

Aus dem Staatl. Institut für Gesundheitswesen, Budapest, Ungarn
(Direktor: Dr. J. Takó)

Typhusimmunbiologische Untersuchungen an Geisteskranken

Von
S. BOZSÓKY, GY. HEGYESSY, GY. BARSY

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 21. Juni 1957)

Die allergische Reaktionsbereitschaft der Geisteskranken ist nach zahlreichen Literaturangaben niedriger als die der Gesunden. McALLISTER u. HECKER fanden bei der Untersuchung von 1875 Geisteskranken in 2,9% der Fälle auf Allergie hinweisende Symptome (Urticaria, Asthma usw.), bei den gesunden Kontrollen hingegen zu 13,0%. Bei den von LEAVITT untersuchten 11 647 funktionellen Geisteskranken kamen nur 10 (0,08%) Asthma bronchiale-Fälle vor. Laut MOLHOLM lassen sich Schizophrene mit fremden Proteinen schwerer sensibilisieren als Gesunde. Die Beobachtungen von GILLESPIE und KARNOSH ergaben, daß die allergischen Symptome der Geisteskranken zur Zeit der psychischen Schübe verschwinden und in der Remission zurückkehren. FUNKENSTEIN beobachtete 6 an Asthma bronchiale leidende Personen, bei denen das Asthma anläßlich der später auftretenden Psychose verschwand. Nach Abklingen der Psychose kehrte das Asthma bei 3 Kranken zurück, in 3 Fällen dagegen nicht.

Von ungarischen Autoren hatten FILIPP u. SZENTIVÁNYI festgestellt, daß sich aktive und passive Anaphylaxie an tuberkulierten Tieren schwerer auslösen läßt als bei den intakten Kontrollen. LEVENDEL u. SIMON untersuchten die Tuberkulinempfindlichkeit von 80 nicht tuberkulösen Geisteskranken und stellten fest, daß Schizophrene hypoergische, verlängerte Reaktionen zeigen. Aus den Untersuchungen von LEVENDEL u. SIMON kann also geschlossen werden, daß die allergische Reaktionsbereitschaft der Geisteskranken auch bakteriellen Antigenen gegenüber herabgesetzt ist.

In eigenen Untersuchungen wünschten wir diese Frage unter Anwendung eines anderen Bakterienantigens an einer größeren Menschengruppe zu studieren und benutzten zu diesem Zweck *Typhus-O-Antigen*. Vorher stellten wir fest, daß intracutan oder subcutan eingespritzte Typhus-Antigen bei einem beträchtlichen Teil der Gesunden allergische Reaktion auslöst und daher zur Untersuchung obiger Frage geeignet ist [HEGYESSY u. BOZSÓKY (1)]. Neben der Untersuchung der allergischen Reaktionsbereitschaft von Geisteskranken prüften wir auch die Antikörpererzeugungsfähigkeit sowie die Zusammenhänge zwischen den serologischen Untersuchungsergebnissen und der allergischen Reaktionsbereitschaft. Es sei vorausgeschickt, daß unsere Untersuchungen ihrer Natur nach nicht geeignet waren, die Frage zu klären, nach welchen Gesetzmäßigkeiten die untersuchten Immunprozesse vom Zentralnervensystem

reguliert werden. Diesem Problem kann man nicht mit statistischen Methoden, sondern nur durch wiederholte individuelle Untersuchung der Geisteskranken näherkommen.

Untersuchungsmethode

Die Untersuchungen wurden an 650 Geisteskranken des Staatlichen Instituts für Neurologie und Psychiatrie in Budapest vorgenommen. Zuerst impften wir die Kranken intracutan an der Beugeseite des Unterarms mit 0,1 ml 1:10000 verdünntem Typhus-Antigen. Gleichzeitig wurde zur Bestimmung des O-Agglutinin-titers Blut entnommen. Acht Wochen später impften wir die Kranken subcutan mit 1,0 ml Typhus-Impfstoff-Präcipitat. Diejenigen Kranken, die wegen einer Kontraindikation mit Typhus-Impfstoff-Präcipitat nicht behandelt werden konnten, erhielten — ebenfalls subcutan — 1,0 ml Präcipitat ohne Typhus-Antigen. Nach weiteren drei Wochen bestimmten wir den Typhus-O-Agglutinintiter der Schutzgeimpften. Die intracutanen Impfungen wurden mit dem durch Trichloressigsäurebehandlung gewonnenen somatischen Antigen der Typhusbakterien (BOIVIN), die Schutzimpfungen mit dem präcipitierten Impfstoff Typhylax vorgenommen (RAUSS). Letzterer ist der mit Aluminiumhydroxyd präcipitierte und mit Trichloressigsäure extrahierte Extrakt der Typhusbakterien.

Sowohl die Ergebnisse der Intracutanproben wie die der Impfreaktionen wurden nach 24 Std festgestellt. Die Intracutanprobe sahen wir als positiv an, wenn eine Hautrötung von 10 mm oder größerem Durchmesser entstanden war. Die Impfreaktionen wurden auf Grund der lokalen Infiltration beurteilt. Infiltrationen von 1—5 cm Durchmesser betrachteten wir als mittlere, solche von mehr als 5 cm Durchmesser als schwere Reaktionen.

Tabelle 1. Ergebnisse der Typhus-Intracutanproben nach Altersgruppen

Benennung	15—19	20—29	30—59	über 60
	Jahre alte Individuen			
<i>Geisteskranke</i>				
Anzahl der Untersuchten . . .	24	63	364	95
Positive: { Anzahl	5	22	138	36
%	21	35	38	38
<i>Gesunde</i>				
Anzahl der Untersuchten . . .	340	108	195	13
Positive: { Anzahl	47	28	104	9
%	17	26	53	70
	1)		2)	
	χ^2		$p (\%)$	
1)	7,77		< 1	
2)	20,1		< 0,1	

Ergebnisse

Zuerst hatten wir 546 Geisteskranke intracutan mit Typhus-Bakterienextrakt geimpft. Parallel wurden die Intracutanimpfungen mit dem-

selben Antigen auch an 656 Gesunden vorgenommen. Die Resultate der Hautproben sind nach Altersgruppen auf Tab. 1 angegeben.

Aus dieser geht hervor, daß die Typhus-Intracutanproben bei den verschiedenen Altersgruppen der Geisteskranken in nahezu gleichem Prozentsatz positiv ausfielen. Lediglich zwischen den ersten beiden Altersgruppen besteht ein geringer Unterschied, der sich jedoch nach statistischen Berechnungen nicht auswerten läßt. Bei den älteren Altersgruppen der Geisteskranken bleibt die Positivität der Typhus-Intracutanprobe ungefähr auf gleichem Niveau, während die der Gesunden mit dem Lebensalter entschieden zunimmt. Die Differenzen zwischen der ersten und zweiten sowie zwischen der zweiten und dritten Altersgruppe sind stark signifikant. Die annähernd gleiche prozentuale Erhöhung der positiven Fälle hält in der vierten Altersgruppe weiter an, doch konnte hier die Signifikanz im Hinblick auf die geringe Anzahl der Fälle nicht festgestellt werden.

Die Gestaltung der Positivität der Typhus-Intracutanproben nach dem Alter bei Geisteskranken und gesunden Personen ist auf Abb. 1 veranschaulicht.

Die Ergebnisse der Intracutanproben bei Geisteskranken nach Krankheitsgruppen und Alter sind auf Tab. 2 (S. 118) angeführt.

Aus den Angaben der letzten Kolonne wird deutlich, daß sich die positiven Typhus-Intracutanproben ungefähr gleichmäßig auf die einzelnen Krankheitsgruppen verteilen. Vom 37%igen Durchschnittswert weichen nur die 24%igen Durchschnittswerte der Oligophrenen sowie die 49%igen der senilen Krankheitsbilder erheblich ab. Dieser Differenz messen wir jedoch keine Bedeutung bei, da diese Abweichungen, wenn wir die Resultate der positiven Intracutanproben innerhalb der einzelnen Diagnosen auch nach dem Alter zergliedern, in der die größte Zahl der Geisteskranken umfassenden Altersgruppe von 30—59 Jahren verschwinden. Die Angaben der übrigen Altersgruppen sind im Hinblick auf die niedrigen Zahlen zu Vergleichszwecken nicht geeignet.

Im weiteren untersuchten wir die Antikörpererzeugungsfähigkeit der Geisteskranken. Nach Bestimmung des Typhus-Grundantikörpertiters impften wir sie mit präcipitiertem Typhus-Impfstoff subcutan, und drei Wochen später entnahmen wir wiederum Blut zur Bestimmung des Typhus-O-Agglutintiters. Die Resultate sind auf Tab. 3 wiedergegeben.

Wie aus dieser ersichtlich, sind die Grundtiter der Oligophrenen und der an senilen Krankheitsbildern Leidenden am niedrigsten, während der Grundtiter der an Paralysis progressiva leidenden Kranken am höchsten ist. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß letztere vorher mit Typhus-Vaccine behandelt worden waren. Auf den Antigenreiz der Typhus-Impfung reagierten die Oligophrenen mit überdurch-

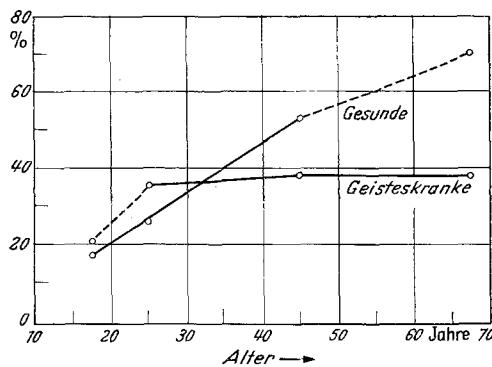


Abb. 1. Die Positivität der Typhus-Intracutanprobe bei gesunden Individuen und Geisteskranken nach dem Alter

Tabelle 2. Ergebnisse der Typhus-Intracutanproben bei Geisteskranken nach Diagnosen und Altersgruppen

Benennung	15—19	20—29	30—59	über 60	Insgesamt
	Jahre alte Individuen				
<i>Schizophrenie</i>					
Anzahl der Untersuchten .	4	36	224	19	283
Positive: { Anzahl . . .	—	13	82	5	100
Positive: { %	0	36	37	26	35
<i>Paralysis progressiva</i>					
Anzahl der Untersuchten .	—	—	42	12	54
Positive: { Anzahl . . .	—	—	16	5	21
Positive: { %	0	0	38	42	39
<i>Epilepsie</i>					
Anzahl der Untersuchten .	2	8	13	1	24
Positive: { Anzahl . . .	—	3	6	1	10
Positive: { %	0	37	46	100	42
<i>Senile Krankheitsbilder (Dementia senilis et dementia arteriosclerotica)</i>					
Anzahl der Untersuchten .	—	—	24	50	74
Positive: { Anzahl . . .	—	—	11	25	36
Positive: { %	0	0	46	50	49
<i>Oligophrenie</i>					
Anzahl der Untersuchten .	5	16	23	1	45
Positive: { Anzahl . . .	1	3	7	—	11
Positive: { %	20	19	30	0	24
<i>Andere Krankheitsbilder</i>					
Anzahl der Untersuchten .	13	3	38	12	66
Positive: { Anzahl . . .	4	3	16	—	23
Positive: { %	31	100	42	0	35
<i>Insgesamt</i>					
Anzahl der Untersuchten .	24	63	364	95	546
Positive: { Anzahl . . .	5	22	138	36	201
Positive: { %	21	35	38	38	37

schnittlicher, die an senilen Krankheitsbildern und an Paralysis progressiva Leidenden sowie die Epileptiker mit unterdurchschnittlicher Titererhöhung. Die Differenzen sind indessen nicht von schem Ausmaß, daß auf Grund der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen die Signifikanz festgestellt werden könnte. Den Typhus-Grundantikörpertiter der Gesunden fanden wir in weiteren Untersuchungen

Tabelle 3. *Typhus-O-Agglutinintiter nach Diagnosen*

Krankheitsgruppen	Vor Immunisierung		Nach Immunisierung		Durchschnittliche Erhöhung des Titers in Röhren ¹
	Anzahl der Untersuchungen	Durchschnittlicher Titer	Anzahl der Untersuchungen	Durchschnittlicher Titer	
Schizophrenie	155	1 : 38	102	1 : 409	3,4
Paralysis progressiva . . .	40	1 : 65	19	1 : 357	2,5
Epilepsie	18	1 : 37	8	1 : 247	2,7
Senile Krankheitsbilder (Dementia senilis et Dementia arterioscler- tica)	40	1 : 14	9	1 : 69	2,3
Oligophrenie	24	1 : 18	16	1 : 380	4,4
Andere Krankheitsbilder .	20	1 : 46	17	1 : 532	3,5
Insgesamt	297	1 : 34	171	1 : 356	3,4

¹ Z. B. die Erhöhung des Titers von 1 : 100 zu 1 : 800 = 2; von 1 : 100 zu 1 : 1600 = 3.

(351 Personen) 1 : 28. Drei Wochen nach Einspritzung des präcipitierten Typhus-Impfstoffes betrug der durchschnittliche Typhus-O-Agglutinintiter der Gesunden 1 : 331 (155 Personen) (HEGYESSY u. BOZSÓKY) (2). Nach unseren Untersuchungsergebnissen reagierten demnach Geisteskranke und Gesunde auf den Antigenreiz des präcipitierten Typhus-Impfstoffes durch annähernd identische Antikörperproduktion.

Hier nach suchten wir zu klären, welche Rolle bei den Typhus-Impfreaktionen der Geisteskranken das Präcipitat bzw. das Typhus-Antigen

Tabelle 4. *Vergleich der Reaktionen des Typhus-Impfstoffes und des Präcipitats*

Benennung	Insgesamt		Impfreaktion					
			negativ		mittlere		schwere	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<i>a) Impfung mit präcipitiertem Typhus-Impfstoff</i>								
Geisteskranke (insgesamt) . . .	208	100	112	54	95	45,5	1	0,5
Schizophrene	112	100	58	52	54	48	—	0
<i>b) Impfung mit Präcipitat (ohne Antigen)</i>								
Geisteskranke (insgesamt) . . .	110	100	93	85	17	15	—	0
Schizophrene	66	100	53	80	13	20	—	0

selbst spielt. Zu gleicher Zeit mit den Typhus-Impfungen gaben wir daher einem Teil der Geisteskranken ebenfalls 1,0 ml des Typhus-Antigen nicht enthaltenden Adsorbens subcutan. Die Beobachtungen über die Impfreaktionen sind auf Tab. 4 zusammengefaßt.

Nach den Angaben der Tabelle ist für etwa ein Drittel der durch den präcipitier-ten Typhus-Impfstoff hervorgerufenen Impfreaktionen das Präcipitat verantwortlich. Eine schwere Impfreaktion wurde bei den gegen Typhus geimpften 208 Geistes-kranken nur in einem Falle (Oligophrenie) beobachtet. Diese Wahrnehmung steht im Gegensatz zu der allgemeinen Erfahrung, daß nach den obligatorischen Typhus-Schutzimpfungen schwere Impfreaktionen in ziemlich hohem Prozentsatz auftreten. Die schwachen Impfreaktionen der Geisteskranken deuten daher — auch in Er-mangelung einer mit entsprechendem, d. h. aus gleicher Serie stammenden Typhus-Impfstoff geimpften gesunden Kontrollgruppe — darauf hin, daß Geisteskranken auf die Einspritzung des Typhus-Antigens mit schwächerer allergischer Reaktion reagieren als Gesunde.

In früheren Untersuchungen hatten wir an gesunden Individuen zwis-chen der Stärke der Typhus-Impfreaktionen und den nach der Impfung untersuchten Antikörpertitern einen Zusammenhang festgestellt. Drei Wochen nach der Typhusimpfung betrug der durchschnittliche Typhus-O-Agglutinintiter bei negativer Impfreaktion (24 Fälle) 1: 133, im Falle positi-ver (mittlerer und schwerer) Impfreaktion (131 Fälle) 1: 390. Diese Differenz erwies sich nach statistischen Berechnungen als signifikant. Die Typhus-Impfreaktionen und die drei Wochen nach der Impfung unter-suchten Typhus-O-Agglutinintiter der Geisteskranken sind auf Tab. 5 angegeben. Wie ersichtlich, besteht zwischen den Typhus-Impfreaktionen und den Agglutinintitern nach der Impfung bei Geisteskranken kein Zusammenhang.

Tabelle 5. Vergleich der Typhus-Impfreaktionen mit den Agglutinintitern nach der Impfung

Benennung	Insgesamt		Impfreaktion			
			negativ		positiv	
	Anzahl der Unter-suchten	Durch-schnittlicher Titer	Anzahl der Unter-suchten	Durch-schnittlicher Titer	Anzahl der Unter-suchten	Durch-schnittlicher Titer
Geisteskranke (insgesamt) . .	171	1 : 365	92	1 : 418	79	1 : 312
Schizophrene . .	102	1 : 409	52	1 : 440	50	1 : 379

Besprechung

Wie unsere Untersuchungen ergeben, reagieren Geisteskranke auf die parenterale Einspritzung des Typhus-Antigens schwächer als Gesunde. Die intracutane Typhus-Positivität der über 20 Jahre alten Geistes-kranken nimmt mit fortschreitendem Alter — im Gegensatz zu den Ver-hältnissen bei den Gesunden — nicht zu. Diese Feststellung bestärkt die Beobachtungen, laut welchen die allergische Reaktionsbereitschaft der Geisteskranken herabgesetzt ist. Hier wollen wir auch noch die Unter-suchungen von ANDREANI u. CASTOLETTI erwähnen, welche feststellten, daß bei Geisteskranken nach intracutaner Histamin-Injektion geringere Vasodilatation auftritt als bei Gesunden.

Wir konnten nachweisen, daß Geisteskranke und Gesunde auf den Antigenreiz des präcipitierten Typhus-Impfstoffes ungefähr mit gleicher Antikörperproduktion reagieren. Auch nach LUKSCH besteht in der Immunreaktion auf die Typhus-Impfung zwischen den an verschiedenen Geisteskrankheiten Leidenden und den Gesunden kein wesentlicher Unterschied. VAUGHAN, SULLIVAN u. ELMADJIAN fanden indessen den Agglutinintiter der Geisteskranken nach Impfung mit Pertussis-Vaccine niedriger als den der ebenso immunisierten Gesunden. Es ergibt sich die Frage, ob die abweichenden Resultate nach Typhus- bzw. Pertussis-Schutzimpfungen auf die Verschiedenheit der Antigene oder aber auf andere Faktoren (Dauer der Hospitalisation, Eiweißzufuhr) zurückzuführen sind.

Eine offene Frage ist ferner, in welchem Maße die immunologische Reaktivität der Geisteskranken durch die angewandte Therapie beeinflußt wird. Elektroschockbehandlung kann laut CAMERA, HORÁNYI die Verringerung der allergischen Reaktionsbereitschaft, nach ATTILI die vorübergehende Erhöhung des Antikörpertiters herbeiführen.

Nach unseren früheren Untersuchungen tritt die Typhus-Impfreaktion bei gesunden Personen um so schwerer in Erscheinung, je häufiger sie vorher mit dem Typhus-Antigen in Kontakt gekommen sind [HEGYESY u. BOZSÓKY (3)]. Wiederholter vorheriger Antigenreiz bewirkt jedoch höhere potentielle Immunität. Dementsprechend fanden wir auch Parallelität zwischen den Typhus-Impfreaktionen und den postvaccinatösen Antikörpertitern gesunder Personen. Bei der Untersuchung der Geisteskranken vermochten wir diesen Zusammenhang nicht nachzuweisen, was wahrscheinlich auf die herabgesetzte allergische Reaktionsbereitschaft der Geisteskranken zurückgeführt werden kann.

Zusammenfassung

1. Geisteskranke reagieren auf die parenterale Einspritzung des Typhus-Antigens mit schwächerer allergischer Reaktion als Gesunde. Die Positivität der Typhus-Intracutanprobe der über 20 Jahre alten Geisteskranken nimmt mit fortschreitendem Alter — anders als bei Gesunden — nicht zu.

2. Auf den Antigenreiz des präcipitierten Typhus-Impfstoffes reagieren Geisteskranke und Gesunde mit annähernd gleicher Antikörperproduktion.

3. Zwischen dem Ausmaß der Typhus-Impfreaktionen und dem drei Wochen nach der Impfung untersuchten Typhus-O-Agglutinintiter besteht bei Geisteskranken kein Zusammenhang.

Frau Dr. M. GIMES, Direktor des Staatlichen Instituts für Neurologie und Psychiatrie, Budapest, danken wir auch an dieser Stelle für die freundliche Genehmigung der Untersuchungen und den Ärzten und Pflegern des Institutes für die hierbei geleistete wertvolle Hilfe.

Literatur

ANDREANI, G., e V. CASTELLETTI: Ricerche sulla reattività vasomotoria nelle malattie nervose e mentali. Giorn. psichiatr. e neuropat. **79**, 361 (1951). — ATTILI, L.: L'evoluzione degli anticorpi H ed O dopo elettroshock. Osp. maggiore **38**, 218 (1950). — BOIVIN, A., et L. MESROBEANU: Recherches sur les antigènes somatiques du bacille typhique. Sur la nature chimique des antigènes „O“ et „Vi“. C. r. Soc. Biol. (Paris) **128**, 5 (1938). — CAMERA, A.: Elettroshock e fenomeni anafilattici: fenomeno di Smith e di Arthus; ricerche sperimentali. Arch. Psicol. neurol. **14**, 404 (1953). — FILIPP, G., u. A. SZENTIVÁNYI: Anaphylaxia és idegrendszer. I., II., III. Orv. Hetil. (ung.) **93**, 465 (1952); **93**, 1193 (1952); **95**, 570 (1954). — FUNKENSTEIN, D. H.: Psychophysiological relationship of asthma and urticaria to mental illness. Psychosomatic Med. **12**, 377 (1950). — GILLESPIE, R. D.: Psychological factors in asthma. Brit. Med. J. **1**, 1285 (1936). — HEGYESSY, Gy., u. S. BOZSÓKY: (1) Untersuchungen über die Typhus-Intracutanprobe. Acta Microbiol. Hung. **3**, 253 (1956); (2) Unveröffentlichte Angaben; (3) Untersuchungen über die Natur der Typhus-Impfreaktion. Acta Microbiol. Hung. **3**, 261 (1956). — HORÁNYI, B.: Persönliche Mitteilung. — KARNOSH, L. J.: Psychosomatic aspects of allergy. Psychiatr. Quart. **18**, 618 (1944). — LEAVITT, H. C.: Bronchial asthma in functional psychoses. Psychosomatic Med. **5**, 39 (1943). — LEVENDEL, L., u. T. SIMON: Kisérleti adatok az idegrendszer funkcionális állapotának megtételéhez a tuberkulin allergia tükrében. Orv. Hetil. **95**, 459 (1954). — LUCKSCH, F.: Geisteskrankheit und bakterieller Reiz. Arch. f. Psychiatr. **185**, 52 (1950). — McALLISTER, R. M., and A. O. HECKER: Incidence of allergy in psychotic reactions. Amer. J. Psychiatr. **105**, 843 (1949). — MOLHOLM, H. B.: Hypersensitivity to foreign proteins in schizophrenic patients. Psychiatr. Quart. **16**, 565 (1942). — RAUSS, K.: A hastifusz prevenciója védőoltásokkal. Népegészségügy **28**, 2193 (1947). — VAUGHAN, W. T., J. C. SULLIVAN and F. ELMADJIAN: Immunity and schizophrenia; survey of ability of schizophrenic patients to develop active immunity following injection of pertussis vaccine. Psychosomatic Med. **11**, 327 (1949).

Dr. S. BOZSÓKY, Landes-Forschungs-Institut für Rheuma und Bäderwesen,
Budapest II, Ungarn