

Greifswalder Universitätsreden

Nr. 20

**Die Poliomyelitis-Schutzimpfung
eine Großtat
der prophylaktischen Medizin**

Rede bei Übernahme des Rektorats am 17. März 1965

gehalten von

Prof. Dr. Georg Tartler

Professor mit Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie
und Epidemiologie

Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie
und Epidemiologie

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Greifswald 1965

Hochansehnliche Festversammlung!

Unsere altehrwürdige Alma mater schrieb das 447. Jahr ihres Bestehens, als am 15. Mai 1903 die Amtsinsignien des Rektors zum ersten Male einem Vertreter meines Faches anvertraut wurden. Friedrich LOEFFLER, der erste Ordinarius für Hygiene und Bakteriologie in Greifswald und Begründer des gleichnamigen Instituts in der Martin-Luther-Straße, war es, der die Geschicke der Universität — den damaligen akademischen Gepflogenheiten entsprechend — ein Jahr lang lenkte. Er, dessen 100. Geburtstag unsere Alma mater 1952 unter glanzvoller Beteiligung von Vertretern der Wissenschaft des In- und Auslandes in dieser festlich geschmückten Aula und auf der durch ihn berühmt gewordenen Insel Riems feierlich beging, stand damals auf der Höhe seines Ruhmes, hatte er doch erst 1898 gemeinsam mit seinem Mitarbeiter FROSCH den Erreger der Maul- und Klauenseuche (MKS) entdeckt und als ein „ultravisibles, filtrierbares Virus“ charakterisiert. Obgleich die Filtrierbarkeit von Infektionsstoffen am Beispiel des Erregers der Mosaikkrankheit der Tabakpflanzen dem russischen Biologen IWANOWSKIJ in Petersburg bereits 1892 gelungen war, kann mit Recht behauptet werden, daß Friedrich LOEFFLER mit der Entdeckung des MKS-Virus den Grundstein für die menschen- und tierpathogene Virusforschung gelegt hat und als ihr Begründer angesehen werden darf. Er selbst schrieb nach dieser bewunderungswürdigsten Entdeckung aus seiner Greifswalder Zeit: „Wenn es sich durch die weiteren Untersuchungen erweisen sollte, daß die Filtratwirkungen — wie es den Anschein hat — durch winzigste Lebewesen bedingt sind, so liegt der Gedanke nahe, daß auch die Erreger zahlreicher anderer Infektionskrankheiten der Menschen und Tiere, welche bisher vergeblich gesucht worden sind, zur Gruppe dieser aller kleinsten Organismen gehören . . .“.

Sein genialer Weitblick hat nicht getrogen, da sich seine Schlußfolgerung nicht viel später schon als richtig erweisen sollte (TARTLER).

In der Medizin wurden in den letzten Jahrzehnten beachtliche Fortschritte gemacht. Wir können mit Genugtuung feststellen, daß trotz des Siegeszuges der Antibiotika- und Chemotherapie die Forschung auf dem Gebiete der Prophylaxe der Infektions-, im besonderen der Viruskrankheiten keineswegs vernachlässigt, sondern geradezu gefördert wurde.

Es dürfte durchaus der Tradition des heutigen Tages entsprechen, wenn ich mit meiner Antrittsrede an das Gesagte anknüpfe und in ihr ein Thema behandle, das wohl keinem von uns fremd ist, manche gar in seiner ganzen Schwere berührt hat, sicher aber viele interessieren wird. Mein Thema soll heißen: „Die Poliomyelitis-Schutzimpfung, eine Großtat der prophylaktischen Medizin“.

In dem letzten Jahrzehnt haben wir alle das erregende Schauspiel miterlebt, wie die in unser gesundes Leben so tief und nachhaltig eingreifende Infektionskrankheit, die Poliomyelitis, Zug um Zug aufgeklärt und durch eine groß angelegte Prophylaxe mehr und mehr beherrscht wurde. Damit verlor auch diese Krankheit den für den heutigen Menschen größten Schrecken, sie als Schicksal hinnehmen zu müssen (WOHLRAB). Die bereits in vielen Staaten der Erde erkennbaren Erfolge der Schutzimpfung legen aber auch ein beredtes Zeugnis dafür ab, daß humanitäre Gedanken sich auch in unserer Zeit größter weltanschaulicher Widersprüche und Auseinandersetzungen voll entfalten können, wenn ihnen das Prinzip menschenwürdigen Handelns zugrunde liegt. In diesem Sinne ist die Schutzimpfung gegen die spinale Kinderlähmung als Großtat einer edlen und gleichgerichteten internationalen Forschung aufzufassen.

Das ärztliche Denken hat sich mehr und mehr den Problemen der Prophylaxe und Metaphylaxe zugewandt. Ganz sicher kann in diesem Zusammenhang von einem in seinen praktischen Auswirkungen folgenreichen Umdenkungsprozeß in der Medizin gesprochen werden, wobei naturwissenschaftliche Erkenntnisse und ein rasch anwachsendes ärztliches gesellschaftliches Verantwortungsbewußtsein miteinander korrespondieren.

Die Hinwendung zu komplexen medizinischen Schutzmaßnahmen, die überall mit einer bedeutenden Steigerung gesellschaftlicher, finanzieller und materieller Aufwendungen verbunden

sind, ist nicht einfach irgendeine internationale Erscheinung in der Medizin, die zu konstatieren unsere wissenschaftliche Tätigkeit erfordert. Sie ist weit mehr als dies. Sie ist eine alle Kräfte der Ärzte, des ganzen Gesundheitswesens eines sozialistischen Staates beanspruchende Aufgabe und darüber hinaus eine weit in die Zukunft der Medizin reichende **A u f g a b e n s t e l l u n g**. In ihr drückt sich ganz wesentlich die Humanitas des sozialistischen Arztes aus, die enge Verbindung von Arzt und Gesellschaft, die den Arzt weit mehr sein läßt als Helfer des Kranken, die ihn verantwortlich macht für das Wohlergehen des Menschen in der Totalität seiner Lebensbereiche. Gute Ärzte, unter den Voraussetzungen des jeweiligen Entwicklungsstandes unserer Wissenschaft, gab es in allen Zeitaltern und Gesellschaftsordnungen.

Der sozialistische Charakter der ärztlichen Tätigkeit lenkt die Medizin als Wissenschaft und mit ihr das ganze Gesundheitswesen auf das Lebensglück aller Menschen in einer von den verheerenden Auswirkungen anarchischer gesellschaftlicher Prozesse befreiten sozialistischen Gesellschaft.

Wir sollten uns stets bewußt sein, daß der Feind des Arztes nicht nur etwa die gefährliche Natur von Mikroobjekten ist, in gleichem Maße ist der Mensch bedroht von den Folgen tiefgreifender zivilisatorischer Umwandlungen, wenn diese sich in einer menschenfeindlichen Ausbeutergesellschaft unkontrolliert, blind, hinter dem Rücken des Menschen vollziehen, wie Karl MARX es bildhaft ausdrückte.

Sie werden, meine sehr verehrten Damen und Herren, verstehen, daß es mir an dieser Stelle und aus diesem festlichen Anlaß ein Bedürfnis ist, die wissenschaftlich-gesellschaftliche Großtat der Poliomyelitis-Schutzimpfung, die in keinem Teil der Welt so wie in den sozialistischen Ländern zu Erfolgen kam, unter den umgreifenden Aspekten der ärztlichen Ethik und der gesellschaftlichen Verantwortung der medizinischen Wissenschaft zu sehen.

Gestatten Sie mir nun, daß ich im folgenden auf die wichtigsten Phasen in diesem grandiosen Ringen um Erkenntnisse eingehe, auf Etappen, die — auch wenn sie nicht immer geschichtlich aneinandergereiht behandelt werden können — sich mehr oder

weniger doch als Höhepunkte im Kampf gegen diese Krankheit abzeichnen.

Als Erster hatte STRÜMPELL 1884 auf Grund klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde erkannt, daß es sich bei der Poliomyelitis um eine Infektionskrankheit handeln müsse. Den experimentellen Beweis hierfür erbrachten in Analogie zu Friedrich LOEFFLER 1908 LANDSTEINER und POPPER dadurch, daß es ihnen gelang, die Filtrierbarkeit des Erregers nachzuweisen und in ersten Tierversuchen Primaten zu infizieren. Damit waren für die nun einsetzende experimentelle Forschung zunächst wertvolle Hinweise bezüglich der Krankheitsnoxe und eines geeigneten Versuchstieres gegeben. Zwei Jahre später wußte man bereits, daß die Versuchstiere, welche die künstlich gesetzte Krankheit überlebten, immun gegen eine Reinfektion waren und das Blutserum solcher Tiere das Virus in vitro zu neutralisieren vermochte (RÖMER u. a.). Die Immunitätsverhältnisse bei der Poliomyelitis des Menschen waren damit jedoch nur angedeutet. Eine Klärung brachte erst die moderne Virusforschung der letzten Jahrzehnte, die uns in die Lage versetzte, das Virus zu isolieren, zu vermehren, seine Größe und Struktur und seine Wirt-Beziehungen zu ergründen.

Bisher lassen sich auf Grund ihrer unterschiedlichen Antigenstruktur 3 menschenpathogene Typen des Poliomyelitis-Virus unterscheiden: ein Typ I, nach dem Namen des Versuchsschimpanzen auch „Brunhilde“-Typ genannt; ein Typ II, nach dem Fundort „Lansing“-Typ, und ein Typ III, auch „Leon“-Typ genannt. Es steht heute fest, daß der Typ I bei Epidemien am häufigsten (bis zu 85 %), die Typen II und III jedoch in viel geringerem Ausmaß und vorwiegend in endemisch oder sporadisch auftretenden Erkrankungsfällen gefunden wurden. Nach neueren Beobachtungen dürfte dem Typ III aber eine größere Bedeutung beizumessen sein als früher angenommen wurde. Allerdings ist auch bis heute noch nicht geklärt, ob ein Typ gegen die anderen beiden vollständig zu immunisieren vermag. Es besteht zwar eine gewisse Kreuzimmunität zwischen den Typen II und III, jedoch ist diese für eine Immunisierung auch gegenüber dem fehlenden heterologen Typ nach WILDFÜHR als unzureichend anzusehen.

Genauerer wissen wir jedoch über die Größe des Poliomyelitis-Virus. Sie wird mit 10—30 m μ angegeben und gehört somit zu den kleinsten bisher bekannten menschenpathogenen Viren. Während so bedeutende Forscher wie GARD, RUSKA und TISELIUS u. a. das Virus elektronenmikroskopisch als fadenförmiges „Riesenmolekül“ darstellen konnten, entschieden sich KAUSCHE, BENDER u. a. für eine sphaeroide, leicht asymmetrische Form. Es ist jedoch anzunehmen, daß diese abweichenden Feststellungen nicht auf methodische, sondern auf morphologische Unterschiede verschiedener Virusstämme zurückzuführen sind.

Eine fundamentale Erkenntnis stellte der experimentelle Beweis dar, daß im Virus der Nucleinsäure-Anteil den einzigen und eigentlichen Träger des genetischen Apparates darstellt, durch welchen neues Virus in einer lebenden Zelle reproduziert werden kann. Um die Bedeutung dieser Erkenntnisse verständlich zu machen, sollen die beiden Begriffe „Virus“ und „Nucleinsäure“ definiert und ihre wichtigsten Eigenschaften kurz besprochen werden:

Schon lange bevor Einzelheiten über die Struktur und die Funktion der Viren bekannt waren, wurden sie als „vagabundierende Gene“ bezeichnet. In dieser schlagwortartigen Definition sind nach WECKER tatsächlich die entscheidenden Merkmale eines Virus enthalten, nämlich:

- 1) seine geringe räumliche Ausdehnung,
- 2) daß es „genetische Informationen“ enthält,
- 3) daß es Mutationen erleiden kann,
- 4) daß es selbst kein vollständiger Organismus ist, keinerlei Energiestoffwechsel besitzt und deshalb zu seiner Vermehrung auf eine lebende Zelle und deren Stoffwechsel angewiesen ist,
- 5) daß es als chemische Mindestausrüstung Nucleinsäure und Protein enthält.

Hinzu kommt noch als spezifische Eigenart eines jeden Virus,

- 6) daß es „vagabundierend“ ist, also den Ort seiner Vermehrung, nämlich die Zelle, verlassen und zu erneuter Vermehrung in eine andere Zelle eindringen kann.

Von Nucleinsäure scheinen nach SCHÄFER Viren — im Gegensatz zu Organismen — immer nur eine Art, entweder die Ribonuclein- (RNS), oder die Desoxyribonucleinsäure (DNS) zu enthalten. Beide Arten von Nucleinsäure enthalten prinzipiell die gleichen chemischen Bausteine im Verhältnis 1:1:1

- a) die Zucker: Ribose oder Desoxyribose
- b) Phosphorsäure
- c) organische Basen wie Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil bzw. Thymin.

Neuere Untersuchungen ließen es immer deutlicher werden, daß die Nucleinsäure des Virus, gleichgültig ob Ribonuclein- oder Desoxyribo-Nucleinsäure, regelmäßig im Innern des Teilchens lokalisiert und von Hüllsubstanzen, im einfachsten Falle von Protein, umgeben sind, das sie gegenüber äußeren Einflüssen schützt. So besitzen also auch die Viren ein Bauprinzip, das von den Organismen schon bekannt war, bei denen der Zellkern oder die Kernäquivalente als Träger der genetischen Substanz mehr oder weniger zentral gelagert, zumindest aber von einer unabhängigen Hülle umgeben sind. Wann immer man glaubte im Poliomyelitis-Virus beide Arten von Nucleinsäure gefunden zu haben, stellte sich bei eingehender Untersuchung die eine von ihnen als Verunreinigung mit Wirtszellen-Nucleinsäure heraus. Nachdem es gelungen war, Viren soweit zu reinigen, daß sie auch einer aussagekräftigen, quantitativen chemischen Analyse zugänglich gemacht werden konnten, ergab sich der sehr bedeutende Befund, daß der relative Gewichtsanteil der Ribonucleinsäure je Virusteilchen mit zunehmendem Teilchengewicht abnimmt. So beträgt z. B. der RNS-Anteil beim Poliomyelitis-Virus, das ein Partikelgewicht von etwa 6 Millionen hat, etwa 25 %, beim Grippe-Virus mit einem Partikelgewicht von etwa 200—300 Millionen aber nur etwa 1 %.

Selbstverständlich sind Analogieschlüssen bei so äußerst komplizierten biologischen Mikro-Strukturen und immunbiologischen

Potenzen Grenzen gesetzt. Doch scheint es heute gesichert zu sein, daß der Nucleinsäure-Anteil eines Virus für dessen Infektiosität und für die Eigenschaften der neu synthetisierten Virusteilchen verantwortlich ist.

Etwa in die Zeit dieser tiefgründigen biologischen Entdeckungen fiel auch die Klärung der Pathogenese des Poliomyelitis-Virus. Der Infektionsweg, wie er sich unter natürlichen Bedingungen abspielt, konnte bewiesen werden. Einen entscheidenden Beitrag hierfür lieferte die Erkenntnis, daß bei der akuten Poliomyelitis ein Stadium der Virämie nachweisbar ist, in dem der Erreger aus dem Blut der Kranken isoliert werden kann. Damit war es deutlich geworden, daß der Weg, den das Virus vom Ort seines Eindringens, also von der Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raumes oder des Darmes zum zentralen Nervensystem nimmt, ein zweifacher sein kann. Einmal kann es, was auch PETTE und seine Schule neuerdings annehmen, als neurotropes Virus entlang dem peripheren Nerv, das andere Mal aber auf dem Blutwege in das Rückenmark oder in das Gehirn gelangen. Im letzteren Falle wird man die Poliomyelitis zu den zyklischen Infektionskrankheiten rechnen müssen, bei denen dem Stadium der Generalisation dasjenige der Organmanifestation folgt. Ob die Krankheit zu voller Entwicklung kommt oder im Initialstadium stehen bleibt, hängt in hohem Grade von der immunbiologischen Reaktion ab. Von einigen Autoren (VERLINDE, JUNGEBLUT) wird für das Zustandekommen einer Poliomyelitis-Erkrankung bemerkenswerterweise das Zusammenspiel beider Befallswege verantwortlich gemacht, wobei das Blut eine Verbindung zwischen dem Intestinaltrakt und dem Ganglion bzw. dem peripheren Nerv darstellt (GRUNKE).

Nachdem es den amerikanischen Forschern John Franklin ENDERS und Frederic ROBBINS und Mitarbeitern in den Jahren 1949/50 erstmalig gelungen war, das Poliomyelitis-Virus in Gewebekulturen zum Wachstum und zur Vermehrung zu bringen, wurden diese Züchtungsmethoden zur modernen Zellkulturtechnik ausgebaut. ENDERS und ROBBINS erhielten für ihre Entdeckung 1954 den Nobelpreis. Dieses „Heureka“ stellte einen ersten Höhepunkt auf dem nun gangbar gemachten Weg der künstlichen Viruszüchtung dar und leitete eine neue

Aera in der Virusforschung ein. Denn nunmehr beteiligten sich alle einschlägigen Laboratorien der Welt am Ausbau und an der Einführung der Gewebekulturmethoden. Sehr große Verdienste haben sich hierbei in den USA u. a. EAGLE, DULBECCO, MORGAN, PARKER und SYLVERTON, in der UdSSR CHUMAKOW, SMORODINTSEW, ZHDANOW und viele andere, erworben. Von deutschen Forschern waren es vor allem SCHRAMM und SCHÄFER, in der Deutschen Demokratischen Republik RÖHRER und seine Riemser Schule, SARTORIUS, STARKE, ROHDE, WILDFÜHR u. a., die sich diesem Forschungsvorhaben erfolgreich widmeten und so die notwendigen Voraussetzungen zur Anwendung der Zellkultur in der Virusforschung auch bei uns schufen.

Zur Poliomyelitis-Schutzimpfung kann zunächst allgemein festgestellt werden, daß 2 Verfahrensweisen möglich sind:

- 1) die parenterale Impfung mit inaktiviertem Virus
- 2) die orale Impfung mit lebenden, aber abgeschwächten, sogen. attenuierten Viren.

Beide Impfprinzipien haben ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt. Man kann heute sagen, daß für Massenimpfung der Bevölkerung allein die orale Immunisierung im Vordergrund stehen muß (SABIN, CHUMAKOW, SMORODINTSEW, ZHDANOW u. a.).

Im folgenden darf auf die Prinzipien beider Impfmethoden näher eingegangen werden.

Impfversuche mit inaktivierten Viren wurden schon lange vor den heute gebräuchlichen Vakzinen vorgenommen, wobei zur Inaktivierung des Impfstoffes verschiedene physikalische und chemische Verfahren erprobt wurden. Bereits im Jahre 1910 versuchten LEVADITI und LANDSTEINER Virussuspensionen aus Rückenmark von Affen durch längere Aufbewahrung über gebrannter Pottasche, in den Jahren 1911 und 1912 RÖMER, LEVADITI und LANDSTEINER durch Einwirkung von Hitze als Vakzinen herzustellen. Diese Impfstoffe stellten sich jedoch entweder als noch zu infektiös heraus oder aber sie hatten bei

zu intensiver Hitzebehandlung ihre Antigenität bis zur Wirkungslosigkeit eingeübt (KOLMER, MELLNIK).

Auch durch eine nach dem 2. Weltkrieg angewandte Gefrier-trocknung wurde nur eine Abschwächung der Virulenz, aber keine volle Inaktivierung des Virus erreicht (MORGAN, POLLARD).

Ähnliche Ergebnisse zeitigten Versuche mit Ultraviolettbestrahlung (MORGAN). Nicht nachkontrollierte Versuche liegen über die Inaktivierung von Poliomyelitis-Virussuspensionen auch durch Ultraschallbehandlung und Elektronenbeschuß vor (DICK, SCHWERDT, HUBER u. a.).

In den chemischen Verfahren konnten sich für die Inaktivierung des Poliomyelitis-Virus weder das Phenol und seine Derivate, noch — um einige andere zu nennen — das Glyzerin und Chloroform durchsetzen, da die Vakzinen nach solcher Behandlung keine ausreichende antigene Kraft mehr besaßen (LANDSTEINER, KRAUS, FLEXNER, BRODIE u. a.). Von historischem Interesse ist lediglich das Ricinoleat, das von KOLMER zur Inaktivierung von Poliovakzinen angewandt wurde. Doch mißglückte ein mit der KOLMER-Vakzine in 33 Staaten der USA in den Jahren 1935/36 durchgeführter Großversuch, so daß die Impfkation gestoppt werden mußte. Damit verlor auch das Ricinoleat als Inaktivierungszusatz seine Bedeutung.

Gleichzeitig mit der KOLMER-Vakzine wurde von BRODIE eine mit Formalin inaktivierte Poliomyelitis-Vakzine hergestellt und an Menschen erprobt. In beiden Vakzinen, sowohl der von KOLMER als auch von BRODIE, war derselbe Poliomyelitisstamm enthalten, der sich bei einer späteren Überprüfung durch BODIAN und KESSEL als Typ II herausstellte. Im Jahre 1935 war eben noch nicht bekannt, daß es 3 verschiedene Poliomyelitisvirus-Typen gibt.

Zu dieser weittragenden Erkenntnis sollten erst 15 Jahre später (1949/50) ENDERS und Mitarbeiter gelangen. Diese Erkenntnis war die Folge ihrer ebenso genialen Entdeckung der Gewebekultur-Kultur.

Als erster machte sich diese Erfahrungen 1952 Jonas Edward SALK in Pittsburgh zur Herstellung einer inaktivierten Poliomyelitis-Vakzine zunutze. SALK verwendete hierfür die über die Gewebekultur gewonnenen, genau charakterisierten Stämme „Mahoney“ vom Poliomyelitis-Typ I, „MEF“ vom Typ II und den „Saukett“-Stamm vom Typ III.

Ehe SALK dazu übergang, seinen Impfstoff freizugeben, erprobte er seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in ausgedehnten Versuchen im Laboratorium und an geeigneten Tieren. Ein Blick in seine Werkstatt wird uns von der Wissenschaftlichkeit seines Vorgehens und von der Exaktheit der Prüfung seiner Vakzine überzeugen.

Wir gehen davon aus, daß der SALK-Impfstoff eine „Tot“-Vakzine ist, die im Verlaufe des Inaktivierungsprozesses ihre Infektiosität eingebüßt, ihre immunisatorischen Eigenschaften jedoch in vollem Umfange beibehalten hat. Die Frage nach dem Kausal-Nexus wollen wir, soweit das ohne die Hilfsmittel der graphischen Darstellung möglich ist, zu beantworten versuchen:

Wird eine hochinfektiöse Virus-Kulturflüssigkeit mit Formalin in einer Konzentration von 1 : 4 000 bis 37° C und pH 7,0 behandelt, so sind bereits nach 12 Stunden 90%, nach 24 Stunden etwa 99% und nach 48 Stunden ungefähr 99,9% ihrer ursprünglichen Infektiosität vernichtet. Von da ab nimmt die Inaktivierungskurve einen flachen Verlauf und erreicht nach etwa 72 Stunden einer solchen Formalinbehandlung einen Punkt, unter welchem eine Infektiosität nicht mehr meßbar ist. Für SALK ergab sich aber die zwingende Notwendigkeit, einen zuverlässigen Sicherheitsfaktor an die Hand zu bekommen. Bei seinen Berechnungen ging er davon aus, daß in 1 ml seines Ausgangsmaterials 1 Million infektiöse Viruseinheiten enthalten sind. Diese Konzentration sinkt, wie wir bereits andeuteten, bei einer Behandlung mit Formalin in der Initialphase des Inaktivierungsprozesses in Abhängigkeit der Inaktivierungszeit in Form einer linearen Funktion ab. Nach 72 Stunden ist in 1 ml nur noch eine einzige infektiöse Einheit enthalten und damit die Grenze der Meßbarkeit erreicht.

Durch Extrapolation kann aber theoretisch vorausgesetzt werden, daß bei weiterer konstanter Inaktivierung auch diese Restkonzentration immer mehr herabgedrückt wird, so daß am 6. Tage eine infektiöse Einheit nur noch in 1 000 Litern und am 9. Tage — also am Ende der Formalinbehandlung — eine Infektionseinheit nur noch in einer Million Tonnen aufgefunden werden könnte. Es dürfte praktisch also niemals möglich sein, aus einem solchen Material noch lebendes Virus herauszuzüchten (ROHDE).

Nach einem von SALK festgelegten Schema wurde der Impfstoff kurz vor und während des Inaktivierungsprozesses zusätzlich einer Filtration durch bakterien-dichte Filter unterzogen, um etwa vorhandene gröbere Konglomerate, in denen noch lebende Viruspartikel eingeschlossen sein könnten, zu entfernen. Diese weitere Sicherungsmaßnahme erwies sich später als durchaus richtig und notwendig, denn auf das Vorhandensein solcher groben Partikel mit Viruseinschlüssen, die sich dem Formalinzugriff entzogen hatten, glaubte man in den USA manche Mißerfolge zurückführen zu müssen (O. VIVELL).

Nach Abschluß des Inaktivierungsprozesses und Neutralisierung des Formaldehyds durch Natriumbisulfit wurden die einzelnen Chargen auf Freisein von lebendem Virus in Tierversuchen und auf der Gewebekultur geprüft. Nun erst war für SALK der Zeitpunkt gekommen, die monovalenten Chargen zu einem trivalenten Impfstoff zusammenzufügen. Man darf annehmen, daß die Chargen solange einwandfrei waren und Mißerfolge ausblieben, als SALK bei den späteren Massenimpfungen in den USA die Kontrolle der Auslieferung selbst in der Hand hatte.

SALK bemühte sich auch, die günstigste Applikationsart seines Impfstoffes zu ermitteln. In dem großen Feldversuch in den USA im Jahre 1954, für den sich 400 000 Kinder freiwillig zur Verfügung stellten, entschied er sich für eine intramuskuläre Impfung, wobei der Abstand von der ersten zur zweiten 4—6 Wochen betrug und die dritte Impfung nach Ablauf von 7 Monaten verabfolgt wurde. Gespritzt wurde jedesmal 1 ml der Mischvakzine.

Dieses große „Field Trial“, das im übrigen von SALK und seinem Arbeitskreis gut vorbereitet war und sich der Methode des doppelten Blindversuches bediente, erbrachte gerade durch die Auswertung der bereits angedeuteten Mißerfolge, die sich auf Verwendung von teilweise unkontrollierten, industriell hergestellten Vakzinen zurückführen ließen, neue Erkenntnisse, die zur Einführung exakter Herstellungsverfahren und strenger staatlicher Prüfvorschriften für einen wirksamen und unschädlichen Poliomyelitis-Impfstoff mit inaktiviertem Virus führen sollten.

Zusammenfassend kann zur parenteralen Impfung gesagt werden, daß die von SALK entwickelte Vakzine aus abgetöteten virulenten Poliomyelitis-Stämmen als wirksames prophylaktisches Mittel gegen die Poliomyelitis angesehen werden kann. Sie stellt einen zweiten Höhepunkt in der Poliomyelitis-Prophylaxe dar. Wenn die SALK-Impfung vollständig und sachgemäß durchgeführt wird, verhindert sie in hohem Umfang die paralytische Form der Poliomyelitis. Da durch die parenterale Impfung aber nur humorale Antikörper gebildet werden, kann sich das Virus unter den Geimpften ungehindert ausbreiten und Ausgangspunkt für neue Erkrankungen werden. Ein weiterer Nachteil der SALK-Impfung ist der, daß der Vollschutz erst nach Wochen eintritt, ein Umstand, der diese Impfmethode nach RAETTIG während einer Epidemie gefährlich erscheinen läßt.

Daß die SALK-Impfung aber doch zu eindeutigen Erfolgen im Kampf gegen die Poliomyelitis führen kann, ist in den Jahren 1957—1960 in den nordischen Ländern, in der Schweiz und in England bewiesen worden, wo von den gefährdeten Jahrgängen freiwillig mehr als 75 %, in Schweden sogar 90 % geimpft wurden.

Die SALK-Impfung erstreckte sich bisher im wesentlichen auf ihre Anwendung in kapitalistischen Staaten. In Westdeutschland allerdings konnte sie nach GÄRTNER und WOHLRAB zunächst nicht überzeugen, offenbar deshalb nicht, weil nach den einzelnen, zum Teil nicht vollständig und sachgerecht durchgeführten Impfkampagnen ein serologisch nachweisbarer

Erfolg relativ oft fehlte. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Kritik des westdeutschen Epidemiologen PETZELT, es sei ein trauriges Zeichen für die mangelnde Ansprechbarkeit der (westdeutschen) Bevölkerung, daß trotz relativ großen Aufwandes an Propaganda nur örtlich für einige Jahrgänge eine Impfbeteiligung von 25 %, meist aber nur 15 % erreicht worden ist.

Als ein geradezu sensationeller Fortschritt und als dritter Höhepunkt in der Poliomyelitis-Prophylaxe kann die fast gleichzeitig eingeführte Schluckimpfung mit lebenden, aber virulenzgeschwächten, sogen. attenuierten Viren angesehen werden. Die Indikation der Schluckimpfung ist durch die Erkenntnis, daß im Gefolge einer Erkrankung an Poliomyelitis neben der humoralen Immunität auch eine lokal wirksame Gewebeimmunität zustande kommt, sehr erhärtet worden.

SABIN konnte 1954 nachweisen, daß eine Darmimmunität nur nach oralen Gaben von Lebendimpfstoffen, nicht aber nach einer parenteralen SALK-Impfung erreicht wird. Bei der künstlichen Immunisierung mit Lebendimpfstoffen gilt es also, den Bedingungen einer natürlichen Infektion so nahe wie möglich zu kommen. Wir benötigen dazu Poliomyelitisstämme ohne krankmachende Wirkung, die aber in ihrer Vermehrungsintensität und Antigenität dem echten Poliomyelitis-Virus nicht nachstehen und eine optimale Immunität gewährleisten.

Die ersten Versuche, solche Stämme zu erhalten, gehen auf ARMSTRONG 1934—1936 zurück. Er hatte zwar einen bestimmten Poliomyelitis-Stamm an die Maus adaptieren können, doch zeigte er sich in weiteren Versuchen an Affen als ungeeignet.

Erfolgreicher waren die Versuche von KOPROWSKI, ENDERS, LI, SCHAEFFER, denen es in den Jahren 1952—1955 gelang, Poliomyelitis-Stämme durch Adaption an Nagergehirn, Affengewebe oder Hühnerembryonen soweit abzuschwächen, daß sie für die Schluckimpfung als geeignet erschienen. KOPROWSKI glückte es, das Tierexperiment so auszubauen, daß es ihm mit dessen Hilfe möglich war, abgewandelte und an Laboratoriumstiere angepaßte Poliomyelitis-Stämme über mehrere Passagen

zu züchten. Dabei konnte er einen Typ II-Stamm (TN) und einen Typ I-Stamm (SM) isolieren, die im Verlaufe der Passagen von Maus zu Maus ihre menschenpathogene Wirkung eingebüßt hatten.

Auf einem eleganteren Wege kam SABIN zu apathogenen Poliomyelitisvirus-Varianten. Er untersuchte die Unterschiede der Virulenz der immunogenen Eigenschaften, das Wachstum auf Gewebekulturen und die Wirtsbeziehungen der von ihm selektierten Poliomyelitis-Stämme. Solche Varianten ließen sich durch ihn erstmalig gewinnen, wenn er in Gewebekulturen große Virusmengen inokulierte und dann Schnellpassagen vornahm. Nach einigen solcher Schnellpassagen fand SABIN bereits verschiedene Viruspopulationen, die aber noch aus einer Mischung von Originalvirus und Varianten bestanden. Um diese Varianten in „reinen Klonen“ weiterzüchten zu können, gewann SABIN aus Grenzverdünnungen eben noch auswachsende Viruspopulationen, die nur noch von einzelnen Virusteilchen abstammten (O. VIVELL).

Die einzelnen Varianten unterscheiden sich teilweise erheblich in der genetischen Stabilität, der antigenen Wirksamkeit sowie im Grade ihrer Abschwächung. Das Maß für die Abschwächung eines Stammes läßt sich durch den Nachweis der Neurotropie bei intrazerebraler Prüfung am geeigneten Versuchstier erbringen, jedoch auch unabhängig davon mit Hilfe anderer Merkmale, sogen. „Marker“, im Laboratoriumsversuch feststellen. So ist das abgeschwächte Virus im Gegensatz zum virulenten Erreger gekennzeichnet

- 1) durch ein „schlechtes Wachstum in Gewebekulturen, die durch reduzierten Bicarbonatgehalt sauer gehalten werden“, den sogen. d-Marker (delayed) nach DULBECCO und VOGT
- 2) durch „Beeinträchtigung des Wachstums bei höheren Temperaturen“, den sogen. r-c-t-Marker nach LWOFF
- 3) durch ein „schlechtes Wachstum in stabilen Subkulturen von Affennieren-Zellen im Gegensatz zu einem ausgezeichneten Wachstum in frischen Explantaten“, den sogen. MS-Marker nach KANDA.

Neben den genannten Markern gibt es noch andere spezifische Merkmale für ein attenuiertes Virus, auf die aber nicht näher eingegangen werden kann. Es sei nur noch erwähnt, daß die zur oralen Immunisierung benutzten Virusstämme in der Regel keine Virämie bewirken und im Affenversuch bei intrathalamischer Inokulation nur in ganz geringem Maße noch neurovirulent sein dürfen.

Hat ein attenuierter Poliomyelitis-Stamm in Form einer Schluckimpfung den menschlichen Darm erreicht, so vermehrt es sich in der Schleimhaut des Darmtraktes, ohne die natürlichen Schranken des Organismus in Richtung ZNS zu überwinden. Diese Vermehrung ist unerläßlich für das Zustandekommen einer Immunität (SABIN, STARKE u. a.). Soll die Immunisierung vollständig sein, müssen alle drei Typen verabreicht werden.

In diesem Zusammenhange scheint es wichtig zu sein, darauf hinzuweisen, daß das Poliomyelitis-Virus von verschiedenen Virusarten im Sinne einer Interferenz antagonistisch beeinflußt werden kann. Dieses Phänomen besteht darin, daß zwei in kurzen Intervallen aufeinanderfolgende Virus-Infektionen sich gegenseitig aufheben oder hemmen können, so daß sich weder die erste noch die zweite voll entfalten kann. In Betracht kommen u. a. die ECHO-Viren, die Coxsackie-Viren und schließlich die einzelnen Poliomyelitis-Virusstämme selbst. Wir wissen heute, daß bezüglich der Tenazität der Poliomyelitis-Viren Unterschiede bestehen derart, daß der eine Typ den anderen Typ verdrängen kann.

So wird auch verständlich, warum bei der Schluckimpfung zuerst der Poliomyelitis-Typ I monovalent, die Typen III und II entweder in dieser Reihenfolge oder bivalent verabreicht werden.

Bemerkenswert ist, daß auch Impfviren den menschlichen Darm verlassen können: die Geimpften werden über längere Zeit, oft über Monate zu Virus-Ausscheidern! In verstärktem Maße trifft das auch auf Personen zu, die vor der Schluckimpfung mit einem SALK-Impfstoff vorimmunisiert worden waren. Die Tatsache, daß diese ausgeschiedenen fluktuierenden Darmviren auf empfängliche Personen der Umgebung der Impflinge übergehen

können, führte zu Bedenken, die orale Impfung auf unkontrollierbare Lebensgemeinschaften solcher Gebiete auszudehnen, wo keinerlei Vorimmunisierungen stattgefunden hatten. Die Auswertung eines 1959/60 in der Estnischen und Lettischen SSR erstmalig an über 50% der Bevölkerung erprobten polyvalenten Schluckimpfstoffes nach SABIN und CHUMAKOW ergab einen hohen Schutz der Geimpften gegen das vorherrschende Virus. Gleichzeitig ließ sich erkennen, daß die nicht immunisierte Umgebung durch die Fluktuation der von den Impflingen ausgeschiedenen Darmviren mit durchimmunisiert wurde. Diese Feststellung war so überzeugend, daß mit ihr die anfänglichen Bedenken fielen und die Schluckimpfung in der UdSSR gesetzlich verankert wurde.

Die Zahl der Geimpften betrug in der Sowjetunion bereits 1962 annähernd 200 Millionen und ist in den letzten Jahren wesentlich gesteigert worden. Geimpft wurden in der SU die Altersgruppen vom 2. Monat bis zum 20. Lebensjahr, in einzelnen Sowjetrepubliken auch die Altersgruppen bis zum 35. bzw. 55. Lebensjahr. CHUMAKOW, SMORODINTSEW und ZHDANOW konnten in ihren Bereichen eine vollständige Unschädlichkeit sowie eine immunologische und epidemiologische Wirksamkeit der Schluckvakzine bestätigen.

Zum Gelingen eines vollen Impferfolges setzen sie eine möglichst totale Immunisierung der Bevölkerung unter staatlicher Kontrolle voraus. Es ist das bleibende Verdienst von CHUMAKOW und seinen Mitarbeitern, ein Verfahren zur Großproduktion einer einwandfreien attenuierten Lebendvakzine ausgearbeitet zu haben. Die inzwischen von amerikanischen Forschern erhobenen Forderungen für Herstellung und Kontrolle derartiger Impfstoffe schließen sich eng an die sowjetischen Vorschriften an (STARKE).

In der DDR fanden die ersten Schluckimpfungen im Jahre 1960 statt. Geimpft wurden zunächst die Altersklassen vom 3. Lebensmonat bis zum 20. Lebensjahr. 1961 schloß sich eine Revakzination mit einer weiteren Ausdehnung auf Personen bis zum 40. Lebensjahr an (STARKE). Insgesamt wurden in der DDR 1961 8,87

Mill., das sind 46,2 % der Bevölkerung, und der Altersgruppe von 0—40 Jahren über 80 % geimpft.

1962 traten 2 Poliomyelitis-Fälle bei nicht geimpften Personen auf. Seit dieser Zeit sind wir praktisch frei von Erkrankungen an spinaler Kinderlähmung.

Die Schutzimpfung gegen die Poliomyelitis ist in der Deutschen Demokratischen Republik gesetzlich verankert, wird aber jährlich neu angeordnet, wobei den jeweiligen epidemiologischen Gegebenheiten und dem Stand der Forschung Rechnung getragen wird.

Geimpft wird in der DDR im Abstand von 4 Wochen mit einer 50 % igen Fluid-Vakzine, die 100 000—200 000 Gewebeeinfektionseinheiten enthält. Die Verabreichung der Schluckvakzine ist denkbar einfach; sie kann entweder auf Zucker oder mit einem Teelöffel voll Flüssigkeit verabreicht werden. Beide Methoden haben dazu beigetragen, die Impffreudigkeit der Bevölkerung, vor allem unserer Kleinen, nicht absinken zu lassen.

Während der Poliomyelitis-Vakzination sistieren alle sonstigen Impfungen mit Ausnahme der „Dreifach-Schutzimpfung“ gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis, die mit 14 Tagen Abstand im Intervall zwischen der oralen Poliomyelitis-Immunsierung vorgenommen werden kann.

Trotzdem sich aus den Erfolgen ein hoher Impfschutz hat feststellen lassen, ist eine Suche nach weiteren, besseren, beständigeren Impfviren notwendig. Dies betrifft besonders den Typ III, da die z. Zt. verwendeten Impfstämme sich noch durch eine ungenügende Stabilität bzw. Neurovirulenz auszeichnen. Nach neuesten Mitteilungen ist es unseren Kollegen aus der CSSR gelungen, einen Typ III zu isolieren, der diesen Forderungen besser entspricht.

In neuester Zeit beschäftigt man sich sehr intensiv mit der Frage, wie hoch der Gefährdungsfaktor für die einzelnen Impftypen liegt. Nach den letzten Angaben des Internationalen Überwachungsausschusses wird der Gefährdungsfaktor bei den einzelnen Virus-Impftypen hinsichtlich von Impferkrankungen für

Typ III auf 1 : 2,5 Mill., für Typ I auf 1 : 6 Mill., für Typ II auf 1 : 50 Mill. eingeschätzt.

Obwohl auch die orale Schutzimpfung gegen die Poliomyelitis noch einige offene Fragen mit sich bringt, kann jetzt schon gesagt werden, daß uns der eingeschlagene Weg dem Ziel der endgültigen Ausrottung der spinalen Kinderlähmung als Zivilisationsseuche näherbringen wird.

Ich bin gern bereit, die orale Polio-Schutzimpfung als einen begeisternden Sieg der Medizin zu nennen, einen Sieg über Gefahren, die das Menschenglück bedrohen und — das ist nicht irgendeine gutgemeinte Heroisierung — über Gefahren, die eine der edelsten und höchsten Formen des Menschenglücks überschatteten, der Freude der Eltern an gesunden und lebensfrohen Kindern.

Die von gewissen Theoretikern ausgearbeitete pessimistische Analyse, daß unser Zeitalter gekennzeichnet sei als Epoche einer besonders offenkundigen menschlichen Ohnmacht, ein Zeitalter der gesteigerten Lebensangst, des Gleichgewichts der Schrecken und ähnliches mehr, ist ein weiteres Mal ad absurdum geführt worden. Die Wissenschaft im Dienste des Menschen befreit den Menschen von Angst und Ohnmacht, von Qualen und Leiden.

Möge auch unsere altherwürdige alma mater im Dienste einer so verstandenen Wissenschaft eine Stätte neuer Erfolge und Triumphe des schöpferischen menschlichen Genius sein.

Schrifttum

- Armstrong, C.; Bodian, D.; Brodie, M.; Dick, G. W.; zit. nach Vivell; — Enders, J. F.; Poliomyelitis, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956; — Flexner, S.; zit. nach Rohde; — Gärtner, H., Zbl. Bakt.-Abt. I Orig. **191**, 3 (1963); — Grunke, W., Klinik der einheimischen Infektionskrankheiten, Georg Thieme Verlag, Leipzig 1962; — Hübner, W.; Kessel, J. F.; Kolmer, I. A.; Kraus, R.; Morgan, I. M.; Pollard, M. u. Schwerdt, C. E.; zit. nach Vivell; — Koprowski, H.; Enders, J. F.; Li, L. P. u. Schacffer; zit. nach Rohde; — Landsteiner, K. u. Popper, E.; Wien. Kli. Wschr. **21**, 1830 (1908); — Römer, P. H. u. Joseph, K.; Münch. med. Wschr. **57**, 520 (1910); — Rohde, W.; Grundriß der Impfpraxis, Johann Ambrosius Barth-Verlag, Leipzig 1964; — Sartorius, F. u. Starke, G.; Proc. IIIrd Congr. of the Hung. Ass. of Microbiolog. Budapest 1961, p. 106; — Sabin, A. B.; Chumakow, M. P.; Smorodintsev, A.; Zhdanow, V. M.; zit. nach Rohde; — Salk, I.; — Polio Immunisation and the Herd Effect; Zbl. Bakt.-Abt. I Orig. **191**, 68 (1963); — Starke, G. u. Welke, G.; Z. ges. Hyg. Grenzgebiete **7**, 141 (1961); — Starke, G. u. Welke, G.; Dtsch. Gesundheitswes. **16**, 1165 (1961); — Tartler, G.; Arch. exp. Veterinärmed. **6**, 4 (1952) Beiheft; — Vivell, O.; Poliomyelitisschutzimpfung in: H. Spieß; Schutzimpfungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958; — Wecker, E.; Virus und Nucleinsäure; Ergebn. d. Mikrobiolog. Immunitätsforschung u. exper. Therapie Bd. 35 Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; — Wildführ, G.; Medizinische Mikrobiologie und Epidemiologie Teil II, Georg Thieme Verlag Leipzig 1961; — Wohlrab, R.; Zbl. Bakt.-Abt. I Orig. **191**, 59 (1963).