Aus der Inneren Abteilung der Krankenanstalt Magdeburg-Sudenburg.
(Direktor: Dr. Schreiber.)

Praktische Erfahrungen mit dem Behringschen Schutzmittel gegen Diphtherie.

Von Sekundärarzt Dr. Benno Hahn und Abteilungsarzt Dr. Fritz Sommer.

Auf dem diesjährigen Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden berichtete der eine von uns über die Ergebnisse seiner Versuche mit dem neuen Behringschen Schutzmittel gegen Diphtherie. Es war ihm gelungen, durch zwei- oder mehrmalige subkutane oder intramuskuläre Injektionen des Impfstoffes nach ungefähr 20 Tagen eine Produktion von Diphtherieantikörpern zu erzielen.

Wir haben in den folgenden Monaten gemeinsam in weiteren Versuchen durch Aenderung der Technik und der Dosierung schon nach zehn Tagen eine genügende Antikörperbildung erreichen können (bis 15 A. E. in einem Kubikzentimeter Serum). Dann haben wir nach dem Vorgang von Kleinschmidt und Viereck uns auch mit der intrakutanen Applikation (itk.) beschäftigt und haben auch hier bei völliger Unschädlichkeit für den Organismus schon am zehnten Tage nach der Erstinjektion einen Antikörperzuwachs gefunden. Die ständige serologische Kontrolle bewies, daß wir bei einem sehr hohen Prozentsatz unserer Impfinge durch subkutane intramuskuläre oder intrakutane Injektion des Impfstoffes eine für die Praxis genügende serologische Immunität erzielen können.

Wir hielten uns deshalb für berechtigt, bei Epidemien das neue Verfahren auch ohne serologische Kontrolle anzuwenden. Die Berechtigung sahen wir in der völligen Unschädlichkeit des Verfahrens und der Sicherheit, mit der in dem größten Prozentsatz der Fälle ein Schutzkörpergehalt von mindestens $\frac{1}{10}$ fach normal ($\frac{1}{10}$ Antitoxineinheiten in 1 cem Serum) bei genügender Impfung zu erreichen war, der auch bei prophylaktischer passiver Immunisierung durch Heilserum als ausreichend erachtet wird.

Wir haben deshalb bei einigen in unserem Regierungsbezirk herrschenden, leichteren und schwereren Epidemien das neue Verfahren praktisch verwertet. Dabei haben wir auch eine Reihe theoretischer und praktischer Fragen studieren können, für deren Erledigung uns das Krankenhaus nicht geeignet erschien.

Zuerst bot sich uns dazu Gelegenheit bei der Aufforderung des Herrn Direktor Alt in Uchtsprunge, in einem geschlossenen Haus der Heilanstalt, in dem am 4. und 7. Sep-

tember zwei Fälle von Diphtherie vorgekommen waren, die Schutzimpfung anzuwenden. Es wurden in dem geschlossenen Frauenpavillon 34 Patientinnen und 11 Pflegerinnen (im Alter von 15 bis 54 Jahren) an drei aufeinanderfolgenden Tagen vom 11. bis 13. September d. J. mit einer subkutanen und zwei intramuskulären Injektionen behandelt. Benutzt wurde das Gemisch M. I., über dessen Anwendung und Erfolge Hahn in Wiesbaden berichtet hatte. Das Gemisch besitzt im Gegensatz zu den späteren von uns und anderen Autoren benutzten Impfstoffen einen relativ großen Toxinüberschuß, infolge dessen bei höherer Dosierung wegen der Reaktionserscheinungen nach subkutaner Anwendung zur intramuskulären Applikation übergegangen werden muß.

Es wurde absichtlich für alle Impfinge die gleiche Dosis gewählt (Erstinjektion $\frac{1}{200}$ ml M. I. subkutan, zweite Injektion $\frac{1}{20}$ ml intramuskulär, dritte Injektion $\frac{1}{10}$ ml intramuskulär in je 1 cem Flüssigkeit). Zur subkutanen Injektion wurde die Radialseite des Unterarmes, zur intramuskulären die Glutäen oder die Interskapulärmuskulatur gewählt. Die Reaktion auf die Erstinjektion bestand in der Mehrzahl der Fälle in einer größeren oder kleineren Rötung und Infiltration der Impfstelle. Nur in wenigen Fällen war keine Reaktion zu erzielen. Als Reaktionserscheinungen auf die zweite und dritte Injektion beobachteten wir Schmerzen an der Injektionsstelle, in vier Fällen eine geringe Temperatursteigerung bis $38,4^{\circ}$ am nächsten Tage. Sonstige Nebenerscheinungen wurden nicht festgestellt.

Wenn auch kein weiterer Fall von Diphtherie vorgekommen ist, so möchten wir dieser Tatsache keine Beweiskraft zumessen, da zugleich die beiden Diphtheriefälle isoliert wurden. Der Beweis für den Erfolg der Schutzimpfung ist schwerlich in einer Krankenanstalt zu erbringen, da eine sofortige Isolierung der Erkrankten und Desinfektion der Umgebung allein schon der Weiterübertragung der Löfflerbazillen ein Ziel setzen kann: Er ist unseres Erachtens nur durch Impfungen zu Epidemiezeiten in der Praxis zu führen, wenn in der übrigen Bevölkerung die Epidemie weiterhin ihre Opfer fordert, während vom zehnten Tage nach dem Impftermin an bei genügend oft Geimpften keine weiteren Erkrankungen oder höchstens leichte abortive Fälle vorkommen, wie wir dies auch bei der Pockenimpfung sehen, die auch sonst viele Analogien mit der Behringschen Schutzimpfung aufweist. Die Immunisierungen in Uchtsprunge waren uns aber aus anderen Gründen sehr wertvoll: Wir hatten in elf Fällen Gelegenheit, das Blut vorher und nach zehn Tagen auf ihren Gehalt an Antitoxinen zu prüfen. Während das hochwertigste Serum vor der Impfung $\frac{1}{8}$ fach normal war, besaßen nach zehn Tagen 7 Fälle (63 %) einen einfach bis zehnfach normalen Schutzkörpergehalt. Ein Serum war nur $\frac{1}{28}$ fach (vorher 0), drei Patienten hatten überhaupt keine Antitoxine gebildet. Dabei ließen sich jedoch Beziehungen zwischen Schutzkörpergehalt und Lokal- (Hautrötung und Infiltration) und Allgemeinreaktion (Fieber, Kopfschmerzen, Mattigkeit) nicht feststellen, wie dies auch schon aus den in Wiesbaden von Hahn demonstrierten Tabellen hervorgeht. Den Grund für einen der Antikörperproduktion so wenig entsprechenden Ausfall der lokalen Reaktion glauben wir vor allem in individuellen Verschiedenheiten der Haut und der Dicke und Beschaffenheit des Unterhautfettgewebes suchen zu müssen.

Wir können also bei der intramuskulären resp. subkutanen Injektionsmethode weder durch eine bestimmte schematische Dosierung auf eine regelmäßig eintretende Antikörperbildung rechnen, noch auf Grund der Allgemein- und Lokalreaktion die für normale Fälle ausreichende Dosis erhöhen oder verringern.

Wir mußten also vorläufig die Brauchbarkeit einer solchen Methode für die Praxis bezweifeln und haben uns deshalb der Ausbildung der intrakutanen Methodik zugewandt. Ueber unsere klinischen Erfahrungen mit ihr werden wir an anderer Stelle ausführlicher berichten. Sie ist jedenfalls vorläufig die einzige Methode für die Praxis und wurde daher von uns bei den weiteren Epidemien ausschließlich verwendet.

Bei solchen Massenimpfungen in der Praxis konnte natürlich von Temperaturmessungen und serologischen Blutprüfungen

aus naheliegenden Gründen keine Rede sein. Wir hielten uns hier in erster Linie an die lokale Reaktion, die bei der intrakutanen Methodik nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ein Indikator für eine zu erwartende oder ausbleibende Antitoxinproduktion zu sein scheint. Vorbedingung ist hierbei allerdings eine vollkommen gleichmäßige Technik, da natürlich bei einmal tieferer, einmal oberflächlicherer Injektion dieselben Fehlerquellen wie bei der Subkutanmethode zutage treten.

Wir konnten bisher in jedem Falle von genügend starker Lokalreaktion nach Itk.-Impfung eine ausreichende Schutzkörperproduktion nachweisen.

Daß trotz fehlender lokaler oder allgemeiner Reaktion in einzelnen Fällen bei genügender Zufuhr von Impfstoff doch eine Schutzkörperbildung stattfindet, möchten wir glauben, wenn uns auch vorläufig eine Erklärung dafür fehlt. Diese Tatsache wird aber keinesfalls den Wert der Schutzimpfung verringern.

Reaktionen haben wir in jeder Stärke beobachtet, aus rein praktischen Gründen behielten wir jedoch die von Kleinschmidt und Viereck angegebenen Reaktionstypen nicht bei.

Als Reaktionsgrad 0 bezeichnen wir auch die kleinsten Rötungen und Infiltrationen bis zum Durchmesser von 0,5 cm (die zweifellos hier und da durch kleine Sekundärinfektionen verursacht sein können),

als Reaktionsgrad I Rötung und Infiltration von 0,5 bis 1,5 cm Durchmesser (klein R., klein J.),

als Reaktionsgrad II (mittel R., mittel J.) von 1,5 bis 2,5 cm Durchmesser.

Jenseits dieser Grenze notieren wir alle rein lokalen Reaktionen mit groß R., groß I. (Reaktionsform III), wenn möglich mit Angabe des Durchmessers. In nicht seltenen Fällen fanden wir bei starken Lokalreaktionen einen zart rosa Hof angedeutet, der sich sowohl gegen die starke Innenrötung, wie gegen das Normale scharf absetzte.

Schwellungen der Nackendrüsen haben wir nur selten konstatiert, haben indessen auch nicht in jedem Fall darauf geachtet. Eine stärkere Beteiligung des Lymphapparates sahen wir nie.

Ueber eventuelle Temperatursteigerungen können wir nicht berichten, weil sich Messungen leider nicht durchführen ließen, immerhin waren uns für das Auftreten einer Allgemeinreaktion die subjektiven Angaben der Kinder oder auch die der Eltern von Wert. Während die Kinder spontan oft über Mattigkeit und Kopfschmerzen klagten, wurden wir von Müttern öfters darauf aufmerksam gemacht, daß ihre Kinder am Tage nach der Injektion mürrisch, verdrießlich und matt gewesen seien und schlecht gegessen hätten. Wir möchten das ganze Bild am ehesten mit einer leichten Tuberkulinreaktion vergleichen, die trotz fehlender Temperaturerhöhung dieselben Erscheinungen darbieten kann.

Als für die Praxis geeignetste Injektionsstelle wählten wir die Rückenhaut zwischen den Schulterblättern, weil wir bei der Vorliebe der Kinder, sich an den Impfstellen zu kratzen, eine artifizielle Beeinflussung der Impfstelle bzw. Kratzinfektionen befürchteten. Wir machten dabei die Beobachtung, daß eine zu tiefe Injektionsstelle leichter zu Schmerzen in der Schultermuskulatur führte, eine zu hohe leicht durch den Druck der Kleidung ungünstig beeinflusst wurde, und raten, eine Hautstelle in Höhe der Spina scapulae zur Impfung zu wählen. Die Stelle der Wahl wurde durch einen im Äther-Alkohol getränkten Tupfer gereinigt. Als Injektionsspritzen benutzten wir eine 1 ccm Rekordspritze mit 20. Einteilung mit stumpf angeschliffenen Platin-Iridiumkanülen (Stärke 12–15), die jedesmal durch Ausglühen sterilisiert wurden. Wir haben, um keine toxischen Eiweiß-Abbauprodukte mit einzuspritzen, nach dem Erkalten das noch in der Nadel befindliche Gemisch jedesmal herausgespritzt. In der Technik richteten wir uns ganz nach den von Römer für das Meerschweinchen angegebenen Vorschriften.

Wir haben in jedem Falle darauf gesehen, eine einwandfreie Quaddel bei der Injektion zu erhalten, die ungefähr zwei Minuten stehen blieb. Nur in vereinzelt Fällen, wo wir mehr

als 0,2 ccm Flüssigkeit injizieren mußten, haben wir die Nadel, nachdem wir 0,2 ccm injiziert hatten, während des Spritzens tiefer geschoben wie bei der Infiltrationsanästhesie nach Schleich. Bei Säuglingen war eine gute Quaddelbildung kaum zu erreichen; trotz einwandfreier Methodik war die Quaddel fast sofort verschwunden und die Flüssigkeit von dem umgebenden Gewebe aufgesogen.

Von der anfangs vorgeschlagenen Injektion in zehntägigen Zwischenräumen sind wir schon bei den ersten Versuchen abgewichen: Uns leitete dabei vor allem der Beweggrund, eine Immunität in möglichst kurzer Zeit zu schaffen, und das erreichen wir zweifellos am besten durch Einverleibung einer möglichst großen Menge des Gemisches innerhalb kurzer Zeit. Da außerdem eine Nachschau der Impfstellen am zweiten Tage nach der jeweiligen Injektion stattfinden mußte, da an diesem Tage die Lokalreaktion im allgemeinen am ausgesprochensten ist, so haben wir an die Nachschau gleich die nächste Impfung angeschlossen und so am ersten, dritten und fünften Tage die Injektionen vorgenommen. Nachteile durch diese Schnellimmunisierungen infolge von Kumulation haben wir in keinem Falle gesehen.

Als Impfgemisch wurden von uns in der ersten Ortschaft (Niegrupp) zwei Präparate benutzt: M. M. I. und M. III. In allen übrigen Dörfern haben wir mit dem Impfstoff M. M. II. geimpft. Alle drei Gemische besitzen einen ganz geringen Ueberschuß an Toxin, unterscheiden sich aber im übrigen wesentlich durch ihre Giftigkeit.

Wie schon unsere klinischen Erfahrungen uns gelehrt hatten, bestehen ganz enorme individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit gegen das Toxin-Antitoxingemisch. Wenn wir vom Säugling absehen, der eine abnorme Toleranz gegen den Impfstoff besitzt und das 50fache der Dosis reaktionslos verträgt, die beim Kind und Erwachsenen zu einer recht erheblichen lokalen und Allgemeinreaktion führen kann, so finden wir doch schon vom 2. bis zu dem 30. Lebensjahre auf gleiche Dosen Verschiedenheiten der Reaktion, die sich vorläufig weder durch Alter und Geschlecht, noch durch überstandene Diphtherien erklären lassen. Nur eine gewisse familiäre Disposition konnten wir feststellen. Während das eine Kind schon auf die Erstimpfung mit stärkster Lokal- und leichter Allgemeinreaktion antwortet, reagiert ein anderes, gleichaltriges auf die 50fache Dosis nur mit einer kleinen Rötung und Infiltration.

Wir wählten deshalb eine Dosis bei der Erstinjektion, die nur beim allerempfindlichsten Impfling noch gerade eine starke Reaktion (groß R., groß I. mit leichten Allgemeinerscheinungen) auslösen konnte. Je nach der Reaktion injizierten wir am dritten Tage dann das Doppelte bis Zehnfache der ersten Dosis. War auch hierauf noch keine Reaktion zu verzeichnen, so wurde am fünften Tage das Fünffache der Zweitdosis, also das 50fache der Erstdosis verabfolgt. Hierbei erzielten wir außer bei den Säuglingen, in jedem Falle eine genügende Reaktion, die nach unseren und anderer Autoren Erfahrungen zur genügenden Antikörperproduktion führt.

Es sei die genaue Dosierung an ein paar Beispielen erörtert:

Vom Gemisch M. M. II. wurde bei der Erstimpfung jedem Kinde $\frac{0,1}{10}$ linksseitig injiziert. Trat eine enorm große Infiltration und Rötung ein, vielleicht sogar mit Hofbildung, Lymphdrüsenanschwellung und Allgemeinerscheinungen, so wurde von einer Zweitimpfung abgesehen. In diesem Falle wurde auf Grund unserer serologischen Erfahrungen die probatorische Erstimpfung als genügend immunisatorisch wirksam angesehen; war nur eine große Rötung und Infiltration (groß R., groß I., mindestens 3 ccm) vorhanden, so wurde als nächste Dosis $\frac{0,1}{5}$ gewählt; die hiernach auftretende starke Reaktion wurde dann als genügend angesehen. Auf die Reaktion II. (mittel R., mittel I.) hin wurde $\frac{0,1}{2}$ injiziert, also die fünffache Dosis; auch hiernach erfolgte dann meist eine genügende Reaktion, sodaß von einer Drittimpfung abgesehen wurde. War die Reaktion 0 bis klein R. klein I., so wurde als nächste Dosis 0,1 des konzentrierten Gemisches gewählt und eine mittlere Rötung und Infiltration als genügende Reaktion

aufgefaßt. Im negativen Fall wurden je nach der Reaktion 0,3—0,5 des konzentrierten Impfstoffes injiziert, und zwar in der oben angegebenen Weise, halb intrakutan, halb subkutan. Hier durfte natürlich weniger die Rötung als die Infiltration für den Effekt maßgebend sein, und es wurde eine kleine Rötung und mittlere Infiltration als positiver Impfeffekt verzeichnet.

Wie es bei einer freiwilligen und so neuartigen Impfung nicht anders zu erwarten war, hatten wir natürlich gegen einen gewissen Widerstand, gegen Mißtrauen und Gleichgültigkeit der Bevölkerung zu kämpfen. Es sind schon zur ersten Nachschau eine Anzahl Kinder nicht wieder erschienen, ebenso haben nach der Zweitimpfung eine große Anzahl Impflinge sich nicht zur Nachschau gestellt. Während wir jene als absolut „ungenügend immunisiert“ ansehen müssen, können wir für die Impfinge, die wohl auf die Erstimpfung mäßig reagiert, zur Nachschau auf die Zweitimpfung nicht wieder erschienen sind, nicht garantieren, da uns jede Kontrolle darüber fehlt. Wenn auch zweifellos eine ganze Anzahl dieser Kategorie auf die Zweitinjektion mit einer vollkommen genügenden Reaktion geantwortet haben wird, so sind uns doch nicht wenige Fälle bekannt, wo trotz leichter Erstreaktion die Zweitimpfung vollkommen versagte; wir müssen deshalb diese Kinder als „zweifelhaft immunisiert“ bezeichnen.

Es ist deshalb von uns eine Sonderung der Impflinge nach diesen Gesichtspunkten in die drei Kategorien der

1. vollkommen Immunisierten,
2. zweifelhaft Immunisierten,
3. ungenügend Immunisierten

vorgenommen wurden.

Bevor wir nun kurz auf die einzelnen Epidemien eingehen, sei noch vorausgeschickt, daß es natürlich ohne Fehler, die bei späteren Epidemien ohne weiteres vermieden werden können und von uns in der Folge auch vermieden wurden, nicht abgegangen ist. Es lag dies einerseits in der ungenügenden Dosierung des Impfstoffes, andererseits in der anfangs fehlerhaften Organisation bei den Impfterminen.

1. Dorf Niegrüpp.

Etwa 1100 Einwohner.

Erkrankungen vom 1. Juli bis 1. Oktober ..	21 Fälle	} 7 % Todesfälle.
Erster Impftermin am 1. Oktober		
Erkrankungen vom 1. Oktober bis 13. Dezember	9 Fälle	

Zahl der	davon erkrankten nach dem 1. Oktober
Nicht geimpften Kinder	4
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Impflinge	3
Ungenügend Immunisierten	44
Zweifelhaft Immunisierten	29
Voll Immunisierten	40

In dem einen Fall von klinischer Diphtherie bei dem ungenügend immunisierten Kinde konnten allerdings bakteriologisch weder im Ausstrich noch im Kulturverfahren Löfflerbazillen nachgewiesen werden. Das zweifelhaft immunisierte, erkrankte Kind wies bei positivem bakteriologischen Befunde eine klinisch sichere Diphtherie auf.

Bei einem der Kinder, das am siebenten Tage nach der Impfung Diphtherie akquirierte, verlief die Erkrankung abortiv ohne Fieber und mit kaum sichtbarem Belag; wir entschlossen uns nur deshalb zur Heilseruminjektion, weil eine Kontrolle in den nächsten Tagen aus äußeren Gründen unmöglich war. Bei einem anderen, am ersten Tage nach der Impfung erkrankten Kinde verlief die Diphtherie mittelschwer. Ueber den dritten Fall liegen uns keine Notizen vor.

Die auffallend geringe Zahl der voll Immunisierten im Verhältnis zu den zur Erstimpfung überhaupt erschienenen Kindern lag zum Teil in unserer damals noch nicht ganz ausgebildeten Organisation. Bei allen späteren Impfungen stellte sich die Prozentzahl der Vollimmunisierten bedeutend günstiger. Andererseits wurde die zweite Impfung vorgenommen mit einem Gemisch (M. III.), das sich wider Erwarten innerhalb kurzer Zeit ganz bedeutend abgeschwächt hatte. Wir haben infolgedessen in vielen Fällen überhaupt keine genügende Reaktion erhalten. Zu nochmaligen Impfungen glaubten wir die Impflinge nicht veranlassen zu sollen. Diese Fehlerquelle hat sich schon bei den nächsten Impfterminen mit Sicherheit vollkommen vermeiden lassen. Wohl scheint vorläufig bei jedem Gemisch die Möglichkeit einer Abschwächung vor-

handen zu sein. Doch läßt sich im Tierversuch jede Abschwächung, sowie deren Grad mit Sicherheit nachweisen. Deshalb kann eine sich infolgedessen als notwendig erweisende Erhöhung der Dosis rechtzeitig bekannt gegeben oder der Impfstoff, ähnlich wie auch das Heilserum, eingezogen werden. Die Erkrankungszahlen zeigen, daß vom Augenblick der Impfung an die Epidemie nicht zufällig spontan erloschen war.

2. Stadt Bismarck.

Etwa 3000 Einwohner.

Erkrankungen vom 7. September bis 25. Oktober	23 Fälle	} 6 % Todesfälle.
Erster Impftermin am 25. Oktober		
Erkrankungen vom 25. Oktober bis 13. Dezember	10 Fälle	

Zahl der	davon erkrankten nach dem 25. Oktober
Nicht geimpften Kinder	10
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Impflinge	0
Ungenügend Immunisierten	33
Zweifelhaft Immunisierten	54
Voll Immunisierten	89

Auch hier zeigen die nach der Schutzimpfung aufgetretenen Erkrankungen in der Bevölkerung, daß ein Abklingen oder Erlöschen der Epidemie nicht durch Zufall mit dem Impftermin zusammenfiel.

3. Stadt Egel.

Etwa 5300 Einwohner.

Erkrankungen vom 12. Januar bis 11. November	72 Fälle	} 7,5 % Todesfälle
Erster Impftermin am 11. November 1913		
Erkrankungen vom 11. November bis 18. Dezember	27 Fälle	

Zahl der	davon erkrankten nach dem 11. November
Nicht geimpften Kinder	1089
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Impflinge	21
Ungenügend Immunisierten	89
Zweifelhaft Immunisierten	130
Voll Immunisierten	304

Bei den innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Kindern verlief in einem Falle die Infektion sehr leicht, so daß von einer Heilserumbehandlung abgesehen wurde. Ueber den Charakter der anderen drei Erkrankungen liegen uns keine Notizen vor.

Ein vollimmunisiertes Kind erkrankte am 12. Dezember an einem fraglichen Halsbelag. Vom behandelnden Arzte wurde vorsichtshalber Heilserum injiziert. Im Ausstrich und Kulturverfahren wurden jedoch keine Diphtheriebazillen gefunden.

Am 16. Dezember erkrankte schließlich ein vollimmunisiertes Kind an einer Halsentzündung, die klinisch als Diphtherie angesehen werden mußte. Nähere Angaben über den Charakter der Erkrankung liegen uns noch nicht vor, doch konnten auch hier bakteriologisch keine Löfflerbazillen nachgewiesen werden.

Das zweifelhaft immunisierte und erkrankte Kind hatte auf die Erstimpfung kaum reagiert und war zur Nachschau nach der Zweitimpfung nicht wieder erschienen; diese Erkrankung war schwer, geht aber in Heilung aus.

Wir haben hier leider trotz vorzüglicher Organisation nur ungefähr 20 % aller Kinder der Stadt voll immunisieren können. Auffallend war hier die durchschnittlich geringe Empfindlichkeit der Kinder gegen das Gemisch im Vergleich mit anderen Ortschaften, besonders mit Bismarck. Wir hatten den Eindruck, als ob die Reaktionsfähigkeit bei bezüglich Lebensalter und Kräftezustand gleichartigem Kindermaterial in den Ortschaften wechsele und ein gewisser „genius loci“ nicht zu verkennen sei.

4. Dorf Niederndodeleben.

Etwa 2200 Einwohner.

Erkrankungen vom 5. Januar bis 12. November	33 Fälle	} 7,5 % Todesfälle
Erster Impftermin am 12. November		
Erkrankungen vom 12. November bis 13. Dezember	9 Fälle	

Zahl der	davon erkrankten nach dem 12. November
Nicht geimpften Kinder	6
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten	
Impflinge	2
Ungenügend Immunisierten	11
Zweifelhaft Immunisierten	8
Voll Immunisierten	57

Die beiden innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten Kinder akquirierten eine außerordentlich leichte Diphtherie, sodaß von dem behandelten Arzt in dem ersten Fall von der Heilseruminjektion ganz abgesehen wurde, in dem zweiten Falle wurde eine sehr geringe Heilserumdosis injiziert. Die Erkrankung des voll immunisierten Kindes verlief so leicht und abortiv, daß von jeder Heilserumbehandlung abgesehen werden konnte. Die Beläge waren bereits am dritten Krankheitstage wieder verschwunden. Eine bakteriologische Sicherung der Diagnose wurde leider nicht vorgenommen.

Auch hier sind also in den der Schutzimpfung folgenden Wochen bei Nichtgeimpften weitere Erkrankungen vorgekommen.

5. Dorf Colbitz.

Etwa 2200 Einwohner.

Erkrankungen vom 1. Januar bis 26. November	118 Fälle	} 4,5 % Todesfälle
Erster Impftermin am 26. November		
Erkrankungen vom 26. November bis 13. Dezember	10 Fälle	

Zahl der	davon erkrankten nach dem 26. November
Nicht geimpften Kinder	9
Innerhalb der ersten zehn Tage erkrankten	
Impflinge	1
Ungenügend Immunisierten	23
Zweifelhaft Immunisierten	15
Voll Immunisierten	58

Auch hier fordert die Epidemie noch täglich weitere Opfer.

In Berkau schließlich, einem Dorf von etwa 700 Einwohnern, war im Jahre 1911 eine Epidemie von 40 Erkrankungen aufgetreten, die sich noch bis ins erste Quartal 1912 mit 10 Erkrankungen hineinzog. Seitdem sind dort immer noch vereinzelte Fälle aufgetreten, in diesem Jahr bisher 10, sodaß man wohl von endemischer Diphtherie zu sprechen berechtigt ist. Seit der am 10. November vorgenommenen Impfung ist nur eine Neuerkrankung bei einem Nichtgeimpften aufgetreten, man wird sich daher ein Urteil über den Wert der Schutzimpfung erst nach Jahr und Tag bilden können. Besonders günstig fällt dabei ins Gewicht, daß fast 12 % der Einwohnerschaft, darunter der größte Teil aller schulpflichtigen Kinder, voll immunisiert wurden. Wir können hier 85 Kinder den Vollimmunisierten, 19 den zweifelhaften und 9 den ungenügend Immunisierten zurechnen.

Wir haben also bei 5 Epidemien und 1 Endemie insgesamt 633 Kinder „voll immunisiert“, 255 Kinder, sind als „zweifelhaft immunisiert“, weitere 209 Kinder aus oben erwähnten Gründen als „ungenügend geimpft“ zu bezeichnen.

Von diesen 633 vollimmunisierten Kindern sind bisher 2 Impflinge, davon 1 Kind ganz abortiv, das andere mit negativem Bazillenbefund erkrankt, bei den zweifelhaft Immunisierten sind 2 und unter den ungenügend Immunisierten 1 diphtherische Erkrankung vorgekommen. Innerhalb der ersten zehn Tage, wo bekanntlich ein genügender Schutz noch nicht vorhanden ist, sind bei 10 Impflingen Diphtherieerkrankungen festgestellt worden, unter der übrigen Einwohnerschaft 51 vorgekommen. Ob die von uns wohl im allgemeinen erreichte und in der Praxis im allgemeinen als genügend angesehene Immunität von $\frac{1}{10}$ Einheiten im cem Serum ausreicht, oder ob eine Hochimmunisierung erforderlich ist — ich erinnere daran, daß der Begriff der Immunität bei der Diphtherie wie ja auch bei den Pocken nur ein relativer ist und Schutz gegen eine Masseninfektion nur eine besonders hohe serologische Immunität gewährleistet — das werden uns die Erfahrungen lehren, die wir in den nächsten Wochen und Monaten machen werden. Weder Tierexperiment noch klinischer Versuch, sondern nur die Praxis kann hierauf eine Antwort geben.

Ein Erlöschen der Epidemie konnte selbstverständlich bei dem Bruchteil, den die Vollgeimpften im Vergleich zur

Gesamtzahl der Kinder (in Egeln etwa 1 : 5) oder der Einwohnerzahl (in Egeln etwa 1 : 18) bildeten, nicht erwartet werden.

Einige Tatsachen und Erfahrungen, die wir im Verlauf dieser Impfperiode sammelten, mögen hier noch kurz besprochen werden.

Verschiedentlich wurde ärztlicherseits die Möglichkeit der Sensibilisierung durch das Gemisch und die Gefahr der Anaphylaxie bei einer später wiederholten Schutzimpfung oder Heilseruminjektion diskutiert. Wir möchten an dieser Stelle nochmals ausdrücklich betonen, daß bei der in einer Injektion enthaltenen verschwindend kleinen Menge Eiweiß eine Sensibilisierung vollkommen ausgeschlossen ist. Dasselbe haben unsere darauf gerichteten klinischen und experimentellen Versuche gezeigt. Auch die Frage der negativen Phase innerhalb der ersten zehn Tage konnte von uns an der Hand mehrerer Fälle eindeutig verneint werden. Bei zehn Impflingen war ja, wie wir oben gesehen haben, in dieser Zeit eine Diphtherie zum Ausbruch gekommen. Bei diesen Kindern verlief eine Erkrankung mittelschwer, die bei vier Kindern abortiv. Ueber die übrigen Fälle liegen uns Notizen nicht vor. Es liegt bei den drei abortiven Erkrankungen wohl zweifellos eine günstige Beeinflussung der Infektion durch die Schutzimpfung vor.

Die Frage, ob eine gleichzeitige oder kurz darauf folgende Heilseruminjektion den immunisatorischen Effekt der Schutzimpfung zusehends machen könnte, wurde von Hahn bereits auf dem Wiesbadener Kongreß erörtert. Damals konnte Matthes aus seiner Klinik berichten, daß trotz einer kurz nach dem Schutzmittel applizierten Heilseruminjektion der betreffende Patient nach 16 Tagen 175fach normales Serum gebildet hatte.

Es hat sich bei unseren Impfperioden, um eine möglichst große Anzahl Kinder zur freiwilligen Schutzimpfung zu veranlassen, ungefähr folgendes Verfahren am besten bewährt.

Es wurde zunächst wiederholt amtlich bekannt gemacht, daß zu bestimmter Stunde, meist im Schul- oder Rathaus, eine kostenlose Schutzimpfung stattfinden würde. Es wurde dabei darauf hingewiesen, daß der Schutz im allgemeinen erst nach zehn Tagen eintreten würde und nur durch eine zwei- oder dreimalige Impfung zu erreichen wäre. Die Impfung zielte keine nennenswerten Nebenerscheinungen, jedenfalls keine Gesundheitsschädigungen nach sich und sei am ehesten mit der Pockenschutzimpfung zu vergleichen. In demselben Sinne wurde von den Herren Kreisärzten, Schulärzten und den ortsansässigen praktizierenden Kollegen in der lebenswürdigsten Weise Belehrung erteilt. Auch die Herren Lehrer und Gemeindeschwestern haben in dankenswerter Weise ihren oft recht beträchtlichen Einfluß in unserem Sinne geltend gemacht.

Als schweren Nachteil haben wir bei allen diesen Impfungen empfunden, daß an den angesetzten Terminen die Impflinge, unter denen sich sicher nicht wenige Bazillenträger und schon diphtherisch Infizierte befanden, in dichten Gruppen auf der Straße oder in den Warteräumen sich zusammendrängten und so die Gefahr der Weiterverbreitung natürlich recht groß war. Wir schlugen vor, in ähnlichen Fällen die Schutzimpfung nach Möglichkeit gruppenweise vorzunehmen.

Wir glauben weiterhin, mit drei Gemischen bzw. Lösungen eines Impfstoffes auskommen zu können, von denen das Gemisch I in 0,1 cem Flüssigkeit die probatorische Dosis enthält. Das Gemisch II enthält die zehnfache, das Gemisch III die fünfzigfache Menge der probatorischen Dosis in 0,1 ml. Durch Verdoppelung (0,2) oder Halbierung der Dosen (0,05) ist eine genügende Variierung in der Dosierung möglich.

Schlußsätze. 1. Die subkutane und intramuskuläre Applikation des v. Behringschen Toxin-Antitoxingemisches führt zwar in der größten Zahl der Fälle zu einer genügenden Schutzkörperproduktion, ist jedoch vorläufig für die Praxis nicht brauchbar, da weder Lokal- noch Allgemeinreaktion einen Schluß auf die zu erwartende oder ausbleibende Antikörperproduktion zuläßt.

2. Dagegen geht bei intrakutaner Anwendung des Schutzmittels eine genügend starke Lokalreaktion (eventuell

begleitet von leichten Allgemeinerscheinungen) im allgemeinen mit einer entsprechenden Schutzkörpervermehrung einher.

3. Bei 5 Epidemien und 1 Endemie in der Praxis wurden im ganzen 633 Kinder auf diese Weise voll immunisiert. Erhebliche Nebenwirkungen wurden dabei nicht beobachtet.

4. Während die Epidemien bei der übrigen Bevölkerung andauerten, kamen bei den voll immunisierten Kindern bisher 2 Erkrankungen, davon 1 ganz abortive, 1 mit negativem Bazillenbefund vor.

5. Diphtherische Erkrankungen, die bei Impfungen während der ersten zehn Tage nach der Schutzimpfung zum Ausbruch kamen, während welcher Zeit bekanntlich serologisch eine Antikörpersteigerung noch nicht nachweisbar ist, verliefen in einigen Fällen abortiv. Die Erkrankungen wurden also schon während der ersten zehn Tage durch die Schutzimpfung günstig beeinflusst.

6. Eine negative Phase und die Gefahr der Anaphylaxie besteht nicht.

Literatur: 1. E. v. Behring, D. m. W. 1913, Nr. 19. — 2. Hahn, Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin, Wiesbaden 1913. — 3. Kleinschmidt und Viereck, D. m. W. 1913, Nr. 41. — 4. E. Schreiber, D. m. W. 1913, Nr. 20. — 5. Zangemeister und Viereck, D. m. W. 1913, Nr. 21.