

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 11 (1955)

**Heft:** 3

**Artikel:** Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der paralytischen Poliomyelitis, insbesondere nach Tonsillektomie und intramuskulärer Injektion

**Autor:** Verlinde, J.D.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307214>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 01.05.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

**Wissenschaftliche Sitzung vom 19. Februar 1955 in Basel**

VORTRÄGE ÜBER POLIOMYELITIS

D. K. 616.832.21-002:616.322.089:615.417

Aus der Abteilung für Bakteriologie und experimentelle Pathologie des Niederländischen Institutes für Präventive Medizin in Leiden – Leitung: Prof. J. D. Verlinde

**Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der paralytischen Poliomyelitis, insbesondere nach Tonsillektomie und intramuskulärer Injektion<sup>1</sup>**

Von J. D. Verlinde

Bis vor wenigen Jahren war der Nachweis des Poliomyelitiserregers zwar eine unterhaltende, jedoch außerordentlich kostspielige experimentell-pathologische Arbeit. Mehrere Stämme dieses Virus sind auf Mäuse adaptiert worden, für den Nachweis des Erregers im menschlichen Material erwiesen sich aber nur Affen als geeignete Versuchstiere. Es läßt sich denn auch wohl verstehen, daß virologisch-diagnostische Untersuchungen auf dem Gebiet der Poliomyelitis nur in seltenen Fällen durchgeführt wurden. Besonders die Differenzierung der immunologischen Typen (Brunhilde oder Typ 1, Lansing oder Typ 2 und Leon oder Typ 3) mit Hilfe des gekreuzten Immunitäts- und Neutralisationsversuches bei Affen ist nur in wenigen Laboratorien und nur in beschränktem Maße zur Ausführung gelangt.

Eine tiefgreifende Wandlung der Verfahren zur Isolierung und Identifizierung des Poliomyelitiserregers brachte die Entdeckung der Nobelpreisträger *Enders*, *Weller* und *Robbins*, die nachweisen konnten, daß sich die drei Typen des Poliomyelitisvirus in Kulturen verschiedener extraneuraler Gewebe vermehren und in diesen Gewebekulturen einen cytopathogenen Effekt, eine Zelldegeneration verursachen. Es werden dazu gewöhnlich vom Affen oder vom Menschen stammendes Testikel-, Nieren-, Hautmuskel- oder Tonsillargewebe und neuerdings auch Epithelzellen des menschlichen Cervixkarzinoms verwendet.

<sup>1</sup> Die in diesem Vortrag referierten eigenen Arbeiten sind mit Unterstützung der Zentralstelle für angewandte naturwissenschaftliche Forschung für die Gesundheit, T.N.O., 'sGravenhage, durchgeführt worden.

Der cytopathogene Effekt in Gewebekulturen ist für das Poliomyelitisvirus nicht pathognomisch. Zur Bestimmung der gezüchteten Virusart und des zugehörigen immunologischen Typus sind daher Neutralisationsversuche notwendig, die mit Hilfe von spezifischen, bei Tieren hergestellten Immunsereen in der Gewebekultur durchgeführt werden. Das Immunsereum, das die Auslösung des cytopathogenen Effekts durch eine bestimmte Virusdosis verhindert, bestimmt die Virusart oder den Typ.

Es ist für eine eingehende Erforschung der Ausbreitung des Virus im Wirtsorganismus unbedingt notwendig, ein zuverlässiges und nicht zu kostspieliges Verfahren für den Virusnachweis zur Verfügung zu haben. Die Gewebekultur befriedigt dieses Bedürfnis.

Nach dem heutigen Stand des Wissens über die *Pathogenese der Poliomyelitis* handelt es sich bei der Kinderlähmung um eine akute Virusinfektion, die nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle klinisch als solche erkennbar ist. Aus virologischen, vorwiegend aber aus serologischen Untersuchungen geht hervor, daß die überwiegende Mehrzahl der Poliomyelitisinfektionen abortiv oder sogar inapparent verläuft.

Frühere tierexperimentelle Untersuchungen haben zur Theorie des exklusiven Neurotropismus und zur Annahme einer ausschließlich den Nerven entlang zum Zentralnervensystem ziehenden Ausbreitung des Poliomyelitisvirus geführt. Die experimentelle Infektion gelingt nach intracerebraler oder neuraler Infektion am sichersten. Andere Infektionswege führen nur in einem relativ kleinen Prozentsatz zur Paralyse. Das Ergebnis einer peripheren Infektion ist jedoch weitgehend vom verwendeten Stamm abhängig. Wenn es nach einer intramuskulären Injektion zu einer Paralyse kommt, kann das Virus in den motorischen Nerven zwischen der Injektionsstelle und dem Zentralnervensystem nachgewiesen werden. Fast allgemein wird angenommen, daß der Mensch auf natürlichem Weg oral infiziert wird und die Tonsillen bzw. die Darmwand die primäre Eintrittspforte darstellen. Ebenso ist die Ansicht vertreten worden, daß das Virus, auch nach natürlicher Infektion, auf neurogenem Weg in das Zentralnervensystem eindringe.

Seit wenigen Jahren ist jedoch aus den Untersuchungen von *Horstmann* (6), *Bodian* (1) und von uns selber (14) bekannt, daß es beim experimentell infizierten Affen bereits im Inkubationsstadium eine Virämie gibt. Auch beim Menschen haben *Horstmann* und *McCullum* (7), *Bodian* und *Paffenbarger* (2) und *Jungeblut* und *Huenekens* (8) eine frühzeitige Virämie feststellen können. Diese Entdeckungen haben die Aufmerksamkeit von der neurogenen auf die hämatogene Wanderung des Poliomyelitiserregers gelenkt. Die Frage, ob die Virämie in der Pathogenese der paralytischen Poliomyelitis eine primäre und wesentliche

Rolle spiele, ist jedoch noch nicht gelöst. *Faber* u. Mitarb. (4) haben das Virus, nach oraler Infektion von Affen, zuerst in den mit dem oberen Verdauungstrakt verbundenen peripheren Ganglien und später im Blut nachweisen können. Sie glauben, daß diese Ganglien die Stelle der initialen Infektion seien und daß die Virämie ein sekundärer Vorgang sei. Ihrer Ansicht nach gibt es also eine primäre neurale Infektion. Nach *Bodian* und *Paffenbarger* (2) soll die Virämie ein frequentes und wahrscheinlich regelmäßig vorkommendes Ereignis sein, welches auch der Infektion des Zentralnervensystems vorangeht.

Wir (13) waren der Ansicht, daß sich das Virus zuerst an der Eintrittspforte vermehre und dort, wie schon früher von *Gsell* (5) gezeigt werden konnte, die klinischen Zeichen der sogenannten Vorkrankheit auslöse. Meistens bleibt die Poliomyelitisinfektion auf dieses Stadium beschränkt. Es kann jedoch auch zu einer Virämie kommen, bei der das Virus durch den ganzen Körper verschleppt wird und eventuell zu einer meningitischen Form führt. Was eine eventuelle hämatogene Infektion des Zentralnervensystems anbelangt, so fragt man sich, ob die ungleichmäßige Verteilung der histologischen Veränderungen nicht eher gegen einen solchen Invasionsweg spreche.

Wir zeigten, daß die Stämme aller drei Typen beim Affen nach intramuskulärer Impfung eine lokale interstitielle Myositis auszulösen vermögen und daß das Virus sich dort zeitweilig erhalten, sogar vermehren kann (14). Dies war besonders bei Versuchen mit dem Leon-Stamm (Typ 3) der Fall. Das Virus kann von einer solchen Stelle aus nicht nur in das Blut, sondern auch in die peripheren Nerven übertreten. Diese Beobachtung führte uns zur Entwicklung der Theorie einer sekundär-neurogenen Infektion des Zentralnervensystems.

Eine für die Prophylaxe der Kinderlähmung wichtige Frage ist, warum sich bei den meisten von der Poliomyelitisinfektion befallenen Menschen nur eine abortive oder inapparente Form entwickle, und welche Verhältnisse für die relativ seltene Infektion des Zentralnervensystems verantwortlich seien.

Das Virus hat von der Eintrittspforte im Rachen und in anderen Abschnitten des Verdauungstrakts einen langen Weg zum Zentralnervensystem zurückzulegen. Auf diesem Wege können Transport und Aktivität des Virus offenbar an mehreren Stellen beeinträchtigt werden, und die Infektion kann in jedem Augenblick zum Stillstand gelangen. Man hat behauptet, daß bestimmte Umstände eine paralytische Poliomyelitis auslösen dürften, nämlich körperliche Überanstrengung, Tonsillektomie, Schwangerschaft und bestimmte intramuskuläre Immunisierungsverfahren, wie die Injektion von Diphtherie-Phosphat-Impfstoffen und

Keuchhustenvakzinen. Solche Umstände sollen, nach *Bodian* und *Paffenbarger* (2), eine Durchbrechung der Blut-Hirn-Schranke veranlassen und eine Infektion des Zentralnervensystems ermöglichen.

Der exakte *Mechanismus einer solchen Virusinvasion des Zentralnervensystems* ist jedoch unbekannt. Wir haben ihn an Hand von Untersuchungen an 33 experimentell auf oralem Weg infizierten *Cynomolgus*-Affen zu erklären versucht und die Vorgänge nicht nur unter normalen Bedingungen, sondern auch nach Tonsillektomie und nach intramuskulärer Injektion von Diphtherie-Phosphattoxoid studiert (16).

Seit aus den Forschungen von *Shwartzman* (12) bekannt geworden ist, daß eine Poliomyelitisinfektion beim Versuchstier nach Vorbehandlung mit Cortison leichter zur Entwicklung gelangt, haben wir den Affen während einer Woche eine tägliche Cortisoninjektion von 12,5 mg verabreicht. Unmittelbar nach der letzten Injektion wurden die Tiere entweder mit dem Mahoney-Stamm (Typ 1) oder mit dem Saukett-Stamm (Typ 3) des Poliomyelitisvirus per os infiziert. Der Mahoney-Stamm wurde als virulentes Affenrückenmark in einer Menge von 30 Millionen paralytischen Dosen (bestimmt im intracerebralen Affenversuch) und der Saukett-Stamm als Gewebekulturflüssigkeit in einer Menge von 200 Millionen cytopathogenen Dosen gegeben. Beide Stämme wurden nach 24 Stunden Fasten in Sahne verabreicht, die mit einer Spritze mit grober Kanüle in den Mund getropft wurde. Die Verfütterung wurde am nächsten Tage wiederholt.

Ein Teil der Affen ist zwischen beiden Fütterungen unter Evipannarkose tonsillektomiert worden und ein anderer Teil erhielt 1 cm<sup>3</sup> Diphtherie-Phosphattoxoid in den rechten Schenkel intramuskulär injiziert.

Vom 3. Tage nach der ersten Infektion an wurde jeden Tag eine Gruppe von drei Affen, die derselben Behandlung unterzogen worden waren, unter Narkose durch Verblutung getötet. 50 verschiedene Gewebesteile, einschließlich Blut, von jeder Gruppe von drei Affen sind mit dem Gewebekulturverfahren auf die Anwesenheit von Poliomyelitisviren untersucht worden. Der Stamm «HeLa» des menschlichen Cervixkarzinoms von *Scherer, Syverton* und *Gey* (11) wurde zu diesem Zweck unter Anwendung der von *Kret* (10) beschriebenen Technik benutzt. Tab. 1 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 1  
Virusbefund

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Tage nach der oralen Infektion
											Tonsillen
											Wand des Magendarmkanals, Stuhl
											Blut
											Leber, Milz, Knochenmark, Muskeln
											Lymphknoten
											Periphere Ganglien
											Zentrales Nervensystem
											N. glossopharyngeus (Tonsillektomie)
											N. ischiadicus (intramuskuläre Injektionen)

Bei allen nicht-tonsillektomierten Affen wurde das Virus vom 3.–11. Tag nach der Infektion in den Tonsillen nachgewiesen. Das Virus befand sich vom 5.–8. Tag in einer nachweisbaren Konzentration im Blut. Die Tiere zeigten während der virämischen Phase keine klinisch wahrnehmbaren Krankheitszeichen. Die ersten paretischen Erscheinungen wurden bei 2 von 3 noch überlebenden Affen am 10. Tag beobachtet.

Weiterhin wurde das Virus während der virämischen Phase in verschiedenen Teilen der Wand des Magendarmkanals und in manchen Organen, wie Herz- und Skelettmuskeln, Milz, Leber, Knochenmark und Schilddrüse, in cervicalen, mesenterialen und inguinalen Lymphknoten, in cervicalen Ganglien, im Plexus mesentericus und Plexus lumbosacralis und im Stuhl nachgewiesen. Obwohl man die Tiere so gut wie möglich verbluten ließ, dürfte das Vorhandensein des Virus in sämtlichen Organen die Folge seiner Anwesenheit im Blut der noch immer gefüllten Kapillaren sein. Eine Ausnahme muß jedoch für die Colonwand und den Stuhl gemacht werden, in welchen das Virus schon am 4. Tag, also kurz vor der Virämie, nachgewiesen wurde.

Erst am 11. Tag, also 3 Tage nach Ablauf der Virämie, wurde das Virus im Rückenmark einer Gruppe von 3 Affen, von denen 2 am 10. Tag nach der Infektion die ersten Zeichen einer Parese zeigten, nachgewiesen. Das Virus war selbstverständlich bei diesen 2 Affen schon am 10. Tag im Rückenmark anwesend. Mit Ausnahme der Tonsillen wurden in dieser Gruppe in keinem der anderen Organe Viren gefunden.

Nach den Befunden bei der «natürlichen» Infektion scheinen also beim *Cynomolgus*-Affen die Tonsillen die Stellen der primären Infektion, Vermehrung und Ausscheidung des Poliomyelitis-erregers zu sein. Die Infektion der Wand des Magendarmkanals wäre vom Rachen ausgehend entweder durch direkte Passage des Virus oder als Folge der Virämie zu erklären. Die intestinale Phase war vorübergehend. Wenn die Infektion des Rückenmarks lediglich durch hämatogene Ausbreitung des Virus zustande gekommen wäre, so hätte man die Ausbreitung des Virus in diesem Organ schon während der Virämie erwarten müssen, wie dies in den anderen Organen der Fall war. Das Virus wurde jedoch im Rückenmark erst am 10. und 11. Tag, also 2–3 Tage nach Ablauf der Virämie, nachgewiesen. Dieser Befund macht eine Infektion des Rückenmarkes auf hämatogenem Weg einigermaßen zweifelhaft. Nachdem wir das Virus in einigen peripheren Ganglien und Plexus, die hämatogen (oder lymphogen) infiziert worden sind, nachweisen konnten, dürfte die Möglichkeit einer sekundären neurogenen Infektion des Rückenmarkes in Betracht gezogen werden.

Wenn auch die *sekundär-neurogene Ausbreitung des Poliomyelitis-erre-*

gers in dieser Versuchsordnung nicht unanfechtbar bewiesen werden konnte, so wurde bei den *intramuskulär mit Diphtherie-Phosphattoxoid geimpften Affen* doch ein weiteres für diese Auffassung sprechendes Argument gefunden.

Auch in dieser Versuchreihe wurde vom 5.–8. Tag nach der Infektion eine Virämie festgestellt. Außerdem wurde das Virus am 7. und 10. Tag auf der Seite der intramuskulären Injektion des Diphtherie-Impfstoffes, im rechten N. ischiadicus nachgewiesen, also während und nach Ablauf der Virämie. Im linken N. ischiadicus sowie in den Nn. ischiadici der Affen, denen kein Diphtherie-Impfstoff, aber wohl Cortison injiziert worden war, wurde das Virus nicht gefunden.

Bei der histologischen Untersuchung der Stelle der intramuskulären Injektion des Diphtherie-Impfstoffes wurde nicht nur bei den Affen unserer Versuchreihe, sondern auch bei 3 normalen, mit demselben Impfstoff geimpften Kontrollaffen eine lokale Entzündungsreaktion gefunden. Es war eine akute Entzündungsreaktion, die durch eine leukocytaire und mononukleäre Infiltration und eine beschränkte Nekrose der Muskelfasern gekennzeichnet war. Das akute Bild änderte sich nach einer Woche, wie wir dies bei den Kontrollaffen verfolgen konnten: die Leukocyten verschwanden, es wurden Fibroblasten und die Entwicklung jungen Bindegewebes gefunden. Das Diphtherie-Phosphattoxoid, und vielleicht auch bestimmte andere Impfstoffe, wie Keuchhustenvakzine mit ihrer außerordentlich hohen Bakterienkonzentration, verursachen also eine lokale Schädigung des Muskelgewebes. Wenn das Poliomyelitisvirus, auf hämatogenem Weg, in derartiges, mit zahlreichen motorischen Nervenendigungen versehenes Muskelgewebe eintritt, ist ein Übergang aus den beschädigten Kapillaren in die beschädigten Nervenendigungen nicht schwer vorzustellen. Dieser Mechanismus erklärt die Anwesenheit des Virus im N. ischiadicus unserer Affen und ist eine wichtige Stütze für die Theorie der sekundär-neurogenen Invasion des Zentralnervensystems.

Wir können aus diesen Versuchen nicht den Schluß ziehen, daß auch die nach körperlicher Überanstrengung entstandene paralytische Poliomyelitis durch einen derartigen Mechanismus bedingt werde. Mit Rücksicht auf die Veränderungen des Stoffwechsels der Muskelfasern und der dabei vielleicht sogar entstehenden kleinen Muskelfaserverletzungen würde ein solcher Vorgang aber nicht verwundern. In dieser Beziehung könnte man sich fragen, ob der manchmal im Übermaß betriebene Sport und die zunehmende Neigung zur Verabreichung intramuskulärer Injektionen vielleicht eine Erklärung für die in manchen Ländern beobachtete Zunahme der Morbidität der Kinderlähmung gäbe.

Unsere dritte Versuchreihe befaßt sich mit dem *Einfluß der Tonsillek-*

*tomie*. Wie bekannt, gibt es heute wohlbegründete Argumente für die Annahme einer *Korrelation zwischen Tonsillektomie und bulbären Formen der Poliomyelitis*.

Bei den tonsillektomierten Affen wurde wie bei den Affen der ersten Versuchsreihen vom 5.–8. Tag eine Virämie festgestellt. Außerdem wurde der Poliomyelitiserreger im N. glossopharyngeus am 4. und 7. Tag, also schon vor der Entwicklung der Virämie nachgewiesen. Bei keinem der nicht-tonsillektomierten Affen konnte das Virus in diesem Nerv nachgewiesen werden. Dieser Befund ist eine wichtige Stütze für die Ansicht, daß bulbäre Formen durch eine direkte neurogene Ausbreitung des Virus von der Tonsillargegend, der Eintrittspforte und Stelle der primären Virusvermehrung, durch den N. glossopharyngeus, dessen tonsilläre Äste bei der Tonsillektomie beschädigt wurden, zur Medulla oblongata bedingt seien. Diese Versuchsreihe liefert den experimentellen Beweis, daß eine Tonsillektomie beim Träger des Poliomyelitisvirus die Entwicklung einer bulbären Form auslösen kann. In solchen Fällen, die allerdings auch von einer Virämie begleitet sein können, ist die Virämie nicht die notwendige Voraussetzung einer sekundär neurogenen Infektion des Zentralnervensystems, weil dieses Organ, insbesondere das verlängerte Mark, schon auf primär-neurogenem Weg von den beschädigten Tonsillen aus, infiziert werden kann.

Die Häufigkeit der bulbären Formen nach einer Tonsillektomie weist auch darauf hin, daß der Poliomyelitiserreger sich ohne eine solche Verletzung nicht primär-neurogen ausbreitet. Wäre dies der Fall, so würden bulbäre Formen ohne vorangehende Tonsillektomie viel häufiger vorkommen.

*Die Ergebnisse dieser experimentellen Forschung unterstützen unseres Erachtens die Theorie der primär-hämatogenen und sekundär-neurogenen Ausbreitung des Poliomyelitiserregers*. Es würde also bei der Poliomyelitisinfektion eine Reihe von Möglichkeiten geben:

1. die intestinale, abortiv oder inapparent verlaufende Infektion,
2. Ausbreitung des Erregers auf primär-hämatogenem Weg (Virämie) mit der Möglichkeit der Entwicklung einer meningitischen Form,
3. Infektion des Zentralnervensystems, wahrscheinlich auf sekundär-neurogenem Weg; die sekundär-neurogene Ausbreitung des Virus dürfte durch ein Trauma, besonders in primär-hämatogen infiziertem Muskelgewebe, ausgelöst werden,
4. Infektion des Zentralnervensystems auf primär-neurogenem Weg, insbesondere des verlängerten Markes nach Tonsillektomie beim Virus-träger.

Die mehrfach geratenen Maßnahmen zur Prophylaxe der paralytischen

Poliomyelitis: Vermeidung körperlicher Überanstrengung, Vermeidung intramuskulärer Injektionen von muskelschädigenden Impfstoffen und Tonsillektomie während einer Anhäufung von Poliomyelitisinfektionen finden in unseren Untersuchungen eine experimentelle Grundlage.

Man kann sich dem Eindruck, daß die individuelle Reaktionslage für die Entwicklung einer paralytischen Poliomyelitis äußerst wichtig ist,

Tabelle 2  
Typen des Poliomyelitisvirus

Jahr/Monat	Zahl der Stämme														
	Holland			Belgien			Deutschland			Italien			Österreich		
	T 1	T 2	T 3	T 1	T 2	T 3	T 1	T 2	T 3	T 1	T 2	T 3	T 1	T 2	T 3
1949															
September		1													
1950															
Juli		1													
1951															
Juli		1													
August	2														
Oktober	1														
November	2														
1952															
Januar	2														
April	1									1					
Mai	1														
Juni	1														
Juli	1				1		1								
August				2			2		1						
September				1											
Oktober				1											
November										1					
Dezember		1													
1953															
September	1		1												
Oktober		1	2	1		1				1					
November		1		2						1					
Dezember													1		
1954															
Februar		1													
März											1				
Mai			1												
Juni				4											
Juli			1							1					
August			1												
September			2					1							
Oktober			6												
November			2												
Dezember			3												

schwer entziehen. Trotzdem muß man sich die Frage vorlegen, ob nicht auch das Virus einen gewissen Einfluß ausüben könnte.

Seitdem das *Gewebekulturverfahren* die *Isolierung* und *Typendifferenzierung der Virusarten* der Poliomyelitisgruppe in großem Umfange ermöglicht hat, dürfen wir uns vielleicht einen vorläufigen Eindruck über den *Zusammenhang zwischen Anhäufungen von paralytischen Formen und Virustyp* bilden. In dieser Hinsicht hebe ich nur unsere eigene Erfahrung mit Stämmen hervor, die wir bei Kranken in Holland und (Tab. 2) in beschränktem Maße in anderen europäischen Ländern isoliert haben (15).

In den Jahren 1949 und 1950 wurden in Holland 160 bzw. 80 sporadische Fälle von Poliomyelitis angemeldet, auf eine Einwohnerzahl von mehr als 10 Millionen also eine sehr niedrige Morbidität. Weil wir damals das Virus noch durch Verimpfung auf Affen isolierten und seinen Typ am Affen-Neutralisationsversuch bestimmten, ist in beiden Jahren nur je ein Stamm isoliert und identifiziert worden. Diese beiden Stämme gehörten zum Typ 2.

In den Jahren 1951 und 1952 wurden 580 bzw. 1690 Fälle angemeldet. Es handelte sich in beiden Jahren um epidemische Anhäufungen. Wir fanden praktisch nicht nur in Holland, sondern auch in Belgien und Deutschland nur Stämme des Typus 1. Es wurden nur vereinzelte Stämme der Typen 2 und 3 isoliert.

Die Jahre 1953 und 1954 waren wieder durch eine niedrige Anzahl sporadischer Fälle gekennzeichnet: 170 bzw. 70. 1953 wurden Stämme von allen Typen isoliert: in Holland und Belgien zusammen während der Monate September, Oktober und November 4 Stämme des Typus 1, 2 Stämme des Typus 2 und 4 Stämme des Typus 3. Im Jahre 1954 gehörten fast alle isolierten Stämme zum Typ 3, mit Ausnahme von 4 während einer kleinen lokalen Epidemie in Belgien isolierten Stämmen des Typus 1.

Wenn man die Ergebnisse unserer *Antikörpertitrierungen* in großen *γ-Globulin-Ansammlungen* von etwa 1000 Blutspendern betrachtet, sieht man auch darin das Widerspiegeln der «Drei-Typen-Infektionen».

Tabelle 3  
Antikörpertitration in Gewebekultur bezüglich 100 TCD<sub>50</sub> der verschiedenen Typen des Poliomyelitisvirus

γ-Globulin	Titer		
	Typ 1	Typ 2	Typ 3
5-8-12-68-69. . . . .	1/128	1/512	1/128
9-17-20-21. . . . .	1/128	1/256	1/128
60-71-9-21. . . . .	1/512	1/1024	1/256

Im allgemeinen hat der Antikörpertiter von Typ 2 den höchsten Wert. Trotzdem findet man diesen Typ bei epidemischen Anhäufungen paralytischer Fälle am wenigsten. Nach unserer Erfahrung, die neuerdings auch von Klöne (9) bestätigt wurde, werden während solcher Anhäufungen vorwiegend Stämme des Typ 1 gefunden, wie dies bei den Epidemien von 1951 und 1952 und während der lokalen Epidemie von 1954 in Belgien der Fall war.

Die Typendifferenzierung für epidemiologische Zwecke ist erst seit wenigen Jahren gebräuchlich. Eine entscheidende Meinung bezüglich des Einflusses des Virustypus auf epidemische Anhäufungen paralytischer Fälle kann daher noch nicht ausgesprochen werden. Vorläufig würde man jedoch geneigt sein, dem Typ 1 den stärksten Neurotropismus zuzuschreiben und diesen Typ eher als Typ 2 für epidemische Anhäufungen paralytischer Fälle verantwortlich machen. Aus den Antikörpertitrierungen geht hervor, daß Typ 2 wohl allgemein verbreitet vorkommt, jedoch meistens abortive oder inapparente Infektionen zeitigt. Über Typ 3 haben wir uns in dieser Hinsicht noch keine Meinung bilden können, weil wir erst im Jahre 1954 eine größere Anzahl, und in den vorangehenden Jahren nur vereinzelte Stämme dieses Typs gefunden haben. In diesen Jahren haben wir jedoch keine bedeutende, durch Typ 3 bedingte epidemische Anhäufung paralytischer Fälle beobachtet.

### *Zusammenfassung*

Bei oral mit Poliomyelitisvirus infizierten Cynomolgus-Affen wurde vom 5.–8. Tag nach der Infektion regelmäßig eine Virämie beobachtet. Während der Virämie konnte das Virus in mehreren Organen, u. a. in peripheren Ganglien, die mit dem Verdauungstrakt in Verbindung stehen, nachgewiesen werden. Im Zentralnervensystem war der Erreger erst 3 Tage nach Ablauf der Virämie nachweisbar. Bei oral infizierten Affen, denen intramuskulär Diphtherie-Phosphattoxoid eingespritzt worden war, wurde das Virus während und nach Ablauf der Virämie im N. ischiadicus der geimpften Extremität nachgewiesen, und bei tonsillektomierten Affen schon vor der Virämie im N. glossopharyngeus. Diese Ergebnisse stützen die Theorie, daß paralytische Formen der Poliomyelitis durch eine sekundär-neurogene Infektion des Zentralnervensystems hervorgerufen werden, nachdem periphere Ganglien oder andere Organe auf primär-hämatogenem Weg infiziert worden sind. Besonders Muskelverletzungen infolge Impfung mit bestimmten Impfstoffen sollen einem Übertritt des Virus aus beschädigten Kapillaren in beschädigte motorische Nervenendigungen Vorschub leisten. Tonsillektomie ermöglicht die primär-neurogene Infektion des verlängerten Markes von der

Tonsillargend aus. Die Bedeutung des Virustypus für die Entstehung von epidemischen Anhäufungen paralytischer Fälle wird erörtert.

### *Résumé*

On a observé chez le singe *cynomolgus*, infecté par voie orale avec le virus de la poliomyélite, une virémie qui apparaît régulièrement du 5<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> jour après l'infection. Durant la virémie, on a pu déceler le virus dans plusieurs organes, par exemple, dans les ganglions périphériques en relation avec le tractus intestinal. Ce n'est que 3 jours après la disparition de la virémie que l'on a pu mettre en évidence le virus dans le système nerveux central. Chez les singes infectés par voie orale, mais auxquels on avait auparavant injecté par voie intramusculaire une toxoïde phosphatée diphthérique, on a pu déceler le virus, pendant et après la virémie, dans le nerf sciatique de la jambe vaccinée et chez les singes tonsillectomisés, on a pu retrouver le virus, déjà avant la virémie dans le nerf glosso-pharyngien. Ces résultats confirment la théorie que les formes paralytiques de la poliomyélite sont dépendantes d'une infection neurogène secondaire du système nerveux central, après que des ganglions périphériques ou d'autres organes aient été infectés par voie hémotogène primaire. Les lésions musculaires, lors de vaccinations par certains vaccins, semblent tout particulièrement favoriser le passage du virus de capillaires lésés dans des terminaisons de nerfs moteurs également lésés. Une tonsillectomie permet une infection primaire neurogène de la moelle épinière, à partir de la loge amygdalienne elle-même. L'auteur souligne enfin l'importance du type viral dans l'apparition d'épidémies de cas à prédominance paralytique.

### *Riassunto*

In scimmie cinomolgo infettate per via orale con virus poliomieltico si riscontrò regolarmente una viremia dal quinto all'ottavo giorno dopo l'infezione. Durante la viremia si trovò il virus in diversi organi, tra altro in ganglii periferici in relazione con il tubo digerente. Nel sistema nervoso centrale l'agente patogeno fu riscontrato soltanto 3 giorni dopo la cessazione della viremia. In scimmie infettate per via orale, alle quali era stata fatta una iniezione intramuscolare di tossoide difterico fosforato, si trovò il virus nel nervo sciatico dell'estremità che aveva subito l'iniezione, sia durante, sia dopo la viremia, mentre in scimmie, alle quali erano state asportate le tonsille, il virus era già presente nel nervo glosso-faringeo prima della viremia. Questi risultati confermano la teoria secondo la quale le forme paralitiche della poliomieltite sarebbero causate da una infezione neurogena secondaria del sistema nervoso centrale, dopo

che ganglii periferici o altri organi sarebbero stati infettati per via ematogena primaria. Soprattutto lesioni muscolari in seguito a vaccinazioni con determinati vaccini favorirebbero il passaggio del virus da capillari lesi in terminazioni nervose pure guaste. La tonsillectomia permette una infezione neurogena primaria del midollo allungato partendo dalla regione tonsillare. Si discute sull'importanza del tipo di virus per lo sviluppo di epidemie di forme paralitiche.

### Summary

In cynomolgus monkeys infected orally with poliomyelitis virus, viræmia occurred regularly from the 5th to the 8th day after infection. During viræmia, the virus could be shown in several organs, including peripheral ganglia in connection with the intestinal tract. In the central nervous system, virus was only demonstrable 3 days after the viræmia had finished. In orally infected monkeys in which diphtheria phosphate toxoid was injected intramuscularly, the virus was found during and after the viræmia in the sciatic nerve of the injected leg, while in tonsillectomised monkeys virus was found in the glossopharyngeal nerve before the viræmia. These facts support the theory that paralytic forms of poliomyelitis are brought on by a secondary neurogenic infection of the central nervous system, since peripheral ganglia or other organs are infected by the primary hæmatogenic path. Special muscle damage due to inoculation with certain inoculants seem to favour a passage of the virus from the damaged capillaries into the damaged motoric nerve endings. Tonsillectomy makes possible the primary neurogenic infection of the spinal cord from the tonsillar region. The significance of the type of virus for the occurrence of epidemic frequencies of paralytic cases is discussed.

1. Bodian, D.: Amer. Publ. Hlth 42, 1388 (1952). – 2. Bodian, D., et Paffenbarger, R. S.: Amer. J. Hyg. 60, 83 (1954). – 3. Enders, J. F., Weller, T. H., et Robbins, F. C.: Science 109, 85 (1949). – 4. Faber, H. K., Silverberg, R. J., et Dong, L.: J. exp. Med. 97, 69, 455 (1953). – 5. Gsell, O.: Schweiz. med. Wschr. 67, 509 (1937). – 6. Horstmann, D. M.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 79, 417 (1952). – 7. Horstmann, D. M., et McCollum, R. W.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 82, 434 (1953). – 8. Jungeblut, C. W., et Huenekens, E. J.: J. Pediat. 44, 20 (1954). – 9. Klöne, W.: Z. Hyg. 140, 405 (1954). – 10. Kret, A.: Arch. Virusforsch. VIII, 60 (1955). – 11. Scherer, W. F., Syverton, J. T., et Gey, G. O.: J. exp. Med. 97, 695 (1953). – 12. Shwartzman, G., et Fisher, A.: J. exp. Med. 95, 347 (1952). – 13. Verlinde, J. D.: Ned. T. Geneesk. 97, 929 (1953). – 14. Verlinde, J. D., et Beem, B.: Antonie van Leeuwenhoek 18, 251 (1952). – 15. Verlinde, J. D., Hofman, B., et Nihoul, E.: Bull. World Hlth Org. 9, 559 (1953). – 16. Verlinde, J. D., Kret, A., et Wyler, R.: Arch. Virusforsch. (in Druck) (1955).