

Aus der Nervenklinik (Direktor: Prof. Dr. F. MAUZ) und dem Hygiene-Institut (Direktor: Prof. Dr. H. REPLOH) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

## **Liquoruntersuchungen nach oraler Poliomyelitisschutzimpfung (Sabin) bei Erwachsenen\***

Von

**D. HABECK, E. LENZ und G. PAAL**

Mit 5 Textabbildungen

*(Eingegangen am 18. April 1963)*

Im Anschluß an die öffentliche Schluckimpfung gegen Poliomyelitis, die im Frühjahr 1962 im Land Nordrhein-Westfalen mit dem Poliomyelitisvirus vom Typ I (Sabin) durchgeführt wurde, erhob sich die Frage, ob durch diese perorale Impfung typische Veränderungen im Liquor hervorgerufen und nachgewiesen werden können.

In der einschlägigen Literatur fanden wir keine Hinweise darauf, daß Untersuchungen in dieser Richtung früher bereits durchgeführt worden sind.

Als Probanden dienten uns psychiatrisch und neurologisch Kranke, die in unsere Klinik eingewiesen worden waren. Ein Kranker war durch uns an ein Landeskrankenhaus, ein weiterer auf die Isolierstation der hiesigen Medizinischen Klinik weiterverwiesen worden.

Wir unterschieden zwei Gruppen: 26 Patienten hatten selbst an der Impfung teilgenommen (Gruppe A), 17 hatten mit meist mehreren geimpften Personen zur Zeit der Impfung und in der Folgezeit in einer Wohngemeinschaft gelebt (Gruppe B). Das Alter unserer Probanden lag zwischen dem 16. und dem 61. Lebensjahr, wobei das Durchschnittsalter der Geimpften entsprechend der Impfhandhabung unter dem 30. Lebensjahr lag, während die Mehrzahl der Kontaktpersonen zwischen 30 und 40 Jahre alt war.

Nur in Einzelfällen schien uns ein Zusammenhang des klinischen Befundes mit der Impfung zumindest diskutierbar. Die meisten Kranken waren wegen eines von der Impfung unabhängigen Leidens eingewiesen worden. Es ist evident, daß daher die unspezifischen Liquoruntersuchungen nur eine bedingte Aussagekraft besitzen. Auch liegt es in der Natur des Eingriffs einer Lumbalpunktion, daß diese nur bei bestimmter Indikation durchgeführt werden sollte, und daß es uns daher nicht möglich war, entsprechende Vergleichsuntersuchungen an Gesunden durchzuführen. Die Auswahl unserer Probanden macht auch verständlich, daß Punktionen vor der Impfung gar nicht und spätere Kontrollen nur in sehr wenigen Fällen möglich waren.

---

\* Herrn Prof. Dr. F. A. KEHRER zur Vollendung des 80. Lebensjahres gewidmet.

35 unserer Probanden boten neurologische Ausfälle, unter ihnen 20 Geimpfte und 15 Kontaktpersonen, 8 boten eine psychiatrische Symptomatik, unter diesen waren 6 Geimpfte und 2 Kontaktpersonen.

Neben den in unserer Klinik üblichen unspezifischen Liquoruntersuchungen (Gesamteiweiß, Zellzahl, Goldsolreaktion und Pherogramm) untersuchten wir in beiden Gruppen Blut und Liquor auf komplementbindende und neutralisierende Poliomyelitis-Antikörper. Von den Liquorproben, die in den ersten 4 Wochen nach der Impfung bzw. nach Kontakt mit Geimpften anfielen, wurden außerdem Anzüchtungsversuche auf Viren vorgenommen.

Bestimmungen des Poliomyelitis-Antikörpergehaltes im Liquor sind unseres Wissens bisher nicht durchgeführt worden. Von der Überlegung ausgehend, daß Antikörper — wie ja auch bei anderen Infektionen — nach Kontakt des Menschen mit Poliomyelitissergerren im Liquor auftreten bzw. aus dem Serum übertreten könnten, hielten wir entsprechende Untersuchungen für angezeigt.

Die erste Liquor- und Blutentnahme erfolgte gleichzeitig zwischen der 1. und 13. Woche nach dem jeweiligen Impftermin. Von den Geimpften waren in 4 Fällen, von den Kontaktpersonen in 2 Fällen spätere Liquorkontrollen möglich. Insgesamt wurden 30 Punktionen bei Geimpften und 19 bei Kontaktpersonen vorgenommen.

In Gruppe A wurde 27mal eine Komplementbindungsreaktion (KBR) und ein Neutralisationstest (NT) im Blut durchgeführt, 29mal eine KBR und 30mal ein NT im Liquor. In Gruppe B wurde im Blut je 18mal eine KBR und ein NT, im Liquor 16mal eine KBR und 18mal ein NT vorgenommen. Anzüchtungsversuche auf Viren im Liquor wurden bei 5 Probanden der Gruppe A und bei 6 Probanden der Gruppe B angesetzt.

## Methoden

Die *Komplementbindungsreaktion* (KBR) führten wir als Mikromethode nach HENNESSEN<sup>5</sup> aus. Wir arbeiteten mit steigenden Komplementverdünnungen bei gleichbleibender Serum- respektive Liquorverdünnung von 1:5. Als Antigene verwandten wir die inaktivierten Poliomyelitis-Virus-Suspensionen vom Typ I, II und III der Behringwerke Marburg. Bei der Ablesung bezeichneten wir eine Agglutination nur in Stufe 1 als negativ, in Stufe 1—2 als zweifelhaft, in Stufe 1—3 und darüber als positiv.

Für den *Neutralisationstest* (NT) wurden die Seren ab 1:4, die Liquors bereits ab 1:2 geometrisch bis 1:1024 mit Hanks-Lösung verdünnt. Die Verdünnung versetzten wir jeweils mit der gleichen Menge einer Poliomyelitis-Virus-Suspension, getrennt nach den Typen I bis III. Dieses Serum- bzw. Liquor-Virus-Gemisch wurde für 3 Std im Brutschrank gehalten. Danach beschickten wir jeweils ein Kulturröhrchen mit bereits ausgewachsenen Affennierenzellen mit je 0,5 ml jeder Mischung. Diese Kulturen wurden gleichfalls bei 37° C bebrütet. Die Ablesung der Titerstufe der Antikörper erfolgte nach ca. 7 Tagen mikroskopisch.

Die Versuche zur *Virusisolierung* aus dem Liquor erfolgten ebenfalls mittels Gewebekulturen von Affennierenzellen. Je nach der Menge des vorhandenen Liquors beschickten wir 2—4 Kulturröhrchen mit je 0,5 ml Liquor, hielten sie dann 2 Std bei 37° C, setzten jedem Röhrchen danach frisches Nährmedium zu und bebrüteten die Kulturen erneut bis zur Ablesung. Die Gesamtbeobachtungszeit betrug ca. 2 Wochen. Es wurden 1—2 Subkulturen angelegt, ehe der Isolierungsversuch als negativ angesehen wurde.

Im Liquor erfolgte die Gesamteiweißbestimmung nach KAFKA und die Goldsolreaktion mit Aurolumbal (Imhausen-Werke, Witten/Ruhr) in der üblichen Verdünnungsreihe. Der Papierelektrophorese der Liquoreiweißkörper nach der Methode von GRASSMANN, HANNIG u. KNEDEL<sup>2</sup> ging eine Einengung mittels

Kollodiumhülsen nach MIES (Membranfiltergesellschaft, Göttingen) voraus. Hinsichtlich näherer Einzelheiten wird auf frühere Ausführungen verwiesen<sup>4</sup>.

### Ergebnisse

Die KBR war im Blut der Gruppe A 7mal nur gegen Typ I, 3mal gegen Typ I und II, 2mal gegen Typ I, II und III und 1mal gegen Typ II allein positiv. Im Blut der Gruppe B ließen sich nur 1mal Antikörper, und zwar gegen Typ I nachweisen.

Im Liquor der Gruppe A fanden wir positive Reaktionen 4mal nur gegen Typ I, 6mal gegen Typ I und II, im Liquor der Gruppe B 4mal nur gegen Typ I, 2mal gegen Typ I und II und 1mal gegen Typ I, II und III (Abb.1). Insgesamt ließen sich nur bei 13 von 26 Geimpften und bei 1 von 17 Kontaktpersonen überhaupt komplementbindende Antikörper im Blut nachweisen. Im Liquor fiel in Gruppe A bei 10, in Gruppe B bei 7 Probanden die KBR positiv aus.

Die Ergebnisse einschließlich der Kontrollbefunde setzten sich wie folgt zusammen (Tab.1).

Ein Vergleich des jeweiligen Ausfalls der KBR mit dem Alter unserer Probanden ließ keine besonderen Korrelationen erkennen. Dies gilt sowohl für die KBR im Blut als auch im Liquor beider Gruppen.

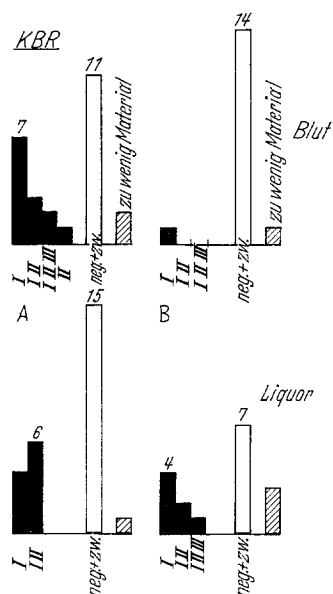


Abb.1. KBR in Blut und Liquor bei Geimpften (A) und Kontaktpersonen (B)

Tabelle 1

Typ	Blut			Liquor		
	I	II	III	I	II	III
Gruppe A: Geimpfte						
positiv	12	6	2	11	7	0
zweifelhaft	6	6	4	7	6	2
negativ	9	15	21	11	16	27
zusammen			27			29
Gruppe B: Kontaktpersonen						
positiv	1	0	0	8	4	1
zweifelhaft	5	5	2	3	3	0
negativ	12	13	16	5	9	15
zusammen			18			16

In den ersten beiden Wochen nach dem jeweiligen Impftermin war die KBR im Blut gegen Typ I 2mal zweifelhaft, gegen die anderen beiden Typen negativ. Erst in der 3. Woche wurden positive Reaktionen gegen Typ I, aber auch gegen Typ II nachgewiesen. Auch im Liquor gelang es in der 3. Woche komplementbindende Antikörper gegen Typ I und Typ II nachzuweisen. Während derartige Antikörper im Blut in allen folgenden Wochen enthalten waren, konnte im Liquor zwischen

der 7. und 11. Woche nur eine positive Reaktion, und zwar gegen Typ I festgestellt werden.

Die einzige positive KBR im Blut der Probanden der Gruppe B war gegen Typ I gerichtet und wurde in der 13. Woche nach Umgebungsimpfung nachgewiesen. Demgegenüber waren im Liquor bereits in der 1. Woche komplementbindende Antikörper gegen Typ I und II vorhanden.

*Neutralisierende Antikörper* waren in Gruppe A wie folgt nachzuweisen: Im Blut 17mal gegen Typ I, II und III, 6mal gegen Typ I und III, je 1mal gegen Typ II und III; im Liquor 6mal gegen Typ III, je 2mal gegen Typ I, II und III und II und III, sowie je 1mal nur gegen Typ II und gegen Typ I und II. Die Untersuchungen der Gruppe B ergaben:

Im Blut 12mal neutralisierende Antikörper gegen Typ I, II und III, 3mal gegen Typ I und III und 1mal nur gegen Typ II; im Liquor 5mal nur gegen Typ III und 1mal gegen Typ I und II (Abb. 2).

Mit Ausnahme eines einzigen Probanden hatten alle im Blut zumindest gegen einen Typ neutralisierende Antikörper. Dieser als Ausnahme genannte Proband konnte jedoch in der 8. Woche ein zweites Mal kontrolliert werden, dabei ergaben sich neutralisierende Antikörper (gegen Typ I und III) auch bei ihm.

Im Liquor ließen sich in Gruppe A 12mal, in Gruppe B 6mal neutralisierende Antikörper nachweisen. Nach Anzahl und Titerhöhe setzten sich die Befunde einschließlich der Kontrollergebnisse wie folgt zusammen (Tab. 2).

Ein Vergleich der Titerwerte mit dem jeweiligen Alter unserer Probanden ließ auch hier — wie bei der KBR — keine Besonderheiten erkennen.

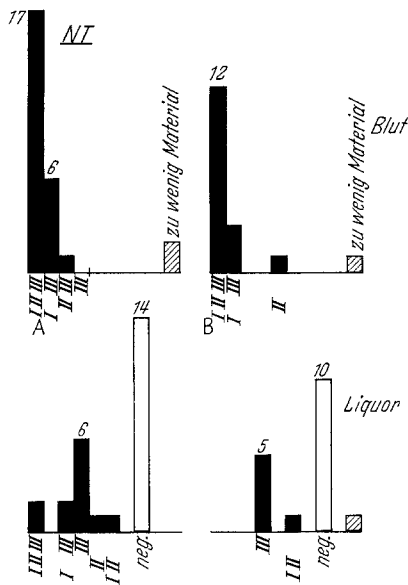


Abb. 2. NT in Blut und Liquor bei Geimpften (A) und Kontaktpersonen (B)

Tabelle 2

Typ	Blut			Liquor		
	I	II	III	I	II	III
Gruppe A: Geimpfte						
1:0	2	8	1	27	25	19
1:4	2	1	0	0	3	3
1:16	11	5	4	1	0	4
1:64	7	3	8	0	0	1
1:256	3	4	6	0	1	2
1:1024	2	6	8	2	1	1
zusammen			27			30
Gruppe B: Kontaktpersonen						
1:0	2	3	1	17	17	13
1:4	0	3	0	0	1	3
1:16	3	2	4	0	0	2
1:64	5	1	3	1	0	0
1:256	7	4	8	0	0	0
1:1024	1	5	2	0	0	0
zusammen			18			18

Abgesehen von dem bereits erwähnten Einzelfall in Gruppe A, der erstmals in der 1. Woche untersucht werden konnte, wurden sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B im Blut neutralisierende Antikörper bis zu einer Titerhöhe von 1024 in jeder Woche nach Impf- oder Kontakttermin gegen alle drei Typen nachgewiesen.

Im Liquor der Gruppe A ließen sich neutralisierende Antikörper erstmals in der 6. Woche nach dem Impftermin gegen Typ III und in der 8. Woche erstmals gegen Typ I nachweisen. In Gruppe B waren derartige Antikörper bis zur 9. Woche nach Umgebungsimpfung gegen keinen der drei Typen festzustellen.

In keinem Fall vermochten wir in den 11 untersuchten Liquores der ersten 4 Wochen nach dem Impftermin das Poliomyelitis-*Virus* nachzuweisen. Spätere Versuche wurden nicht vorgenommen.

Die *Kontrollbefunde* der Probanden beider Gruppen, bei denen wir einige Wochen nach der ersten Untersuchung eine zweite Punktion durchführen konnten, seien im folgenden gesondert beschrieben.

In Gruppe A standen uns in 3 Fällen Blut und Liquor, in 1 Fall nur Liquor für eine Zweituntersuchung zur Verfügung. Die Untersuchungen erfolgten zwischen der 1. und 18. Woche nach der Impfung (Tab. 3).

Bei Fall a) und b) wurden bei der späteren Kontrolle komplementbindende Antikörper gegen Typ I im Blut gefunden, die bei der ersten Untersuchung nicht sicher nachzuweisen waren. Zugleich wurden in

Tabelle 3

Proband	KBR				NT			
	Blut		Liquor		Blut		Liquor	
a) 1. und 8. Woche								
Typ I	zw.	pos.	neg.	zw.	0	16	0	0
II	neg.	zw.	neg.	zw.	0	0	0	0
III	neg.	neg.	neg.	neg.	0	256	0	16
b) 2. und 18. Woche								
Typ I	zw.	pos.	neg.	pos.	256	64	0	16
II	neg.	zw.	neg.	neg.	1024	256	0	0
III	neg.	zw.	neg.	neg.	1024	64	0	4
c) 3. und 12. Woche								
Typ I	—	—	pos.	pos.	—	—	0	0
II	—	—	pos.	pos.	—	—	0	0
III	—	—	zw.	neg.	—	—	0	16
d) 6. und 9. Woche								
Typ I	zw.	neg.	zw.	zw.	64	256	0	0
II	pos.	zw.	neg.	neg.	0	4	0	0
III	neg.	neg.	neg.	neg.	64	16	0	0

beiden Fällen die Reaktion gegen Typ II zweifelhaft, die vordem negativ war, im Fall b) auch gegen Typ III. Im Falle d) wurde eine zuerst als zweifelhaft bezeichnete Reaktion gegen Typ I bei der späteren Kontrolle negativ, gegen Typ II, anfangs positiv, später zweifelhaft. Im Liquor des Falles b) wurde die Reaktion gegen Typ I allein in einer späteren Kontrolle positiv und bei Fall a) gegen Typ I und II, die zuerst negativ waren, zweifelhaft. Im Fall c) blieb die Reaktion gegen Typ I und II unverändert positiv, während die zuerst zweifelhafte Reaktion gegen Typ III negativ wurde. Im Fall d) blieb auch bei der Kontrolle die Reaktion gegen Typ I zweifelhaft, gegen Typ II und III negativ.

Neutralisierende Antikörper wurden im Fall a) in der 1. Woche gar nicht nachgewiesen, in der 8. Woche betrug der Titer im Blut gegen Typ I 1:16 und gegen Typ III 1:256. Im Fall b) ergab sich ein Titerabfall zwischen der 2. und der 18. Woche gegen alle drei Typen, am stärksten gegen Typ III, und der 3. Proband d) ließ zwischen 6. und 9. Woche einen Titeranstieg gegen Typ I und II und einen Titerabfall gegen Typ III erkennen. Im Liquor waren zunächst bei keinem unserer 4 Probanden neutralisierende Antikörper nachzuweisen. Die späteren Kontrollen führten in den Fällen a), b) und c) zum Antikörperrnachweis gegen Typ III, im Fall b) auch gegen Typ I, während im 4. Fall d) in der 8. Woche wiederum ein Nachweis neutralisierender Antikörper nicht gelang.

In *Gruppe B* hatten wir 2mal die Möglichkeit, Blut und Liquor einige Zeit später zu kontrollieren (Tab. 4).

Tabelle 4

Proband	KBR				NT			
	Blut		Liquor		Blut		Liquor	
a) 4. und 6. Woche								
Typ I	zw.	zw.	pos.	pos.	64	256	0	0
II	zw.	zw.	pos.	pos.	256	64	0	0
III	neg.	neg.	neg.	neg.	256	256	0	0
b) 8. und 18. Woche								
Typ I	neg.	zw.	pos.	neg.	0	256	0	0
II	neg.	neg.	pos.	neg.	4	4	0	0
III	neg.	neg.	pos.	neg.	1024	1024	0	16

Während die KBR im Blut und Liquor bei Fall a) zwischen der 4. und 6. Woche keine Änderung ergab, wurde die KBR bei Fall b) gegen Typ I zwischen der 8. und 18. Woche im Blut zweifelhaft, nachdem sie bei der Erstuntersuchung negativ war; gegen Typ II und III konnten keine komplementbindenden Antikörper nachgewiesen werden. Im Liquor des gleichen Falles waren solche zuerst gegen alle drei Typen gefunden worden, doch waren sie in der 18. Woche nicht mehr nachzuweisen.

Der NT ergab im Blut von Fall a) einen Titeranstieg gegen Typ I zwischen der 4. und 6. Woche zugleich mit einem Titerabfall gegen Typ II; im Fall b) zeigten sich neutralisierende Antikörper gegen Typ I, die bei der Erstuntersuchung nicht vorhanden waren, bei gleichbleibendem Titer gegen Typ II und III. Während beim 1. Probanden in beiden Untersuchungen keine neutralisierenden Antikörper im Liquor festgestellt werden konnten, fiel der zunächst gleichfalls negative NT bei unserem 2. Probanden in der 18. Woche gegen Typ III bis zur Verdünnung 1:16 positiv aus.

Bei der Vielzahl möglicher *Liquorveränderungen unspezifischer Art* soll die Frage nach Beziehungen zu den eben geschilderten spezifischen Befunden unter besonderer Berücksichtigung der für Poliomyelitis typischen Liquorbefunde behandelt werden. Typisch für einen Poliomyelitis-Liquor sind Pleocytose, Gesamteiweißvermehrung, leichte Goldsolfällung und im Pherogramm eine Albuminvermehrung und  $\beta$ -Globulinverminderung (dieser Pherogrammtyp soll im folgenden als A/ $\beta$ -Typ bezeichnet werden).

In Tab. 5 sind die unspezifischen Liquorbefunde und die Ergebnisse der KBR zusammengestellt. In Gruppe A fällt auf, daß eine positive

KBR nur dann anzutreffen ist, wenn auch gleichzeitig eine leichte Goldsolfällung und/oder Gesamteiweißvermehrung und/oder ein A/ $\beta$ -Typ im Pherogramm nachzuweisen war. Bei diesen Liquorsyndromen findet sich 10mal unter insgesamt 23 Fällen eine positive KBR. Hingegen fehlt sie unter den übrigen 6 andersartigen Liquorsyndromen („stumme  $\gamma$ -Globulinvermehrung“ oder  $\gamma$ -Globulinvermehrung mit Goldsolfällung

Tabelle 5. Unspezifische Liquorbefunde und Ausfall der KBR des Liquors

Unspezifisches Liquorsyndrom	bei Selbstgeimpften (A)			bei Impfung in der Umgebung (B)			
	KBR negativ	KBR I positiv	KBR I + II positiv	KBR negativ	KBR I positiv	KBR I + II positiv	KBR I + II + III positiv
Nur leichte Goldsolfällung	4	2 + <u>1</u> *	2	2	1	1	
GE-Vermehrung und leichte oder mäßige Goldsolfällung	5		2	1	2	1	
A/ $\beta$ -Typ	1 **	1 **	1				
A/ $\beta$ -Typ, GE-Vermehrung und Goldsolfällung	3		1	1			1
Stumme $\gamma$ -Vermehrung	1			1			
GE-Vermehrung, $\gamma$ -Ver- mehrung und mäßige oder starke Goldsolfällung	2 + <u>3</u>			2	1		
$\beta$ -Vermehrung				1			

\* Bei den unterstrichenen Fällen lag außerdem eine Pleocytose vor.

\*\* 1. Untersuchung 9 Tage, 2. Untersuchung 4 Monate nach der Impfung (Nr. 2 der Abb.3).

und GE-Vermehrung). — In Gruppe B zeigen 6 Liquores mit positiver KBR von insgesamt 10 unspezifische Befunde im Sinne der beschriebenen Liquorsyndrome (obere vier Zeilen in Tab.5). Unter den 5 übrigen Liquores findet sich 1mal auch eine positive KBR bei einem nicht für Poliomyelitis typischen Liquorsyndrom.

Insgesamt stellten wir somit fest: Eine positive KBR fand sich überwiegend bei solchen Liquores, welche teilweise oder ganz mit den für Poliomyelitiserkrankungen typischen unspezifischen Abweichungen einhergehen.

In Abb.3 und 4 sind die uns interessierenden unspezifischen Befunde, Pleocytose, GE-Vermehrung und A/ $\beta$ -Typ (die recht uncharakteristischen kolloidalen Fällungen wurden nicht berücksichtigt) in zeitlichem Abstand zum Impftermin zusammengestellt. Die Abbildungen lassen erkennen,

daß vor allem der A/ $\beta$ -Typ (in Gruppe B auch Pleocytoosen) vorzugsweise in den ersten Wochen nach der Impfung anzutreffen ist. Verglichen mit der Anzahl der übrigen Liquorsyndrome kommt der A/ $\beta$ -Typ mit zu-

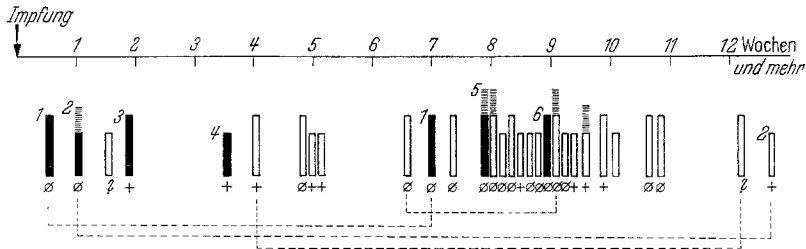


Abb. 3. Vorkommen des A/ $\beta$ -Pherogrammtyps in zeitlichem Abstand nach der Impfung (Gruppe A). Erklärungen: Kleine Querstriche über den Säulen: Pleocytose (über 10/3 Zellen). Kurze Säulen: normaler GE-Gehalt; lange Säulen: erhöhter GE-Gehalt; schwarze Säulen: A/ $\beta$ -Typ; weiße Säulen: sonstige Pherogrammbefunde. + KBR: positiv;  $\emptyset$  negativ oder zweifelhaft; ? unbekannt. (Diagnosen: 1 Myotonia dystrophica; 2 traumatische HWS-Schädigung; 3 Torsionsdystonie; 4 Encephalomyelitis seit 8 Tagen; 5 Meningitis tuberculosa; 6 Encephalomyelitis seit mehreren Monaten)

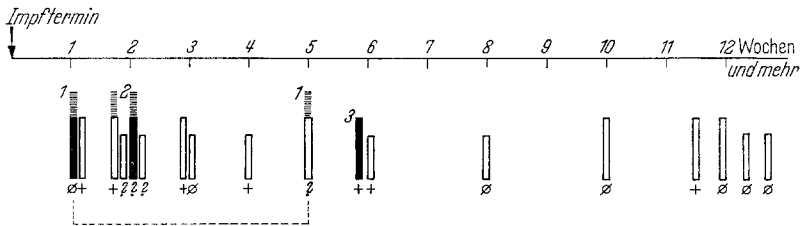


Abb. 4. Vorkommen des A/ $\beta$ -Pherogrammtyps in zeitlichem Abstand nach Impfung in der Umgebung (Gruppe B). (Diagnosen: 1 Schizophrenie; 2 Disseminierte Encephalomyelitis seit 3 Monaten; 3 Schwindelzustände bei Cholesteatom und Encephalopathie)

nehmend längerem Abstand von der Impfung deutlich seltener vor. Eindeutige Beziehungen zwischen dem Ausfall des NT und dem Ergebnis der unspezifischen Liquorbefunde ließen sich nicht feststellen.

### Diskussion

Im Anschluß an die Poliomyelitisschluckimpfung mit Typ I (Sabin) fanden wir *komplementbindende Antikörper* weniger häufig als zu erwarten war. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß diese nicht unmittelbar, sondern erst nach 3—5 Wochen nachzuweisen sind<sup>6,10</sup> und ihr Maximum nach ca. 3 Monaten erreichen<sup>7,9</sup>. Unsere Untersuchungen fielen jedoch zu einem Teil in die erste Zeit nach der Impfung. Sowohl im Blut als auch im Liquor der Gruppe A (Selbstgeimpfte) überwogen Antikörper gegen Typ I. Auffallend war jedoch auch der große Anteil von Antikörpern gegen Typ II. Bei den Probanden der Gruppe B (Kontaktpersonen) fehlten positive Reaktionen im Blut bis auf eine einzige gegen Typ I in der 12. Woche nach Umgebungsimpfung. In früheren Untersuchungen<sup>3</sup>

wurde nur selten eine Kontaktinfektion bei über 20-jährigen nachgewiesen; derartige Infektionen traten nur langsam und spät auch bei jüngeren Menschen auf. Im Liquor von 7 Probanden von insgesamt 14 dieser Gruppe waren jedoch komplementbindende Antikörper nachzuweisen, ein Verhältnis, welches dem der Gruppe A entspricht. Auch hier überwogen Antikörper gegen Typ I. Es erhebt sich die Frage, inwieweit unspezifische Reize nach Art einer „anamnestischen Reaktion“ hier eine

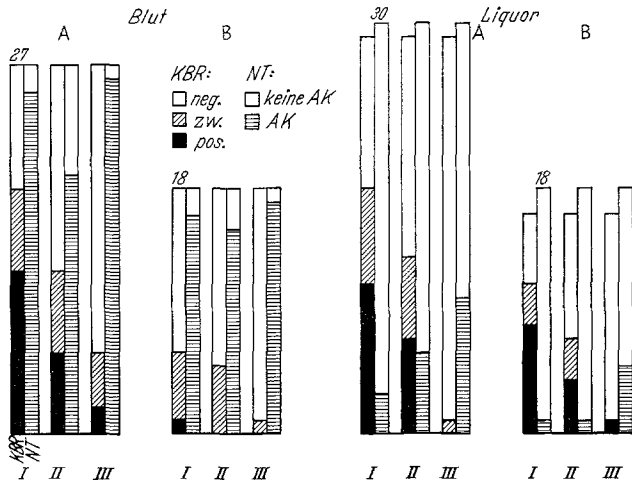


Abb. 5. Komplementbindende und neutralisierende Antikörper in Blut und Liquor von Geimpften (A) und Kontaktpersonen (B) gegen Typ I, II und III getrennt

Rolle spielen, da die Mehrzahl unserer Probanden neurologische Kranke überwiegend mit Schädigung des ZNS waren. Nach Angaben der Literatur<sup>8</sup> wurde ein Einfluß derartiger Reize auf KBR und NT im Blut verneint. Für die Liquoregebnisse scheint ein derartiger Einfluß bislang nicht ausgeschlossen.

Das Vorkommen *neutralisierender Antikörper* im Blut beider Gruppen ergab — im Gegensatz zur KBR — keinen signifikanten Unterschied. Wie bei Erwachsenen in unseren Breiten nicht ungewöhnlich, hatte mit einer einzigen Ausnahme bei der Erstuntersuchung jeder unserer Probanden neutralisierende Antikörper zumindest gegen einen Typ. Neben Typ I stand mit etwa gleicher Häufigkeit Typ III an erster Stelle, während Typ II mit leichtem Abstand folgte. Dies entspricht früheren Angaben von WITT<sup>12</sup> auf Grund einer Untersuchung an Poliomyelitis-kranken. Eine sichere Beziehung zur Impfung mit Typ I wurde nur an Hand unserer Kontrollergebnisse sichtbar, wo in 2 von 3 Fällen im Blut ein Titeranstieg gegen Typ I nachzuweisen war; doch trat auch hierbei ein Titeranstieg gegen die nichtgeimpften Typen II und III auf.

Im Liquor beider Gruppen fiel der NT erheblich seltener als im Blut positiv aus. In beiden Gruppen überwog hier Typ III, während Typ I an letzter Stelle stand. Von insgesamt 4 Kontrolluntersuchungen ließ sich 3mal ein Titeranstieg gegen Typ III und 1 mal zugleich gegen Typ I nachweisen. In allen 3 Fällen fanden wir bei der Erstuntersuchung keine neutralisierenden Antikörper im Liquor. In einem Fall waren auch bei einer Kontaktperson bei der späteren Kontrolle Antikörper nur gegen Typ III vorhanden, die bei der Erstuntersuchung fehlten.

Ein Vergleich der Titerhöhen beider Gruppen sowie zwischen Blut und Liquor läßt keine weiteren Schlüsse zu, wenn auch die Werte in Gruppe A durchschnittlich, insbesondere im Liquor etwas höher lagen. Neutralisierende Antikörper waren in Gruppe A nicht vor der 6. und in Gruppe B nicht vor der 9. Woche nach dem jeweiligen Impf- und Kontakttermin nachzuweisen. Somit scheint im Gegensatz zu den Verhältnissen im Blut<sup>3</sup> die Konversionsrate im Liquor, trotz alleiniger Verimpfung von Typ I, gegen Typ III am höchsten, wobei wir nach HAAS<sup>3</sup> unter Konversionsrate denjenigen Anteil der Impflinge verstehen, der auf die Impfung mit einem mindestens 8fachen Titeranstieg reagierte.

Ein *Virusnachweis* mit Hilfe von Anzüchtungsversuchen gelang im Liquor innerhalb der ersten 4 Wochen in keinem Fall.

Die *unspezifischen Liquorbefunde* bei Poliomyelitiskranken zeigen am häufigsten ein Syndrom mit Pleocytose, GE-Vermehrung und leichter kolloidaler Fällung. Dieses typische Liquorsyndrom kann gelegentlich unvollständig sein, wie unter anderem FANCONI<sup>1</sup> bereits 1945 mitteilte. Wir selbst konnten bei verschiedenen an Poliomyelitis erkrankten Kindern vor allem das Ausbleiben einer GE-Vermehrung beobachten. Hinweise darauf, wann es zu einer nur zeitweisen Ausbildung des typischen Liquorsyndroms kommt, sind uns nicht bekannt. Sofern es überhaupt im Anschluß an die Schluckimpfung zu einer Reaktion von seiten des ZNS kommt, ist wohl am ehesten mit einem unvollständigen unspezifischen Liquorsyndrom zu rechnen. Eine gewisse Bestätigung hierfür erblicken wir auch in den kürzlich von SCHALTENBRAND, SPULER u. HOPF<sup>11</sup> mitgeteilten neurologischen Komplikationen nach Schluckimpfung. Bei 13 von 14 Patienten, bei denen die Frage eines Zusammenhanges einer neurologischen Erkrankung mit der Schluckimpfung diskutiert wurde, fand sich 5mal ein unvollständiges Liquorsystem (nur Pleocytose, nur GE-Vermehrung oder nur ein Grenzbefund in der Kolloidreaktion). 5mal war der Liquor sogar normal. Die bisher genannten „klassischen“ Liquorbefunde können durch die Eiweißelektrophorese bereichert werden. Bei an Poliomyelitis erkrankten Kindern haben wir in den meisten Fällen einen A/ $\beta$ -Typ (Albuminvermehrung und  $\beta$ -Globulinverminderung) — nicht selten bei normalem GE-Gehalt — beobachtet. Unsere Untersuchungen ergaben: 1. Eine

positive KBR war überwiegend nur in solchen Liquores anzutreffen, die teilweise oder (seltener) ganz die für Poliomyelitis typischen unspezifischen Liquorveränderungen zeigten. 2. Ein A/ $\beta$ -Typ fand sich vorzugsweise in den ersten Wochen nach der Impfung.

Auf Grund dieser Ergebnisse erhebt sich die Frage, ob nicht bei einem Teil unserer Fälle die unspezifischen Liquorveränderungen als Zeichen einer Reaktion des ZNS auf die Schluckimpfung angesehen werden können. Das Ausmaß einer derartigen Reaktion wäre dabei gemäß der individuellen Ausgangslage und Reaktionsbereitschaft unterschiedlich anzunehmen. Häufig kommt es offenbar nur zu einer leichten Fällung in den kolloidalen Reaktionen (bemerkenswert scheint uns in diesem Zusammenhang das Fehlen eines normalen Liquorstatus im gesamten Krankengut). Vereinzelt erfolgt wohl auch die Ausbildung eines vollständigen, für Poliomyelitis typischen Liquorsyndroms, woran in unserem Krankengut bei einem 30jährigen Patienten (Nr. 2 in Abb. 3) zu denken ist. Dieser Patient wurde wegen einer über 1 Jahr zurückliegenden traumatischen HWS-Schädigung begutachtet. 9 Tage nach der Impfung zeigte sich eine Pleocytose von 30/3 Zellen und ein A/ $\beta$ -Typ bei noch negativer KBR im Liquor. 4 Monate später fanden sich nur noch 3/3 Zellen und eine  $\beta$ -Globulinverminderung, jedoch eine positive KBR gegen Typ I. Nicht alle genannten Liquorveränderungen sind jedoch als Impfreaktion anzusprechen. Gegen eine derartige Schlußfolgerung spricht ganz allgemein die Tatsache, daß es sich beim A/ $\beta$ -Typ ebenso wenig wie bei einer Goldsolfällung, GE-Vermehrung oder Pleocytose um ein für Poliomyelitis spezifisches Liquorsymptom handelt. Auch fand sich keineswegs bei jedem A/ $\beta$ -Typ eine positive KBR. Zum Beispiel zeigte der Liquor eines Patienten mit einer Myotonia dystrophica (Nr. 1 in Abb. 3) bei einer Kontrollpunktion wiederum eine GE-Vermehrung und einen A/ $\beta$ -Typ, während die KBR nur eine zweifelhafte Reaktion gegen Typ I und II ergab. Trotz dieser Einschränkung scheint uns die Häufigkeit des A/ $\beta$ -Typs in den ersten Wochen nach der Impfung und der dann häufig auch positive Ausfall der KBR bemerkenswert. Auch ist im Hinblick auf die klinischen Erkrankungen ein A/ $\beta$ -Typ bei dystrophischer Myotonie, traumatischer HWS-Schädigung, Torsionsdystonie (Abb. 3), Schizophrenie und Cholesteatom (Abb. 4) kein üblicherweise zu erwartender Befund, während bei Encephalomyelitiden und insbesondere Meningitiden nicht selten ein A/ $\beta$ -Typ zu beobachten ist.

Die Frage, ob die im Liquor nachgewiesenen Antikörper überhaupt als Reaktion des ZNS anzusehen sind, oder ob diese nicht möglicherweise aus dem Serum in den Liquor (auf Grund einer krankheitsbedingten Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion) eingeströmt sind, läßt sich an Hand unserer Ergebnisse wie folgt beantworten: Wenn wir eine Spezifität der KBR und des NT gegen Poliomyelitis-Viren im Liquor,

anerkennen, so ist eine Reaktion des ZNS selbst auf die Impfung anzunehmen. Fand sich doch häufig eine positive Reaktion im Liquor während entsprechende Reaktionen im Blut negativ ausfielen. Außerdem zeigte ein Patient mit einer tuberkulösen Meningitis im Liquor trotz einer GE-Vermehrung auf 127,2 mg-% (bei 598/3 Zellen und serumartiger Liquor-Eiweißkonstellation) keine neutralisierenden Antikörper, während im Blut ein Titer von je 1:16 gegen Typ I und II und 1:256 gegen Typ III nachzuweisen war. Bei einem anderen Patienten mit einer Encephalomyelitis war die KBR im Serum gegen Typ I positiv, im Liquor bei einer GE-Vermehrung auf 60 mg-% (5/3-Zellen und deutliche Goldsolfällung) jedoch gegen alle drei Typen negativ.

Angesichts dieser Resultate möchten wir annehmen, daß der positive Ausfall einer spezifischen Reaktion im Liquor zumindest bei normalem GE-Gehalt oder mäßiger GE-Vermehrung auf Vorgänge zurückzuführen ist, die sich intrathecal abgespielt haben.

Abschließend wollen wir noch an Hand von zwei Krankheitsbildern auf die Frage eingehen, ob in unserem Krankengut Zusammenhänge zwischen klinischen Erscheinungen und der Schluckimpfung zu vermuten sind.

Im ersten Fall handelte es sich um eine 47 jährige Sprechstundenhilfe, die in der 3. Woche nach der Schluckimpfung akut an einer linksseitigen isolierten Abducensparese und leichter Gangunsicherheit erkrankte (Nr. 4 in Abb. 3). Die Liquoruntersuchungen ergaben mit 28,8 mg-% einen normalen GE-Gehalt, jedoch zeigte das Pherogramm einen  $\Delta/\beta$ -Typ. Außerdem fand sich eine leichte Goldsolfällung; die Zellzahl war normal. Sowohl im Blut als auch im Liquor waren komplementbindende Antikörper gegen Typ I und II nachzuweisen. Neutralisierende Antikörper fanden sich nur im Blut gegen Typ I und III. Der klinische Befund normalisierte sich innerhalb weniger Wochen.

Das Auftreten der Erkrankung 3 Wochen nach der Schluckimpfung mit Gesundung nach wenigen Wochen und das Ergebnis der Laborbefunde lassen uns einen Zusammenhang möglich erscheinen. Weniger wahrscheinlich ist dies bei einem zweiten Fall, der zwar auch vorübergehend an neurologischen Störungen litt, die jedoch erst recht spät nach der Impfung aufgetreten waren.

Es handelte sich um einen 31 jährigen Arbeiter, bei dem sich in der 6. Woche nach der Impfung innerhalb weniger Tage eine überwiegend linksbetonte Tetraplegie entwickelte. Es bestand eine schlaffe Parese ohne Hirnnervenbeteiligung und ohne Störung der Atemmuskulatur. Im Liquor fanden sich 4/3 Zellen, ein GE-Gehalt von 31,2 mg-% und eine leichte Goldsolfällung, das Pherogramm war unauffällig. Im Blut ließen sich sowohl komplementbindende als auch neutralisierende Antikörper gegen alle drei Typen nachweisen, während im Liquor keine Antikörper gefunden wurden. Auch hier normalisierte sich das klinische Bild innerhalb weniger Wochen.

Für verbindliche Schlußfolgerungen scheinen uns die mitgeteilten Ergebnisse zahlenmäßig noch zu klein, jedoch hielten wir es wegen der

Einmaligkeit der Untersuchungsmöglichkeiten auf Grund der öffentlichen Impfung für gerechtfertigt, die vorliegenden Ergebnisse trotz ihrer Lückenhaftigkeit mitzuteilen.

### Zusammenfassung

Im Anschluß an eine orale Poliomyelitisschutzimpfung mit Typ I (Sabin) untersuchten wir Blut und Liquor von 26 erwachsenen Impflingen und 17 Kontaktpersonen. Unsere Probanden waren neurologisch und psychiatrisch Kranke.

1. Die KBR war in der Gruppe der Geimpften im Blut häufiger positiv als bei Kontaktpersonen, während sie im Liquor beider Gruppen etwa gleich häufig positiv ausfiel. Sowohl im Blut wie im Liquor überwogen komplementbindende Antikörper gegen Typ I.

2. Neutralisierende Antikörper wurden im Blut fast aller Probanden nachgewiesen. Während hier Typ I und III etwa gleich häufig vertreten war, überwog Typ III im Liquor, wo derartige Antikörper insgesamt weniger häufig waren, deutlich. Auf Grund von Kontrollergebnissen war ein Titeranstieg gegen Typ III nach Impfung mit Typ I sichtbar.

3. Ein Virusnachweis aus dem Liquor mittels Anzüchtungsversuch gelang in keinem Fall.

4. Die unspezifischen Liquorbefunde lassen die Annahme zu, daß sich im Anschluß an die Impfung ein unvollständiges für Poliomyelitis typisches Liquorsyndrom (Pleocytose, mäßige GE-Vermehrung, geringe kolloidale Fällung, Albuminvermehrung und  $\beta$ -Globulinverminderung im Pherogramm) entwickelt.

5. Es wird vermutet, daß es sich sowohl bei den spezifischen als auch bei den unspezifischen Liquorveränderungen um Reaktionen des ZNS selbst handelt.

6. Abschließend wird über zwei mögliche Impfkomplicationen berichtet.

### Literatur

- <sup>1</sup> FANCONI, G., H. ZELLWEGER u. A. BOTSZTEJN: Die Poliomyelitis und ihre Grenzgebiete. Basel: Schwabe & Co. 1945.
- <sup>2</sup> GRASSMANN, W., K. HANNIG u. M. KNEDEL: Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filterpapier. Dtsch. med. Wschr. **76**, 333 (1951).
- <sup>3</sup> HAAS, R., V. DOSTAL, J. LINDEMANN, G. MAASS u. R. THOMSEN: Virologische Untersuchungen nach oraler Poliomyelitis-Schutzimpfung (Sabin). Dtsch. med. Wschr. **86**, 2413 (1961).
- <sup>4</sup> HABECK, D.: Die Papierelektrophorese der Eiweißkörper des Liquor cerebrospinalis. Psychiat. et Neurol. (Basel) **139**, 185 (1960).
- <sup>5</sup> HENNESSEN, W.: Die serologische Diagnose der Poliomyelitis. Dtsch. med. Wschr. **80**, 1044 (1955).
- <sup>6</sup> KÄCKELL, M., H. LENNARTZ u. G. MAASS: Zur serologischen Diagnostik der Poliomyelitis. Klin. Wschr. **35**, 126 (1957).

- <sup>7</sup> LENNARTZ, H., CH. HERTENSTEIN u. R. CRÜSEMANN: Komplementbindende Antikörper nach Impfung mit inaktiviertem Poliovirus. *Klin. Wschr.* **37**, 1261 (1959).
- <sup>8</sup> MAASS, G., M. KÄCKELL u. H. LENNARTZ: Das Verhalten der Poliomyelitisantikörper auf unspezifische Reize. *Klin. Wschr.* **34**, 1266 (1956).
- <sup>9</sup> MÜLLER, F., G. MAASS u. H. LENNARTZ: Serologische Untersuchungen nach inapparenten und apparenten Poliomyelitisinfektionen. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 244 (1958).
- <sup>10</sup> SCHÄFER, E.: Zur Laboratoriumsdiagnostik der Poliomyelitis. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 1296 (1962).
- <sup>11</sup> SCHALTENBRAND, G., H. SPULER u. H. CH. HOPF: Neurologische Komplikationen nach Schutzimpfung mit lebendem Poliomyelitisvirus nach Sabin. *Münch. med. Wschr.* **104**, 1917 (1962).
- <sup>12</sup> WITT, G.: Die Poliomyelitis in Schleswig-Holstein unter besonderer Berücksichtigung des Jahres 1960. *Öff. Gesundh.-Dienst* **24**, 182 (1962).

Dr. med. D. HABECK und Dr. med. G. PAAL,  
Universitäts-Nervenklinik, 44 Münster/Westf., Roxelerstr. 131

Dr. med. E. LENZ,  
Hygiene-Institut der Universität, 44 Münster/Westf., Westring 10