tuberculose zijn besmet voordat het BCG voldoende immuniteit tegen een besmetting van buitenaf had teweeggebracht. Bij een hierop gericht onderzoek werd echter geen besmettingsbron gevonden. Hoewel zulk een onderzoek in het algemeen slechts betrekkelijke waarde heeft, kunnen hieruit bij een jonge zuigeling toch wel conclusies worden getrokken. Bij een zo jong kind plegen behalve de moeder toch maar weinig personen als infectiebron in aanmerking te komen en het onderzoek kan zich doorgaans dus tot enkele personen beperken. Wij kunnen hieraan toevoegen, dat op de röntgenfoto der longen geen afwijkingen voorkwamen, zodat in ons geval een secundaire tuberculeuze midden-

oorontsteking uitgaande van een tuberculeuze longaandoening kon worden uitgesloten.

Een tweede mogelijke oorzaak van otitis media tuberculosa is het gebruik van ongekoekte melk. Deze had het kind niet gehad; het was gevoed met moedermelk en later met karnemelk van Nutricia.

Een derde mogelijkheid lijkt ons het meest aannemelijk: dat wij hier te doen hebben met een tuberculeuze weefselreactie in het middenoor tengevolge van besmetting met het *per os* toegediende BCG.

Op de pathogene eigenschappen en de virulentie van BCG wordt in hoofdstuk II nader ingegaan. Ook zullen daar de ongewenste reacties die na de vaccinatie kunnen voorkomen ter sprake worden gebracht.

4. Oortuberculose na orale toediening van BCG vonden wij niet eerder in de literatuur beschreven. Er zijn dus 3 mogelijkheden:

1°. De afwijking is nooit eerder voorgekomen. Deze zou dus te wijten zijn aan speciale eigenschappen van het hier gebruikte vaccin of van de Nederlandse kinderen. Dit zal in hoofdstuk II worden besproken.

2°. De afwijking is wel voorgekomen, maar om de een of andere reden niet beschreven.

3°. De afwijking is wel voorgekomen, maar niet herkend. Wij kunnen ons namelijk heel goed voorstellen, dat een tuberculeuze middenoorontsteking door BCG verwekt zeer onschuldig en onopvallend zou verlopen. In een samenvattend overzicht schrijft Irvine in 1949, dat de pathologische veranderingen door BCG veroorzaakt altijd van goedaardig karakter bleken te zijn en steeds geheel verdwenen, ook spontaan. Zo zou dus een BCG-otitis, in overeenstemming met wat wij bij BCG-klierzwellingen waarnemen (Reklings, Station Pilote), na enige tijd spontaan kunnen genezen. De werkelijke aard zou onherkend kunnen blijven omdat deze middenoorontsteking — zoals vaak een tuberculeuze otitis door humane tuberkelbacteriën veroorzaakt ook doet — zich niet duidelijk onderscheidt van een banale otitis media.

In ons geval leverde het onderzoek van de verwijderde oorpoliep het bewijs van een tuberculeuze infectie. In een klinische studie van Maas over BCG wordt wel ingegaan op de halsklierzwellingen die bij kinderen na orale toediening van het vaccin kunnen voorkomen, maar de middenoorontsteking die in de ziektegeschiedenis van sommigen van deze kinderen tevens voorkomt, wordt als een toevallige vondst in het voorbijgaan genoemd; aan verband tussen BCG en de otitis media wordt niet gedacht.

5. Indien de hypothese juist was dat een tuberculeuze oorontsteking kan worden veroorzaakt door BCG dat het oor van de neuskeelholte uit via de tuba Eustachii had bereikt, was te verwachten, dat zich meer gevallen zouden voordoen van dit ziektebeeld, gezien het grote aantal zuigelingen dat met dit vaccin per os behandeld was.

Inderdaad bleek dit enkele maanden later het geval te zijn. Opnieuw kregen wij enkele zuigelingen te zien (pat. 2, 3 en 4), die per os BCG hadden gekregen en die een al weken lang bestaande oorontsteking met gezwollen halsklieren hadden. Bij 2 van hen (pat. 2 en 3) waren eveneens poliepjes te zien voor het trommelvlies, die bij microscopisch onderzoek verdacht waren voor tuberculose (fig. 2). Klinisch was ook bij hen verband met de BCG-behandeling zeer waarschijnlijk: begin van de oorontsteking 4—8 weken na de orale BCG-vaccinatie; positieve tuberculine-reacties; tuberculeus weefsel in de gehoorgang; vergrote halsklieren en voortduren van de otorrhoe ondanks goede behandeling.

Bij pat. 3 (fig. 3) en 4 zagen wij voor het eerst ook de zwelling en daarop volgende verweking van een prae-auriculaire klier die in de literatuur als kenmerkend voor de tuberculeuze ooraandoening wordt beschreven. Zo kwamen wij ertoe om ook de diagnose BCG-otitis te overwegen op grond van dit kenmerk van specifieke ontsteking van het middenoor. Bij pat. 4 bleek de juistheid van deze opvatting. Het kind had dit prae-auriculaire kliertje, terwijl het microscopische onderzoek van poliepjes uit de gehoorgang twee maal de tuberculeuze aard van het ontstekingsproces niet kon bewijzen. Het kind werd geopereerd en toen toonde het pathologisch-anatomische onderzoek van de mastoidinhoud aan, dat de aandoening wel degelijk tuberculose was.

Tenslotte zagen wij zuigelingen (pat. 7 en 9) die noch poliepen in de gehoorgang, noch prae-auriculaire kliertjes vertoonden, maar bij wie het klinische verloop zo gelijk was aan dat van de andere gevallen (dat wil zeggen: BCG per os; 4 tot 7 weken later oorontsteking die niet op goede behandeling reageerde; typisch tuberculeuze halsklierzwellingen aan de kant van het zieke oor (fig. 4); ondanks alles goede algemene toestand), dat wij meenden bij hen eveneens de diagnose BCG-otitis te moeten stellen.

Tegelijk en onafhankelijk van onze bevindingen in Amsterdam hadden ook oorartsen in Hilversum enkele gelijksoortige oorontstekingen in behandeling gekregen, de tuberculeuze aard daarvan vastgesteld en het verband opgemerkt met de orale toediening van BCG (Sinnighe Damsché).

6. Dit alles was voor ons aanleiding om eens een aantal per os

gevaccineerde zuigelingen te controleren en na te gaan hoe vaak de BCG-otitis onder hen voorkwam. De tot Februari 1952 bekende gevallen waren ons namelijk, als verdacht voor BCG-otitis, toegesonden door artsen die van het bestaan van deze aandoening op de hoogte waren (van W. H. Struben, K.N.O.-arts te Amsterdam kwamen pat. 2 en 4; van Dr. J. B. van Deinse, K.N.O.-arts te Amsterdam kwam pat. 3; van de polikliniek Kinderziekten van het Binnengasthuis te Amsterdam kwamen pat. 7, 8 en 10). De mogelijkheid was niet uitgesloten, dat nog een aantal niet herkende gevallen bij een daarop gericht onderzoek aan het licht zouden komen. In hoofdstuk III vindt men het verslag van dit onderzoek. Daarbij werden nog 5 nieuwe patienten met BCG-otitis gevonden (pat. 5, 6, 9, 11 en 12).

De ziektegeschiedenissen van deze 12 patientjes met BCG-otitis zijn tezamen achter in dit werk opgenomen. De details van onze eigen ervaringen betreffende ziektebeeld en therapie van deze „complicatie” van de orale BCG-vaccinatie komen in hoofdstuk IV ter sprake.

HOOFDSTUK II

A. OVER BCG.

Een enkel woord zij hier gezegd over het principe van de BCG-vaccinatie waarvan het doel is om — zonder schade of risico voor het individu — een zo groot mogelijke weerstand te verkrijgen tegen een eventuele natuurlijke infectie met pathogene tuberkelbacteriën.

1. Het „phaenomeen van Koch” (1891) doet geloven, dat door een bestaande tuberculeuze haard afweerreacties in het lichaam worden veroorzaakt, die een tuberculeuze herinfectie milder doen verlopen dan de primaire infectie. De gewijzigde toestand, in het lichaam na de eerste infectie ontstaan, blijkt uit het positief worden van de tuberculinereactie.

Hoewel hier niet ter zake doende mag op deze plaats een opmerking gemaakt worden over het verband tussen allergie en weerstand, resp. immuniteit. Worden met allergie en immuniteit twee verschillende toestanden aangegeven? Of is allergie een onderdeel van immuniteit? Of een stadium op weg naar immuniteit? Het lijkt geen twijfel, dat er nauwe betrekkingen tussen beide begrippen bestaan. Voor ons is echter het belangrijkste, dat weerstand steeds gepaard gaat met allergie (Marfan).

2. Sommige bacteriën hebben de eigenschap een krachtige en duurzame immuniteit te doen ontstaan (bij voorbeeld c. diphtheriae en s. typhi), andere daarentegen missen deze eigenschap vrijwel geheel. Zo verwekt het eerste contact met tuberkelbacteriën slechts een zekere graad van weerstand en deze wordt dan gevoegd bij de reeds aanwezige (aangeboren) weerstand tegen een tuberculeuze infectie. Dat dit bij dieren zo is blijkt uit verschillende experimenten en er zijn argumenten om aan te nemen, dat dit bij de mens ook het geval is. Reeds Marfan (1886) wees in dit verband op het feit dat het zelden voorkomt, dat iemand met een genezen halsklier-tuberculose later longtuberculose krijgt. Deze observatie werd door Bardley en Baylor in 1946 nog eens bevestigd. Een ander argument is het grote morbiditeitsverschil voor tuberculose tussen verpleegsters met een positieve en die met een negatieve reactie van

von Pirquet; de eersten vertonen een veel krachtiger weerstand tegen de tuberkelbacteriën waarmee hun omgeving is besmet, dan de laatsten (Bergsma, Heimbeck, e.a.).

3. Jarenlang werd gezocht naar een methode om kunstmatig een onschuldige tuberculeuze haard te verwekken en zodoende de begeerde afweerreacties in het lichaam te provoceren.

Met voorbijgaan van pogingen van sommige onderzoekers, die niet tot het gewenste doel hebben gevoerd (Von Behring, e.a.) en de pogingen van andere, die nog steeds met meer of minder succes allerlei methoden onderzoeken (o.a. Wells), willen wij hier slechts het vaccin van Calmette en Guérin bespreken.

Hun vaccin — BCG genaamd — bestaat uit een suspensie van levende bovine tuberkelbacteriën die door een bepaalde behandeling een sterk verminderde virulentie hebben gekregen. Door herhaalde (230) passages op een galhoudende voedingsbodem bleken de bacteriën van een bepaalde bovine stam (de stam Nocard) dusdanig verzwakt te zijn, dat zij bij runderen geen progressieve tuberculose meer vermochten te verwekken. Toch bleek bij verdere proeven, dat deze stam zijn antigenen karakter had behouden en dat door de infectie met deze stam wel degelijk een verhoogde weerstand in het lichaam der geïnfecteerde dieren was ontstaan.

Weill-Hallé was de eerste die het BCG op de mens toepaste (1921). Hij gaf het aan zuigelingen per os. Later gaven de meeste onderzoekers, te beginnen met Wallgren, de voorkeur aan een intracutane wijze van toedienen.

4. De oplossing van de vele problemen die zich bij het toepassen van het BCG hebben voorgedaan en zich nog steeds voordoen heeft van tijd tot tijd tot heftige meningsverschillen geleid. Omvangrijk is de literatuur over het BCG en zijn toepassing, maar het is hier niet de plaats daarover verder uit te weiden. Voor een historisch overzicht en uitgebreide literatuuropgaven zij verwezen naar de publicaties van Herzberg (1948), Heynsius van den Berg, Irvine, Wallgren en vele anderen.

B. REACTIES NA VACCINATIE MET BCG.

1. Het is een logisch gebeuren, dat op de BCG-inenting in het lichaam enige reactie volgt: „cette réaction traduit plus son activité que sa nocivité” (Laffont). Wij willen deze reactie immers juist uitlokken door kunstmatig een primaire infectie te veroorzaken. De reactie van het lichaam hierop wordt voldoende geslaagd geacht, wanneer 8 tot 12 weken na de BCG-toediening een postvaccinale

hyperergie aanwezig blijkt te zijn (d.w.z. positieve tuberculine-reacties) en men neemt aan, dat het ontstaan van de beoogde immuniteit tegelijkertijd plaats vindt.

Hoewel in de overgrote meerderheid der gevallen geen enkele ongewenste reactie wordt geconstateerd na de BCG-vaccinatie, ongeacht of de orale of een intracutane inentingsmethode werd toegepast, moeten enkele waarneembare reacties toch als normaal worden beschouwd.

De Fransen vatten deze gevolgen samen onder de niet zeer aantrekkelijke, maar wel zeer suggestieve naam van „bécégite”. Zo reageren de langs orale weg gevaccineerde zuigelingen nogal eens met enkele dagen maagdarfstoornissen, koorts, passagère miltvergroting en gewichtsverlies, maar zij komen dit zonder bezwaren weer snel te boven. Verder vallen hieronder ook zwellingen van regionale lymphklieren: in de oksels na intracutane vaccinatie op de armen, retromandibulair na orale toediening van het BCG (fig. 4). Ook vindt men het normaal dat in een aantal gevallen ter plaatse van de intracutane injectie een klein ulcus ontstaat dat meestal hoogstens enige weken blijft etteren en daarna met een klein litteken geneest (Dalmeyer c.s., Ustvedt).

Bij miljoenen mensen verliep tot op heden de BCG-vaccinatie op deze manier, maar toch werden nu en dan andere reacties dan de gebruikelijke gezien. Hierop willen wij op deze plaats nader ingaan en wel naar aanleiding van de in het vorige hoofdstuk beschreven tuberculeuze middenoorontstekingen. Niet om het principe van de prophylaxe tegen tuberculose door middel van BCG in discrediet te brengen, maar alleen omdat wij hier in Nederland in een zeer bepaalde periode gevolgen van de BCG-inenting hebben gezien, die afwijken van het normale; het is nodig om deze ongewenste reacties, die men complicaties van de BCG-behandeling zou kunnen noemen, in het volle licht te plaatsen om dergelijke verwikkelingen in de toekomst te kunnen voorkomen. Zij kunnen als prikkel dienen tot verder onderzoek naar het wezen van de „sterkte” van de BCG-stam en naar de variabele individuele weerstand tegenover het vaccin; twee problemen waarover tot nu toe te weinig met zekerheid bekend is. Een beter inzicht in deze materie kan bijdragen tot een verbetering van onze methoden bij het hanteren van het BCG-vaccin.

Wanneer wij dus in de loop van dit hoofdstuk noodzakelijkerwijze de ongunstige ervaringen zullen opsommen van anderen, die eveneens abnormale of ongewenste reacties hebben gezien na de BCG-vaccinatie, dan moge de lezer bedenken dat daartegenover een veelvoud van publicaties kan worden gesteld waarin nadrukkelijk het ontbreken van ongewenste reacties op deze vaccinatie

wordt vermeld. Het is hier beslist niet de plaats voor een discussie pro of contra de BCG-behandeling, want behalve de postvaccinale „complicaties” spelen evenzeer epidemiologische, bacteriologische als sociaal-hygiënische factoren een rol. Hoogstens zullen wij aan het einde van ons betoog, naar aanleiding van onze eigen waarnemingen, suggesties doen waarmede in de toekomst bij de BCG-inenting rekening zou kunnen worden gehouden.

2. De meest waargenomen complicatie, zowel na orale als na intracutane BCG-toediening, is het verweken van de gezwollen regionale lymphklieren. De zwelling van deze klieren kan na twee of drie maanden beginnen, maar soms wordt deze pas meer dan een jaar na de inenting waargenomen (Rekling). In een klein aantal gevallen van lymphklierzwelling volgt, na een stadium van verweking en abscedering, een spontane doorbraak van etter naar buiten. Tevoren kondigt een liviede verkleuring van de huid de plaats aan waar de fistel zal ontstaan. Op deze BCG-adenitis en de behandeling daarvan zal in hoofdstuk IV nader worden ingegaan.

Om een indruk te geven van de frequentie waarin lymphklierzwellingen worden gezien, volgen hieronder enige getallen uit de literatuur. Vergelijken is echter moeilijk omdat de frequentie der lymphkliercomplicaties zeer afhankelijk is van verschillende factoren zoals de leeftijd (zuigelingen tegenover ouderen), de porte d'entrée (slijmvlies van de tractus digestivus tegenover de huid), de wijze van toedienen (intracutaan en scarificaties tegenover oraal), het aantal ingespoten kiemen en vermoedelijk ook het ingespoten volume (Brandwijk & Gispén, Ustvedt). Terzijde moet worden opgemerkt dat er ook geen algemeen erkende maat is voor een normaal vergrote en een abnormaal vergrote klier. De beoordeling is geheel subjectief. Wij willen echter aannemen, dat voor de verschillende schrijvers slechts boongrote of grotere klieren de moeite van het vermelden waard zijn geweest.

Dannenbaum vaccineerde lange orale weg 3800 neonati. Hij zag noch lymphklierverwekingen noch andere complicaties, terwijl toch 94% der kinderen na verloop van tijd een positieve tuberculine-reactie had.

De Biehler rapporteert uit Polen, dat sinds 1924 op 20.253 oraal gevaccineerde zuigelingen 597 verweekte halsklieren voorkwamen (2,8%) waarvan er slechts 1 perforeerde.

Van 1929 tot 1939 werden in Belgrado 5150 pasgeborenen langs orale weg met BCG gevaccineerd. Kostic-Yoksic vond onder hen 70 etterende halsklieren (1,4%).

Voor Frankrijk vermeldt Van Deinse (1948) over een periode van enkele jaren ongeveer 5 gevallen van halsklierettering

op 100.000 orale vaccinaties (0,005%). In 1947 waren het er 6 op 77.938 orale vaccinaties (0,008%).

Enkele cijfers voor de intracutane methode:

Als normaal wordt in het algemeen opgegeven 0,05—0,5% lymphklierverwekingen, eventueel gevolgd door abscedering (Heynsius van den Berg, Winge, e.a.).

Fourestier c.s. zagen 0,67% lymphkliercomplicaties.

Imbert vermeldt in een groep van 700 gevaccineerden tijdens de BCG-campagne in Noord-Afrika 10% plaatselijke abscesjes, 1 verweekte okselklier en 1 verweekte halsklier (0,4%) en Sarroy c.s. zagen bij een andere groep van 1500 Noord-Afrikaanse kinderen 1,3% met fistelende klieren.

Aronson c.s. zagen 5% okselklierzwellingen, maar nooit fistels.

Ustvedt vermeldt verder als frequentie van deze complicatie na intracutane behandeling: voor Duitsland 0,03%, voor Scandinavië 0,16—0,27% en voor Turkije 0,85%.

Bij een groep van 650 intracutaan geënte kinderen (neonati) in Frankrijk registreerde Pigéaud 8 klierzwellingen (1,2%), waaronder 3 fistels (0,5%).

Ook een percutane methode van vaccineren is in zwang. Rosenthal introduceerde in 1937 de „multiple-puncture” methode, waarbij hij nooit lymphklierzwellingen zag ontstaan; evenmin als Perdicogolos bij 2584 neonati, terwijl toch ongeveer 95% een positieve tuberculine-reactie kreeg. Om te proberen dit percentage te verhogen, maar ook om abscesjes ter plaatse van de inenting te voorkomen, werd deze wijze van vaccineren door Negre & Bretey gemodificeerd, waaruit de scarificatie-methode ontstond. Weill-Hallé (1950) vermeldt bij toepassing van deze werkwijze 0,25% fistelende klieren, maar Marquezy zag bij 11 van 152 aldus behandelde kinderen (zuigelingen) lymphkliercomplicaties (7%). Dit is misschien een illustratie hoe de vaardigheid van degene, die de inenting uitvoert, van grote invloed kan zijn; een feit waarop ook door Wallgren (1950) en Tørnell gewezen wordt. Men kan zich immers gemakkelijk voorstellen, dat enkele bacteriën, die onder de huid in plaats van in de huid terecht komen, een veel heftiger reactie zowel ter plaatse als in de regionale lymphklieren teweeg kunnen brengen dan wanneer zij alle intracutaan blijven (Dalmeyer c.s., Palmer & Edwards, Ustvedt).

3. Zeer zelden vindt men andere reacties dan de hierboven vermelde lymphklierzwellingen gerapporteerd. Passagère zwelling der hilusklieren wordt beschreven door Fourestier, door hem

„bécégite pleuro-pulmonaire” genoemd; hij zou er 6 gezien hebben in een groep van 3900 intracutaan geënte kinderen. Ook Melle-tier en anderen maken gewag van deze aandoening, maar zij noemen hem uiterst zeldzaam en geven geen duidelijk bewijs voor het verband tussen de afwijking en de inenting.

Lupoide huidafwijkingen werden beschreven door Gilje en Kalkoff, erythema nodosum door Claussen. Frandssen maakt melding van 3 gevallen van uveïtis; ook conjunctivitis flyctaenularis is beschreven in dit verband (d'Amato).

Het is bijzonder moeilijk om in deze gevallen het absolute bewijs te leveren dat de BCG-stam of zijn producten de verwekker van de afwijking zijn. Dit bewijs zal in het algemeen moeten bestaan uit het veelvuldig waarnemen van 1 bepaalde complicatie in een grote groep gevaccineerden. Eerst dan kan men het vaccin of de gebezigde techniek voor de onaangenaamheden aansprakelijk stellen. Vindt men daarentegen in een groep van enkele duizenden gevaccineerden slechts een op zichzelf staand geval van een bepaalde reactie, dan moet men eerder denken aan een individuele abnormale overgevoeligheid voor het BCG (Wallgren, 1928). Tenslotte moet men — vooral bij uitgesproken tuberculeuze aandoeningen na BCG-vaccinatie — terdege overwegen of de patient misschien ten tijde van de vaccinatie reeds langs natuurlijke weg kon zijn besmet of dat deze besmetting plaats heeft kunnen hebben in de zo genaamde prae-allergische fase, in een periode dus dat het BCG zijn immuniserende werking nog niet geheel had ontplooid.

4. In de loop van 1951 werden hier in Nederland reacties op het toegediende BCG opgemerkt, zowel bij de intracutaan als bij de per os behandelde kinderen. Daar deze reacties aanvankelijk uiter-aard geïsoleerd werden waargenomen is het niet te verwonderen, dat het enige tijd heeft geduurd voordat het verband tussen de BCG-vaccinatie en de waargenomen verschijnselen vaststond. Pas veel later kon men enigszins een indruk krijgen van de omvang en de frequentie der reacties.

Ongeacht de wijze van toedienen was hier te lande steeds gebruik gemaakt van het vaccin afkomstig uit het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht. Dit vaccin bevat voor intracutaan gebruik 0,33 mg bacteriën per cm^3 en voor oraal gebruik 10 mg per cm^3 , welke dosis in het laatste geval drie maal wordt gegeven.

a) De Bruyne c.s. publiceerden over hun ervaringen met dit vaccin na intracutane enting van pasgeborenen de volgende getallen: sinds Maart 1951 werd een aantal neonati in beide armen ingespoten met de gebruikelijke dosis van 0,1 cm^3 . 592 kinderen

werden gecontroleerd. 165 van hen hadden een matige lymphklier-zwelling gekregen en bij 78 kinderen verweekten 1 of meer klieren (13,1%). Er werd geen nadelige invloed op de algemene toestand dezer kinderen opgemerkt. Behalve dit bijzonder grote aantal klier-aandoeningen rapporteerden zij een tot nu toe niet beschreven huid-afwijking die zij bij 5 zuigelingen hadden waargenomen. Deze kinderen vertoonden een symmetrisch papuleus exantheem; een beeld dat aan tuberculiden deed denken en dat men soms ziet ontstaan tijdens de behandeling van lupus vulgaris met calciferol in hoge dosering. Na vier tot vijf maanden was het exantheem verdwenen zonder littekens achter te laten. Tenslotte vermeldde zij een door hen waargenomen geval waarin bij een volwassene ter plaatse van de inenting een lupus-achtig haardje ontstond.

b) Voor Almelo gaf B e t h e 18 gevallen op van abscederende lymphomen in een groep van 280 intracutaan gevaccineerde zuigelingen (6,4%).

c) Evenals bij de intracutaan geënte neonati werden ook bij de oraal gevaccineerden vaker reacties gevonden dan men had verwacht of althans meende te mogen verwachten gezien de gegevens uit de literatuur. Verwekende halslymphomen en daaruit ontstane fistels werden herhaaldelijk waargenomen en de otitis media tuberculosa, in het vorige hoofdstuk genoemd, werd herkend als een gevolg van de BCG-vaccinatie, tenminste na *orale* toediening (H a m m e l b u r g). Deze complicatie na het toedienen van een BCG-vaccin werd niet in de literatuur gevonden, hetgeen vermoedelijk wil zeggen, dat hij of nooit eerder is voorgekomen of nooit eerder als zodanig werd herkend. Naar aanleiding van het hierboven als eerste beschreven patientje hield ik in Juni 1951 een beschouwing voor de vergadering van de Vereniging van keel-, neus- en oorartsen te Leiden, waarbij ik erop wees, dat een tuberculeuze middenoorontsteking geheel kan verlopen als een banale otitis media, zodat de kans groot is dat de ware aard van een tuberculeuze middenoorontsteking door BCG niet wordt herkend. Toen beschikte ik nog slechts over de gegevens bij 1 patient. De daarop volgende gevallen hebben ons echter geleerd, dat bij talrijke tuberculeuze middenoorontstekingen na BCG de symptomen duidende op de specifieke aard van het proces zich zo pregnant kunnen voordoen, dat zij bijna niet kunnen worden miskend, zoals uit de beschrijvingen in hoofdstuk IV duidelijk zal worden.

d) Onder leiding van Dr. H. C. H a l l o, leidster van het consultatiebureau voor de tuberculosebestrijding te Hilversum, werden de 1800 zuigelingen die tussen November 1950 en Augustus 1951 in het Gooi waren geboren en langs *orale* weg met BCG waren

gevaccineerd, twee maal gecontroleerd¹⁾. Beide keren kwamen ongeveer 1100 van de circa 1600 nog in het Gooi wonende kinderen ter controle. Bij het tweede onderzoek werden bij hen gevonden: 33 kinderen met fistelende halsklieren (3%) van wie er 6 fistels aan weerszijden hadden. Bovendien 31 kinderen met meer dan boongrote klieren (3%), waarvan sommige nog wel tot fistels aanleiding zouden kunnen gaan geven. Verder 7 gevallen van tuberculeuze middenoorontsteking (0,6%) en 1 intrabronchiale afwijking. Verband tussen het aantal gevonden afwijkingen en de plaats van geboorte (bijvoorbeeld veel afwijkingen uit een bepaald ziekenhuis) kon niet worden vastgesteld. Evenmin waren alle kinderen met grove afwijkingen in dezelfde maanden geboren; men zou dan kunnen menen, dat in die maanden het vaccin uitzonderlijk „sterk” was uitgevallen.

e) Zelf deden wij een steekproef bij oraal gevaccineerde zuigelingen in Amsterdam (zie hoofdstuk III). In een groep van 501 onderzochte kinderen onder het jaar vonden wij 67 tenminste boongrote halsklieren (dat betekent $13,5 \pm 3\%$) waaronder, ten tijde van dit onderzoek, 8 fistels ($1,9 \pm 1,2\%$). Bovendien 6 gevallen van otitis media tuberculosa ($1,5 \pm 1,1\%$).

Concluderende hebben wij hier in Nederland dus in de eerste plaats meer reacties gezien dan in andere landen worden opgegeven. In de tweede plaats werden hier de tuberculeuze otitis media en een soort lichen scrophulosorum als gevolgen van de BCG-vaccinatie herkend en beschreven.

5. Het is onvermijdelijk dat wij ons tenslotte bezig houden met de vraag wat de oorzaak kan zijn geweest van deze ongebruikelijke gang van zaken bij de BCG-vaccinatie hier te lande.

a) Vooropgesteld mag worden dat een groot aantal afwijkingen werd gezien zowel na intracutane als na orale toediening van het vaccin; een vaccin dat steeds afkomstig was van hetzelfde laboratorium. Het is dus waarschijnlijk, dat het vaccin en niet de gevolgde methode van inenten of de gevaccineerde personen oorzaak van de afwijking was. Volledigheidshalve moeten wij er hier echter wel op wijzen, dat weerstandsverschillen tussen allerlei volkeren kunnen bestaan ten opzichte van BCG (R i c h).

Een feit is, dat H e y n s i u s v a n d e n B e r g voor 1940 bij

¹⁾ De eerste keer werkten de kinderartsen L. van Gogh, Mej. Y. M. la Verge en J. C. Tummers mee aan dit onderzoek. De tweede maal was een team gevormd door Dr. H. C. Hallo en D. P. Huiskens, longartsen; Dr. J. Meyer en Zr. M. T. King, specialisten voor de tuberculine-reactie en Dr. P. Sinighe Damsté en schrijver dezes, K.N.O.-artsen, voor de anamnese en controle der eventuele oorafwijkingen.

2500 per os gevaccineerde zuigelingen in Amsterdam nooit enige reactie van betekenis heeft waargenomen. Toch mogen we zeggen, dat de hygiënische, sociale of voedingstoestand van de Nederlandse zuigeling uit die tijd weinig verschil vertoont met die van heden. Niets duidt op een veranderde natuurlijke weerstand, wat immers in dat geval ook wel gebleken zou zijn uit een veelvuldiger voorkomen van andere ziekten bij zuigelingen.

b) Volgens sommigen zouden wij hier andere en meer complicaties hebben gezien, omdat de controle beter was en er opzettelijk naar werd gezocht. Of anders gezegd: het zijn normale gevolgen van de BCG-vaccinatie, maar tot nu toe had men daarop niet voldoende gelet.

Toegegeven moet worden, dat het lang niet overal gewoonte is — ook in ons land niet — de gevaccineerden na verloop van tijd te controleren, zelfs niet op het positief worden van de tuberculine-reactie. Een dergelijke manier van tuberculose-preventie geeft natuurlijk niet het grootst mogelijke succes. Het is absoluut nodig gevaccineerde kinderen en volwassenen op geregelde tijden terug te bestellen om in een kaartstelsel hun individuele gegevens over de postvaccinale allergie, eventuele complicaties, uitbreiding der locale reactie, duur van de allergie e.d. aan te tekenen. Doet men dit niet dan kan men geen indruk krijgen over de sterkte en dus over de werkzaamheid van het gebruikte vaccin. Krijgt in dit geval een gevaccineerde eventueel later een tuberculeuze aandoening, dan zou niet eens bekend zijn of hij na de BCG-toediening wel een positieve tuberculine-reactie had gekregen. Een gegeven over de beschermende werking van het BCG gaat zodoende verloren en bovendien weet men niet of de betrokkene eigenlijk wel op de beschermende werking van het BCG had mogen rekenen.

Gelukkig treft men in de literatuur echter talrijke voorbeelden aan van goed gecontroleerde met BCG geënte groepen, maar de complicaties tuberculeuze middenoorontsteking na orale en het hierboven aangehaalde papuleuze exantheem na intracutane vaccinatie werden daarin niet genoemd.

c) Onwillekeurig gaan onze gedachten terug naar het drama in Lübeck, waar per ongeluk een met sterk virulente humane tuberkelbacteriën besmette BCG-stam per os aan zuigelingen werd gegeven. Gelukkig is de gedachte aan een dergelijke vergissing in dit verband onhoudbaar. Al mag a priori een mogelijke en menselijke vergissing of verontreiniging van het BCG niet worden uitgesloten, er is niets dat hierop wijst. Integendeel. De algemene toestand van alle gevaccineerde kinderen was steeds goed, ook bij de kinderen met complicaties. Al zijn de hiervoor beschreven middenooraandoeningen herkend als tuberculeuze processen, van een progressieve tubercu-

lose — die zich dus ook elders in het lichaam manifesteerde — is bij onze patientjes in geen enkel geval ook maar enige sprake geweest.

6. In de praktijk is gebleken, dat variaties in de virulentie van het vaccin geregeld voorkomen. Zo luidt althans de gangbare uitdrukking. Naar mijn smaak ten onrechte. Want „variatie in de virulentie van het vaccin” doet denken aan een verandering van de eigenschappen van de bacteriën zelf, terwijl men een term zoekt te gebruiken voor: variaties in de uitwerking van het vaccin als geheel. Tussen deze twee begrippen bestaat natuurlijk een groot verschil en het zou juist zijn om in het laatste geval te spreken van een variatie in de sterkte van het vaccin, zoals De Bruyne c.s. ook reeds doen. Daarbij laat men in het midden of de biologische eigenschappen van de bacteriën zijn veranderd of dat de samenstelling van het vaccin is gewijzigd. Dit laatste kan namelijk gemakkelijk gebeuren, bij voorbeeld door een wisselend aantal levende bacteriën per gewichts- of inhoudseenheid van het vaccin, door aanwezigheid van stoffen uit de voedingsbodem die voor het vaccin gebruikt werd (gal), door een veranderde bereidingswijze van het vaccin, enz. Bij het bespreken daarvan begeben wij ons echter op het gebied van de bacterioloog; bovendien is dit een uitermate delicaat onderwerp, waarover reeds veel is geschreven en gestreden. Opzettelijk willen wij ons hier dan ook beperken tot het weergeven van enkele meningen van anderen, zonder zelf in deze een standpunt te bepalen.

Calmette proclameerde omstreeks 1920 het BCG tot een „virus fixe”, samengesteld dus als het ware uit een nieuw type tuberkelbacteriën, die onder alle omstandigheden dezelfde biologische eigenschappen behouden. Scherpe critiek is hierop gevolgd en velen hebben geprobeerd de mogelijkheid van terugkeer tot een grotere virulentie, en daarmee dus tot een potentiële schadelijkheid voor de mens, aan te tonen (Petroff c.s., Dreyer & Vollum). Nooit echter is het overtuigend gelukt te tornen aan de verkondigde onschadelijkheid van het BCG. Onschadelijk namelijk in de zin van: niet in staat een progressieve tuberculose te veroorzaken. Na 1930 zijn de discussies hierover dan ook opgehouden.

Zoals gezegd, sterktewisselingen van het vaccin — waarvan Van Deinsse zegt: „ce sont plutôt de nuances que de variations de la virulence” — worden van tijd tot tijd in de literatuur vermeld. Dit blijkt onder andere uit het wisselende percentage positieve tuberculine-reacties na behandeling met entstoffen afkomstig van verschillende kweken of van verschillende laboratoria en dit demonstreert hoe moeilijk het is de „sterkte” van het vaccin te standaardiseren.

Wij willen hier nu achtereenvolgens enkele factoren noemen, die de sterkte van een BCG-vaccin kunnen beïnvloeden.

a) In de laatste jaren is gebleken, dat de methode van kweken een invloed kan hebben op de sterkte van het vaccin. In het Institut Pasteur te Parijs wordt het BCG voortdurend voortgekweekt op een vaste voedingsbodem (namelijk Sauton-aardappel), terwijl men in Kopenhagen het vaccin bereidt uit een BCG-stam die uitsluitend voortgekweekt wordt op de vloeibare voedingsbodem van Sauton¹⁾. Het Nederlandse vaccin, afkomstig van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht, wordt bereid uit een weliswaar uit Kopenhagen betrokken stam, maar deze stam wordt op de Parijse methode, dus op Sauton-aardappel-voedingsbodem, aangehouden.

In 1946 schrijft Holm dat het vermogen van het Kopenhaagse BCG om allergie te verwekken in de loop der jaren zou zijn afgenomen. Van Deïnse (hoofd van de afdeling BCG van het Parijse Institut Pasteur) & Petrova wijten dit aan de afwijkende methode van kweken en zeggen — overtuigd als zij zijn van de „virus fixe”-uitspraak van Calmette —: „avec la technique définie à l'Institut Pasteur à Paris nous n'avons jamais observé la prétendue chute de virulence, signalée par les auteurs danois et qui nous semble plutôt une chute de vitalité due au milieu de Sauton mal approprié à l'entretien des cultures”.

b) Bij verder onderzoek van de Kopenhaagse BCG-stam meenden Van Deïnse c.s. (1950) bovendien een morphologisch verschil waar te kunnen nemen met de Parijse stam. De bacteriën van eerstgenoemde kweek zouden kleiner zijn dan van laatstgenoemde. Dit zou een irreversibele gedaanteverandering zijn, die door passages op Sauton-aardappel-voedingsbodem of alleen op aardappel niet meer ongedaan kon worden gemaakt. Bij kweken op de voedingsbodem van Löwenstein zou dit verschil in grootte het duidelijkst zijn. Bovendien menen laatstgenoemde onderzoekers, dat het Deense vaccin dientengevolge minstens driemaal meer bacteriën per gewichtseenheid bevat dan het Parijse vaccin. Het verschil in sterkte zou daarmee verklaard kunnen worden.

Hoewel wij ons hierboven voorstelden alleen meningen weer te geven zonder commentaar, moet ons hier toch een opmerking van het hart. Indien blijkt, dat het BCG bij langdurig voortkweken op de Deense wijze wel morphologisch veranderen kan, dan zijn de eigenschappen van de BCG-stam toch niet zo „fixe” als Calmette zich dat heeft voorgesteld. Dan bestaat dus ook de mogelijkheid,

dat nog andere aan de bacterie inhaerente eigenschappen een wijziging hebben ondergaan.

c) Naar aanleiding van de hier in Nederland gesignaleerde reacties op de BCG-vaccinatie ontwikkelde zich in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een discussie (Van Deïnse 1952, 1953; Brandwijk & Gispén) over de sterkte van het hier te lande bereide en gebruikte vaccin. De bereiders daarvan ontkenen, dat een morphologisch verschil zou bestaan tussen de bacteriën van de Parijse en de hier gekweekte BCG-stam. Verder leggen zij de nadruk op de moeilijkheden bij het bepalen van de sterkte van het vaccin en wijzen erop — overeenkomstig de mening van Wallgren (1950) en anderen — dat tot op heden het testen van de sterkte van het vaccin slechts empirisch mogelijk is bij de mens. Men moet zoeken naar de optimale dosering die een zo hoog mogelijk percentage postvaccinale allergieën doet ontstaan bij een zo klein mogelijk aantal reacties (klierzwellingen, resp. -verwekingen).

Naar deze maatstaf gemeten zou men het Utrechtse vaccin te sterk kunnen noemen in verband met het hoge percentage lymphklier-abscessen zowel na intracutane (De Bruyne c.s.: 13,1%) als na orale (Hallo c.s.: tenminste 3%) vaccinatie.

Wat de uitslag van het percentage postvaccinale allergieën betreft staat mij slechts het verslag ter beschikking (Meyer) van de werkgroep Hallo, die de kinderen in het Gooi controleerde; (in dit hoofdstuk besproken onder 4, d). Overeenkomstig de methode van het Tuberculosis Research Office te Kopenhagen werd de reactie volgens Mantoux uitgevoerd met 0,1 cm³ P.P.D. (10 T.E.) en na 72 uur afgelezen. Terwijl voor de gehele groep de gemiddelde induratie 11,33 mm bedroeg, vertoonde 23% slechts een geringe gevoeligheid tegenover tuberculine, met een induratie kleiner dan 6 mm. Alle 32 kinderen met een complicatie (lymphklierabsces, otitis media) hadden daarentegen een induratie groter dan 6 mm en de gemiddelde induratie in deze laatste groep bedroeg 15,25 mm.

In schijnbare tegenstelling met elkaar zijn hier dus enerzijds het grote aantal complicaties (met een gemiddelde induratie, die hoger is dan het gemiddelde van de gehele groep) en anderzijds het hoge percentage induraties kleiner dan 6 mm die een zeer geringe of zelfs geheel ontbrekende postvaccinale allergie verraden. Of met andere woorden: enerzijds een argument dat het vaccin te sterk is geweest, anderzijds misschien een aanwijzing dat dit niet het geval was.

Voor deze tegenstrijdige bevindingen zijn twee verklaringen mogelijk. De eerste is, dat bij een groot gedeelte (23%) der kinderen de orale vaccinatie mislukt is, omdat het vaccin in de tractus digestivus niet of onvoldoende werd opgenomen en dat bij de

¹⁾ Sauton's voedingsbodem is een synthetische vloeistof, die o.a. asparagine, citroenzuur, glycerine en enkele anorganische zouten bevat.

overige kinderen een te sterk vaccin aanleiding is geweest tot het ontstaan van een groot aantal complicaties. De tweede is, dat de sterkte van het vaccin zeer wisselend is geweest en varieerde van vrijwel onwerkzaam tot zeer sterk.

d) De wisselende verhouding, door welke oorzaak dan ook, tussen het aantal levende en dode kiemen per gewichtseenheid van het vaccin is zeker van invloed op de sterkte van het vaccin. Sommige onderzoekers letten ook nauwkeurig op de ouderdom van de emulsie (De Assis). Ionesco zag met een vaccin, bereid uit een 20 tot 25 dagen oude cultuur, minder lymphklierzwellingen dan met vaccins van jongere culturen. Aronson c.s. daarentegen konden geen invloed van de ouderdom van de cultuur vaststellen.

e) Bøe (1950) meent, dat sterktewisselingen eerder op kwantitatieve verschillen berusten dan op biologische veranderingen der bacteriën: hoe meer bacteriën, des te sterker het vaccin en des te meer lymphkliercomplicaties.

Dat het aantal bacteriën inderdaad een grote rol speelt en een van de belangrijkste factoren is die de sterkte van het vaccin bepalen, ligt voor de hand. Toen Mandé tijdens de BCG-campagne in Noord-Afrika aanvankelijk bij de gevaccineerden slechts 30—60% positieve Moro-reacties verkreeg, verhoogde hij de intracutane dosis tot 0,1 mg en het aantal positieve huidreacties werd toen voldoende. In een andere groep kinderen in Frankrijk verhoogde hij eens om dezelfde reden de intracutane dosis tot 0,5 mg en zelfs tot 1 mg en hij zag daarbij het aantal lymphklierverwekingen toenemen.

Van het omgekeerde, namelijk van vermindering van het aantal klierzwellingen door verlagen van de dosis of van de concentratie van het vaccin, maken ook verscheidene publicaties melding, o.a. die van Herzberg (1947), Kostic-Yoksic, Sarroy c.s.. Deze ervaring hadden ook De Bruyne c.s. met het Nederlandse vaccin, waarmee in het begin bij de intracutane vaccinatie 13,1% lymphklierverwekingen voorkwamen na injectie van de gebruikelijke dosis van 0,1 cm³ van de entstof. Door deze dosis te halveren liep het percentage verwekingen terug tot 0,66%!

Te hoge en zelfs veel te hoge dosering hebben echter, voor zover wij in de literatuur konden nagaan, nooit andere gevolgen gehad dan complicaties van de kant van de lymphklieren (Calmette, Saenz). Bøe (1949) maakt melding van een vergissing waarbij 70 personen met 20 mg van het vaccin intracutaan werden ingespoten (400 maal te sterk). Het gevolg was, dat allen plaatselijke ulceraties kregen met lymphklierzwellingen waarvan een derde abscedeerde. Allen genazen in drie tot zes maanden zonder andere complicaties. In een ander geval werd 1250 maal de voor intracutane

enting bestemde dosis per ongeluk intramusculair bij een zuigeling van 4 dagen oud ingespoten (Saie & Chev  ). Een plaatselijke zwelling werd na 48 uur zichtbaar en vervolgens zwollen twee regionale lymphklieren, die ook verwekten. Het kind kreeg geen koorts en ook geen voedingsstoornissen. Vier maanden later was het kind geheel genezen.

f) Bacanu spoot zichzelf 22 miljoen BCG-kiemen intraveneus in. Hij kreeg koorts, maar ondervond verder geen nadelige gevolgen.

Evenals deze zijn er meer waarnemingen die in strijd zijn met de veronderstelde rechtstreekse evenredigheid tussen hoge doses BCG en het daarop volgend hoge percentage lymphklierzwellingen, zoals dat hierboven werd geïllustreerd. De Assis in Brazilië — en in verschillende staten van Zuid-Amerika heeft men zijn voorbeeld op de voet gevolgd — vaccineert namelijk met voor onze begrippen zeer hoge doses BCG en wel uitsluitend per os. De pasgeborene ontvangt in de eerste 10 levensdagen 90 tot 100 mg BCG per os (wij geven in totaal 30 mg) en dit wordt elke maand herhaald, totdat in totaal 600 mg zijn toegediend! Verder is hij voorstander van het regelmatig blijven toedienen van deze hoeveelheid BCG („vaccination concomitante”) en wel bij voorkeur elke zes maanden. Niet alleen zuigelingen maar ook kinderen en volwassenen worden op deze wijze behandeld. Daar hij ongeveer 80% positieve tuberculine-reacties na 8 tot 10 weken zegt te verkrijgen mag men niet aannemen, dat zijn vaccin veel zwakker zou zijn dan het bij ons gebruikte, te meer daar hij aantoonde dat de mortaliteit voor tuberculose bij de gevaccineerde kinderen ongeveer een vijfde is van die der niet-gevaccineerden. Complicaties worden niet gezien, hoewel geregeld controle der behandelde plaats heeft.

Dat met deze methodiek geen complicaties voorkomen wordt bevestigd door een deskundige Europese onderzoeker als Ustvedt (1951), die dan ook zelf begonnen is 200 Noorse vrijwilligers eveneens volgens deze methode te behandelen, voorlopig met goed resultaat.

HOOFDSTUK III

EEN ONDERZOEK VAN MET BCG GEVACCINEERDE ZUIGELINGEN IN AMSTERDAM.

De statistische bewerking van het cijfermateriaal, dat bij dit onderzoek werd verkregen, kon dank zij een subsidie van de Gezondheidsorganisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek (T.N.O.) plaats vinden bij de afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten van deze organisatie. Dr. E. F. Drion is zo vriendelijk geweest de zorg hiervoor op zich te nemen. Op deze plaats breng ik hem nogmaals dank voor zijn geduld en moeite die het mij mogelijk hebben gemaakt een statistisch verantwoord verslag van dit onderzoek uit te brengen.

1. Teneinde een indruk te krijgen van de oorafwijkingen en halsklieraandoeningen bij zuigelingen, die met BCG waren behandeld, werd een aantal van hen onderzocht.

Het Hoofd van de afdeling Kinderhygiëne van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Amsterdam (Dr. J. J. Dalmeyer) stond mij toe dit onderzoek uit te voeren op de gemeentelijke consultatiebureaux voor zuigelingen (CBZ). De G.G. & G.D. heeft vier en twintig van deze bureaux, die over de gehele stad verspreid liggen. Op zeven daarvan — in de wijken Oost, Centrum en West van de stad — werden de zuigelingen nagezien van wie hieronder sprake zal zijn. Bovendien werden op het consultatiebureau voor de tuberculosebestrijding (hoofd Dr. B. van Vliet) nog vijftig kinderen onderzocht, die daar ter controle verschenen voor een ander BCG-onderzoek dat toevallig gaande was. Hun namen waren willekeurig uit het BCG-kaartstelsel gelicht dat alle met BCG gevaccineerde kinderen in Amsterdam omvat. Alle gevaccineerde kinderen hadden reeds voor hun komst op de consultatiebureaux BCG gehad hetzij in een ziekenhuis, hetzij thuis.

In hoeverre de onderzochte groep representatief is voor de gehele groep gevaccineerde neonati in Amsterdam moge blijken uit het volgende:

Alle geboorteaangiften van een bepaalde stadswijk worden doorgegeven aan de zuster van het CBZ in die wijk. Zij bezoekt daarop de moeders, vertelt haar zo nodig van het bestaan van een CBZ en adviseert om de baby regelmatig op het CBZ te laten controleren. De taak van het CBZ is dan ook streng consultatief; bij afwijkingen of ziekte wordt de baby onmiddellijk naar de huisarts verwezen. Ongeveer 80% van alle Amsterdamse zuigelingen bezoekt het CBZ. De eerste maanden komen de moeders meestal elke twee weken, later elke maand met hun baby terug.

Alle kinderen, zowel de per os als de intracutaan gevaccineerden, waren met het Nederlandse BCG ingeënt dat verstrekt werd door het Rijks-Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht. Herkomst, dosering en sterkte van dit vaccin werden reeds in het vorige hoofdstuk vermeld.

2. Bij ons onderzoek was de gang van zaken meestal zo, dat de moeder met haar baby eerst naar de arts van het CBZ ging, terwijl ik daarna de gelegenheid kreeg het kindje in een apart vertrek na te zien en de moeder te ondervragen. Behalve de naam, het geslacht en de geboortedatum van het kind werden nog de volgende gegevens genoteerd: ouderdom bij dit onderzoek, aard van de voeding (onderscheiden in flesvoeding, gemengde voeding of borstvoeding, dit laatste alleen indien de zuigeling tenminste drie maanden volledige borstvoeding had gekregen), verloop van de gewichtscurve, tuberculose in familie of gezin, eventueel de uitslag der tuberculine-reacties, anamnese en toestand der oren, grootte en localisatie van halsklieren, grootte van okselklieren, verdere bijzonderheden.

Tevoren was mij niet bekend of een zuigeling wel of niet met BCG was behandeld — dit om niet bevooroordeeld te zijn bij het onderzoek van het kind —, zodat sommige gegevens pas aan het eind van de zitting aan de hand van de status konden worden ingevuld.

Het beoordelen van de grootte van halsklieren is natuurlijk uiterst persoonlijk. Door het feit dat alle kinderen door een en dezelfde onderzoeker werden nagezien en beoordeeld, werd de invloed van de persoonlijke appreciatie tot een minimum beperkt. Hoewel tijdens het onderzoek verschil werd gemaakt tussen linzen-, erwt-, boon-, kers- en knikkergrote klierzwellingen, zullen bij de bespreking der uitkomsten slechts twee groepen klierzwellingen worden onderscheiden, n.l. minder-dan-boongroot en tenminste-boongroot.

In totaal werden 1448 zuigelingen gezien. Van hen waren 501 per os, 180 intracutaan en 767 in het geheel niet met BCG behandeld; deze laatsten moeten als controlegroep worden beschouwd.

Van de per os gevaccineerden waren 256 thuis, de overige 245 in een ziekenhuis of kraaminrichting geboren. Voor de niet met BCG behandelde groep waren deze getallen resp. 301 en 466. De intracutaan gevaccineerden waren allen op 1 na in het Wilhelmina Gasthuis geboren.

3. Omdat elke BCG-otitis die wij als zodanig hadden herkend steeds uiterlijk drie maanden na de *orale* vaccinatie was begonnen, hebben wij bij dit onderzoek een scheiding gemaakt tussen de middenoorontstekingen die zich in de eerste drie levensmaanden hadden voorgedaan en de middenoorontstekingen die op latere leeftijd, maar nog in het eerste levensjaar, waren ontstaan. Tabel A geeft hiervan een overzicht (blz. 25).

Men ziet dat bij de 501 per os behandelde kinderen 10 gevallen van middenoorontsteking in de eerste drie levensmaanden werden gevonden, tegenover een veel kleiner aantal in de twee andere groepen (namelijk 4 bij de 767 niet-gevaccineerde en 1 bij de 180 intracutaan geënte zuigelingen). Van de 10 gevallen in de per os behandelde groep herkenden wij er 6 als (tuberculeuze) BCG-otitis. Van deze was 1 ons reeds van elders bekend (pat. 10). De 5 andere hadden dus een oorontsteking, waarvan het verband met de orale BCG-vaccinatie tot op het ogenblik van dit onderzoek nog niet was opgemerkt (pat. 5, 6, 9, 11 en 12).

Het valt op dat op latere leeftijd, dat wil zeggen boven de drie maanden, bij de per os behandelde kinderen de frequentie der middenoorontstekingen ruim twee maal zo hoog was als bij de niet of niet-per-os gevaccineerde kinderen; het verschil is statistisch significant. Bij het onderzoek had echter geen van deze kinderen de symptomen van een (gezezen) tuberculeuze middenoorontsteking. Deze getallen duiden dus op de mogelijkheid, dat een BCG-otitis toch na meer dan drie maanden nog kan ontstaan en dan geheel verloopt als een banale otitis media; een mogelijkheid die ook theoretisch heel goed denkbaar is. Misschien zou men het aldus moeten formuleren: onder bepaalde omstandigheden die verband houden met de weerstand van het individu, met het aantal aanvallende micro-organismen, met de sterkte van het vaccin e.d., kan een BCG-otitis reeds binnen drie maanden na de *orale* vaccinatie ontstaan en dan ziet men daarbij klinisch de kenmerkende symptomen van de tuberculeuze aard van de aandoening. Wordt het ontstaan van de BCG-otitis echter door bepaalde factoren verhinderd of vertraagd, dan kan de aandoening ook nog wel later tot ontwikkeling komen, maar dan zonder de kenmerken van een tuberculeuze aandoening, zoals dat bij een milde tuberculeuze middenoorontsteking vaker gezien wordt.

TABEL A. Hier is voor elk der onderzochte groepen het aantal kinderen opgegeven, dat in het eerste levensjaar een middenoorontsteking heeft doorgemaakt. De middenoorontstekingen, die zich in de eerste drie maanden hadden gemanifesteerd en die welke later — maar nog binnen het eerste levensjaar — waren ontstaan, zijn apart opgegeven.

Geboorte- maand	Geen BCG			BCG intracutaan			BCG per os		
	Aantal onder- zochte kinderen	Otitis media		Aantal onder- zochte kinderen	Otitis media		Aantal onder- zochte kinderen	Otitis media	
		< 3 mnd.	> 3 mnd.		< 3 mnd.	> 3 mnd.		< 3 mnd.	> 3 mnd.
1951	J	7					5	banaal	BCG- otitis
	F	15	1	3			11		
	M	21	3	10			35		5
	A	21		16		1	43		2
	M	25		9			62		5
	J	29	1	7		1	54	1	1
	J	30	1	18		1	72	2	4
	A	56	2	12			48	1	3
	S	50	2	16			41	1	1
	O	60	2	20	1		28	1	1
	N	74	2	22		1	37	1	
	D	86		17			22		
1952	J	86		23			26		1
	F	118		5			13		
	M	84		2			4		
	A	5							
Totaal:		767	4	13	180	1	4	501	22

TABEL B. Overzicht van aantal en grootte der halsklieren.

	BCG per os			Geen BCG		
	Aantal	Percentage		Aantal	Percentage	
		Gevonden %	95% Betrouwbaar- heidsinterval %		Gevonden %	95% Betrouwbaar- heidsinterval %
Onderzochte kinderen	501			767		
Geen palpabele halsklieren	333	66,5	62,5 — 70,5	580	75,6	72,5 — 78,5
Minder dan boongrote halsklieren	101	20,2	16,5 — 23,5	165	21,5	18,5 — 24,5
Tenminste boongrote halsklieren,	67	13,4	10,5 — 16,5	22	2,9	1,8 — 4,3
waaronder fistelende klieren	8	1,6	0,7 — 3,1	—	0,0	0,0 — 0,4

Verder kan men in deze tabel nagaan of er verband bestaat tussen geboortedatum en BCG-otitis; dit met het oog op mogelijke incidentele afwijkingen van het vaccin. In onze tabel blijkt dit niet het geval te zijn.

Van de 6 kinderen met BCG-otitis was 1 thuis geboren, terwijl de 5 overige in een ziekenhuis — maar niet alle in hetzelfde ziekenhuis — ter wereld waren gekomen. Er was geen duidelijke aanwijzing, dat borst- of flesvoeding zou predisponeren tot het krijgen van een middenoorontsteking, noch van banale noch van specifieke aard. De gegevens tenslotte die wij van de moeders kregen over tuberculose in gezin of familie zijn naar onze mening te vaag om voor nauwkeurige bewerking in aanmerking te komen.

Helaas valt uit ons onderzoek, dat een steekproef is, niet op te maken met welke frequentie BCG-otitis voorkomt. Moeders met zuigelingen die enige afwijking vertonen zullen vermoedelijk vaak en geregeld op het CBZ verschijnen. Deze zuigelingen zouden dus meer kans lopen in de gecontroleerde groep te figureren dan gezonde zuigelingen. Daarentegen zullen zuigelingen die voor een afwijking reeds door hun huisarts worden behandeld, juist weer minder geregeld ter controle op het CBZ verschijnen. Wij vonden 6 gevallen van BCG-otitis op 501 per os behandelde kinderen. Dit betekent 0,4—2,6% (betrouwbaarheidsinterval 95%).

4. In tabel B (blz. 25) wordt een overzicht gegeven van de gevonden halsklierzwellingen. De bevindingen bij de intracutaan gevaccineerde kinderen werden opzettelijk weggelaten, omdat deze allen deel uitmaken van de groep kinderen die in zijn geheel door De Bruyne c.s. werd gecontroleerd en waarvan in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde uitvoerig verslag werd gedaan (zie ook hoofdstuk II-B, 4a).

Uit deze tabel kan men aflezen dat bij de kinderen in de controlegroep ongeveer evenveel kleine halsklierzwellingen voorkwamen als in de groep peroraal behandelde kinderen. Hieruit blijkt weer eens het belang van een controlegroep, omdat men zonder deze gemakkelijk geneigd zou zijn te veel klierzwellingen aan de BCG-behandeling toe te schrijven. Wat de „tenminste boongrote halsklieren” betreft kan worden gezegd, dat bij de per os gevaccineerde kinderen het verschil tussen het aantal tenminste-boongrote-halsklieren en het aantal minder-dan-boongrote halsklieren significant groter is dan bij de niet met BCG behandelde kinderen, zelfs bij een overschrijdingskans $P < 0,01$ (zie verderop voor het begrip overschrijdingskans).

Bij het percentage dat aangegeven is voor de fistelende klieren moet men bedenken, dat een aantal der gevonden klieren alsnog

zal gaan verweken en perforeren, zodat het uiteindelijke percentage van deze afwijking nog hoger moet worden bij het stijgen van de leeftijd der kinderen.

Vermeldenswaard is verder nog het feit dat uit een daarop gerichte bewerking der cijfers is gebleken, dat de verdeling van de grootte der halsklieren over de ouderdom der kinderen geen significant verschil gaf te zien tussen de beide groepen.

5. Evenmin als bij de oorafwijkingen, was voor de halsklierzwellingen een invloed van de geboortedata af te leiden; indien dit wel het geval was geweest zou dit immers een aanwijzing zijn voor een afwijkende samenstelling van het vaccin in een bepaalde periode.

6. Naar aanleiding van de gevonden halsklierzwellingen was het van belang om na te gaan in hoeverre de aard van de voeding der zuigelingen invloed kon hebben gehad op de grootte der halsklieren. Dit werd voor iedere groep afzonderlijk nagegaan.

Bij de berekening van dit vraagstuk werden alle kinderen jonger dan drie maanden buiten beschouwing gelaten, omdat van hen nog niet bekend kon zijn of zij wel de volle drie maanden borstvoeding zouden krijgen.

Na statistische bewerking der cijfers volgens de χ^2 -test bleek nu, dat noch bij de per os gevaccineerde kinderen, noch bij de niet met BCG behandelde kinderen een invloed van de voeding (ingedeeld naar borstvoeding, gemengde voeding en flesvoeding) op de grootte der halsklieren kon worden aangetoond. De gevonden overschrijdingskans P was $> 0,10$.

(De overschrijdingskans P geeft de waarschijnlijkheid aan dat — indien de „nul-hypothese” van geen verschil tussen de onderzochte groepen juist is — de gebezigde statistische grootte tenminste gelijk is aan de gevonden waarde. Wanneer deze overschrijdingskans dus zeer laag is, bij voorbeeld $< 0,05$ of $< 0,01$ bij nog strengere eisen, dan betekent dit dat — stel dat de „nul-hypothese” juist was — hier een gebeurtenis had plaats gevonden waarop de kans kleiner is dan 0,05, resp. 0,01. In zulk een geval zal men echter liever aannemen, dat de „nul-hypothese” onjuist is dan dat men juist bij dit onderzoek een toevallige grote afwijking heeft gevonden.)

7. Bij een daarop gerichte bewerking der cijfers is in geen van beide groepen gebleken, dat de plaats van geboorte (thuis of in een ziekenhuis) enige invloed zou hebben gehad op de grootte der halsklieren.

8. De gegevens over tuberculose in gezin of familie werden weliswaar genoteerd, maar het is niet verantwoord om hieruit conclusies te trekken over de besmettelijkheid van het milieu. Daarom hebben wij ervan afgezien om de gegevens over tuberculose in gezin of familie der onderzochte kinderen te correleren met de gevonden afwijkingen bij deze kinderen.

9. Alhoewel niet rechtstreeks in verband met dit onderzoek werd nog nagegaan in hoeverre de plaats van geboorte van invloed was geweest op het al of niet krijgen van borstvoeding. Voor de berekening (volgens de χ^2 -test) kwamen alleen de kinderen ouder dan drie maanden in aanmerking. Dit waren er 843. Van hen kregen 625 borstvoeding en 218 gemengde of flesvoeding.

Na statistische bewerking der cijfers bleek, dat bij de onderzochte kinderen, ouder dan drie maanden, vaker borstvoeding gevonden werd bij hen die thuis waren geboren dan bij hen die in ziekenhuizen ter wereld waren gekomen.

10. Het is buitengewoon jammer, dat ik aan dit verslag geen gegevens kan toevoegen over de uitslag der tuberculine-reacties bij de gevaccineerde kinderen.

Weliswaar was na 6 maanden bij de meeste ingeënte zuigelingen de postvaccinale allergie met de zalfpleister-reactie en bij sommige bovendien nog volgens Mantoux (in verschillende verdunningen) nagegaan, maar de uitkomsten daarvan zijn niet volgens voldoende uniforme maatstaven bepaald om een exact inzicht in de sterkte van het gebruikte vaccin te verschaffen.

Het uitvoeren van een nauwgezet en verantwoord onderzoek naar de postvaccinale allergie is trouwens ook niet de taak van het CBZ. Mijns inziens behoort de instantie die het vaccin bereidt en distribueert regelmatig dit onderzoek uit te voeren en bij voorkeur volgens de regels van het Tuberculosis Research Office te Kopenhagen. In dat geval wordt het onderzoek verricht met een gestandaardiseerde tuberculine-oplossing, de intracutane testdosis wordt zeer nauwkeurig afgemeten ($0,1 \text{ cm}^3$), bij het aflezen van de reactie wordt de induratie van de kwaddel in millimeters gemeten en tenslotte worden de verkregen gegevens in een grafische voorstelling uitgebeeld. Zo wordt een verantwoord inzicht verkregen van de gemiddelde sterkte van een bepaald vaccin en de twijfelgevallen, die volgens de een nog juist positief en volgens de ander beslist negatief zijn, vervallen dus.

Daar alle zuigelingen die bij het hierboven beschreven onderzoek waren betrokken in dezelfde periode en met hetzelfde vaccin waren

behandeld als de kinderen in het Gooi die door de werkgroep H a l l o werden gecontroleerd (zie hoofdstuk II-B, 4d), geldt datgene wat met betrekking tot de sterkte van het gebruikte vaccin in hoofdstuk II-B, 6c gezegd werd ook in grote lijnen voor het vaccin waarmee deze Amsterdamse kinderen waren behandeld.

HOOFDSTUK IV

OTITIS MEDIA TUBERCULOSA VERGELEKEN MET OTITIS MEDIA ONTSTAAN NA BCG-TOEDIENING.

A. Inleiding.

In hoofdstuk I werden een aantal middenoorontstekingen beschreven die als tuberculeus van aard moeten worden beschouwd. Bij sommige patientjes werd dit bewezen door proefexcisie en microscopisch onderzoek, bij andere was proefexcisie niet mogelijk en werd de tuberculeuze aard van het proces aannemelijk gemaakt door een klinisch verloop identiek aan de wel bewezen gevallen. Als enige aanwijsbare bron voor infectie met tuberkelbacteriën kwam slechts het BCG in aanmerking, dat aan alle patientjes in de eerste levensweek per os op een lepeltje was toegediend. Verder deed ook het aantal (12) gevallen van tuberculeuze middenoorontsteking, waargenomen na orale BCG-toediening, sterk vermoeden dat dit niet op een toeval berustte.

Bij de beschrijving van deze patientjes is naar voren gekomen, dat hun tuberculeuze ooraandoening het enige vindbare tuberculeuze proces in het lichaam was en dus waarschijnlijk tevens de primaire haard. Tuberculose van het oor als primaire aandoening komt niet vaak voor. Terwijl Finkelstein, Ghon en Zarfl enkele gevallen publiceerden, waren het vooral Kleinschmidt & Schürmann die dit ziektebeeld uitvoerig hebben beschreven, eerst in 1928 aan de hand van de ziektegeschiedenissen van drie zuigelingen en later nog eens, toen zij de gelegenheid hadden gehad het pathologisch-anatomische onderzoek te verrichten bij de in Lübeck gestorven kinderen. Daar stierven namelijk 68 van 251 kinderen die per ongeluk langs orale weg met pathogene humane tuberkelbacteriën waren besmet. Merkwaardigerwijze ontbrak daarentegen bij 42 van de geïnfecteerde en overlevende kinderen iedere aanduiding van een tuberculeuze aandoening in het lichaam.

Wij zullen in enkele paragrafen de opvattingen over de verschillende aspecten van de otitis media tuberculosa samenvatten. Aan het einde van iedere paragraaf wordt een overzicht gegeven van onze eigen waarnemingen bij de patientjes met otitis media tuberculosa ontstaan na de orale vaccinatie met BCG.

B. Kliniek.

1. De opmerking van Brieger: „Es gibt wohl keine Form der chronischen Mittelohreiterung, die nicht durch Tuberkulose bedingt sein könnte" wordt met kleine variaties in vrijwel alle leerboeken als beginthema gebruikt. Dat wil zeggen dat de aard van de afscheiding, het trommelmembraanbeeld en het verloop van de tuberculeuze middenoorontsteking zich in niets *behoeven* te onderscheiden van die van een banale middenoorontsteking — vooral door de pneumococcus mucosus veroorzaakt — of van een subacute middenoorcatarrh. Daarom zal het tuberculeuze karakter van menige ooraandoening niet opvallen of onherkend blijven. En wanneer sommige klinici dit ontkennen, zegt Mayo, dan komt dat omdat alleen de ernstige gevallen met uitgesproken en kenmerkende verschijnselen wel als tuberculeus herkend worden. Ook Gerlings, Körner en Meyerson wijzen erop dat het specifieke karakter van een voor niet-tuberculeus gehouden otitis media eerst blijkt bij de operatie, wanneer namelijk bleke granulaties of sequesters met verkaasde weefselresten in het mastoid worden gevonden, welker microscopisch onderzoek dan de juiste diagnose doet stellen.

De gelijkenis met een otitis media van banale aard geldt overigens beslist niet voor alle gevallen. Zeer veel tuberculeuze middenoorontstekingen vertonen juist enkele kenmerkende verschillen met het beeld van de banale otitis media. Zo zegt Urbantschitsch: er kan een opvallende discrepantie bestaan tussen de subjectief en objectief waarneembare symptomen bij een etterige tuberculeuze mastoiditis: bij uitgebreide destructies in het slaapbeen kan de patient zich in schijnbaar zeer goede algemene toestand bevinden; bij aanwezigheid van uitgebreide granulaties kunnen kweek en microscopisch onderzoek negatief uitvallen. (Vert. van schr.)

Speciaal de otitis media tuberculosa bij zuigelingen interesseert ons in dit verband. Kleinschmidt & Schürmann vermelden daarbij een trias van verschijnselen, kenmerkend voor de primaire tuberculeuze zuigelingen-otitis, namelijk foetide afscheiding uit het oor (5 tot 13 weken na de infectie), peri-auriculaire lymphklierzwellingen (4 tot 10 weken na de infectie) en facialisparalyse reeds in een vroeg stadium van de ooraandoening.

2. Een verschil met de banale acute otitis media is het vaak ontbreken van het imponerende begin met heftige en kloppende oorpijn met koorts, gevolgd door het verlossende „doorbreken" van de pus. De tuberculeuze middenoorontsteking begint juist meestal sluipend en onpijnlijk, als het ware ongemerkt en zonder voorboden. De otorrhoe is het eerste symptoom tenzij een ander

verschijnsel — vooral bij volwassenen — reeds eerder opgemerkt was, namelijk doofheid en wel met een duidelijke perceptiecomponent naast de geleidingsstoornis. Deze vroeg beginnende perceptiedoofheid moet direct het vermoeden van een tuberculeuze aandoening wakker roepen (R u e d i).

Een ander kenmerk is het trommelvliesbeeld. In alle leerboeken kan men daarover uitvoerige beschrijvingen vinden en deze behoeven hier dus niet vermeld te worden. Daar wij ons in dit verband echter slechts met afwijkingen bij zuigelingen zullen bezighouden, meen ik, dat het weinig nut heeft op de kenmerkende trommelvliesveranderingen in te gaan, omdat het beoordelen van het trommelvlies bij een zuigeling een te onbetrouwbare basis vormt om op verder te bouwen.

Verder wordt door sommige schrijvers het aantreffen van granulaties in de uitwendige gehoorgang als typisch voor tuberculose beschreven. Men neemt dan aan, dat de granulaties afkomstig zijn uit het middenoor en door een perforatie van het trommelvlies in de meatus externus zijn gegroeid.

De röntgenfoto van de mastoiden brengt ons in het algemeen niet verder bij de differentiatie tussen banale en specifieke middenoorontsteking. In beide gevallen kan het mastoid van het begin af gesluierd zijn. Bij volwassenen valt soms te zien dat, röntgenologisch gesproken, bij het specifieke proces de botdestructie, bij het banale proces de botsclerose meer op de voorgrond treedt (S a m u e l).

Zoals gezegd, het verloop van de tuberculeuze middenoorontsteking kan variëren van zeer goedaardig tot foudroyant met soms snelle verwoesting van het omgevende bot en de daaruit voortkomende complicaties en met resorptie der gehoorbeentjes. Het aantal en de virulentie der infecterende bacteriën tegenover de persoonlijke weerstand van de getroffen zijn factoren die hierbij een belangrijke rol spelen. Hun invloed blijkt gemakkelijk uit klinische waarnemingen en uit experimenten met dieren (K l e i n s c h m i d t 1923, L a n g e).

Tenslotte kan het omslaan van een tuberculine-reactie van negatief naar positief van groot belang zijn bij de beoordeling van de al dan niet specifieke aard van een proces, indien de uitslag van deze reactie tenminste voor het begin der aandoening bekend was. Natuurlijk is dit echter lang niet altijd het geval.

Eigen waarnemingen.

De middenoorontsteking bij de zuigelingen wier ziektegeschiedenissen achterin dit werk te vinden zijn, was bijna altijd begonnen zonder ernstige voorboden, tussen 7 en 13 weken na de geboorte en meestal zonder koorts. Bij de meeste kinderen kwam dunne, gele

pus uit het zieke oor. Deze afscheiding was na korte tijd foetide geworden en onderscheidde zich in niets van de otorrhoe bij een banale otitis media. Terwijl bij deze laatste in de grote meerderheid der gevallen genezing na enkele dagen of desnoods na enkele weken pleegt plaats te vinden, zagen wij bij onze patientjes de afscheiding maandenlang aanhouden of telkens weer terug komen na korte perioden van schijnbare genezing.

Opvallend was de goede lichamelijke toestand van alle patientjes gedurende het bestaan van de otitis media; zij waren ook niet bijzonder lastig of huilerig, wat tot gevolg had dat wij sommige kinderen pas zagen toen de ooraandoening al maanden had bestaan.

Opmerkelijk waren verder de granulaties in de gehoorgang die wij bij deze oorontstekingen te zien kregen (pat. 1 t/m 6). Bij een banale acute middenoorontsteking in de zuigelingenleeftijd is granulatiweefsel in de uitwendige gehoorgang vrij ongewoon, zodat het aantreffen daarvan onmiddellijk achterdocht moet wekken. Overigens is het vaak moeilijk om bij een zuigeling te onderscheiden tussen een rood trommelvlies en granulaties. Ter differentiatie tussen beide kan dan het feit dienen, dat granulatiweefsel bij aanraken gemakkelijk bloedt, terwijl een trommelvlies dat nooit doet.

De tuberculeuze aetiologie van de oorontstekingen bleek uit het microscopische onderzoek van de verwijderde poliepjes of van de mastoidinhoud. Zonder uitzondering vertoonden deze patientjes nog een ander kenmerk van het specifieke karakter van hun aandoening, namelijk klierzwellingen in de hals of peri-auriculair aan de kant van het zieke oor. Zodoende hebben wij bij de coincidentie: BCG langs orale weg, 7 tot 13 weken later oorontsteking, tegelijk of iets later klierzwellingen aan dezelfde kant eveneens de diagnose tuberculeuze ooraandoening gesteld, wanneer bovendien de oorontsteking een slepend karakter bleek te hebben (pat. 7 t/m 11).

Om redenen die hierboven reeds werden uiteengezet hebben wij het trommelvliesbeeld niet willen gebruiken voor de differentiatie tussen banale en specifieke otitis media.

De uitslag van de tuberculine-reactie heeft ons niet kunnen helpen bij het vaststellen van de specificiteit van de aandoening. Dat de kinderen bij hun geboorte een negatieve tuberculine-reactie hadden, mogen we wel aannemen. Dat deze reactie als gevolg van het toegediende BCG positief kon worden, zoals wij ook hebben vastgesteld, spreekt vanzelf. Een conclusie over de herkomst en de aard van het oorproces valt hier verder niet uit te trekken.

Alleen bij pat. 1 was röntgenologisch een verschil in botstructuur te zien tussen het zieke en het gezonde rotsbeen; bij de anderen was echter geen duidelijk verschil waar te nemen.

Merkwaardigerwijze hebben wij bij geen enkele patient een BCG-

aandoening van beide oren gezien. Een verklaring hiervoor kennen wij niet.

C. Het ontstaan van de infectie.

Het is gebruikelijk de otitis media tuberculosa al naar de wijze van ontstaan primair of secundair te noemen.

1. Van primair spreekt men, indien elders in het lichaam geen tuberculeus proces kan worden aangetoond en de oorontsteking als enige, althans eerste, tuberculeuze aandoening in het lichaam moet worden beschouwd.

De meeste schrijvers nemen aan, dat in zulk een geval de tuberkelbacteriën het middenoor via de buis van Eustachius zijn binnengekomen, zoals ook allerlei andere micro-organismen langs deze weg het middenoor van de neuskeelholte uit bereiken. *Frazer* kon in coupes van de mucosa van de tuba Eustachii duidelijke tuberculeuze veranderingen aantonen. Hij zag in Schotland veel oor-tuberculose en brengt dat in verband met het feit, dat onder het vee in Schotland zeer veel tuberculose voorkomt. Ook *Scott* en *Watson-Williams* doen mededelingen van deze aard. In Lübeck kwamen 6 gevallen van primaire middenoortuberculose voor, waar de tuberkelbacteriën dus ook het oor via de tuba Eustachii moeten hebben bereikt.

Mayoux (1949) publiceerde over 37 gevallen van otitis media tuberculosa en wees daarbij op het feit, dat de middenoorontsteking vaak begon in samenhang met een aandoening in de nasopharynx. Hij zegt: „il semble que l'otite soit effectuée à la fois par les pyogènes et par le bacille de Koch et que le rhinopharyngite soit à leur origine”. Hij gelooft stellig in een primaire infectie van het oor van de pharynx uit.

Witmack meent, dat de tuberculeuze ontsteking van het oor beschouwd moet worden als een superinfectie bij een reeds bestaande otitis media, en wel tubogeen. *Zarfl* denkt bovendien aan een trommelvliesperforatie als porte d'entrée. Een geval van infectie met tuberkelbacteriën van een oorspronkelijk waarschijnlijk banale otitis media werd onlangs door *Von Schulthesz* beschreven.

Het is moeilijk om bij een volwassene vast te stellen, dat een specifiek oorproces de primaire haard is en dat er dus elders in het lichaam geen enkele andere specifieke afwijking bestaat. Daarom worden de in de literatuur als beslist primair beschouwde tuberculeuze oorontstekingen dan ook meestal bij zuigelingen beschreven. Daarbij komt, dat de tuba Eustachii bij zuigelingen relatief korter en wijder zou zijn dan bij volwassenen (*Ghon & Kudlich*). Met hoesten en niezen, maar vooral met braak- en wurgbewegingen

wordt daardoor bijvoorbeeld melk, met de zich daarin eventueel bevindende micro-organismen, gemakkelijk in de tuba geperst („zuigelingen-otitis”).

2. Voor de secundaire infectie van het oor met tuberkelbacteriën staan verschillende wegen open:

a) haematogeen, dat wil zeggen uit tuberculeuze processen in longen, botten en gewrichten, nieren, maar vooral halsklieren en tonsillen. Indien de aandoening uitsluitend in de mastoïdpoint is gelocaliseerd en het middenoor niet heeft aangetast, zou dit sterk pleiten voor een haematogene ontstaanswijze (*Logan Turner, Ormerod, Retrouvey*).

b) lymphogeen, dat wil zeggen uit processen in nasopharynx (*Milligan*), larynx, overige halsorganen en volgens sommigen zelfs uit de longen. Nog onlangs beschreven *Banham & Ransom* hoe zij bij een patientje met otitis media tuberculosa ook tuberculeuze structuren vonden bij microscopisch onderzoek van het adenoid. Tevoren was er geen enkele reden geweest dit orgaan van tuberculose te verdenken.

c) tenslotte kunnen tuberkelbacteriën de neusholte bereiken met het sputum bij lijders aan chronische „open” longprocessen. Middenoorontsteking — en vaak beiderzijds — ziet men vaak ontstaan in het stadium dat het longproces in ernst toeneemt en de algemene toestand van de patient slechter wordt. Het middenoorproces heeft dan vaak een necrotiserend karakter (*Lüscher*).

Eigen waarnemingen.

1. Bij geen der beschreven patientjes konden bij uitvoerig fysisch en röntgenologisch onderzoek andere tuberculeuze processen naast de middenooraandoening worden aangetoond.

Theoretisch bestaat de mogelijkheid, dat toch elders in het lichaam geheel onopgemerkt een „BCG-proces” aanwezig was dat de primaire haard zou zijn van de in het oor aangetroffen (en dan secundaire) ontsteking. Maar dan is het uiterst merkwaardig dat een dergelijk „BCG-proces” elders in het lichaam nooit aan het licht kwam (ook niet in de vele maanden, dat wij de kinderen onder geregelde controle hadden) en dat zo vaak juist het oor het uitverkozen orgaan was om secundair geïnfecteerd te worden.

2. Vervolgens moeten wij ons afvragen of het oor misschien van een tuberculeus proces in de neuskeelholte uit geïnfecteerd kan zijn, bij voorbeeld bij een tonsillitis of een adenoiditis specifica, al of niet veroorzaakt door de BCG-kiemen.

Bij onze zuigelingen hebben wij nooit een dergelijk proces in de neuskeelholte gezien. Van drie patientjes werd een adenoid wegge-

nomen, maar microscopisch waren daarin geen tuberculeuze structuren te zien.

Het feit dat in het algemeen de oorontsteking al enige tijd bestond voordat de halsklierzwellingen werden gezien, pleit eveneens voor de opvatting dat het oorproces hier primair was en niet een aandoening in de neuskeelholte.

3. Een bewijs dat de infecterende micro-organismen het oor via de tuba Eustachii hebben bereikt, kunnen wij niet leveren, maar dit zouden wij in verband met het bovenstaande per exclusionem willen aannemen.

4. Tot 1943 had Kleinschmidt 36 zekere gevallen van primaire middenoortuberculose uit de literatuur verzameld. Wij kunnen onze in hoofdstuk I beschreven serie patientjes hieraan toevoegen. Weliswaar was de aandoening niet door de gebruikelijke verwekker veroorzaakt, maar het proces was toch ook van tuberculeuze aard.

D. De lymphklieren.

1. Terwijl peri-auriculaire lymphklierzwellingen bij banale otitis media uitzondering zijn, komen zij bij de tuberculeuze middenoorontsteking regelmatig voor. Behalve de peri-auriculaire klieren behoren ook de lymphoglandulae cervicales profundae tot het afvoergebied van het oor. Het is dus begrijpelijk, dat ook lymphklierzwellingen in de omgeving van het bovenste derde gedeelte van de m. sterno-cleido-mastoideus worden gezien (fig. 3). Als kenmerk voor de tuberculeuze afwijking van de klieren kan de ter plaatse bedekkende huid een liviede verkleuring vertonen; daardoorheen perforceert dan de intussen verweekte klier, zodat een tuberculeuze fistel ontstaat.

Men bedenke, dat de zwelling die men onder de huid kan voelen of zien meestal niet de verwekende klier zelf is, maar een hoeveelheid pus van een dieper gelegen verwekende lymphklier. We hebben te doen met een z.g. collar-stud-absces: een oppervlakkig gelegen pusophoping die met een nauw kanaaltje verbonden is met een van de dieper gelegen halsklieren.

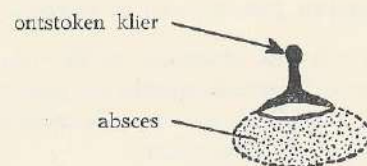


Fig. 5. Collar-stud absces (Naar Hamilton Bailey)

2. Halskliertuberculose kan een primaire tuberculeuze aandoening zijn, al heeft men dit lange tijd niet willen aanvaarden. Toen werd deze vorm van tuberculose beschouwd als een secundair metastatisch proces waarvan de primaire haard zich in de longen of elders in het lichaam bevindt. Sedert echter Von Behring en Lange experimenteel duidelijk hebben kunnen aantonen, dat halskliertuberculose het gevolg kan zijn van een tuberculeuze infectie door middel van de voeding, erkent men ook het bestaan van een primaire halslymphkliertuberculose.

3. Bij het autoptische onderzoek van de kinderen, gestorven bij het ongeluk in Lübeck, waren halslymphklierzwellingen de meest voorkomende plaatselijke afwijking; verder was in 78% van alle geobduceerde gevallen de mondkeelholte aangedaan. Kleinschmidt & Schürmann vonden bij hen echte primaire affecten ter plaatse, die tezamen met de halsklieren het primaire complex vormden. Verder vonden zij dat deze halsklierzwellingen ook voorkwamen als onderdeel van het primaire complex bij een primaire middenoortuberculose. Door Cemach werd dit ziektebeeld verondersteld. Op theoretische gronden achtte hij dit echter onbewijsbaar, omdat halsklieren immers de vergaarbak kunnen zijn van alle gebieden van hoofd, hals en nek. Bij 21 geobduceerde kinderen in Lübeck werd echter dit primaire complex van middenoor en halsklieren wel degelijk gevonden en daarmee was het bestaan van dit ziektebeeld wel bewezen.

4. Kenmerkend voor de tuberculeuze herkomst van een middenoorproces is de zwelling van prae-auriculaire klieren. Indien deze bovendien gaan verweken en ter plaatse een fistel ontstaat, mag men de specifieke aard van het oorproces wel als bewezen beschouwen.

5. De klierzwellingen in de hals of elders na behandeling met BCG verschillen in wezen niet van de andere tuberculeuze klierzwellingen, ook microscopisch niet (Kostic-Yoksic). Fistels van deze laatste kunnen eindeloos blijven bestaan, wat echter bij „BCG-klieren” niet het geval is (Rekling). Deze kunnen zich na een paar dagen weer sluiten of zij blijven enkele maanden open en zijn dan vaak in die periode intermitterend een paar weken droog. De algemene toestand van de patient is er nooit ongunstig door beïnvloed (Heynsius van den Berg, Irvine, Mande & Huet).

Eigen waarnemingen.

1. Bij onze eerste zes patientjes die dus allen aan een, microscopisch bewezen, tuberculeuze oorontsteking leden waren ook steeds halsklierzwellingen aanwezig. Dit mag men ook verwachten bij deze specifieke ooraandoening. Bij 4 van hen ontstond na verloop van tijd een fistel, nadat de zwelling was verweekt en de bedekkende huid de bekende rood-blauwe verkleuring had vertoond.

Op grond hiervan hebben wij de aanwezigheid van homolaterale halsklierzwelling (fig. 4) als een der criteria aangenomen voor de diagnose tuberculeuze middenoorontsteking na BCG, indien tenminste ook het verdere verloop van de middenoorontsteking het verband met de BCG-toediening deed vermoeden (pat. 7 t/m 12). Vaak ook hebben wij de bovenbeschreven prae-auriculaire zwelling voor of voor-onder de tragus gezien (pat. 2, 3, 4, 6, 8, 10, 11 en 12), meestal gevolgd door verweking, huidverkleuring en het ontstaan van een fistel (fig. 6 en 8).

2. In het algemeen wordt geadviseerd bij de behandeling van de halslymphomen tengevolge van BCG-toediening niet te incideren, daar men de indruk heeft dat de wond langer blijft etteren wanneer men wel incideert (*Station Pilote*). Men kan nu en dan het koude absces op de bekende manier (dat is vanuit een plek van de gezonde huid en dan niet rechtstreeks) punteren en zo trachten spontane perforatie te voorkomen. Dit kan wel eens tot het beoogde doel leiden, maar men vergeet niet, dat de klier zelf de eigenlijke bron van de etter is. Die klier ligt veel dieper en wordt bij de punctie ongemoeid gelaten. Wel vermindert men de druk in het absces en verkleint zodoende de kans op een spontane perforatie, maar toch leert de ervaring dat desondanks vaak een perforatie ontstaat met een fisteltje als gevolg.

Invloed van hoogtezon op nog niet geperforeerde lymphomen resp. koude abscessen hebben wij niet kunnen waarnemen. Dalmeyer¹⁾ meent, dat hoogtezon wel een gunstige invloed heeft op de locale aandoening, wanneer er eenmaal een spontane perforatie is ontstaan: de fistels zouden dan sneller opdrogen. Incideren en een tampon achterlaten is uit den boze: men verwekt daarmee ontsierende littekens. Daar men bij punteren de bron van de etter niet bereikt, is het dus niet te verwonderen, dat geen resultaat werd gezien van het inspuiten van streptomycine of PAS in het leeggezogen koude absces. Het beste lijkt dus: niets doen en afwachten of de al of niet fluctuerende zwelling misschien spontaan weer verdwijnt; dit valt niet te voorspellen. Bij dreigende perforatie punctere

1) Persoonlijke mededeling.

men en wel met een niet te dunne naald, daar de korrelige pus meestal vrij dik is. Daarna droog en steriel afdekken.

Bij pat. 3 waren op een gegeven ogenblik achter-onder het oor twee grote koude abscessen te zien (fig. 3), die ook ongeveer even snel groter werden. Toen deze verwekten hebben wij beide gepuncteerd en in een van beide een streptomycine-oplossing gespoten. Dit werd twee maal herhaald. Enig effect hiervan hebben wij niet gezien en de abscesjes zijn beide geperforeerd, bleven beide enige tijd etteren en genazen ook beide ongeveer te zelfder tijd, ondanks het verschil in behandeling.

3. Tenslotte moeten wij nog vermelden dat wij geen enkele invloed hebben gezien van PAS en streptomycinebehandeling op de ontwikkeling der halskliertuberculose bij onze patientjes. Terwijl toch pat. 2, 3 en 4 gedurende resp. 17, 32 en 25 dagen PAS kregen en pat. 5 en 6 gedurende resp. 17 en 16 dagen streptomycine en terwijl bij sommigen van hen tijdens deze medicamenteuze behandeling de halslymphomen nog maar in een beginstadium verkeerden, zagen wij dat desondanks de zwellingen toenamen, gingen fluctueren en dat tenslotte de gebruikelijke halsfistels ontstonden precies op dezelfde wijze als bij de niet met deze geneesmiddelen behandelde kinderen.

Deze waarneming herinnert ons er weer aan dat de gebruikte tuberculostatica slechts hulpmiddelen zijn die het lichaam steunen bij de afweer tegen infectie. Het is dus niet juist om andere behandelingen die de genezing of inactivering van het tuberculeuze proces beogen achterwege te laten.

E. Bacteriologie.

Escher was de eerste die in ooretter de tuberkelbacterie kon aantonen, reeds kort nadat deze door Koch was ontdekt.

Ervaren otologen als Alexander, Brieger, Denker, Körner en Spencer melden echter, dat het zelden gelukt dit micro-organisme uit de ooraafscheiding te kweken; hun opgaven variëren van 5 tot 30% succes bij de kweekproeven.

Sommigen nemen genoeg met het vinden van — volgens Ziehl-Neelsen gekleurde — zuurvaste staven in het uitstrijkpreparaat (*Rüedi*). Mijns inziens is dit onvoldoende om de diagnose tuberculose te mogen stellen. In de uitwendige gehoorgang kan men namelijk zeer vaak smegma-bacteriën aantreffen, die bij kleuring eveneens zuurvaste staven blijken te zijn en dus niet onderscheiden kunnen worden van tuberkelbacteriën in het uitstrijkpreparaat. De proef op de som volgt alleen door kweken: genoemde smegma-bacteriën of eventuele andere saprophyten groeien wel bij kamer-

temperatuur, wat tuberkelbacteriën niet doen en bovendien zijn de kolonies van deze beide soorten micro-organismen geheel verschillend. Evenmin zijn saprophyten pathogeen voor de cavia.

In verband met het bovenstaande zeggen dan ook de meeste schrijvers dat microscopisch onderzoek van granulaties of proef-excisie de snelste en zekerste weg is om tot een betrouwbare diagnose te komen (Banham & Ransome, Cemach, Körner, Spencer, e.a.).

Duidelijk worden de moeilijkheden gedemonstreerd door het geval van een vierjarig patientje met de klinische verschijnselen van een tuberculeuze middenoorontsteking: symptoomloze uitval van het labrynth, facialisparsese, extra-duraal absces, miliaire uitzaaiingen. In de proefexcisie tijdens het proces kon geen tuberculose worden aangetoond, maar bij de obductie bleek er wel degelijk een tuberculeuze ontsteking van het middenoorslijmvlies te bestaan (Novotny).

Het is dus begrijpelijk dat men in de literatuur nogal eens artikelen aantreft met de beschrijving en de toegepaste behandeling van gevallen van tuberculeuze oorprocessen, waarbij de schrijvers (Bourgeois & Franck, Rüedi, Souper) ronduit erkennen dat de diagnose zuiver op het klinische verloop van de aandoening werd gesteld, zonder dat het was gelukt — en vaak zelfs niet eens geprobeerd — de tuberculose door kweken of door histologisch onderzoek met zekerheid aan te tonen.

Eigen waarnemingen.

Alleen bij pat. 5 is het gelukt om tuberkelbacteriën op de voedingsbodem van Löwenstein te kweken uit de inhoud van het geopereerde mastoid. De met deze tuberkelbacteriënstam geënte caviae bleven in leven (laboratorium G. G. & G. D. te Amsterdam) en wij hadden dus te doen met een verzwakte tuberkelbacteriënstam, waarvan wij mogen aannemen dat het de BCG-stam was. Ook histologisch vertoonde het granulatiweefsel uit dit oor tuberculeuze structuren (fig. 10).

Al is het enerzijds verheugend, dat wij tenminste in 1 geval de BCG-stam hebben kunnen aantonen in het zieke oor van een per os gevaccineerde zuigeling, anderzijds is het teleurstellend, dat dit niet bij nog meer patientjes is gelukt.

In de eerste plaats is de geringe hoeveelheid materiaal (etter en oorpoliepjes) die wij de bacterioloog ter beschikking konden stellen een handicap geweest voor de kweekproeven.

Daarnaast mag men aannemen dat in die geringe hoeveelheid materiaal slechts weinig bacteriën voorkwamen. De bacteriën van een weinig-virulente stam die slechts een mild verlopend specifiek

proces kunnen verwekken, kunnen zich vermoedelijk met moeite in het menselijk lichaam in stand houden (Rich).

Herhaaldelijk (pat. 2, 3 en 4) werden in het volgens Ziehl-Neelsen gekleurde uitstrijkpreparaat van de oorafscheiding talrijke zuurvaste staven gezien. Bij het kweken bleken dit echter saprophyten en geen tuberkelbacteriën te zijn (Dr. A. J. Vitringa), zodat wij deze methode van onderzoek later achterwege hebben gelaten.

F. Histologie.

1. In het beginstadium van de ontsteking vindt men het tuberculeuze proces in den regel beperkt tot het slijmvlies van middenoor of processus mastoideus. Eerst in een later stadium zet de ontsteking zich naar de diepere lagen en naar het bot voort, al is dit niet altijd het geval.

De tuberculeuze veranderingen van het middenoorslijmvlies zijn in wezen dezelfde als die, welke elders in het lichaam kunnen voorkomen; aanvankelijk een ontstekingsinfiltraat waarin tuberkels met epitheloïde cellen en reuscellen. Soms kunnen tuberkelbacteriën worden aangetoond. In een volgend stadium kan verkazing ontstaan met ulcera aan de oppervlakte van het slijmvlies. Meestal wordt de specifieke ontsteking meer of minder gemaskeerd door onspecifieke granulatie met veel ontstekingsinfiltraat en vaatgroei. Het slijmvlies verandert dan in een woekerende massa granulatiweefsel, waarin al of niet verkazende tuberkels kunnen voorkomen. Alleen de aanwezigheid van tuberkels in een dergelijke granulerende ontsteking wordt als doorslaggevende bevinding beschouwd bij de histologische differentiële diagnostiek ten opzichte van oorpoliepen bij een chronische niet-specifieke ontsteking (Mansse). In het oppervlakkige granulatiweefsel kunnen deze tuberkels nogal eens ontbreken, maar zij worden dan weer wel aangetroffen in het onderliggende zieke bot. Ontbreken van tuberkels in de poliepen sluit tuberculose (klinisch) dus niet uit (Cemach).

Bij voortschrijden van het proces wordt het onderliggende bot geresorbeerd, daarop volgt de vorming van sequesters en in alle richtingen zijn uitgebreide destructies mogelijk. Daarbij kunnen allerlei complicaties ontstaan die in de volgende paragraaf ter sprake zullen komen. Overigens kunnen in de trommelholte op verschillende plaatsen naast elkaar partijen slijmvlies met en zonder de microscopische kenmerken van tuberculose voorkomen, al naar de afstand tot de voornaamste haard in het middenoor (ostia tubae, promontorium, labrynthvensters).

2. De laesies veroorzaakt door sterk- of door zwak-virulente

tuberkelbacteriën zijn histologisch niet van elkaar te onderscheiden. Kostic - Yoksic vermeldt dit na onderzoek van door BCG-vaccinatie ontstoken regionale klieren. Rich vond hetzelfde bij proefdieren die met allerlei andere verzwakte tuberkelbacteriënstammen waren ingespoten.

Helaas is over het primaire complex dat zich in het menselijk lichaam na BCG-vaccinatie moet ontwikkelen weinig of niets in de literatuur te vinden. Wel worden enige honderden autopsieën van kinderen vermeld, maar de auteurs (o.a. Iakhnis, Persich, Tzeknovitzer) volstaan met de opmerking, dat geen tuberculeuze veranderingen werden aangetroffen en dat niets wees op de aanwezigheid van een actieve tuberculose (Zeyland & Piasicka - Zeyland). Ciuga zag wel tuberculeuze ontstekingshaarden in mesenteriale lymphklieren gedurende de eerste zeventig dagen na de orale toediening van BCG, maar in een later stadium zouden deze genezen en verdwenen zijn.

Eigen waarnemingen.

Prof. Deelman is zo vriendelijk geweest de histologische preparaten van onze patientjes te beschrijven en de microfoto's te vervaardigen die achter in dit werk zijn afgedrukt. Op deze plaats wil ik hem daarvoor mijn oprechte dank betuigen.

„Histologisch had het ontstekingsproces bij deze patientjes alle kenmerken van tuberculose, al waren deze kenmerken in het ene geval wat sprekender dan in het andere. Er is histologisch geen verschil te zien tussen deze tuberculose veroorzaakt door de weinig-virulente BCG-stam (fig. 1, 2, 9, 10 en 11) en de tuberculose door humane stammen. Ook bij de gewone tuberculose kunnen van geval tot geval belangrijke verschillen bestaan en binnen deze verschillen vindt ook deze BCG-tuberculose zijn plaats” (Deelman).

De afwijkingen die wij zagen waren gekenmerkt door de vorming van veel granulatieweefsel met epitheloide cellen en reuscellen (vergelijk ook Van Rijssel); de ontsteking was steeds in het subepitheliale weefsel begonnen. Alleen in een preparaat van pat. 2 waren tuberkelbacteriën temidden van het granulatieweefsel door middel van de Ziehl-Neelsen kleuring aantoonbaar.

Pat. 4 laat zien hoe de secundaire ontsteking — die immers in de trommelholte na de perforatie van het trommelvlies gemakkelijk plaats vindt — de specifieke ontsteking terugdringt, zodat de histologische kenmerken van tuberculose verloren gaan. Histologisch bestond de poliep uit het oor van dit patientje uit granulatieweefsel, zoals bij een banale ontsteking. Toen wij dit kind om klinische

redenen geopereerd hadden, werden in het weefsel uit het mastoid bij microscopisch onderzoek toch epitheloide cellen en reuscellen gevonden, waarmee de tuberculose van het oor ook histologisch aannemelijk was.

Dat bij pat. 2 de oorpoliepjes histologisch wel tuberculose te zien gaven en later enkele weefselstukjes uit het geopereerde mastoid niet meer, doet aan de diagnose tuberculose niets af.

Tenslotte hebben wij, evenals zo vele anderen, ervaren dat histologisch onderzoek de grootste kans biedt op het herkennen van een specifiek oorproces en dat dit bovendien de snelste methode is om tot een diagnose te komen.

G. Complicaties.

Uitbreiding van een tuberculeus proces in het os temporale — of het proces nu als secundaire haematogene infectie in de processus mastoideus is begonnen of als primaire tuberculeuze slijmvliesontsteking in het cavum tympani na tubogene infectie — zal alle complicaties kunnen veroorzaken die ook mogelijk zijn bij een banale acute of chronische otitis media resp. mastoiditis. Toch valt hierover nog het volgende op te merken.

1. Intracraniele complicaties bij een tuberculeus oorproces zijn betrekkelijk zeldzaam, omdat het proces meestal bij de dura halt houdt. Terwijl het bot dat de dura bedekt over een grote afstand kan zijn weggevreten vormt de dura zelf blijkbaar een hechte barrière tegen de aanvallende tuberkelbacteriën. In die gevallen dat de dura toch gepasseerd wordt kunnen meningitis, hersenabsces of cerebraal tuberculoom het gevolg zijn.

2. Veel vaker worden de gevolgen gezien van botaanvreting in andere richtingen. Uiteraard zullen minder complicaties kunnen ontstaan naarmate de tuberculeuze aard van het proces eerder werd herkend en een adequate behandeling ingesteld. Mijns inziens heeft het daarom weinig zin dat sommige auteurs percentages opgeven van de frequentie waarmee een bepaalde complicatie zou voorkomen. Logan Turner constateert, evenals enkele andere auteurs, dat facialisparalyse in 45% der gevallen van tuberculeuze middenoorontsteking voorkomt. Hij vermeldt echter niet hoe lang het proces al aan de gang was voordat het als tuberculeus werd herkend. Evenmin vertelt hij van de overige 55% of zij tijdig werden geopereerd en zodoende behoed voor een aanvreting van het benige facialiskanaal. Dit neemt niet weg dat alle waarnemers het er wel over eens zijn, dat facialisparalyse bij otitis media tuberculosa

vroeger pleegt te ontstaan dan bij een banale otitis media ooit het geval is. Deze complicatie mag dus bijna pathognomonisch genoemd worden voor het specifieke karakter der ooraandoening.

Door tijdige mastoidoperatie zag Souper bij 17 gevallen van facialisparalyse door een tuberculeus oorproces (in een serie van 36 kinderen) 15 genezingen.

3. Daar de labyrinthvensters praedilectieplaatsen zijn voor de tuberculeuze slijmvliesontsteking in het middenoor komt sereuze labyrinthitis nogal eens als complicatie voor, ook in een vroeg stadium van de ontsteking. Daarop kan gemakkelijk een labyrinthitis sero-fibrinosa volgen met necrose van het vliezige labyrinth of van het cochleaire apparaat. Verlies van evenwichtsfuncties en een sterke perceptiedoofheid zullen hiervan de uiterlijke kenmerken zijn. Behalve via de vensters kunnen deze afwijkingen natuurlijk ook het gevolg zijn van aanvreting van de benige wand van een der halfcirkelvormige kanalen door het voortwoekerende botproces.

4. Het tuberculeuze proces kan de processus mastoideus als het ware veranderen in een groot koud absces, dat — als een absces van Bezold — naar de hals kan „verzakken”. Bij uitbreiding naar de rotsbeenpunt kan petrositis ontstaan. Door aanvreting der celbalkjes worden in het mastoid sequesters gevormd die soms op de röntgenfoto reeds voor de operatie kunnen worden vermoed. Ook kan het gehele mastoid gevuld worden met een massa granulatiweefsel. Dit kan door de cortex heenbreken en onder de huid doorgroeien. Merkwaardigerwijze behoeft daarbij geen subperiostaal absces te ontstaan, een ontwikkeling die kenmerkend genoemd mag worden voor het tuberculeuze karakter van de ooraandoening (K ö r n e r).

5. De laatste complicatie die wij hier willen noemen en die vooral bij de tuberculeuze otitis media wordt beschreven is de aanvreting van het benige kanaal van de arteria carotis of van de bulbus jugularis. Dit kan aanleiding geven tot heftige oorbloedingen, een symptoom dat zelden bij een banale middenooraandoening wordt gezien. Het is een punt van discussie of de wand van het bloedvat zelf wordt aangetast of dat deze wordt beschadigd door de sequestertjes van het omgevende bot.

6. Tenslotte kan een chirurgische ingreep bij een tuberculeus oorproces een miliaire uitzaaiing tot gevolg hebben al schijnt dit weinig voor te komen. Urbantschitsch zag het drie maal in dertig jaar (maar hij zegt er niet bij op hoeveel gevallen).

Eigen waarnemingen.

Bij 2 patientjes (pat. 4 en 5) hebben wij bij het begin van de operatie, dat wil zeggen onmiddellijk na de huidsnede, gezien hoe de granulerende ontstekingsmassa in het mastoid zich door het bot van het planum mastoideum heen een weg had gebaan tot onder de huid. Een week knobbeltje achter het oor was daarvan het uitwendige symptoom; van een subperiostaal absces was geen sprake.

Alleen bij pat. 5 hebben wij een der gehoorbeentjes weggenomen wegens caries daarvan.

Intracraniele complicaties hebben wij niet gezien, evenmin facialisparalyse of labyrinthitis. Hieruit blijkt dus, gezien het feit dat bij tuberculeuze oorprocessen de complicaties reeds in een vroeg stadium plegen te ontstaan, dat het BCG-proces bij onze patientjes een zeer goedaardige tuberculeuze aandoening was.

H. Therapie en prognose.

Volledigheidshalve willen wij eerst enkele opmerkingen maken over de behandeling van de secundaire tuberculeuze middenoorontsteking en ons daarna in deze paragraaf alleen nog bezig houden met de behandeling van deze aandoening als primair proces.

1. Daar waar naast het oorproces elders in het lichaam een tuberculeuze haard aanwezig is en waar men mag aannemen dat de oorontsteking secundair is, zal de therapie uiteraard vooral gericht zijn op de primaire aandoening. Daarbij zal immers ook het oorproces gunstig worden beïnvloed met kans op verbetering, resp. genezing.

Deze ooraandoeningen genazen voor de tijd der antibiotica zelden, want zij waren een begeleidend verschijnsel tijdens het terminale stadium van de longziekte. Met de komst van streptomycine kwam hierin verbetering. Greif & Gould waren de eersten die volwassenen voor longtuberculose met streptomycine behandelden en het gunstige effect noteerden op de tegelijk bestaande tuberculeuze oorontsteking. Titsche gaf bij 32 dergelijke patienten (met tezamen 35 oorprocessen) streptomycine. Van 18 oren sloten de trommelvliesperforaties, 11 werden wel droog, maar hielden de perforatie en 6 verbeterden niet. Daarnaast werden natuurlijk de longprocessen in bepaalde mate beïnvloed, maar het is hier niet de plaats daarop verder in te gaan. Ook Russi beschrijft zijn ervaringen met streptomycine bij sanatoriumpatienten en de invloed daarvan op de oorafwijkingen. Smørs & Kempe zagen bij twee dergelijke patienten een opvallende verbetering van de oren na behandeling met PAS.

Operatieve behandeling komt bij deze patienten niet in aan-

merking, gedachtig aan de regel van Politzer om patienten met tuberculeuze longprocessen niet te opereren, tenzij een dringende indicatie bestaat. Meyerson vat deze indicaties samen: subperiostaal absces op het planum mastoideum, labyrinthitis, facialisparese, voortdurende profuse afscheiding en retro-auriculaire fistel.

Ombredanne beschrijft een zuigeling van 6 maanden met een otitis media bij wie 3 maanden later facialisparalyse ontstond. Het kind bleek ook een tuberculosis pulmonum te hebben. Radicale operatie werd verricht en daarbij vond hij: „un véritable fungus, un ganglion calcifié, ramolli qui envahissait la totalité de ses cavités mastoïdiennes et de l'oreille moyenne". Met 1 gram streptomycine per dag en een dosis penicilline genas het oor in 3 weken! Volgens Ombredanne eindigde deze otitis media tuberculosa met facialisparalyse bij zuigelingen vroeger altijd met de dood. Dit was de eerste maal dat hij in een dergelijk geval genezing zag.

2. Wat ons in verband met de tuberculeuze otitis media na BCG het meest interesseert zijn de therapieën toegepast bij primaire oortuberculose.

Conservatieve zowel als operatieve behandeling komen in aanmerking.

a) Wat de eerste betreft zal de behandeling moeten bestaan uit zeer regelmatig schoonmaken, gevolgd door poederen met de gebruikelijke middelen: boorzuur, dermatol, enz. Verder worden ook alcoholtampons, resp. -druppels aanbevolen. Heliotherapie die bij gewrichts- en bottuberculose eveneens gunstige resultaten geeft, wordt vooral door Cemach en Scobé gepropageerd, terwijl röntgenbestraling weinig effectief zou zijn en te veel bestraling zelfs meer kwaad dan goed schijnt te doen. Goede voeding, veel vitaminen, rust en goede verzorging verdienen verder natuurlijk alle aandacht.

Kan een tuberculeuze middenoorontsteking nu met uitsluitend conservatieve behandeling genezen?

Alexander, Burger, Guthrie e.a. menen van wel, namelijk in die gevallen waarin de tuberculeuze aandoening beperkt is gebleven tot het slijmvlies van het middenoor, dus zonder botaanvreting. In zulke gevallen kan een tuberculeuze otitis media heel onschuldig verlopen — bijna niet te onderscheiden van een banaal proces — en als dit spontaan genezen.

b) Wordt met de conservatieve therapie geen of onvoldoende succes behaald, dan doet zich de vraag voor: mag men bij dit specifieke proces tot chirurgisch ingrijpen overgaan? En zo ja, wanneer en tot welke operatie moet men besluiten?

De vraag of men een primaire tuberculeuze otitis media chirur-

gisch behandelen mag wordt in het algemeen bevestigend beantwoord. Of om het met de woorden van Gerlings te zeggen: de otitis media tuberculosa is een chirurgische bottuberculose.

In de eerste plaats zijn er natuurlijk de reeds hierboven genoemde dringende indicaties tot operatief ingrijpen: subperiostaal absces, labyrinthitis, facialisparalyse, retro-auriculaire fistel en voortdurende profuse afscheiding welke niet op conservatieve therapie reageert. Daarnaast echter bestaat de gangbare mening dat indien na 6 weken genezing uitblijft, het openen van het mastoïd de genezingskans vergroot, dit in analogie aan de handelwijze bij een banaal oorproces. Hoe eerder geopereerd wordt hoe gunstiger, zegt Körner, die na een operatie het trommelveel zich vaak weer zag sluiten, terwijl ook meestal de retro-auriculaire snede normaal sloot na de operatie in dit specifiek ontstoken gebied.

Sommigen doen principieel een radicale operatie totaan dura en sinus die vrijwel altijd weerstand bieden tegen de infectie. Zij gaan uit van de gedachte, dat bij een mastoïdectomie alle ontstoken weefsel in het middenoor onbereikbaar blijft en genezing dus onmogelijk is (Frazer, Sorringen).

Deze opvatting is gebleken niet juist te zijn.

De ervaring heeft geleerd, dat men in principe zo conservatief mogelijk moet opereren en dat mastoïdectomie meestal voldoende is. Daar men echter alle aangedane bot moet wegnemen, zijn er gevallen waarin radicale operatie onvermijdelijk is; men handele dus naar bevinden tijdens de operatie (Burger, Gerlings, Körner). Souper wijst in dit verband op zijn ervaring dat de mortaliteit na radicale operatie twee maal zo groot was als na mastoïdectomie (1933). Hij vermeldt verder dat hij in een serie van 36 door hem waargenomen gevallen 50% mortaliteit zag, conservatieve en operatieve behandeling dooreen genomen.

c) In 1943 had Kleinschmidt in de literatuur 36 gevallen van primaire oortuberculose bij zuigelingen verzameld, met een letale afloop bij 22 van hen.

Met het gebruik van streptomycine verbeterde echter de postoperatieve prognose aanmerkelijk; verscheidene gunstige resultaten worden daarmee vermeld.

Bourgeois & Frank deden mastoïdectomie bij een zuigeling van 6 maanden, gevolgd door nabehandeling met streptomycine: 500 mg dagelijks intramusculair plus 150 mg lokaal ingebracht. In 3 weken was het oor droog. Von Schulthesz behandelde een zuigeling na mastoïdectomie met totaal 5,5 gram streptomycine en een dosis penicilline en zag daarmee genezing volgen. Andere publicaties over dit onderwerp verschenen van Banham & Ransome en van Fischer & Malkin.

Eigen waarnemingen.

1. Daar, waar wij geen poliepen in de uitwendige gehoorgang hebben aangetroffen, hebben wij uitsluitend conservatieve behandeling toegepast.

Welbewust zijn wij daarbij dus afgeweken van de gebruikelijke regel die bekend is onder de treffende benaming van „tijdindicatie” om bij een oorontsteking die 6 weken bestaat het mastoid te openen. Bij die gelegenheid wordt alle zieke weefsel uit het mastoid verwijderd en antrum plus additus ruim geopend om het ontstoken middenoor zo goed mogelijk te draineren.

Waarop steunt deze indicatie tot mastoidectomie?

Het ligt voor de hand, dat bij een acute ontsteking van de slijmvliezen van trommel- en koepelholte ook altijd het gezamenlijke slijmvlies van additus, antrum en mastoidcellen mede ontstoken is tengevolge van hun ruime onderlinge communicatie. De ervaring leert dat, indien ondanks een goede conservatieve behandeling de ontsteking na 6 weken niet genezen is, deze in de regel niet meer beperkt is gebleven tot de slijmvliesbekleding der holten, maar dat ook het onderliggende bot, resp. de celbalkjes in het mastoid, ontstoken zijn geraakt; met andere woorden: er is een otitis mastoidea ontstaan. Dan doet men goed het mastoid te openen. In de eerste plaats, omdat in dit stadium een doorbraak van pus naar het labyrint, naar de meninges, naar het facialiskanaal, naar de hals, enz. allerm minst denkbeeldig is. In de tweede plaats, omdat ook weer de ervaring leert, dat in dit stadium geen heil meer te verwachten valt van verdere conservatieve behandeling.

Is de regel der tijdindicatie in zijn algemeenheid juist en een baken in de otologische kliniek, afwijken daarvan is in enkele gevallen zeker gewettigd. Uit de vorige alinea volgt, dat de indicatie tot operatie ontbreekt, indien geen otitis mastoidea bestaat. Nu zijn er enerzijds middenoorontstekingen waarbij de otitis zich dermate snel ontwikkelt, dat reeds na een week een subperiostaal absces op het planum mastoideum bestaat door perforatie van de benige corticalis ter plaatse. Anderzijds komen oorontstekingen van zulk een mild karakter voor, dat van enige botdestructie ook na 6 weken (nog) geen sprake is. In dit geval is het voortzetten van de conservatieve behandeling gerechtvaardigd en in vele gevallen zal de genezing alsnog volgen. Zodra zich echter gedurende de behandeling symptomen voordoen die een botontsteking in het rotsbeen doen vermoeden moet men de operatie niet langer uitstellen, want dan dreigen complicaties. Deze symptomen zijn: het foetide worden van de etter, daling van de achterwand van de gehoorgang, toenemende drukpijn op het planum mastoideum of op de rotsbeenpunt,

facialisparese, oedemateuze zwelling boven het planum mastoideum en vervaging der beenbalkjes in de processus mastoideus op de röntgenfoto (volgens Schüller of Mayer).

Dat wij bij de patientjes 7 t/m 12 in eerste instantie van operatieve behandeling hebben afgezien, had de volgende redenen:

a) omdat alle in de vorige alinea genoemde verschijnselen die op een otitis mastoidea zouden wijzen ontbraken.

b) omdat het gevaar voor miliaire uitzaaiing na de operatie niet geheel denkbeeldig is.

c) omdat uit de literatuur blijkt, dat een milde tuberculeuze middenoorontsteking — en dus zeker een middenoorontsteking door BCG-kiemen veroorzaakt — vaak zonder operatie geneest.

d) omdat ook mastoidectomie niet vrijwaart tegen recidiveren van de oorontsteking. In de eerste maanden na het genezen van een tuberculeuze middenoorontsteking komen nogal eens recidieven voor, bij voorbeeld na een catarrh van de bovenste luchtwegen. Dit recidief heeft dan waarschijnlijk geen specifiek karakter, maar het komt ook in de geopereerde gevallen meermalen voor. Wij zagen dit bij onze patientjes 2, 4, 7, 8 en 9.

2. De aanwezigheid van recidiverende poliepjes in de gehoorgang was voor ons het criterium om operatief in te grijpen. Zolang de oorontsteking niet met poliepvorming gepaard ging hebben wij aangenomen, dat het proces beperkt was tot het slijmvlies. In recidiverende poliepvorming zien wij een aanwijzing, dat het proces zich aan het bot heeft medegedeeld; dat, met andere woorden, een otitis tuberculosa — een bottuberculose — bestaat. Deze chirurgische tuberculose eist operatief ingrijpen. Pat. 4 en 5 demonstren de juistheid van deze opvatting. Bij pat. 4 constateerden wij medio November 1951 poliepvorming bij de oorontsteking die toen al 6 weken bestond. Toch wachtten wij nog eens 6 weken het resultaat van de conservatieve behandeling af. Ondertussen verwijderden wij enige malen de recidiverende poliepjes uit de gehoorgang. Toen echter geen verbetering te zien was, werd mastoidectomie verricht. Een perforatie in de cortex van het planum mastoideum, gevuld met granulatiweefsel, werd aangetroffen; een gevolg dus van een otitis tuberculosa. Hetzelfde vonden wij bij pat. 5 die geopereerd werd, toen de oorontsteking met poliepvorming 10 weken had geduurd (fig. 10); bij dit kindje werd zelfs een carieuze incus verwijderd.

Het constateren van poliepen in de gehoorgang bij een tuberculeuze otitis media, zeker indien deze na extractie recidiveren, is dus een indicatie tot mastoidoperatie, daar ongewenste uitbreiding van het proces in het rotsbeen dreigt, resp. reeds plaats vindt.

3. PAS — dat volgens zijn ontdekker Lehmann een bacteriostatische werking heeft zowel tegen pathogene tuberkelbacteriën als tegen BCG — en streptomycine hebben wij alleen gebruikt bij de nabehandeling der geopereerde patientjes. Allen kregen bovendien gedurende een tiental dagen 120.000 E penicilline per dag.

Pat. 2, 3 en 4 kregen resp. 17, 32 en 25 dagen na de operatie PAS (300 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Het oor van pat. 2 werd snel droog. Hij heeft later een enkel kortdurend recidief van de oorontsteking gehad. Pat. 3 had drie weken na de operatie een droog oor, maar werd toen niet uit het ziekenhuis ontslagen wegens grote verwekende klierpakketten in de hals met verschillende fistels (fig. 3). Enige weken na ontslag is de afscheiding uit het oor opnieuw begonnen en ondanks geregelde poliklinische nabehandeling lukte het nauwelijks het oor langer dan enkele weken droog te houden. Met pat. 4 hebben we nogal lang gesukkeld, omdat het maanden geduurd heeft voordat het geopereerde oor droog werd en het kind bovendien in die tijd kinkhoest kreeg, wat de algemene toestand ongunstig heeft beïnvloed. Na ontslag heeft dit kind nog herhaaldelijk recidieven van de oorontsteking gekregen.

Pat. 5 en 6 kregen resp. 17 en 16 dagen na de operatie dihydrostreptomycine (50 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Bij de eerste was het geopereerde oor na 2 maanden en bij de tweede na 1 maand droog. Deze kinderen hebben geen recidief meer gehad, terwijl pat. 5 degene was bij wie van alle geopereerde kinderen de destructie in het mastoid verreweg het grootst was. Met dihydrostreptomycine zagen wij dus veel meer succes dan met PAS als postoperatieve therapie. Misschien heeft echter onze grotere ervaring in de behandeling van de besproken afwijking in die tijd ook een rol gespeeld. Overigens is het aantal patienten veel te klein om conclusies te rechtvaardigen.

Bij nader inzien had het streptomycine de voorkeur moeten hebben boven het dihydrostreptomycine. Indien een toxische beschadiging plaats vindt zal dit laatste vooral de acustische, het eerste de vestibulaire functies aantasten. Een volledig of gedeeltelijk verlies van de vestibulaire functies zou echter gemakkelijk, zeker door zeer jonge kinderen, volledig gecompenseerd kunnen worden, hetgeen voor de acustische functies natuurlijk niet mogelijk is (Glorig, O'Connor).

Over de geringe invloed van streptomycine en PAS op de ontwikkeling van de halslymfklieren is reeds eerder in dit hoofdstuk gesproken.

4. Merkwaardig is de opvallend goede algemene toestand waarin alle kinderen, behalve pat. 4, steeds verkeerd hebben. Wanneer

ik de kinderen later geregeld voor controle terugzag, viel mij steeds weer hun welvarende uiterlijk op: stevige kinderen, van wie de meeste op hun eerste verjaardag het gewicht van 10 kg ruim hadden overschreden!

5. Over de prognose voor het gehoor valt nog niet veel te zeggen; voor iedere gehoorfunctieproef zijn deze kinderen nog veel te jong. Geen der ouders meent, dat hun kind doof is, maar wij hadden dan ook geen geval van oorontsteking beiderzijds. De meeste kinderen hadden bij controle in December 1952 geen perforatie meer in het trommelvlies van het intussen genezen oor, wat een uiterst gunstig teken is.

Voor het patientje bij wie het carieuze aambeeld tijdens de operatie werd verwijderd (pat. 5) moeten wij zeker voor de toekomst op een gehoorverlies aan de geopereerde kant rekenen.

HOOFDSTUK V

SLOTBESCHOUWINGEN

1. Het is buitengewoon ernstig om van een tuberculeus proces te beweren dat het veroorzaakt zou zijn door het BCG-vaccin. Vooral in de laatste twintig jaar heeft men langzamerhand als vaststaand aangenomen, dat het BCG absoluut onschadelijk is en daarmee bedoelt men dan: niet in staat een progressieve tuberculose te verwekken.

Toch moet men er bedacht op blijven dat het hanteren van dit vaccin van levende — zij het ook verzwakte — tuberkelbacteriën risico's moet hebben in die zin, dat onverwachte verwickelingen tot de mogelijkheden blijven behoren. Het toedienen van een levende entstof kan immers niet vergeleken worden met het geven van niet-levende stoffen, wier sterkte nauwkeurig kan worden bepaald, wier chemische samenstelling vaak geen geheimen meer bezit en waarvan de uitwerking tevoren op proefdieren kan worden nagegaan.

Het is daarom noodzakelijk dat alle met BCG gevaccineerde personen regelmatig worden gecontroleerd en iedere verdachte of onverwachte afwijking bij hen nauwkeurig wordt onderzocht. Dit onderzoek geschiede vooral niet met de vooropgezette idee, dat BCG toch beslist onschadelijk is, want het BCG van gisteren kan onschadelijk zijn geweest en het BCG van morgen behoeft dat niet meer te zijn; over de standaardisatie en de sterktewisselingen van dit vaccin is namelijk het laatste woord nog niet gezegd.

2. In het geval van zulk een voor tuberculose verdachte afwijking bij iemand die met BCG was behandeld zijn er een aantal vragen, die beslist een duidelijk antwoord eisen alvorens men zich een uitspraak mag veroorloven over het eventuele oorzakelijke verband tussen de waargenomen afwijking en de BCG-behandeling. Men dient zich met andere woorden duidelijk voor ogen te stellen of er een wezenlijk of slechts een schijnbaar verband bestaat tussen de gevonden specifieke aandoening enerzijds en het vaccin anderzijds.

Ustvedt (1950), een onderzoeker met grote ervaring en autoriteit op het stuk van BCG-problematiek, wijdt hieraan een uitvoerig artikel en hij bespreekt daarin de volgende 5 mogelijkheden,

waaraan wij ook de door ons beschreven 12 gevallen van tuberculeuze middenoorontsteking bij zuigelingen na orale BCG-vaccinatie zullen toetsen.

1° De patient is helemaal niet met BCG behandeld, maar bij vergissing wordt een plaatselijke afwijking na een pokken-vaccinatie, een tuberculine-reactie of dergelijke, aangezien voor een reactie op het BCG.

Dat hiervan bij onze zuigelingen van 2 tot 5 maanden geen sprake is geweest, behoeft geen verder betoog.

2° Er is wel BCG gegeven, maar het gevonden proces is niet van tuberculeuze aard.

Gevalen van meningitis, longinfiltraten, hepatitis, e.d. ziet men in de literatuur nog al eens vermeld als mogelijke gevolgen van de BCG-behandeling zonder dat het tuberculeuze karakter van de aandoening voldoende vaststaat.

Als bewijs voor de tuberculeuze aard van de middenoorontstekingen die wij hadden aangetroffen werd aangevoerd:

- a) het microscopische onderzoek van oorpoliepen en van weefsel uit de geopereerde mastoiden (fig. 1, 2, 9, 10 en 11). Daarin werden zuurvaste staven, tuberkels met epitheloïde cellen en reuscellen, kortom kenmerkende tuberculeuze structuren, gezien.
- b) uit de mastoidinhoud van 1 der geopereerde patientjes kon een tuberkelbacteriënstam worden gekweekt (op de voedingsbodem van Löwenstein) die niet pathogeen bleek te zijn voor de cavia. Wij hadden daar dus te doen met een tuberkelbacteriënstam van geringe virulentie.
- c) het klinische verloop van de ooraandoening was bij alle patientjes kenmerkend voor een tuberculeuze middenoorontsteking.

3° Het gevonden proces is niet veroorzaakt door BCG, maar door infectie met pathogene tuberkelbacteriën uit de omgeving.

Men kan immers bij volwassenen nooit met zekerheid de mogelijkheid uitsluiten dat zulk een infectie heeft plaats gevonden kort voor de BCG-behandeling of in de eerste weken daarna, zolang het gegeven BCG zijn beschermende werking nog niet heeft ontplooid.

Voor zuigelingen — en dan nog wel in zo een groot aantal tegelijk — uit niet-besmette milieus is deze veronderstelling echter niet aannemelijk. Acht van hen hadden in de eerste drie levensmaanden uitsluitend borstvoeding van de moeder gekregen. Bovendien vertoonde geen van hen röntgenologische longafwijkingen, noch waren er andere tuberculeuze haarden in het lichaam die op een tuberculeuze infectie van de omgeving uit konden wijzen.

4° Het is mogelijk dat sommigen van tuberculose spreken in gevallen waar het meer op zijn plaats zou zijn om te spreken van „bécégite”; van een reactie op de BCG-behandeling dus, die men nog tot het normale mag rekenen.

U s t v e d t analyseert bij dit punt de gevallen van lupusachtige huidafwijkingen, van passagère hilusklierverbreiding, van vergroting — al of niet gevolgd door abscedering — van regionale lymphklieren, van erythema nodosum en van phlyctenen die men in de loop der tijden heeft voorgedragen als bewijs dat BCG wel degelijk tuberculose kan veroorzaken. Hierbij tekent deze schrijver aan, dat microscopisch de plaatselijke afwijkingen uiteraard tuberculeus van structuur zijn, maar dat zij nooit hun plaatselijke karakter verliezen; dat algemene reacties op de BCG-behandeling zeldzaam zijn, maar dat zich een enkele maal allergische verschijnselen kunnen manifesteren (erythema nodosum, longinfiltraten) op het ogenblik dat de overgevoeligheid voor tuberculine ontstaat. Heftige reacties kunnen onaangenaam zijn, zo zegt hij met vele anderen, maar zij blijven altijd onschadelijk al duren zij soms lang.

De tuberculeuze ooraandoening zoals wij die hebben waargenomen droeg een uitgesproken mild karakter. Bij alle kinderen is de afwijking tot het oor beperkt gebleven; nooit hebben wij metastasering naar andere organen kunnen ontdekken. De algemene toestand der kinderen was opvallend goed, ook gedurende de ooraandoening. Dit heeft tot gevolg gehad, dat wij sommige kinderen pas voor onderzoek kregen, toen de oorontsteking al maanden had bestaan.

Het is de localisatie van dit BCG-proces, — of van deze tuberculose, maar dat is een kwestie van terminologie — die het voorkomen hiervan schadelijk en dus onaanvaardbaar maakt. Wij kunnen immers niet zeggen, dat de aandoening onschadelijk is. 5 van de 12 patientjes werden geopereerd en bij hen werd botdestructie in het mastoid aangetroffen. Bij 2 van deze zuigelingen was het tuberculeuze granulatieweefsel zelfs door de corticalis van het planum mastoideum heen gegroeid tot onder de huid en bij 1 patientje werd een geheel gedestruëerd aambeeld verwijderd. Dat enkele van deze kinderen een gehoorverlies van het zieke oor zullen overhouden is op zijn minst waarschijnlijk en het is dus een feit dat het *per os* toegediende BCG hier een weliswaar plaatselijke, maar toch onherstelbare schade heeft aangericht.

5° De sterkte van het gebruikte BCG-vaccin is te groot geweest.

In dit verband wijst U s t v e d t op de publicaties van voor 1930, waarin de mogelijkheid werd geopperd dat de virulentie van de BCG-stam wel eens, door welke oorzaak ook, plotseling groter zou kunnen worden. Al gelooft deze onderzoeker zelf niet daarin en

al vindt hij in de literatuur van de laatste twintig jaar geen aanwijzingen, dat dit ooit het geval zou zijn geweest, toch handhaaft hij het strikt wetenschappelijke standpunt, dat absolute zekerheid op dit punt niet bestaat en hij hekelt op verschillende gronden de onderzoekers die al te lichtvaardig deze mogelijkheid in twijfel trekken. Verder kunnen talrijke factoren, waarvan wij in hoofdstuk II een aantal hebben opgenoemd, de sterkte van het vaccin als zodanig beïnvloeden zonder dat de virulentie van de micro-organismen zelf behoeft te zijn veranderd.

Kan men uit onze ervaringen afleiden dat de sterkte van het hier te lande gebruikte vaccin te groot was? Afgaande op het hoge percentage lymphkliercomplicaties zouden we deze vraag bevestigend willen beantwoorden (zie hoofdstuk II, 6-c). Dat dit echter zou samenhangen met een terugkeer tot een hogere virulentie der bacteriën is niet bewezen. Uit proeven met dieren is hiervan althans niets gebleken. Noch voor de cavia, noch voor het konijn was de entstof pathogeen. Evenmin was de aard van de laesies bij de mens ernstig; er was een grote neiging tot genezen en steeds volgde volledig herstel na hoogstens 6 tot 8 maanden. Recidieven werden niet gezien.

3. Het is zeer moeilijk om een bevredigende verklaring te vinden voor het feit dat dit BCG zulk een voorkeur vertoonde voor het oor. Men zou zich voorstellen, dat de darm of andere buikorganen het eerst tuberculeuze laesies moesten vertonen bij een eventuele ernstige afwijking van het *per os* toegediende BCG-vaccin. Verschijnselen van buiktuberculose zijn echter door niemand bij de *per os* gevaccineerde kinderen waargenomen.

In dit verband is het misschien van belang te herinneren aan een opmerking van Weill-Hallé (1948), gemaakt naar aanleiding van het feit dat kinderen in Belgrado na orale BCG-vaccinatie vaker een lymphadenitis in de hals krijgen dan aldus behandelde kinderen in Parijs. Deze onderzoeker meent, dat het veelvuldig voorkomen van naso-pharyngitis bij kinderen in Belgrado daarvoor aansprakelijk gesteld mag worden: „des rhinopharyngites concomitantes peuvent stimuler dans une certaine mesure, surtout lorsqu'il y avait une absorption par la voie buccale, les réactions ganglionnaires de la région correspondante, qui favorisent peut-être de ce fait l'absorption locale du BCG” (vergelijk ook de opmerking van Mayoux in hoofdstuk IV, C-1).

Deze gedachtengang volgende kan hetzelfde, *mutatis mutandis*, gezegd worden van tuba en middenoor. Dat bij een nasopharyngitis — waarvan iedereen weet hoe vaak hij voorkomt in dit vochtige en tochtige land — het slijmvlies van tuba en middenoor in vele

gevallen eveneens in een catarrhale ontstekingsstoestand verkeren is duidelijk en daarmee zou een verhoogde doorlaatbaarheid voor het BCG zijn geschapen. Dit, gecombineerd met een meer dan normale sterkte van het gebruikte vaccin, zou een belangrijke factor kunnen zijn geweest die het ontstaan van een tuberculeuze middenooraandoening na *orale* BCG-vaccinatie mogelijk heeft gemaakt. Ik ben mij er wel van bewust dat dit slechts een hypothese is; allerlei andere factoren, waarvan wij echter op dit ogenblik geen vermoeden hebben, kunnen evenzeer in het spel zijn geweest.

4. Men moet nu niet iedere oorontsteking bij een zuigeling die BCG per os kreeg toegediend aan de vaccinatie wijten.

Naar onze ervaring mag de diagnose otitis media tuberculosa door BCG overwogen worden, indien de volgende symptomen tezamen worden gevonden:

- a) begin van de oorontsteking 4 tot 12 weken na de *orale* vaccinatie.
- b) chronische of vaak recidiverende oorafscheiding die reeds na korte tijd foetide wordt.
- c) halslymphomen aan de kant van de oorontsteking; deze ontstaan vaak pas enige tijd later (fig. 4).
- d) ondanks alles normaal groeiende zuigeling zonder tekenen van algemene malaise.

Het syndroom van deze verschijnselen is zeer suggestief voor de aandoening. Als vaststaand mag men de diagnose stellen, indien bovendien:

- e) granulaties door het trommelvlies heen in de gehoorgang groeien (microscopisch onderzoek!).
- f) prae- of retro-auriculaire klieren verweken, perforeren en fistels vormen (fig. 6 en 8).

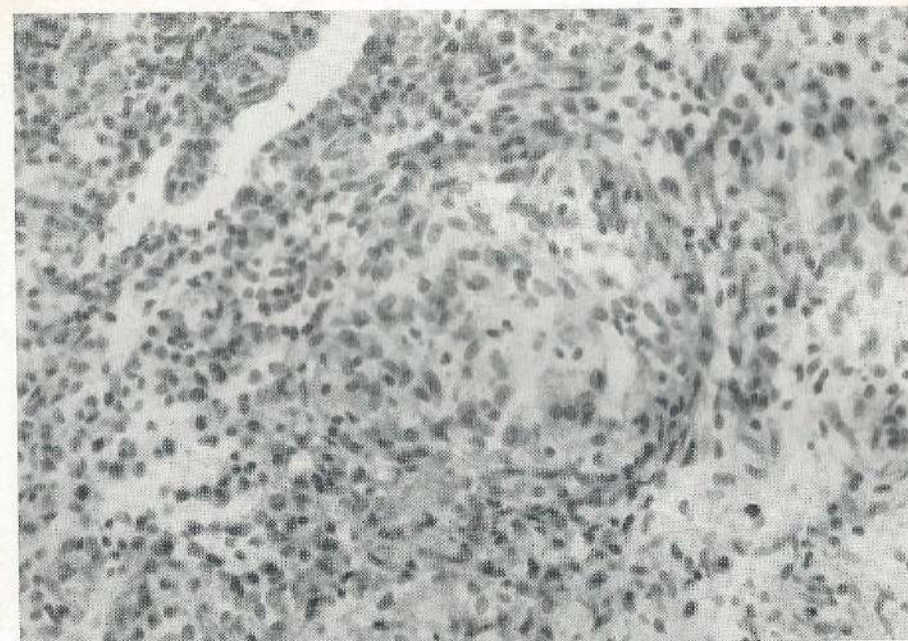


Fig. 1 (pat. 1) — Fraaie epitheloide tuberkel met een beginnende reuscelvorming. Indifferent granulatieweefsel er omheen (oorpoliep).
Fine example of an epithelioid tubercle with the beginning of a giant cell surrounded by common granulation tissue (ear-polypus).

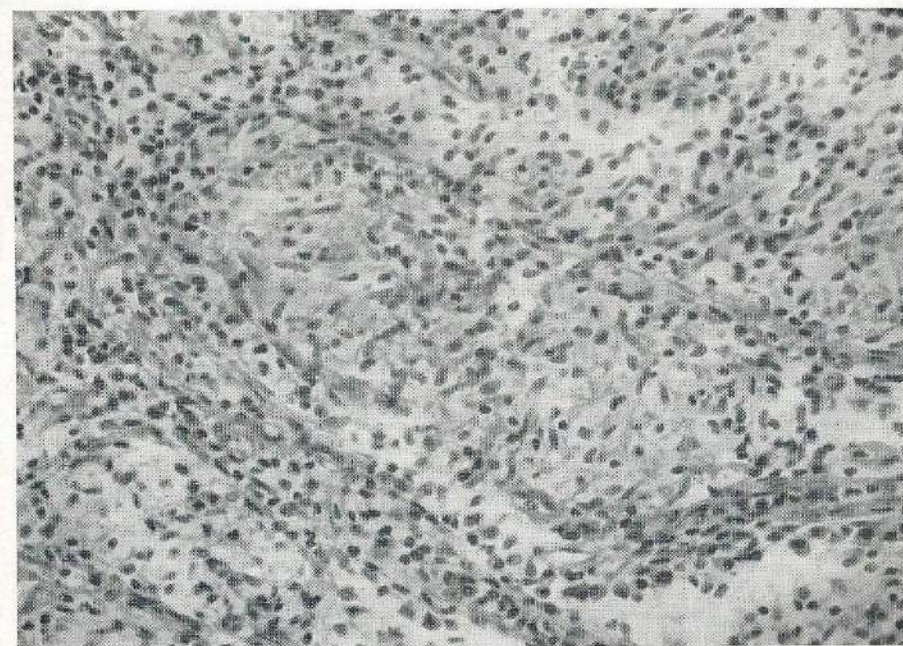


Fig. 2 (pat. 2) — In deze figuur enige typische epitheloide tuberkels door vaat-



Fig. 3 (pat. 3) — Peri-auriculaire klieren.
Peri-auricular glands.

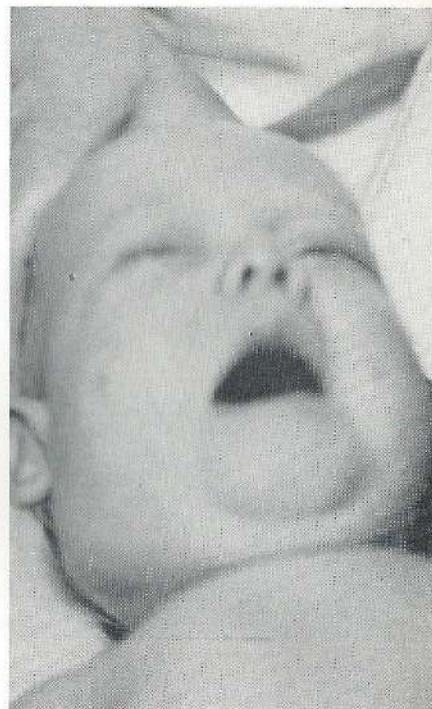


Fig. 4 (pat. 7) — Retro-mandibulaire
klierzwelling. — *Retro-mandibular gland.*



Fig. 7 (pat. 10) — Vrijwel genezen peri-
auriculaire fistels
Nearly healed peri-auricular fistulas.

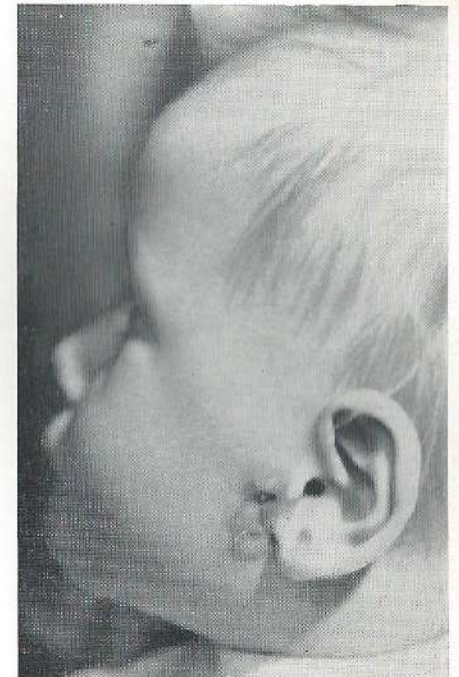


Fig. 8 (pat. 11) — Prae-auriculaire fistel
Prae-auricular fistula.

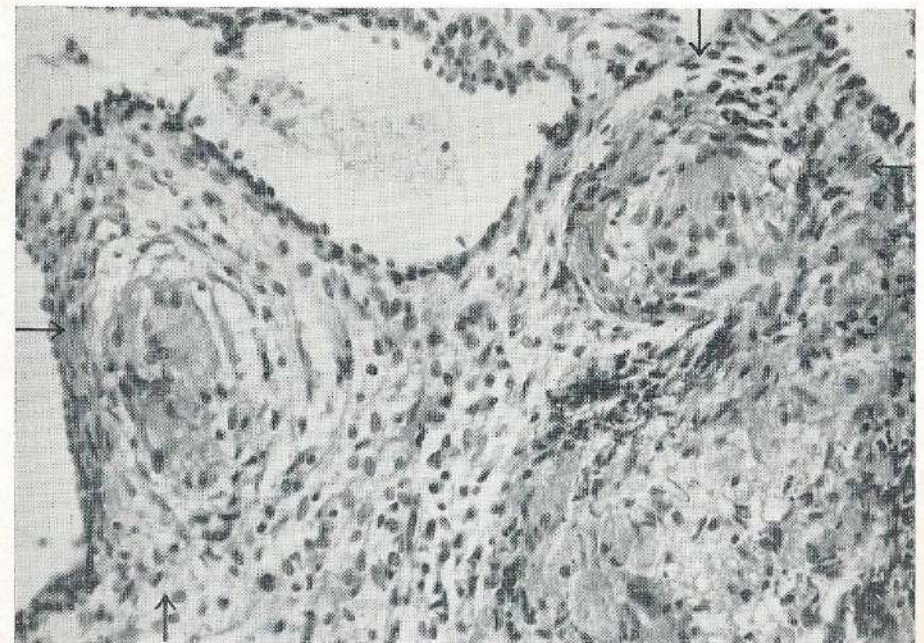
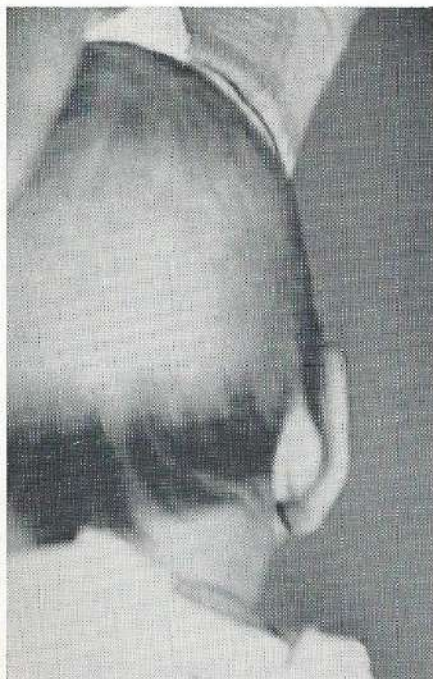


Fig. 9 (pat. 3) — Twee kleine subepitheliale tuberkels met epitheloide cellen en
Two small subepithelial tubercles with epithelioid cells and

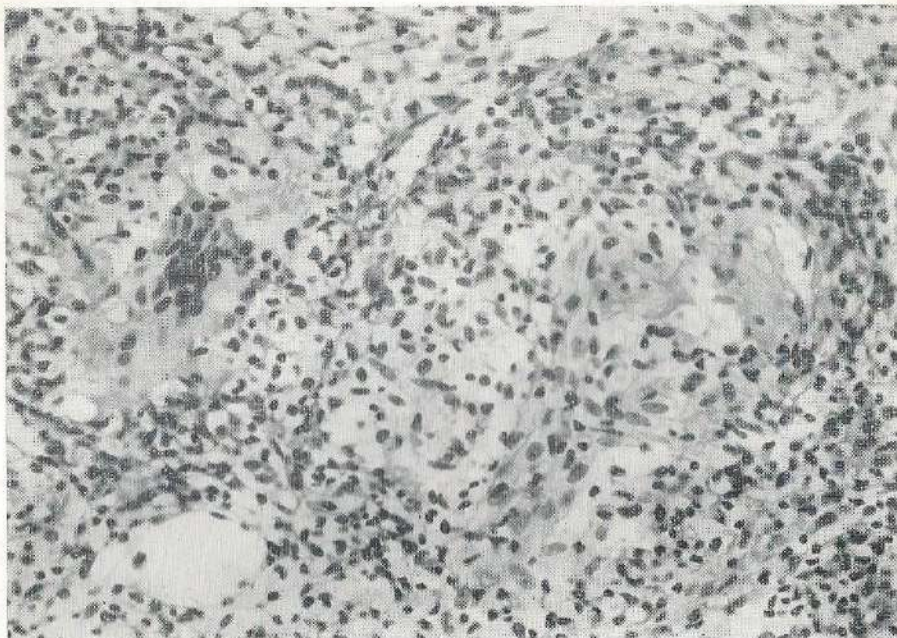


Fig. 10 (pat. 5) — De rechter helft van de figuur wordt voor een belangrijk deel ingenomen door een epitheloide tuberkel. In de linker helft van de figuur een grote reuscel type Langhans (oorpoliep).

The right half of this figure is largely taken up by an epithelioid tubercle. The left half shows a large giant cell of the Langhans type (ear-polypus).

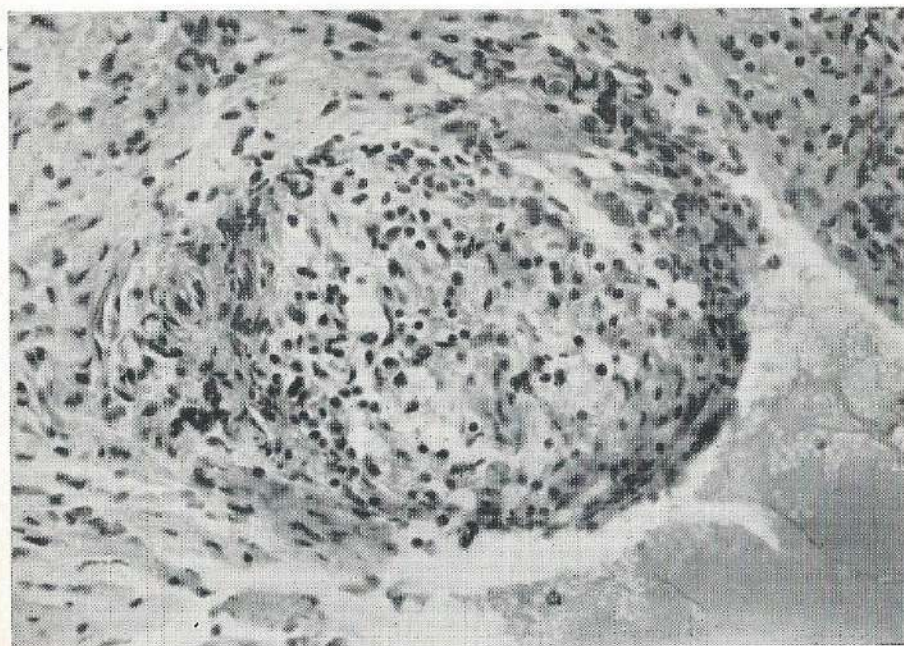


Fig. 11 (pat. 6) — Eerste epitheloide tuberkel nog zonder reuscelvorming (mastoidinhoud)

APPENDIX

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN VAN ZUIGELINGEN MET OTITIS MEDIA TUBERCULOSA NA ORALE TOEDIENING VAN BCG.

1. De ziektegeschiedenis van ons eerste patientje, *Ineke S.*, is in hoofdstuk I te vinden. De poliepen werden enige malen uit de linker gehoorgang verwijderd en zijn tenslotte niet meer teruggekomen. Behalve de gebruikelijke conservatieve behandeling van het oor, kreeg het kind ook PAS (300 mg/kg lichaamsgewicht) gedurende 4 weken. Het heeft enige maanden geduurd voordat het oor geheel droog was. Aan beide zijden in de hals ontstonden flinke klierzwellingen, die echter na verloop van tijd zonder verweken of perforeren weer spontaan zijn verdwenen. Recidieven van de oorontsteking hebben zich later niet meer voorgedaan.

Bij controle in December 1952 zagen wij links een verlittekend, licht ingetrokken trommelvlies zonder perforaties. Op de röntgenfoto (Schüller) waren de beide ossa temporalia gelijkelijk en normaal gepneumatiseerd! De moeder had niets van doofheid bemerkt. Het kind was in uitstekende conditie.

2. *Martin D.* werd op 7/8/51 thuis geboren en kreeg van de vroedvrouw BCG per os op een lepeltje. In de familie komt geen tuberculose voor. Hij kreeg meer dan vier maanden uitsluitend borstvoeding.

Toen het kind 1 maand oud was bemerkte de moeder voor het eerst, dat er pus uit het linker oortje kwam. Verschijnselen van koorts en huilen hadden ontbroken, maar wel had het kind een paar maal naar het oor gegrepen. Overigens dronk het steeds goed, kwam normaal aan en maakte helemaal geen zieke indruk. De huisarts behandelde de oorontsteking met peroxyde druppels, maar zonder resultaat. De afscheiding werd weliswaar wat minder, maar het oor werd niet droog. Toen de oorontsteking twee maanden bestond werd daarom een oorarts geraadpleegd, die een poliep in het linker oor zag en ons deswege het kind toestuurde. Klierzwellen in de hals bestond toen niet.

Getroffen door de vrijwel identieke anamnesen van dit en van het vorige patientje haastten wij ons het oorpoliepje te verwijderen en microscopisch te laten onderzoeken. De patholoog-anatoom zei in zijn antwoord: tuberculoïde structuren in het granulatiweefsel, soms met een reuscel in het ontstekingsinfiltraat. Diagnose: otitis tuberculosa.¹⁾ (fig. 2). De etter uit het oor werd onderzocht, maar daarin werden slechts de zuurvaste sporevormers gevonden, die in hoofdstuk IV beschreven worden.

Het kindje werd opgenomen; het was toen vier maanden oud en woog 13 pond. Behalve de oorontsteking en enkele boongrote klieren onder de linker mastoïdpoint werden bij het lichamelijke onderzoek geen bijzonderheden gevonden. Bloedbeeld, urine en thoraxfoto vertoonden evenmin afwijkingen. De mastoidfoto's mislukten bij dit bewegelijke kind. De reactie van v. Pirquet was negatief voor humane, positief voor bovine tuberculine.

¹⁾ Voor al onze patientjes vond het pathologisch-anatomisch onderzoek plaats in het laboratorium van Prof. Dr. H. T. Deelman te Amsterdam.

Enkele dagen na de opname kreeg het kind koorts, in de linker gehoorgang was een z.g. daling van de achterwand te zien en dit was voor ons de indicatie om het mastoid te openen.

Dit gebeurde op 17/12/51. In het mastoid werd een holte met gawe wanden aangetroffen, gevuld met pus en granulatieweefsel, dat verwijderd werd. Hier van viel het bacteriologische en microscopische onderzoek op tuberculose negatief uit.

Na de operatie verbeterde de toestand van het kind onmiddellijk en enkele dagen later was de temperatuur weer normaal geworden. Wij gaven na de operatie tien dagen penicilline en 17 dagen PAS (dagelijks 6×300 mg/kg lichaamsgewicht). Daarmee werd het oor snel droog en de retro-auriculaire wond was reeds 16 dagen na de operatie gesloten. Kort daarop werd het kind ontslagen.

Na een verkoudheid heeft dit kind later nog 1 maal een kortdurend recidief gehad.

Toen wij het kind in December 1952 voor controle terugzagen vertelde de moeder, dat twee maanden na de operatie een zwelling voor de tragus van het linker oor was ontstaan, waarvan de rode huidverkleuring nog steeds zichtbaar was. Het was niet geperforeerd geweest. Overigens zag het kind er blozend uit. De moeder had geen klachten over doofheid. Op de mastoidfoto (Schüller) was het operatiedefect links duidelijk te zien en er had geen herstel van de pneumatisatie plaats gevonden, terwijl de niet geopereerde kant normaal gepneumatiseerd was.

3. *Martin K.* werd op 14/5/51 in een ziekenhuis te Amsterdam geboren en kreeg binnen een week BCG per os op een lepeltje. De moeder had gedurende meer dan drie maanden borstvoeding voor de zuigeling. In de familie kwam geen tuberculose voor.

Twee maanden oud zijn de oorklachten begonnen, de moeder herinnert zich niet precies meer met welke verschijnselen. In ieder geval werd links paracentese gedaan, waarna gele foetide etter uit het oor te voorschijn kwam. Het kind bleef bij de oorarts onder behandeling, maar de afscheiding uit het oor bleef aanhouden.

Twee maanden later werden voor het eerst, ook aan de linker kant, klierzwellingen opgemerkt, die langzaam in omvang toenamen. Eerst prae-auriculaire, maar vervolgens ook achter het linker oor in de hals. In October werd de klier voor het oor door een chirurg geïncideerd. Het resultaat was een fistel, waaruit dunne gele etter bleef stromen, terwijl de huid om het fisteltje blauw-rood verkleurde. In verband met de aanhoudende oorafscheiding werd het kind naar ons verwezen. Overigens maakte het kind geen zieke indruk, dronk goed, was levendig en kwam steeds goed aan.

Bij ons eerste onderzoek, medio December, vonden wij een poliepie in de linker gehoorgang. Dit werd verwijderd en microscopisch onderzocht. Het weefsel was histologisch suspect voor tuberculose.

Op 20 December werd het kind opgenomen. Het was toen dus ruim zeven maanden oud en woog 8550 gram. Het zag er gezond uit en bij het algemene lichamelijke onderzoek kwamen geen andere afwijkingen aan het licht dan de oorontsteking en de peri-auriculaire klierzwellingen met het fisteltje voor de tragus links (fig. 3). Op de thoraxfoto waren evenmin afwijkingen te zien, terwijl op de foto's van de mastoiden links misschien enige sluijing te zien was in vergelijking met rechts. De reactie van v. Pirquet was negatief voor humane en zwak positief voor bovine tuberculine. Urine en bloedbeeld waren normaal. In het uitstrijkpreparaat van de ooretter werden weer zuurvaste

sporevormers gezien, maar de kweek op Löwenstein en cavia viel negatief uit.

Toen na een maand conservatieve behandeling het oor nog niet droog was geworden, besloten wij tot mastoidoperatie. In de rotsbeenpunt werd een grote holte zonder inhoud gevonden. Dura- en sinusplaat waren intact. Alleen in de additus en de zygomaticusstreek konden wij wat granulatieweefsel wegkrabben. Histologisch onderzoek hiervan gaf tuberkels, bestaande uit epitheloïde cellen en reuscellen te zien, zodat de diagnose tuberculose vaststond (fig. 9). Kweek en caviaproef met dit weefsel vielen eveneens negatief uit.

Wij gaven na de operatie 10 dagen penicilline en 32 dagen PAS (dagelijks 6×300 mgr/kg lichaamsgewicht). Na 14 dagen was er geen afscheiding meer uit het oor en de operatieholte groeide vrij snel dicht.

Ongeveer drie weken na opname was het prae-auriculaire fisteltje alweer gesloten. Iedere dag hadden wij het onderliggende abscesje zo veel mogelijk leeggedrukt en langzamerhand was de afscheiding uit het fisteltje verminderd. De koude abscessen achter het oor daarentegen werden steeds groter en gingen verweken. Enige malen punteren kon niet voorkomen, dat zij in omvang toenamen. Toen er op een gegeven ogenblik twee fluctuerende zwellingen achter het oor bestonden hebben wij in een van beide — na leegzuigen — een streptomycineoplossing ingespoten en in de ander niet. Dit werd twee maal herhaald. Desondanks perforerden beide enkele dagen later spontaan, bleven enige tijd etteren en genazen ook beide ongeveer tegelijkertijd.

Eind Februari 1952 werd het kind met een droog linker oor ontslagen, maar deze toestand heeft helaas niet lang geduurd: telkens kwamen recidieven voor, waarbij wekenlang weer wat etter uit het oor liep. Toch was in December 1952 een vrij gaaf trommelvlies links te zien met slechts een kleine perforatie aan de onderkant, terwijl toen op de röntgenfoto zelfs duidelijk herstel van de beenbalkjes in het geopereerde mastoid was waar te nemen. Het andere mastoid was normaal gepneumatiseerd. Van de fistels waren nog slechts bleke littekens overgebleven.

4. *Marietje S.*, thuis geboren op 23/8/51, kreeg BCG per os van de vroedvrouw. De moeder had borstvoeding voor haar. Zij heeft nog twee gezonde zusjes. In de familie komt geen tuberculose voor.

Op een avond, toen zij zes weken oud was, kreeg het kind koorts. Een kleine zwelling voor-onder het linker oor werd zichtbaar en tegelijk kwam er toen wat etter uit dat oor. Behandeling met oordruppels bracht na een paar weken geen verbetering en daarom werd het kind ons toegestuurd. Bij onderzoek vonden wij wat dunne en foetide pus in het linker oor en een poliepie in de diepte voor het trommelvlies. Dit werd verwijderd en microscopisch onderzocht. De patholoog-anatoom schreef, dat het voornamelijk ontstekingsinfiltraat was en dat er geen structuren waren om de diagnose tuberculose te stellen. In de oorafscheiding werden de reeds eerder genoemde zuurvaste sporevormers gezien; kweek- en caviaproef vielen negatief uit.

Het kind werd opgenomen; het was toen bijna vier maanden oud en woog 5700 gram. Bij fysisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bloedbeeld, urine en thoraxfoto waren normaal. De reactie van v. Pirquet was negatief voor humane en bovine tuberculine. Intussen was de zwelling voor het oor gaan fluctueren. Door punctie kon daar wat detritus uit opgezogen worden. Hieruit konden echter evenmin tuberkelbacteriën worden gekweekt.

Al gauw was het poliepie voor het trommelvlies weer aangegroeid en daarom besloten wij tot mastoidoperatie.

Na afschuiven van de weke delen en het periost kwam een defect van het bot te voorschijn. In dit defect zat granulatieweefsel en ook het mastoid was

daarmee gevuld. Dit werd verwijderd, de additus ruim opengelegd en de wanden van de holte werden met de boor glad afgewerkt. Er waren geen defecten in sinus- of duraplaat. Het aambeeld bleef ongemoeid. In het microscopisch preparaat van het verwijderde granulatiweefsel werden duidelijke tuberkels gezien met epitheloïde cellen en enkele reuscellen. Ook plaatselijke necrosen met pallisadenstand. De diagnose stond vast: tuberculose. Kweekproeven op tuberculose met dit weefsel hadden geen resultaat.

De nabehandeling bestond uit een penicillinekuur van 10 dagen en PAS (dagelijks 300 mg/kg lichaamsgewicht) gedurende 25 dagen. De genezing had nogal wat voeten in de aarde. Er bleef een sterke neiging tot poliepvorming bestaan, ook nog na de operatie, zodat telkens poliepjes voor het trommelvlies moesten worden verwijderd. Bovendien werd getracht de poliepvorming tegen te gaan met nitras en tampons gedrenkt in absolute alcohol. Intussen kreeg het kind nog kinkhoest, zodat het enige weken naar de afdeling voor besmettelijke ziekten werd overgeplaatst. De algemene toestand had hierdoor natuurlijk te lijden en misschien was dit mede de oorzaak dat het oor niet vlot droog wilde worden. Overigens kwamen geen complicaties van de kinkhoest voor en tenslotte kon het kind op 31 Maart ontslagen worden. Er was toen nog een spoortje afscheiding uit het geopereerde oor en een bijna totale perforatie van het trommelvlies.

Hoewel het oor met poliklinische behandeling aanvankelijk droog werd, kwamen later toch herhaaldelijk recidieven voor. Het prae-auriculaire kliertje is niet geperforeerd. Dit is na verloop van tijd spontaan kleiner geworden en verdwenen.

Bij controle in December 1952 leek de perforatie van het trommelvlies nog even groot als vroeger. Op de röntgenfoto bestond een geremde pneumatisatie aan de geopereerde kant, maar in het operatiedefect was toch enige tekening te zien van herstel der celschotjes. Het andere mastoid was normaal gepneumatiseerd.

5. Gerrit A. werd op 17/11/51 in een ziekenhuis in Amsterdam geboren. Hij kreeg borstvoeding en het BCG werd hem per os op een lepeltje gegeven. Er is geen tuberculose in de familie.

Nadat het kind een paar dagen naar het rechter oortje had gegrepen werd op een ochtend afscheiding uit dat oor gevonden: dunne en foetide etter. Het kind was toen vier weken oud. Koorts had het niet gehad. Ondanks het gebruik van bruisende druppels bleef de afscheiding aanhouden. Ook een sulfakuur mocht niet baten: de oorontsteking bleef maanden doorzeuren.

Toen het kind twee maanden oud was werd een zwelling onder het zieke oor zichtbaar, die langzaam maar zeker in omvang toenam en vast aanvoelde. Verder was het kind vaak neusverkouden en sliep met open mondje.

Drie en een halve maand oud zagen wij het kind voor het eerst. Een gezond uitzijende zuigeling, die steeds goed dronk en een normaal gewicht voor zijn leeftijd had. Het kind was levendig als andere kinderen en behalve de oorontsteking en de zwelling aan de hals had het geen klachten.

Bij onderzoek vonden wij etterige afscheiding uit het rechter oor en een flinke poliep in de uitwendige gehoorgang. Bovendien een knikkergrote, vaste zwelling onder dat oor. De poliep werd verwijderd en onderzocht. De patholoog-anatoom schreef onder andere: „in het granulatiweefsel bevinden zich tuberculeuze structuren met epitheloïde cellen en reuscellen. Het beeld is tamelijk sterk vermoedelijk door het banale granulatiweefsel. Het Ziehl-Neelsen-preparaat is negatief” (fig. 10).

Een tweede poliepje werd voor bacteriologisch onderzoek weggestuurd, maar het gelukte niet daaruit tuberkelbacteriën te kweken.

Toen het kind bijna vier maanden oud was werd het opgenomen. Het woog toen ongeveer 7 kg en zag er blozend uit. Afwijkingen werden bij het algemeen onderzoek niet gevonden. Bloedbeeld, urine en thoraxfoto waren normaal. Behalve de klierzwelling en de oorontsteking viel een matig groot adenoid te vermelden. Verder was er achter de oorschelp op het planum mastoideum een erwtgrote zwelling te zien, die vrij vast aanvoelde en die niet met de huid vergroot was.

Er werd mastoïdectomie gedaan. Evenals bij het vorige kind bleek een flink botdefect ter grootte van een dubbeltje te bestaan in de corticalis van het mastoid. Het gat was gevuld met granulatiweefsel, dat verder ook het gehele mastoid opvulde tot aan sinus- en duraplaat. De achterwand van de gehoorgang was erdoor ondermijnd. Van enige celstructuur was nergens meer sprake. Antrum en additus waren als zodanig nauwelijks meer te herkennen. Het aambeeld lag min of meer los temidden der granulaties en werd daarom verwijderd. De hamerkop en een hoeveelheid granulatiweefsel in het middenoor werden ongemoeid gelaten. Met de boor werd de holte glad afgewerkt. Tenslotte werd adenotomie verricht.

De uitslag van het microscopische onderzoek van het verwijderde granulatiweefsel luidde: „op vele plaatsen tuberculeuze structuren met epitheloïde cellen en reuscellen. Er bevindt zich ook een grote haard met necrose in. Er is ook een stukje bot met tussen de beenbalkjes hetzelfde weefsel. In het adenoid geen tekenen van tuberculose. Van beide is het Ziehl-Neelsen-preparaat negatief”.

Bij dit kind is het wel gelukt om tuberkelbacteriën aan te tonen in de mastoidinhoud. Zij konden op Löwenstein gekweekt worden. Ingespoten bij de cavia bleken zij hiervoor niet pathogeen te zijn, zodat wij mogen aannemen met een verzwakte tuberkelstam, c.g. BCG te doen te hebben.

Post-operatief kreeg het kind 10 dagen penicilline en 17 dagen dihydrostreptomycine (dagelijks 50 mg/kg lichaamsgewicht). Nog een paar keer moest uit de uitwendige gehoorgang een poliepje worden verwijderd. Het regelmatig ter plaatse aanbrengen van een tampon gedrenkt in een streptomycine-oplossing had op de neiging om poliepen te vormen hoegenaamd geen remmende invloed. Van een dergelijk poliepje uit de gehoorgang, dat daar 14 dagen na het einde der streptomycinekuur uit verwijderd werd, zei de patholoog-anatoom, dat hij het microscopisch weer voor tuberculose hield.

Toch zijn wij over het verdere verloop zeer tevreden. Zes weken na de operatie werd het kind ontslagen. Er kwam nog een spoortje afscheiding uit het geopereerde oor, dat met poliklinische behandeling na enkele weken helemaal droog werd en ook verder steeds gebleven is. Achter het oor was de operatiewond, zodra wij de tampons weglieten, vlot dichtgegroeid.

Vier weken na ontslag hebben wij het kind op de draaistoel onderzocht. In beide richtingen bleek de normale perrotatoire en postrotatoire nystagmus duidelijk aanwezig te zijn.

De zwelling rechts in de hals was, ook tijdens de streptomycinekuur, allengs groter geworden. Na enkele maanden trad verweking op gevolgd door spontane perforatie. Een fistel was daarvoor het gevolg, die ook weer maanden nodig had om te verdwijnen.

Verder naar achteren in de hals was in December 1952 een nieuwe verwekende zwelling voelbaar geworden met de bekende rode huidverkleuring. Van de vorige fistel was nog slechts een bleek litteken over. Overigens was er aan het rechter trommelvlies niets bijzonders meer te zien en op de röntgenfoto's vertoonden de beide mastoïden zelfs geen verschil in pneumatisatie! Klachten over het kind had de moeder niet; het woog toen bijna 12 kg.

6. *Nelleke V.* werd op 2/1/52 in een Amsterdams ziekenhuis geboren en kreeg daar BCG per os op een lepel. Bij gebrek aan borstvoeding kreeg zij melk van Nutricia. Haar grootouders zouden vroeger tuberculose hebben gehad.

De oorontsteking was begonnen toen zij zes weken oud was. Zij had eerst een paar dagen veel gehuild en daarna kwam wat waterige, niet foetide afscheiding uit het linker oor. Drie weken werd dit met bruisende druppels behandeld en de afscheiding verminderde daardoor aanzienlijk.

Wij zagen het kind tijdens het onderzoek op een der consultatiebureaux voor zuigelingen. Links had zij een pruingroot lymphoom retromandibulair voor de m. sterno-cleido-mastoideus en aan dezelfde kant zat in de gehoorgang een flinke poliep. Microscopisch waren enkele reuscellen in deze poliep te vinden met plaatselijke necrosen en „cellen met structuren van chinese letters van de hersenen“, zodat ernstig gedacht werd aan tuberculose. Het Ziehl-Neelsen-preparaat was negatief.

Het kind werd opgenomen voor mastoïdectomie. Het was toen drie en een halve maand oud en woog bijna elf pond. Bij lichamelijk onderzoek werden geen andere dan de reeds genoemde afwijkingen gevonden. Bloedbeeld, urine en thoraxfoto waren normaal. De reactie van v. Pirquet was positief voor humane en bovine tuberculine. Op de foto's der mastoiden was geen duidelijk verschil tussen links en rechts te zien.

Na openen van het mastoid blijken de celbalkjes daarin geheel intact! Er is geen pus en alleen in antrum en additus wordt wat granulatiweefsel gevonden. In de zygomaticusstreek is destructie van enige betekenis te zien. Het granulatiweefsel wordt overal zo nauwkeurig mogelijk verwijderd. Hierin waren microscopisch geheel dezelfde structuren te vinden als in het poliepje uit de gehoorgang (fig. 11). Kweek- en caviaproef met het weefsel uit het mastoid afkomstig vielen negatief uit.

Na de operatie volgde een penicillinebehandeling van 10 dagen; verder kreeg het kind gedurende 16 dagen dihydro-streptomycine (dagelijks 50 mg/kg lichaamsgewicht). Genezing volgde snel: na twee weken was het oor droog en een week later was de operatiewond gesloten. Nog een week later werd het kind ontslagen, bijna twee pond zwaarder dan bij opname. In het trommelvlies zat toen een kleine perforatie in het achterkwadrant.

Belangrijk is nog het volgende. Op de zestiende dag van de streptomycinekuur werd onder het linker oorlelletje een kleine verhevenheid zichtbaar, die langzaam groeide en boongroot werd. Verweking volgde en de huid erboven kreeg een blauw-rode verkleuring. Dit was dus een koud abscesje voor het zieke oor, kenmerkend voor de specifieke ontsteking. Dit kon hier dus ontstaan ondanks en tijdens de streptomycinebehandeling. Na twee maanden dreigde het te perforeren en het werd gepuncteerd. Zonder succes, want een paar dagen later is het toch spontaan geperforeerd. Een fisteltje was het gevolg, maar vier weken later was het alweer droog en gesloten.

Het geopereerde oor is verder steeds droog gebleven. In December 1952 was in het trommelvlies geen perforatie meer te zien. Op de röntgenfoto was toen de pneumatisatie van dit oor duidelijk geremd in vergelijking met het niet geopereerde oor. De algemene toestand van het kind was voortreffelijk.

7. *Herman v. E.* kwam thuis ter wereld op 27/11/51 en werd per os met BCG ingeënt. Hij kreeg gemengde voeding.

Toen het kind 7 weken oud was bemerkte de moeder, dat het rechter oor was gaan lopen; uitingen van pijn waren er niet geweest, ook geen temperatuursverhoging. Aan de oorafscheiding werd geen aandacht geschonken tot meer dan een maand later, toen een zwelling rechts in de hals zichtbaar werd. Op 23/2

zagen wij het kind voor het eerst. Volgens de moeder was het kind steeds goed aangekomen, was niet bijzonder lastig en greep niet naar de oortjes. Het linker oor was bij onderzoek normaal. Uit het rechter oor kwam foetide etter en na schoonmaken bleek het trommelvlies diffuus rood te zijn; poliepjes waren niet aanwezig. Achter de rechter kaakhoek was een pruingrote vaste zwelling te zien (fig. 4), op dezelfde plaats links eveneens, maar veel kleiner. Overigens waren er op K.N.O.-gebied geen afwijkingen. Ook de thoraxfoto vertoonde geen bijzonderheden. Op de röntgenfoto's van de beide mastoiden was geen verschil te zien tussen links en rechts. De tuberculine-reactie was positief.

Gezien het ontbreken van poliepen in de uitwendige gehoorgang werd besloten voorlopig slechts conservatief te behandelen, dat wil zeggen herhaaldelijk schoonmaken en poederen van het oor. Met deze behandeling wisselden in de loop van de volgende maanden perioden dat het oor wekenlang droog bleef en kortere perioden met geringe afscheiding elkaar af. Na acht maanden is het oor echter voorgoed droog gebleven. Intussen was nog adenotomie gedaan, maar microscopisch werden in het adenoid geen tuberculeuze structuren gevonden.

Terwijl de algemene toestand en de levenslust van de zuigeling niets te wensen overlieten, waren inmiddels de klieren rechts in de hals enorm in omvang toegenomen. Een vuurrode huid, van lieverlede op vele plekken ontsierd door fistels, bedekte de sterk gezwollen hals. Puncteren van fluctuerende onderhuidse zwellingen kon nooit het ontstaan van een fistel voorkomen. Droog afdekken met steriele gazen was de enige goede behandeling. Dit heeft maanden voortgeduurd en pas toen het kind negen maanden oud was begon zich een verbetering af te tekenen. Ongeveer tien weken later had de hals weer een vrijwel normaal aspect, zij het ook met rode littekens van de droog geworden fistels.

In December 1952 zagen wij het kind voor het laatst. Een stevige knaap, met nog enkele bleke littekens rechts in de hals. Op het rechter trommelvlies was een normale reflex zichtbaar en van doofheid had de moeder nooit iets gemerkt. Op de röntgenfoto ontbrak rechts echter elke pneumatisatie van het mastoid, terwijl deze links normaal had plaatsgevonden.

8. *Vera Q.* werd op 14/10/51 in een Amsterdams ziekenhuis geboren. De partus was zonder bijzonderheden verlopen en het kind kreeg borstvoeding. BCG werd per os op een lepeltje in drie porties gegeven.

Wij zagen het kind, drie maanden oud, voor het eerst op de polikliniek wegens een oorontsteking rechts, die al meer dan drie weken duurde. Het kindje was wat huilerig geweest, had echter geen koorts gehad, dronk goed en was steeds normaal aangekomen.

Bij onderzoek vonden wij foetide secrete in de rechter gehoorgang. Na schoonmaken was het trommelvlies met moeite te zien. Een duidelijk poliepje was niet te zien. Aan die zelfde kant waren peri-auriculair verscheidene kleine kliertjes te voelen, maar het duidelijkst was een erwtgroot vast zwelinkje voor-onder het oorlelletje (fig. 6). De huid erboven was aanvankelijk normaal van kleur. Aan het linker oor waren geen bijzonderheden. Op de mastoidfoto's was rechts peri-antraal een dubieuze sluiering te zien. Besloten werd het oor voorlopig conservatief te behandelen. De tuberculine-reactie (Mantoux) was positief.

Gedurende de volgende vier maanden kwam er voortdurend wat dunne foetide afscheiding uit het rechter oortje aflopen, maar er waren perioden van 2 of 3 weken dat het oor geheel droog was.

Het prae-auriculair zwelinkje werd langzaam maar zeker groter en de huid erboven kreeg een rode verkleuring. Toen de huid op perforeren stond werd gepuncteerd, waarbij ongeveer 1 cc korrelige etter opgezogen kon worden.

Kweek- en caviaproef hiermee vielen negatief uit. Ondanks onze punctie is de huid enkele dagen later toch geperforeerd. Daarna nam de zwelling snel af en eind Juni was ter plaatse nog maar een klein rood vlekje te zien.

Meer naar achteren in de hals had zich intussen nog een ander lymphoom ontwikkeld, dat tot pruimgroot werd. Dit is niet geperforeerd, ook niet verweekt, maar na verloop van tijd spontaan kleiner geworden en zonder huid-verkleuring verdwenen.

Gedurende onze observatie, die tot eind Juli heeft geduurd, was de algemene toestand van het kind steeds voortreffelijk en het kind groeide in alle opzichten voorspoedig. Het oor was toen al meer dan twee maanden droog gebleven. Helaas hebben wij het kind na een oproep ter controle in December 1952 niet zien verschijnen, maar daar de moeder altijd trouw met alle klachten van het kind bij ons was gekomen, hebben wij geen reden om aan te nemen, dat zich nog verdere moeilijkheden met dit patientje hadden voorgedaan.

9. *Adriana L.* werd thuis geboren op 24/7/'51. Zij kreeg BCG per os op een lepeltje. In de familie komt geen tuberculose voor. Zij kreeg borstvoeding gedurende meer dan vijf maanden.

Zonder koorts of andere ziekteverschijnselen was er, toen het kindje 1 maand oud was, uit het linker oor afscheiding gekomen die snel foetide werd. Aan neus of keel had de moeder niets bijzonders gemerkt. De oorafscheiding had enkele maanden bestaan ondanks behandeling met bruisende druppels.

Wij zagen het kind voor het eerst, toen het ruim zeven maanden oud was. Volgens de moeder kwam er uit het linker oor de laatste veertien dagen weer foetide etter te voorschijn, nadat het oor juist enige weken droog was geweest. Overigens zag het kind er gezond uit en het was normaal gegroeid.

Bij onderzoek bleek het rechter trommelvlies normaal te zijn. Links vonden we dunne pus in de gehoorgang en retromandibulair was een vaste boongrote zwelling te voelen, waarboven de huid wat rood was verkleurd. Volgens de moeder was deze zwelling destijds groter geweest. Rechts waren geen klier-zwellingen in de hals te vinden en bij verder onderzoek van het kind kwamen geen andere afwijkingen aan het licht. De tuberculine-reactie was positief.

Hoewel de moeder na het eerste bezoek niet meer met het kind op de polikliniek was verschenen, hebben wij het kind toch in December 1952 voor controle terug gezien. De moeder vertelde toen, dat het linker oor in April droog was geworden en dat zich nadien nog eenmaal een kortdurende recidief van de oorontsteking had voorgedaan. Bij onderzoek vertoonde het linker trommelvlies een normale reflex en er was geen perforatie te zien. Doof zou het kind volgens de moeder ook niet zijn. De voedingstoestand van het kindje was zeer goed. Op de röntgenfoto was de pneumatisatie van het linker mastoid duidelijk minder dan rechts; misschien was er zelfs nog wel sprake van enige sluiering.

10. *Ronald S.* werd op 27/6/'51 in een ziekenhuis te Amsterdam geboren. Hij was de helft van een tweeling. Beide kinderen kregen borstvoeding van hun moeder en het BCG werd hun per os op een lepeltje gegeven. Er zijn geen familie- of gezinsleden met tuberculose.

Allereerst zij vermeld, dat het tweelingbroertje van ons patientje geen enkele reactie heeft vertoond na de BCG-vaccinatie, noch van de kant van de halsklieren noch van de kant der oren. Toch kregen beide kinderen het BCG gelijktijdig en uit een ampulle met hetzelfde batchnummer, hetgeen zeggen wil, dat het BCG van beiden afkomstig was van dezelfde kweek. Bovendien kregen beiden dezelfde (borst)voeding en werden beide in hetzelfde „microklimaat” grootgebracht.

Toen ons patientje twee maanden oud was is rechts de oorafscheiding begonnen: er kwam gele etter uit het oor zonder dat het kind tevoren een zieke indruk had gemaakt. De afscheiding was niet overvloedig; soms dagen achtereen een beetje foetide afscheiding, dan weer bleef het oor gedurende enkele weken droog. Tegelijk met het begin van de oorafscheiding waren aan beide kanten in de hals zwellingen ontstaan, die al snel verweekten en op diverse plaatsen perforerden.

Toen het kind vijf maanden oud was zagen wij het voor het eerst: een welvarende zuigeling, tierig en niet bijzonder lastig, met aan beide kanten in de hals flinke zwellingen bedekt door een vuurrode huid en aan iedere kant drie vochtige fistels. Op dat ogenblik was het rechter oor weer droog, maar de gehoorgang werd van onderen af door de sterke retromandibulaire zwellingen bijna geheel dicht gedrukt. Het trommelvlies was dus niet te zien.

Twee maanden later kwam de moeder opnieuw met de baby. Hij was intussen naar behoren gegroeid, maar behalve dat de grote klierpakketten in de hals aan beide zijden nog onveranderd — en nu en dan fistelend — aanwezig waren, was nu vóór het rechter oor ook een zwelling ontstaan. Nog steeds was de rechter gehoorgang bijna helemaal afgesloten door druk van de omgevende lymphomen en daardoor bleef het trommelvlies onzichtbaar. Wel vertelde de moeder, dat het rechter oor nog steeds nu en dan etter afscheidde. Met een oorpoliepentangetje namen wij een stukje weefsel uit de bodem van de gehoorgang op ongeveer 1½ cm diepte binnenwaarts. De mogelijkheid bestond immers, dat de afscheiding in de meatus afkomstig was van een in de gehoorgang geperforeerde klier en misschien kon daarvan iets blijken door deze proefexcisie. Dit was echter niet het geval: bij microscopisch onderzoek van het weefsel waren geen tuberculeuze structuren te zien.

Gedurende een paar weken behandelden wij de gezwollen gehoorgang met geregeld schoonmaken en levertraanzalf, met als gevolg dat deze allengs wijder werd en in de diepte beter te overzien. Het trommelvlies bleek diffuus rood te zijn zonder duidelijke perforatie; toch zat de pus tot op het trommelvlies. Werd de gehoorgang goed schoongemaakt en een uur later opnieuw geïnspecteerd, dan was alleen het trommelvlies weer met etter bedekt, zodat toen wel zeker was dat hier wel degelijk een middenoorontsteking bestond.

De behandeling van dit patientje is conservatief gebleven. Nog maanden behield het kind fistelende halslymphomen aan beide kanten en nu en dan wat dunne foetide afscheiding uit het rechter oor. Nooit zagen wij poliepen in de gehoorgang. Fig. 7 toont het kind, toen het een jaar oud was; de overgebleven littekens zijn duidelijk te zien. Verder valt op hoe weldoorvoed het kind is met bolle wangen! In Augustus daaropvolgend was alle leed geleden: de fistels waren definitief gesloten, het oor was al meer dan twee maanden droog.

Bij controle in December 1952 waren de littekens in de hals nog slechts aan bleke strepen te herkennen. Het rechter oor had niet meer gelopen. Op de röntgenfoto was rechts peri-antraal nog wat sluiering te zien en de tekening der beenbalkjes aan die kant was onscherp.

11. *Maarten S.* werd op 19/9/'51 in een Amsterdams ziekenhuis geboren. Hij kreeg gedurende acht maanden uitsluitend borstvoeding. In de familie komt geen tuberculose voor. Op een lepeltje kreeg hij BCG per os toegediend.

Toen het kind vijf weken oud was kreeg het links een oorontsteking. Het had toen geen koorts, maar het huilde wel veel. Al spoedig had de moeder de scherpe geur van de oorafscheiding opgemerkt. Hoewel de bruisende en andere gebruikelijke druppels geen genezing van het oorproces brachten, vond de huisarts het niet nodig een specialist te raadplegen, met het gevolg dat de

oorontsteking gedurende zes maanden bleef bestaan. Een halsklierzwelling onder het zieke oor werd zichtbaar toen het kind vier maanden oud was. Eerst was deze zwelling steeds groter geworden, maar na verloop van tijd is deze zonder te perforeren weer verdwenen. Na vijf maanden was er ook voor het zieke oor een zwelling ontstaan. Dit is wel verweekt en vervolgens geperforeerd. Het ontstane fisteltje is bijna drie maanden vochtig gebleven.

Door een toeval kreeg ik het kind in Juni 1952 te zien; het was toen dus acht en een halve maand oud. Zowel het oor als het prae-auriculaire fisteltje waren toen sinds ongeveer drie weken droog. De röntgenfoto's lieten een lichte sluiting van het linker mastoid zien met enige vervaging der celtussenschotjes. De zalfpleister-reactie was positief.

Bij het lichamelijke onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden en ook de röntgenfoto van de thorax vertoonde geen afwijkingen. Op fig. 8 is het rood verkleurde litteken van de fistel voor de tragus duidelijk te zien.

Daar het oor droog was hebben wij verder geen behandeling toegepast. In December 1952 was op de röntgenfoto duidelijk te zien, hoe de pneumatisatie in vergelijking met de vroegere foto was toegenomen, terwijl de celbalkjes weer scherp getekend waren. In het trommelylies was geen perforatie te vinden en volgens de moeder zou het kind goed horen. Van het litteken voor het oor was betrekkelijk weinig meer te zien en ook verder verkeerde het kind in een zeer goede toestand.

12. Jaap B. werd op 10/7/'51 thuis geboren en kreeg BCG per os op een lepeltje. Er is geen tuberculose bekend in gezin of familie. Van zijn moeder kreeg hij gedurende twee maanden borstvoeding.

Nog geen drie maanden oud had het kind een oorontsteking links gekregen na een verkoudheid. Het oor liep niet steeds. Af en toe was het droog. Daar de baby reeds bij een oorarts onder behandeling was, kreeg ik hem pas later voor onderzoek; het kind was toen acht maanden oud. Links in de hals was een geperforeerde halsklier te zien en volgens de moeder had er ook voor het zieke oor een zwelling bestaan, die echter niet geperforeerd was. Na drie maanden was deze zwelling echter weer verdwenen.

Bij onderzoek bleek de linker uitwendige gehoorgang vol pus te zitten, maar er waren geen poliepjes te zien. Wij hebben het kind niet verder behandeld, omdat dit reeds elders gebeurde. De tuberculinereactie (Moro) was positief.

Bij onderzoek in December 1952 was het linker oor droog. In het trommelylies was geen perforatie te zien. De algemene toestand was redelijk, maar volgens de moeder was het kind vaak verkouden en erg „vatbaar”.

SAMENVATTING

In Februari 1951 zagen wij een zuigeling met een middenoorontsteking aan de rechter kant die al twee en een halve maand bestond. Deze was ontstaan toen het kind 6 weken oud was. Bij onderzoek vonden wij aan beide zijden in de hals klierzwellingen, dunne pus in het rechter oor en een poliepje in de rechter gehoorgang voor het trommelylies. Dit poliepje werd verwijderd en het bleek bij microscopisch onderzoek te bestaan uit tuberculeus granulatiweefsel (fig. 1). De algemene toestand van de zuigeling was overigens zeer goed. Bij fysisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Op de thoraxfoto waren geen bijzonderheden te zien en er waren geen aanwijzingen voor het bestaan van een tuberculeus proces elders in het lichaam. Een besmettingsbron in de omgeving van het kind werd niet gevonden. In de eerste week na de geboorte had het kind per os drie porties van 10 mg BCG gekregen en de reactie van Von Pirquet was positief geworden. Uitgaande van de gedachte dat het BCG via de tuba Eustachii het middenoor had bereikt, werd op theoretische gronden een verband mogelijk geacht tussen de orale BCG-toediening en deze primaire tuberculeuze middenoorontsteking (Hammelburg).

Indien deze veronderstelling juist was moesten zich meer gevallen van dit ziektebeeld voordoen, gezien het grote aantal pasgeborenen dat met dit vaccin was behandeld (ongeveer 9000).

Om dit te onderzoeken werd een groep van 1448 willekeurig gekozen Amsterdamse zuigelingen nagezien. In deze groep hadden 767 kinderen geen BCG gehad (controlegroep), 180 waren intracutaan gevaccineerd (0,03 mg in 0,1 cm²) en 501 hadden het BCG per os gekregen (3 maal 10 mg).

Van de 767 niet-gevaccineerde kinderen hadden 17 in hun eerste levensjaar een middenoorontsteking gehad en wel 4 in de eerste drie levensmaanden en 13 daarna. Bij de 180 intracutaan geënte kinderen waren 5 middenoorontstekingen voorgekomen en wel 1 in de eerste drie levensmaanden en 4 later in het eerste levensjaar. Onder de 501 per os behandelde kinderen kwamen 10 gevallen van middenoorontsteking in de eerste drie levensmaanden voor. Daarvan herkennen wij er 6 als otitis media van tuberculeuze aard op grond van microscopisch onderzoek en klinisch verloop van het oorproces. Verder hadden in deze per os gevaccineerde groep 22 zuigelingen een middenoorontsteking gehad tussen de drie en dertien maanden. Voor de gehele groep onderzochte kinderen is dus opvallend, dat middenoorontstekingen onder de per os gevaccineerde kinderen veel frequenter zijn voorgekomen dan onder de niet of niet-per-os gevaccineerde kinderen (tabel I).

In diezelfde periode werden ons van elders nog enkele andere patientjes met otitis media tuberculosa na orale BCG-toediening toegestuurd, zodat wij in totaal 12 patientjes met deze aandoening hebben gezien. Hun ziektebeeld werd uitvoerig beschreven.

Deze gevallen zijn geconstateerd in een periode dat zeer veel verwekende en abscederende lymphklierzwellingen werden gezien, zowel na orale (Hallo) als na intracutane vaccinatie (De Bruyne c.s.). Alle gebruikte vaccins waren afkomstig van hetzelfde laboratorium. Hoewel van de door ons onderzochte groep kinderen geen nauwkeurige gegevens bestaan wat de postvaccinale tuberculine-reactie betreft, zijn wel deze gegevens bekend van een volkomen vergelijkbare groep van 880 kinderen in Hilversum, die in dezelfde periode en met hetzelfde vaccin eveneens *per os* werden behandeld (Meyer). Overeenkomstig de methodiek van het Tuberculosis Research Office te Kopenhagen werd de reactie van Mantoux uitgevoerd met 0,1 cm³ PPD (10 T.E.) en na 72 uur afgelezen. Terwijl voor de gehele groep de gemiddelde induratie 11,33 mm bedroeg, vertoonde 23% slechts een geringe gevoeligheid tegenover tuberculine met een induratie kleiner dan 6 mm. De 32 kinderen met een complicatie (lymphklierabsces, otitis media) hadden daarentegen allen een induratie groter dan 6 mm en de gemiddelde induratie in deze groep bedroeg 15,25 mm.

De diagnose otitis media tuberculosa werd gesteld op grond van:

1. microscopisch onderzoek hetzij van oorpoliepjes (fig. 1, 2 en 10) hetzij van weefsel afkomstig uit het mastoid (fig. 9 en 11) bij de geopereerde kinderen.

2. het klinische beeld en het verloop van de oorontsteking: het proces genas niet ondanks de gebruikelijke behandelingen voor een banale middenoorontsteking; de oorafscheiding was waterig en foetide; er waren altijd peri-auriculaire klierzwellingen (fig. 3 en 7) aan de kant van het zieke oor; in de meeste gevallen bestond bovendien een gezwollen of verweekte prae-auriculaire lymphklier die ook vaak aanleiding gaf tot het ontstaan van een fistel (fig. 6 en 8) en die kenmerkend genoemd mag worden voor het tuberculeuze karakter van het oorproces.

Evenmin als de meeste andere onderzoekers hadden wij veel succes bij het aantonen van de tuberkelbacterie in de oorafscheiding door kweekproeven. Slechts bij 1 patient is het gelukt een tuberkelstam te kweken met weefsel afkomstig van het geopereerde mastoid. Wel is gebleken dat het onderzoek van het uitstrijkpreparaat van de oorafscheiding, gekleurd volgens Ziehl-Neelsen, niet tot betrouwbare conclusies leidt, daar wij enkele malen in het uitstrijk-

preparaat zuurvaste staven hebben gezien, die bij het kweken saprophyten en geen tuberkelbacteriën bleken te zijn.

Het verband tussen de otitis media tuberculosa en de orale BCG-vaccinatie staat vast op grond van de volgende overwegingen:

1. bij geen der kinderen kwam tuberculose in gezin of familie voor. Evenmin kon in hun omgeving een besmettingsbron worden aangetoond.

2. bij allen bestond een primaire tuberculeuze middenoorontsteking. Nooit werd elders in het lichaam een tuberculeus proces aangetroffen bij deze patientjes.

3. Terwijl primaire otitis media tuberculosa bij een zuigeling in Nederland zelden of nooit is voorgekomen, werden nu 12 zuigelingen met deze aandoening gezien in Amsterdam (en nog 7 anderen in Hilversum, die hier echter niet beschreven werden). Al deze kinderen waren *per os* met BCG behandeld.

4. Aan de kant van de oorontsteking vertoonden alle patientjes in de hals lymphklierzwellingen die bij de meeste waren verweekt en aanleiding hadden gegeven tot het ontstaan van fistels en de bekende liviede huidverkleuring, zoals deze bij BCG-lymphadenitis regelmatig wordt gezien (fig. 4, 6 en 8).

5. De tuberkelbacteriënstam die bij 1 patientje op de voedingsbodem van Löwenstein gekweekt kon worden uit weefsel dat afkomstig was uit het geopereerde mastoid, bleek niet pathogeen te zijn voor de cavia.

Alle oorprocessen hadden een mild karakter; ernstige complicaties werden niet gezien. De algemene toestand van de patientjes was steeds voortreffelijk, ook tijdens het bestaan van het specifieke oorproces.

Wij verkregen de beste resultaten met de volgende behandeling:

1. conservatieve therapie in die gevallen, waar geen poliepen in de gehoorgang aanwezig waren.

2. mastoidoperatie — en wel zo behoudend mogelijk, maar met volledig verwijderen van al het aangetaste bot — in die gevallen waar wel poliepen voor het trommelvlies werden gevonden of waar andere verschijnselen op het bestaan van een destruerend botproces wezen. Na de operatie gaven wij een gecombineerde penicilline/streptomycine-kuur gedurende 2½ week. De prognose voor de gehoorfunctie lijkt gunstig, omdat bij vrijwel alle patientjes het trommelvlies weer geheel gesloten was enkele maanden na het ophouden van de oorafscheiding.

Het is niet geheel duidelijk geworden welke factoren deze uitzonderlijke complicatie na orale BCG-vaccinatie hebben veroorzaakt. Enkele mogelijkheden werden in de hoofdstukken II en V besproken.

SUMMARY

In February 1951 we saw an infant that had been suffering from an inflammation of the middle ear on the right side for ten weeks, the process having started when the child was six weeks old. Upon examination we found glandular swellings on both sides of the neck, thin pus in the right ear and a small polypus in the right auditory canal in front of the tympanic membrane. This polypus was removed and on histological examination appeared to consist of tuberculous granulation tissue (fig. 1). For the rest the general condition of the infant was very good. Physical and radiological examination revealed no abnormalities and there were no indications of a tuberculous process in some other part of the body. No source of infection was found in the child's environment. In the first week after its birth the child had been given by the mouth three 10 mg doses of B.C.G. and Von Pirquet's reaction had become positive. Assuming that the B.C.G. had reached the middle ear through the Eustachian tube, it was thought theoretically possible that there was a connection between the oral administration of B.C.G. and this primary tuberculous inflammation of the middle ear (Hammelburg).

If this supposition was correct other instances of this syndrome were bound to occur in view of the large number of new-born babies that had been treated with this preparation (about 9000).

In order to ascertain this, a group of 1448 Amsterdam infants chosen at random was examined. Of this group 767 children had not had B.C.G. (control group), 180 had been inoculated intracutaneously (0.03 mg to 0.1 cm³), and 501 had been given the B.C.G. per os (3 times 10 mg).

Of the 767 children that had not been vaccinated 17 had had an inflammation of the middle ear in the first year of their lives, i.e. 4 within the first 3 months and 13 later. Among the 180 children that had been inoculated intracutaneously there had been 5 cases of otitis media, i.e. 1 within 3 months after birth and 4 later in the first year of their lives. Among the 501 children treated per os there were 10 cases of otitis media within 3 months after birth. Of these we diagnosed 6 as otitis media of a tuberculous nature on account of the results of histological examination and because of the clinical picture.

In addition, 22 babies of the group that had been vaccinated per os had had an inflammation of the middle ear between the third and the thirteenth month. So what strikes one, when looking at the entire group of examined children, is the fact that cases of inflammation of the middle ear are far more frequent among the children vaccinated per os than among those who had not been vaccinated at all or not per os (table I).

In the same period some other babies suffering from otitis media tuberculosa after oral administration of B.C.G. were sent to us from other places, so that we have altogether seen 12 little patients

with this affection. A detailed description was given of their clinical picture.

These cases were diagnosed in a period when a great many softening and suppurative swellings of lymphatic glands were seen, both after oral (Hallo) and intracutaneous vaccination (De Bruyne et al.). All the vaccines used came from the same laboratory. Although there are no accurate data with regard to the tuberculin reactions of the children examined by us, we have these data of an entirely comparable group of 880 children at Hilversum, also treated per os in the same period and with the same vaccine. Mantoux's reaction was carried out with 0.1 cm³ of P.P.D (10 T.U.) and read after 72 hours. Whereas the average induration of the whole group was 11.33 mm, 23 cent. showed but slight sensitivity to tuberculin with an induration of less than 6 mm. The 32 children with a complication (abscess of a lymphatic gland, otitis media), on the other hand, all had an induration of more than 6 mm, the average induration for this group being 15.25 mm.

The diagnosis of otitis media tuberculosa was based on:

1. histological examination of either ear polypi (figs. 1, 2 and 10) or tissue from the mastoid (figs. 9 and 11) of the children operated on.

2. the clinical picture and the course of the inflammation: the process went on in spite of the usual forms of treatment for a common inflammation of the middle ear; the aural excretion was thin and fetid; there always were peri-auricular glandular swellings (figs. 3 and 7) on the side of the affected ear; in most cases there was, moreover, a swollen or softened pre-auricular lymphatic gland which often also caused a fistula (figs. 6 and 8) and which may be called typical of the tuberculous character of the ear process.

Our attempts to demonstrate the presence of the tubercle bacillus in the aural excretion by the production of a culture were no more successful than those of most other investigators. Only in the case of one patient have we succeeded in producing a tubercle strain with tissue from the mastoid operated on. It has, however, become evident that the examination of smears stained by the Ziehl-Neelsen method does not lead to reliable conclusions, as we sometimes found acid-proof bacilli which when incubated proved to be saprophytes and not tubercle bacilli.

The connection between otitis media tuberculosa and oral administration of B.C.G. must be considered an established fact for the following reasons.

1. there were no cases of tuberculosis in the families or among the relatives of any of the children, nor could a source of infection be pointed out in their environment.

2. they all suffered from a primary tuberculous inflammation of the middle ear. No tuberculous process was ever found in any other part of the bodies of these little patients.

3. Whereas primary otitis media tuberculosa had hardly ever been found in an infant in Holland, 12 infants suffering from this affection were now seen at Amsterdam (and 7 more, not here described, at Hilversum). All these children had been treated with B.C.G. *by the mouth*.

4. On the same side as the inflammation of the ear all the children showed swellings of the lymphatic glands in the neck and in most cases these had softened and given rise to fistulas and the well-known livid discoloration of the skin which is regularly found in cases of B.C.G. lymphadenitis (figs. 4, 6, and 8).

5. In one case we succeeded in obtaining a strain of tubercle bacilli from tissue belonging to the mastoid that we had operated on, using the Löwenstein medium, and we found that this strain was not pathogenic in guinea-pigs.

All the ear processes were of a mild character; there were no serious complications. The general condition of the children was always excellent, even during the specific ear process.

The following treatment yielded the best results:

1. conservative therapy in those cases in which there were no polypi in the auditory canal.

2. Mastoidectomy, — and this as conservative as possible, but with the complete removal of all the affected bone —, in those cases in which there were polypi in front of the tympanic membrane or where other symptoms indicated a destructive process affecting the bone.

After the operation there followed a combined penicilline and streptomycine cure which was continued for about sixteen days.

The prognosis for the auditory function appears favourable as in practically all the children the tympanic membrane had completely closed within a few months after the aural excretion had ceased.

It has not become quite clear to what factors this exceptional complication after oral vaccination with B.C.G. must be ascribed. Some possibilities were described in chapters II and V.

RESUME

En février 1951 il nous fut présenté un nourrisson atteint d'otite moyenne droite depuis deux mois et demi. Celle-ci débuta lorsque l'enfant eut six semaines. A l'examen nous vîmes un gonflement ganglionnaire cervical bilatéral, du pus muqueux dans l'oreille droite et un petit polype dans le conduit droit exactement devant le tympan. Ce polype fut enlevé et il apparût à l'examen microscopique qu'il se composait de granulations tuberculeuses (fig. 1). L'état général de ce nourrisson était par ailleurs excellent. L'examen physique et radiologique ne révéla rien de pathologique; aucune indication d'un quelconque procès tuberculeux dans le corps. Pas de source d'infection dans le voisinage de l'enfant. Dans la semaine suivant sa naissance, le nouveau-né avait reçu trois doses perorales de 10 mg de BCG et la réaction de von Pirquet était devenue positive. Partant de l'idée que le BCG avait atteint l'oreille moyenne par la trompe d'Eustache, nous émîrent l'hypothèse d'un rapport possible entre cette otite moyenne tuberculeuse et l'administration du BCG *par voie buccale* (Hammelburg).

Si l'hypothèse était exacte, d'autres cas semblables devaient exister vu le grand nombre de nourrissons traités par ce vaccin (environ 9000).

Dans cet ordre d'idées nous avons examiné au hasard un total de 1448 nourrissons amstellodamois. Dans ce nombre 767 enfants n'avaient pas reçu de BCG (groupe-contrôle), 180 étaient vaccinés par voie intradermique (0,03 mg dans 0,1 cm³) et 501 reçurent le BCG par voie perorale (3 fois 10 mg).

Des 767 enfants non-vaccinés, 17 avaient fait une otite moyenne durant leur première année; à savoir: 4 durant les trois premiers mois et 13 plus tard. Parmi les 180 vaccinés par voie intradermique nous avons relevé 5 otites moyennes; à savoir une durant les trois premiers mois et quatre cas ultérieurs. Parmi les 501 enfants traités par voie buccale il se trouva 10 cas d'otite moyenne durant les trois premiers mois. Dans cette dizaine nous avons détecté 6 cas de nature tuberculeuse, reconnus par l'examen microscopique et l'observation clinique. Par ailleurs il se trouvait dans le groupe vacciné peroralement 22 nourrissons ayant eu une otite moyenne entre leur troisième et treizième mois. Il est donc déjà clair qu'on retrouve bien plus fréquemment des otites moyennes parmi le groupe d'enfants vaccinés *per os* que dans les groupes de non-vaccinés ou de ceux ayant subi une vaccination intradermique (tabl. I).

Durant cette époque plusieurs autres cas d'otites tuberculeuses après administration *perorale* de BCG nous furent adressés; nous avons vu en total 12 petits malades atteints de cette affection. Leur symptomatologie et leur évolution est rapportée avec de nombreux détails.

Tous ces cas furent constatés durant une période où l'on vit de nombreuses adénites molles et abcédantes, aussi bien après vaccination *perorale* (Hallö) qu'intradermique (De Bruyne c.s.). Tous les vaccins provenaient du même laboratoire. Quoique nous n'avons pas de données précises quant aux cuti-réactions du groupe d'enfants que nous avons étudié, nous disposons cependant de données concernant un groupe tout à fait comparable de 880 enfants de Hilversum, vaccinés *peroralement* avec le même vaccin et durant la même période (Meyer). La réaction de Mantoux fut exécutée avec 0,1 cm³ PPD (10 U.T.) et contrôlée après 72 heures. Alors que l'induration moyenne du groupe entier était de 11,33 mm, 23% des vaccinés montra une sensibilité peu développée à la tuberculine et une induration inférieure à 6 mm. Par contre, les 32 enfants présentant une complication (soit une otite moyenne soit un abcès ganglionnaire) avaient tous une induration supérieure à 6 mm et l'induration moyenne de ce groupe égalait 15,25 mm.

Le diagnostic d'otite moyenne tuberculeuse fut posé sur les bases suivantes:

1. examen microscopique soit de polypes de l'oreille (fig. 1, 2 et 10) soit de tissus prélevés dans les mastoïdes d'enfants opérés (fig. 9 et 11).

2. l'aspect et l'évolution clinique de l'otite: celle-ci ne guérissait pas malgré les traitements habituels de l'otite moyenne banale; la sécrétion était séreuse et fétide; il y avait toujours des adénites peri-auriculaires du côté de l'oreille malade (fig. 3 et 7); par surcroît il existait dans la plupart des cas un ganglion pré-auriculaire, gonflé ou mou, qui était souvent à l'origine d'une fistule (fig. 6 et 8) et qui peut être appelé caractéristique du processus tuberculeux otitique.

Comme la plupart des autres auteurs nous n'avons pas eu beaucoup de succès en recherchant au moyen de cultures le bacille de Koch dans l'écoulement de l'oreille. Nous n'avons réussi qu'à isoler une seule souche de bacilles provenant de granulations trouvées dans une mastoïde opérée. Nous avons cependant pu remarquer que les frottis des écoulements auriculaires, préparés selon Ziehl-Neelsen, n'apportaient pas de conclusions certaines car à plusieurs reprises nous avons trouvé dans le frottis des bâtonnets acido-résistants qui en culture se révélèrent n'être que des saprophytes et non pas des bacilles de Koch.

La relation entre l'otite moyenne tuberculeuse et la vaccination *par voie buccale* au BCG repose sur les considérations suivantes:

1. chez aucun des enfants nous n'avons trouvé une tuberculose dans la famille. Nous n'avons trouvé aucune source d'infection dans le milieu et le voisinage de nos petits malades.

2. Une otite moyenne tuberculeuse primaire existait chez tous. Jamais aucun autre procès tuberculeux n'existait chez nos patients.

3. Alors que l'otite moyenne tuberculeuse primaire chez le nouveau-né était exceptionnelle aux Pays-Bas, douze nourrissons atteints de cette affection étaient référés à Amsterdam (plus 7 cas à Hilversum non décrits ici). Le BCG avait été administré à tous ces enfants *par voie buccale*.

4. Du côté de l'otite existait chez tous ces enfants des ganglions gonflés dont la plupart étaient ramollis et avaient causé les fistules et les colorations livides bien connues de la peau, semblables à celles vues régulièrement dans les lymphadénites bécégéiques (fig. 4, 6 et 8).

5. La souche de bacilles de Koch isolée sur culture de Löwenstein chez un de nos petits patients et provenant de granulations trouvées dans sa mastoïde trépanée, n'était pas pathogène pour le cobaye.

Tous les procès otitiques avaient un caractère bénin; nous n'avons pas vu de complications sérieuses. L'état général des malades était satisfaisant, même durant le procès spécifique.

Les meilleurs résultats furent obtenus par le traitement suivant:

1. thérapie conservative dans ces cas où n'existaient pas de polypes dans le conduit auditif;

2. mastoïdectomie — aussi conservative que possible, mais avec curetage soigneux de toute carie osseuse — dans les cas où des polypes furent trouvés dans le conduit auditif ou où d'autres symptômes nous indiquaient un procès de destruction osseuse. Après l'intervention nous avons administré un cure de pénicilline-streptomycine durant deux semaines et demie.

Le pronostic quant à la fonction auditive semble favorable car chez presque tous les petits malades le tympan s'est refermé complètement quelque mois après la fin de l'écoulement.

Il ne nous est pas apparu clairement quels étaient les facteurs responsables de cette complication exceptionnelle après la vaccination perorale de BCG. Quelques possibilités furent discutées dans les chapitres II et V.

RESUMEN

En febrero de 1951 vimos a un niño con una otitis media al lado derecho que ya existía dos meses y medio. Esta se había producido cuando el niño tenía 6 semanas. Al examinar encontramos a ambos lados de la garganta tumefacciones de las glándulas, pus líquido en la oreja derecha y un pólipo pequeño en el conducto auditivo derecho delante del tímpano. Fué apartado este pólipo y por examen microscópico resultó un tejido de granulación tuberculosa (lám. 1). Por lo demás la condición general del niño fué muy buena. En el examen físico no se encontraron anomalías. La fotografía del tórax no mostró particularidades y no había indicaciones de un proceso tuberculoso en otra parte del cuerpo. No se halló un foco de infección en el ambiente del niño. En la primera semana después del nacimiento le habían dado por vía oral porciones de 10 miligramos de BCG y la reacción de von Pirquet resultó positivo. Partiendo de la suposición de que el BCG había llegado por la trompa de Eustaquio al oído medio se consideró como posible, por motivos teóricos, una relación entre la administración oral de BCG y esta otitis media tuberculosa primaria (Hammelburg).

Si esta suposición fuera exacta, habrían de presentarse más casos de este cuadro patológico dado el gran número de niños tratados con esta vacuna (unos 9000).

Para estudiar esto se examinó un grupo de 1448 niños de Amsterdam escogidos arbitrariamente. De este grupo 767 no habían sido tratados con BCG (grupo de control), 180 habían sido vacunados intercutáneamente (0,03 mg en 0,1 cm²) y 501 habían recibido el BCG por vía oral (3 veces 10 mg).

De estos 767 niños, que no habían sido vacunados, 17 habían tenido en su primer año de vida una otitis media, a saber: 4 en los primeros tres meses y 13 después. Con los 180, que habían sido vacunados intercutáneamente, se habían producido 5 casos de otitis media, es decir: uno en los primeros tres meses y 4 después en el primer año de vida. Entre los 501 tratados por vía oral había 10 casos de otitis media en los primeros tres meses. De estos reconocimos 6 casos como otitis media de índole tuberculoso por examen microscópico y por el desarrollo clínico del proceso auricular. Además, de este grupo vacunado por vía oral 22 niños habían tenido otitis media entre los tres y trece meses. Llama, pues, la atención en cuanto al grupo entero que casos de otitis media son más frecuentes entre los niños vacunados por vía oral que entre los niños no vacunados o que no lo habían sido por vía oral (cuadro I).

En el mismo período nos mandaron de otra parte algunos otros pacientes con otitis media tuberculosa después de administración oral de BCG, de modo que en total hemos visto 12 pacientes con esta enfermedad. Su cuadro patológico fué descrito detalladamente.

Se han comprobado estos casos en un período en que vimos muchas glándulas que se ablandaron y formaron abscesos, así después de vacunación oral (Halla), como después de vacunación intercutánea (De Bruyne e.s.). Todas las vacunas empleadas fueron provenientes del mismo laboratorio. Aunque no hay datos exactos del grupo de los niños examinados por nosotros en cuanto a las reacciones a la tuberculina, si los hay de un grupo completamente comparable de 880 niños en Hilversum que fueron tratados en el mismo período y con la misma vacuna *por vía oral* (Meyer). La reacción de Mantoux fué aplicada con 0,1 cm³ de PPD (10 unidades de tuberculina) y examinada después de 72 horas. Mientras que en lo referente al grupo entero la induración media era 11,33 mm, no más que 23% mostró una sensibilidad insignificante para con la tuberculina con una induración menor de 6 mm. En cambio todos los 32 niños con una complicación (absceso de la linfática, otitis media) tenían una induración mayor de 6 mm y la induración media de este grupo era 15,25 mm.

La diagnosis de otitis media tuberculosa fué establecida a base de:

1. Examen microscópico, sea de los pólipos auriculares (lám. 1, 2, 10), sea del tejido proveniente del processus mastoideus operado (lám. 9 y 11) de estos niños.

2. El cuadro clínico y el desarrollo de la otitis: en el proceso de la enfermedad no hubo mejoría a pesar de los tratamientos usuales para una otitis media vulgar; la secreción del oído era acuosa y fétida; siempre había tumefacciones de las glándulas peri-auriculares (lám. 3 y 7) al lado del oído enfermo; en los más de los casos había también una linfática prae-auricular entumecida o ablandada que muchas veces dió origen a una fistula (lám. 6 y 8) que se puede considerar como característica por el carácter tuberculoso del proceso auricular.

Como la mayoría de los demás investigadores tampoco nosotros tuvimos mucho éxito al demostrar por medio de cultivos el bacilo de Koch en la secreción del oído. Sólo con un paciente conseguimos cultivar una cepa de bacilos de Koch con el tejido proveniente del processus mastoideus operado. Lo que si resultó es que una investigación del frotis de la secreción del oído, colorado según Ziehl-Neelsen, no conduce a conclusiones seguras, ya que algunas veces hemos visto en el frotis bacilos ácidosresistentes que al cultivarlos resultaron saprófitos y no bacilos de Koch.

La relación entre la otitis media tuberculosa y la vacunación oral de BCG puede basarse en las consideraciones siguientes:

1. En ninguna familia de los niños se encontró tuberculosis. Tampoco fué posible comprobar un foco de infección en su ambiente.

2. Todos tenían una otitis media tuberculosa primaria. Nunca se halló en otra parte del cuerpo de estos pacientes ningún proceso tuberculoso.

3. Mientras la otitis media tuberculosa primaria nunca se produjo en Holanda con un niño o casi nunca, encontramos 12 niños con esta enfermedad en Amsterdam (y otros 7 en Hilversum, aquí no descritos). Todos estos niños habían sido tratados por vía oral con BCG.

4. Al mismo lado que la otitis media todos los pacientes tenían en la garganta tumefacción de las glándulas linfáticas que con la mayoría de los niños estaba ablandada y había causado fistulas y el conocido descoloramiento lívido del cutis como se ve regularmente en caso de BCG-lymphadenitis (lám. 4, 6 y 8).

5. La cepa de bacilos de Koch que con un paciente se pudo cultivar en el medio de Löwenstein del tejido proveniente del processus mastoideus operado no resultó patógeno para el conejillo de Indias.

Todos los procesos auriculares revestían un carácter inofensivo; no se comprobaron complicaciones graves. La condición general de los pacientes fué siempre excelente también durante el proceso auricular específico.

Hemos obtenido los mejores resultados por el tratamiento siguiente:

1. Terapéutica conservadora en los casos en que no había pólipos en el conducto auditivo.

2. Operación del processus mastoideus — lo más conservadora posible, pero con el apartamiento completo de todo hueso atacado — en los casos en que había pólipos delante del tímpano u otros fenómenos indicadores de un proceso que estaba destruyendo el hueso. Después de la operación aplicamos una cura combinada de penicilina/estreptomina durante dos semanas y media.

La prognosis para la función auditiva se presenta favorable, porque con casi todos los pacientes el tímpano se volvió a cerrar por completo algunos meses después de cesada la secreción del oído.

No resultó muy claro cuales factores causaron esta complicación excepcional después de vacunación oral de BCG. Tratamos algunas posibilidades en los capítulos II y V.

LITERATUUR

- Alexander, G. (1912) *Die Ohrenkrankheiten im Kindesalter*, Vogel Verlag, Leipzig
- Amato, F. J. d' (1951) *Br. J. Ophth.* 35: 416
- Aronson, J. D. & P. Schneider (1950) *Am. J. Publ. Health* 40: 523
- Aronson, J. D., E. J. Parr & R. M. Saylor (1940) *Am. Rev. Tuberc.* 42: 651
- Assis, A. de (1948) *Prem. Congr. Int. du BCG, Paris*, blz. 205
- Bacanu (1938) *Compt. rend. Soc. Biol.* 129: 1017
- Bailey, H. (1949) *Physical signs in clinical surgery*, 11th ed., John Wright & Sons, Bristol
- Banham, T. M. & J. Ransome (1951) *J. Laryng. & Otol.* 65: 102
- Bergsma, D. (1950) *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 94: 1434
- Bethe, J. G. F. (1952) *mededeling op vergadering te Utrecht*
- Biehler, M. de (1950) *Paris Méd.* 48: 696
- Bøe, J. (1949) *Nord. Med.* 1255
- Bøe, J. (1951) *Acta Tub. scand.* 25: 1
- Bourgeois, R. & G. Franck (1949) *Ann. d'oto-laryng.* 66: 52.
- Brandwijk, A. C. & R. Gispén (1953) *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 97: 336
- Brieger, E. (1913) *Ber. z. XXII. Versamml. d. deutsch. otol. Ges.*
- Bruyne, J. I. de, S. van Creveld, J. R. Prakken & M. H. R. Stoppelman (1952) *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 96: 2675
- Burger, H. (1947) *Leerboek der ziekten van oren, neus enz.*, Haarlem.
- Calmette, A. (1932) *Vaccination préventive de la tuberculose par le BCG*, Masson & Cie., Paris
- Cemach, A. I. (1926) *Das Problem der Mittelohrtuberkulose*, Urban & Schwarzenberg, Berlin
- Ciuga c.s. (1929) *Ann. Inst. Pasteur* 43: 168
- Claussen, O. (1948) *Tidskr. Norske Laegef.* 410
- Dalmeyer, J. J., A. Visser, J. G. Wuite & R. S. Zandt (1950) *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 94: 3226
- Dannenbaum, P. (1951) *Monatschr. Kinderh.* 106: 205
- Deinse, F. van (1948) *Prem. Congr. Int. du BCG, Paris*.
- Deinse, F. van (1952) *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 96: 3063
- Deinse, F. van (1953) *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 97: 698
- Deinse, F. van & A. Pétrova (1948) *Ann. Inst. Past.* 74: 171
- Deinse, F. van & F. Sénéchal (1950) *Bull. W.H.O.* 2: 347
- Deinse, F. van, R. Seys & F. Macholda (1950) *Ann. Inst. Past.* 78: 596.
- Delachaux, A. & P. Jaquier (1952) *Rev. Suisse de la Tub.* 9: 203
- Dreyer, G. & R. Vollum (1931) *Lancet* I: 9
- Eicken, C. von, geciteerd door Gerlings; zie aldaar
- Fischer, O. D. & E. A. Malkin (1948) *Lancet* 255: 689
- Fourestier, M. e.a. (1950) *Presse Méd.* 58: 234
- Frandsen, E. (1950) *Nord. Med.* 1307
- Frazer, J. (1915) *J. Laryng. & Otol.* 30: 209

Gerlings, P. G. (1949) *Keel-, neus- en oorziekten bij kinderen*, Wetensch. Uitgeverij N.V., Amsterdam.

Ghon, A. (1923) *Verh. d. deutsch. path. Ges.* 19: 143

Ghon, A. & H. Kudlich (1930) in *Handbuch d. Kindertub. van Engel & v. Piquet*; Thieme Verlag, Leipzig

Gilje, O. (1952) *Acta dermat.-venereol.* 32: 51

Glorig, A. (1951) *Ann. Otol., Rhin. & Laryng.* 60: 327

Greif, J. L. & J. W. Gould (1948) *Arch. Otolaryng.* 48: 209

Guthrie, D. (1933) *Proc. Roy. Soc. Med.* 26: 1588

Hallo, H. C. (1951) *mededeling aan de Nederl. Ver. v. artsen v. longziekten en tuberculose*; *Ned. Tijdschr. v. Gen.* (1952) 96: 1627

Hallo, H. C. (1952) *mededeling aan de vergadering van de Tuberculose-Studiecommissie te Utrecht, Juni 1952*

Hammelburg, Em. (1951) *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 95: 3498 en *Practica otorhinolaryng.* (1952) 14: 81

Heimbeck, J. (1948) *Tubercle* 29: 84

Herzberg, G. (1947) *Tubercle* 28: 1

Herzberg, G. (1948) *The achievements of BCG-vaccination*; Grund Tanum Forlag, Oslo

Heynsius van den Berg, M. R. (1951) in *Longtuberculose*; Elsev. Publ. Cie., Amsterdam

Holm, J. (1946) *Publ. Health Rep.* 61: 1298

Iakhnis (1929) *Ann. Inst. Pasteur* 43: 399

Imbert, P. ea. (1951) *Presse Méd.* 59: 1371

Ionesco, C. (1948) *Prem. Congr. Int. du BCG, Paris*

Irvine, K. Neville (1949) *BCG-vaccination in theory and practice*; Blackwell Scientif. Publ., Oxford

Kalkoff, K. W. (1950) *Der Hautarzt* 1: 336

Körner, O. (1930) *Lehrbuch der Ohren-, Nasen-, usw. Krankheiten*, 12. Aufl.; Bergmann Verlag, München

Kostic-Yoksic, S. A. (1948) *Prem. Congr. Int. du BCG, Paris*

Kleinschmidt, H. (1932) *Beitr. Klin. Tub.* 81: 287

Kleinschmidt, H. (1943) *Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfh.* 152: 228

Kleinschmidt, H. & P. Schürmann (1928) *Monatschr. Kinderh.* 40: 193

Kleinschmidt, H. & P. Schürmann (1935) *Die Säuglingstuberculose in Lübeck*, Arbeiten a. d. Reichsgesundheitsamte, bnd 69; Springer Verlag, Berlin

Lange, B. (1931) *Ztschr. Tuberk.* 62: 335

Lehmann, J. (1946) *Lancet* 250: 14

Lüscher, E. (1948) *Kurze Klinik der Ohren-, Nasen und Halskrankheiten*; B. Schwabe & Co Verlag, Basel

Maas, A. (1931) *Contribution à l'étude clinique de la vaccination des nourrissons et des enfants par le BCG*; Paris

Manasse, P., W. Lange & K. Grünberg (1917) *Handbuch d. pathologischen-Anatomie d. menschlichen Ohres*; Bergmann Verlag, Wiesbaden

Mande, R. (1951) *Presse Méd.* 59: 1371

Mande, R. & A. Huet (1952) *Vaccination par le BCG*. Publication du Centre international de l'enfance, Paris

Marfan, A. B. (1947) *Avant-propos in Nègre & Bretey*, zie aldaar

Marquezy (1950) *Presse Méd.* 58: 1174

Mayoux, R. (1938) in *Collet & Mayoux, Bull. Soc. franç. d'ORL*, Paris

Mayoux, R. (1949) in *de discussie bij Bourgeois & Franck*, zie aldaar

Melletier, J. (1950) *Presse Méd.* 58: 234

Meyer, J. (1952) *rapport aan T.N.O. van „project 4”*

Meyer, J. (1952) *mededeling aan de vergadering van de Tuberculose-Studiecommissie te Utrecht, Juni 1952*

Meyerson, Mervin, C. (1944) *Tuberculosis of the ear, nose and throat*; Thomas Public., Springfield.

Negre, L. & J. Bretey (1947) *Vaccination par le BCG par scarifications cutanées*. 2ième éd.; Masson & Cie., Paris

Novotny, O. (1948) *Monatschr. Ohrenh.* 10: 463

O'Connor, J. B. ea. (1951) *Am. Rev. Tuberc.* 63: 312

Ombredanne, S. (1949) in *de discussie bij Bourgeois & Franck*, zie aldaar.

Ormerod, F. C. (1931), *Proc. Roy. Soc. Med.* 24: 953

Palmer, C. E. & P. Q. Edwards (1953) *Brit. Med. Journ.* 1: 363

Perdicologos, M. E. (1951) *Arch. franç. pèd.* 8: 25

Persich, D. (1932) *Vaccination préventive de la tuberculose par le BCG*; Masson & Cie., Paris

Petroff, S. ea. (1927) *Proc. Soc. Exp. Biol.* 25: 14

Pigeaud, H. ea. (1951) *J. Méd. Lyon* 335

Rekling, E. (1945) *Nord. Med.* 27: 1819

Retrouvey, H. (1927) *Rev. de laryng.* 48: 481

Rich, A. R. (1946) *The pathogenesis of tuberculosis*, 2nd pr., Thomas edit., Illinois

Rosenthal, S. R. (1937) *Am. Rev. Tuberc.* 35: 678

Ruedi, L. (1951) *Laryngoscope* 61: 613

Russi (1951) *gecteerd door Ruedi*, zie aldaar

Ryssel, Th. G. van (1952) *gecteerd door D. P. R. Keizer*, *Ned. Tijdschr. v. Gen.* 96: 1591

Saenz, A. (1948) *Prem. Congr. Int. du BCG, Paris*

Saie, J. & J. Chevè (1950) *Rev. de la Tuberc.* 14: 315

Samuel, E. (1952) *Clinical radiology of the ear, nose and throat*; Lewis & Co., London

Sarrouy, Ch. & P. Babeau (1951) *Presse Méd.* 59: 1371

Schulthesz, G. von (1952) *Practica ORL* 14: 87

Schürmann, P. (1932) *Beitr. z. Klin. d. Tuberk.* 81: 294

Schuermans Stekhoven, W. (1928) *Geneesk. Bladen* 26: 195

Sinnighe Damsté, P. (1952) *gecteerd door D. P. R. Keizer*, *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 96: 1591

Spencer, F. R. (1946) in *Jackson & Jackson, Diseases of the nose, throat and ear*; Saunders, Philadelphia

Smørs, G. & S. G. Kempe (1949) *Ann. d'oto-laryng.* 66: 465

Souper, H. R. (1933) *Proc. Roy. Soc. Med.* 26: 1585

Station Pilote BCG (1952) *Adénites postvaccinales*. Publication du Centre international de l'enfance

Titsche, L. L. (1950) *Arch. Otolaryng.* 51: 826

Tørnell, E. (1947) *Acta tuberc. scand.* 21: 241

Tzekhovitzer, M. (1928) *Ann. Inst. Pasteur* 42 (suppl.): 67

Urbantschitsch, V. (1937) *Acta oto-laryng.* 25: 185

Ustvedt, H. J. (1950) *Bull. W.H.O.* 2: 441 en 2: 470

Ustvedt, H. J. (1951) *Tidskr. Norske Laegef.* 135

Wallgren, A. (1928) *J.A.M.A.* 91: 1876

Wallgren, A. (1937) in *Therapie der Tuberculose I* onder redactie van J. Berberich & P. Spiro; Sijthoff's Uitgeversmij., Leiden.

- Wallgren, A. (1950) *voordracht voor de Ned. vereniging van long-artsen, Ned. Tijdsch. v. Gen.* (1951) 95: 252
- Weill-Hallé, B. (1948) *Prem. Congr. Int. du BCG, Paris*
- Weill-Hallé, B. (1950) *Presse Méd.* 58: 1174
- Winge, K. (1942) *Nord. Med.* 16: 3451
- Zarfl, M. (1927) *Virchows Arch. f. pathol.-Anat.* Bnd. 266
- Zeyland, J. & E. Piasecka-Zeyland (1928) *Ann. Inst. Pasteur* 42: 652; *ibid.* (1929) 43: 767

STELLINGEN

I

Een intracutane methode van BCG-vaccinatie verdient de voorkeur boven de orale wijze van toedienen.

II

Histologisch weefselonderzoek is de betrouwbaarste en snelste methode om een specifiek oorproces te herkennen.

III

BCG-vaccinatie verliest veel van zijn waarde, indien de resultaten niet regelmatig en gedurende enkele jaren bij de gevaccineerden worden gecontroleerd.

IV

Recidiverende poliepvorming in het middenoor bij een tuberculeuze otitis media is een indicatie tot operatief ingrijpen.

V

Voor de therapie van een chronische dermatitis, veroorzaakt door chroom of andere zware metalen, is uitwendige behandeling met 3% dimercaprol (BAL)-zalf van waarde.

(H. N. Cole Jr. — Arch. Dermat. Syph.; 1953, 67: 30)

VI

Ook bij intramusculaire toediening van bloed behoort de bloedgroep volgens het ABO- en het Rh-systeem van patient en donor met elkaar in overeenstemming te zijn.

(S. I. de Vries, M. A. van Bouwdijk Bastiaanse en
J. I. de Bruyne — Ned. Tijdschr. v. Gen.; 1953, 97: 1385)

VII

Exsanguinatie-transfusie, mits vroegtijdig en eventueel meermalen herhaald, is meestal in staat kernicterus als complicatie van icterus gravis neonatorum te voorkomen.

(P. L. Mollison en W. Walker — Lancet; 1953, I: 429)

VIII

De prikkeling van het labyrinth na calorisatie eindigt niet met het ophouden van de daarbij opgewekte nystagmus.

(L. B. W. Jongkees — Arch. Otolaryng.; 1949, 49: 549)

IX

Het verdient aanbeveling in gevallen van scarlatina en van streptococcen-angina de gevonden streptococcen van groep A te typeren.

X

Echinococcose van de long dient bij voorkeur met primaire extirpatie of longresectie te worden behandeld.

(N. R. Barrett en Dillwyn Thomas — Br. J. Surg.; 1952, 40: 222)

XI

Het reservoir van de endemische pest moet niet gezocht worden bij de rat, maar onder andere knaagdieren.

(M. Baltazard c.s. — Bull. W. H. O.; 1952, 5: 441)