LIII.

Aus dem Carolinen-Kinderspitale in Wien.

Subcutane Injectionen von Kuhpockenvaccine.

Von

Privatdocent Dr. **Wilhelm Knoepfelmacher**,
dirig. Primararzt des Spitals.

I.

Den Versuch, durch subcutane Injection von Vaccine Immunität zu erzeugen, hat zuerst Chauveau ausgeführt. An Pferden, am Rinde und in 6 Versuchen am Menschen hat Chauveau den Nachweis geführt, dass durch subcutane Injection von Vaccine Immunität gegen Hautimpfung erzielt werden kann. Bei allen Versuchen war die subcutane Injection concentrirter Glycerinlymphe nach Verlauf einiger Tage von einer Tumorbildung an der Injectionsstelle gefolgt, welche als specifisch anzusehen war. Beim Pferde hat Chauveau im Gefolge von subcutanen und intravenösen Injectionen manchmal ein Exanthem auftreten gesehen, welches er mit Rücksicht auf sein Aussehen und seine Localisation als vaccinales Allgemeinexanthem auffasste. Beim Rinde und beim Menschen waren die subcutanen Injectionen wohl auch von der localen Reaction, aber niemals von einem Allgemeinexanthem gefolgt.

Chauveau's Versuche am Menschen erstreckten sich auf 6 Kinder, welchen jedesmal 4—6 Centigramme unverdünnter Lymphe injicirt worden sind.

3 Kinder hatten keine locale Tumorbildung bekommen, und die Hautimpfung verlief bei ihnen mit positivem Resultate. 3 Kinder bekamen eine locale Reaction, 2 von ihnen wurden der Hautimpfung unterworfen, beide ohne Erfolg.

Im Jahre 1867 hat Fröhlich einer Kuh subcutan Vaccine injicirt und dabei volle Immunität gegen Nachimpfung erzielt. Senfft hat 1877 in 5 Versuchen durch Injection von Kuhpocken und von humanisirter Vaccine keine Immunität erzeugen können. Bei 2 weiteren Versuchen waren an den Injectionsstellen Impfpusteln entstanden. Am Kalbe hat Tedeschi 1901 durch subcutane Injection Immunität erzeugt; seine Versuche, mittelst Injection von Kuhpocken und von humanisirter Vaccine am Menschen Schutz gegen Hautimpfung zu erzielen, sind negativ verlaufen.

An Schweinen haben Beclère, Chambon und Ménard, an Kaninchen Calmette und Guérin, an Affen Kraus und Volk durch subcutane Injection von Vaccine Immunität erzeugt. Die positiven Versuche von Casagrandi, Immunität mittelst Injection von Vaccine, welche Chamberlandkerzen passirt hatte, zu erzeugen, sind in ihren Ergebnissen, wie ich glaube, dem Resultate bei Injection von verdünnter Vaccine gleichzusetzen. De Waele und Sugg haben mit Vaccine gefüllte Schilfsäckchen in Hauttaschen eingenäht und auf diese Weise Kälber immunisirt. Auch diese Versuche sind einer subcutanen Injection gleichzusetzen.

Während alle Untersucher bei der subcutanen Injection unverdünnte oder wenig verdünnte Lymphe angewendet hatten, haben Kraus und Volk den Nachweis geführt, dass am Affen (*Macacus*) Injectionen von stark verdünnter Vaccine (1:500 bis 1:1000 physiologischer Kochsalzlösung) Immunität zur Folge haben. Im Anschlusse an diese Versuche wurden von Nobl und zu gleicher Zeit von mir ähnliche Untersuchungen am Menschen ausgeführt. Nobl hat Verdünnungen angewendet, welche zwischen 1:16 bis 1:166 liegen. In meinen früheren Versuchen wurde eine Vaccine angewendet, welche im Verhältnisse von 1:1000 verdünnt worden war und in der Menge von $\frac{1}{2}$ bis 2 ccm injicirt wurde. Da sich hierbei gezeigt hat, dass bei einzelnen Injicirten

T a b e l l e.

11 Kinder mit 1 ccm virulenter Glycerinlymphe, im Verhältniss von 1:200 physiol. Kochsalzlösung verdünnt, subcutan injicirt. Epidermoideale Revaccination in 9 Fällen verläuft negativ.

Numer	Name, Alter	Tag der subcutanen Injection	Revision der subcutanen Injectionsstelle	Tag der Haut- impfung	Reaction der Haut- impfung
1	Walter Gr. 5 Jahre	29. 8.	11. 9. = 14. Tag Röthung gering, Infiltrat $1\frac{1}{2}$ ccm	nicht geprüft.	—
2	Leopoldine Hi. $6\frac{1}{2}$ Jahre	29. 8.	10. 9. = 13. Tag Röthung 2 ccm, Infiltrat 2 ccm	nicht geprüft.	—
3	Karl Fi.	30. 9.	8. 8. = 9. Tag Röthung und Infiltrat $\frac{1}{2}$ ccm	9. 9.	keine
4	Rudolf Schw. $1\frac{1}{2}$ Jahre	3. 9.	15. 9. = 9. Tag Röthung $2\frac{1}{2}$ ccm, Infiltrat $\frac{1}{2}$ ccm	—	—
5	Hans Zilg. 3 Jahre	7. 9.	17. 9. = 10. Tag Röthung 5 ccm, Infiltrat $1\frac{1}{2}$ ccm	25. 9.	keine
6	Pauline Bla. 6 Jahre	10. 9.	18. 9. = 9. Tag Röthung 4 ccm, Infiltrat 3 ccm	2. 10.	keine
7	Hermann Za. 3 Monate	10. 9.	20. 9. = 11. Tag fleckige Röthung, Infiltrat bohnen- gross	26. 9.	keine
8	Otilie Ma. 5 Jahre	11. 9.	22. 9. = 12. Tag Röthung $2\frac{1}{2}$ ccm, Infiltrat 2 ccm	25. 9.	keine
9	Christine Pla. 3 Monate	11. 9.	20. 9. = 10. Tag Röthung 3 ccm, Infiltrat 2 ccm	27. 9.	keine
10	Hubert Ji. 3 Jahre.	19. 9.	30. 9. = 12. Tag Erythem $1\frac{1}{2}$ ccm, Infiltrat 1 ccm	1. 10.	keine
11	Hermine Wa. 3 Jahre.	19. 9.	1. 10. = 13. Tag Röthung 3 ccm, Infiltrat $1\frac{1}{2}$ ccm	1. 10.	keine

eine locale Reaction und Immunität gegen Hautimpfung ausblieb, bei anderen wiederum verspätet auftrat (was ich auf die geringe Zahl der virulenten Keime zurückführen möchte) habe ich eine Anzahl Kinder mit etwas concentrirter Vaccine injicirt. Es wurde bei 11 Kindern Vaccine 1:200 verdünnt injicirt; diese Lymphconcentration genügte, um die Pustelbildung bei einer nachfolgenden Hautimpfung zu verhindern. 8 dieser Kinder wurden einer Nachimpfung mittelst Scarification unterzogen, sie haben darauf nicht reagiert.

Die Versuche, über welche hier berichtet wird, wurden ausnahmslos mit einer Glycerinlymphe ausgeführt, welche uns mit Zustimmung der Behörden von der Direction der k. k. Impfstoffgewinnungsanstalt in Wien überlassen wurde. Hierfür bin ich Herrn Director Dr. Paul zu Dank verpflichtet.

Die angewandte Vaccine wird vom Institute im Verhältnisse von 1:3 mit Glycerin verdünnt abgegeben.

Die klinischen Erscheinungen, unter welchen die subcutane Vaccineinjection verläuft, sind von Nobl und von mir bereits geschildert; überdies hat schon Chauveau auf dieselben kurz hingewiesen. Die Vaccination verläuft in der Regel ohne Fieber. Das war auch in den neuen Versuchen der Fall. Wenn man aber grössere Mengen von Vaccine injicirt, vor Allem dann, wenn man an mehreren Körperstellen Vaccine injicirt, wie ich dies bei meinen Successivimpfungen gethan habe, dann tritt doch öfter Fieber auf, das einen ebenso hohen Grad, wie bei der Hauptimpfung erreichen kann. Im Uebrigen bestehen die klinischen Symptome der erfolgreichen Vaccination mit Injection virulenter Lymph darin, dass sich an der Injectionsstelle ein Infiltrat und ein Erythem bilden. Beide treten meist gleichzeitig, höchstens um 24 Stunden differirend und, was sehr auffällig ist, ganz plötzlich auf.

Bei der Anwendung stark verdünnter Vaccine zeigt sich die locale Reaction anscheinend etwas später als bei concentrirter Vaccine. Bei Verdünnung der Vaccine von 1:100 bis 1:200 tritt die locale Reaction zunächst zwischen dem 10. und 12. Tage auf.

Das Erythem ist bald diffus, bald fleckig, seine Grösse beträgt in der Regel nicht mehr als einige Centimeter im Durchmesser. Das Infiltrat ist derb, sitzt cutan, zum Theil auch subcutan und ist etwas druckempfindlich.

Die Grösse der localen Reaction ist wohl von der Menge der injicirten Vaccine abhängig. Mit Sicherheit kann ich sagen, dass die locale Reaction an der ersten Injectionsstelle sehr wesentlich stärker ist, wenn man noch an anderen Körperstellen weitere Injectionen nachfolgen lässt, wie ich das bei meinen Successivimpfungen gesehen habe. Da war zumeist die locale Reaction an der ersten oder auch an der zweiten Injectionsstelle besonders gross. Das kann nicht mit einer Vermehrung des Virus, welches vielleicht allein auch eine stärkere locale Reaction bewirken kann, zusammenhängen. Denn an den einzelnen Injectionsstellen war ja nicht mehr Virus vorhanden. Man könnte diese Erscheinung nach v. Pirquet's Hypothese damit erklären, dass die stärkere locale Reaction bei häufigen Injectionen mit den in ihrem Gefolge in grösserer Menge producirten Antikörpern zusammenhängt.

Das Erythem schwindet im Verlaufe von einem bis vier Tagen. Das Infiltrat bleibt beim Erstimpfling einige Zeit bestehen und bildet sich erst allmählich zurück. Die Rückbildung der Infiltrate braucht 1 bis 4 Wochen, soweit meine Beobachtungen reichen, in welchen jedoch der genaue Zeitpunkt, wann die Resorption vollendet war, nicht verzeichnet ist.

Das Infiltrat ist beim Menschen eine prompte Reaction des Organismus auf die subcutane Vaccination mit virulenter Lymphe und wird nicht, wie Beclère, Chambon und Ménard glauben, durch secundäre Bakterieninfection der Lymphe herbeigeführt. Die genannten Autoren haben bei ihren Versuchen am Kalbe, ebenso wie Chauveau, das locale Infiltrat im Gefolge der Vaccineinjection auftreten gesehen; wenn sie aber sterile Lymphe angewendet hatten, war die Infiltratbildung ausgeblieben. Demgegenüber muss ich darauf aufmerksam machen, dass ich in meiner ersten Versuchsreihe die Vaccine jedesmal auf den üblichen Nährböden (Agar und Gelatine) untersucht habe und die Injectionsflüssigkeit stets steril gefunden habe; daraus, ferner aus dem Verhalten der Revaccinirten, welche nach 24 Stunden, oft sogar schon nach einigen Stunden, Infiltrat und Erythem bekommen, während der Erstimpfling sein Infiltrat erst zwischen dem 10. und 12. Tage oder später bekommt, ist zu schliessen, dass es sich hierbei um eine specifische Reaction des Organismus handeln muss.

Es ist dabei von Interesse, dass nicht alle Thierarten mit der Bildung eines Infiltrates reagiren. Der Mensch und das Pferd in jedem Falle, das Kaninchen, der Affe niemals. Beim Kalbe wäre nach Chauveau in jedem Falle, nach Beclère, Chambon und Ménard nicht immer locale Reaction zu beobachten. Die Deutung des Infiltrats ist in verschiedener Weise versucht worden; während Beclère, Chambon und Ménard das Infiltrat für die Folge einer secundären Infection der Lymphe halten, spricht sich Chauveau dafür aus, dass es sich hierbei um ein Aequivalent zu der Pustelbildung bei der subepidermoidealen Impfung handle.

Ich glaube jedoch, dass die locale Reaction nicht der Pustel gleichzusetzen ist; denn die Pustelbildung erfolgt allmählich, die locale Reaction nach subcutaner Injection erfolgt ganz plötzlich. Dann giebt es Thierarten, welche ohne Infiltrat von der Injection aus immun werden. Endlich ist der Zeitpunkt, in welchem das Infiltrat auftrat, am 10. bis 12. Tage, auffällig. Erythem und Infiltrat sind daher der Area bei der subepidermoidalen Impfung gleichsetzen.

Mit der Area hat das Infiltrat vieles gleichartig:

1. das zeitlich oft zusammenfallende Auftreten;
2. das plötzliche Einsetzen;
3. die klinischen Erscheinungen, Röthung und Schwellung;
4. das Verhalten beim Revaccinirten.

Hierzu sind einige Bemerkungen nothwendig.

Der Termin, an welchem die locale Reaction auftritt, ist bei sehr starken Verdünnungen, wie ich sie früher angewendet habe, 1:1000, zweifellos sehr schwankend und oft verspätet; aber schon bei der Ver-

dünnung der Vaccine von 1 : 200 tritt die Reaction ziemlich regelmässig zwischen dem 10. und 12. Tage auf. Das entspricht ungefähr dem Zeitpunkte, in welchem die Area auftritt. Für den Nachweis des zeitlichen Zusammentreffens von Area bei Hautimpfung und localem Infiltrat und Erythem bei subcutaner Injection wären Versuche entscheidend, bei welchen Kinder durch subcutane Injection und subepidermoidale Einverleibung von Vaccine gleichzeitig geimpft werden, und bei welchen der Eintritt der Area und der localen Reaction genau notirt werden. Meine diesbezüglichen Versuche haben einer genauen Controle in dieser Richtung entbehren müssen, weil es sich in dieser Versuchsreihe um ambulatorisch behandelte, nicht zu oft zur Revision erschienene Kinder gehandelt hat und weil ich damals diesem Punkte nicht genügende Aufmerksamkeit geschenkt habe. Diese Versuchsreihe müsste daher mit Anstellung genauer Controle wiederholt werden. Da aber bei meinen einschlägigen Versuchen sich gezeigt hat, dass die locale Reaction an der Injectionsstelle am 10. bis 12. Tage eingetreten war, und da dies der Zeitpunkt ist, in welchem die Area die volle Höhe zu erreichen pflegt, kann ich in diesen Versuchen eine theilweise Bestätigung dafür finden, dass Area der Hautimpfung und locale Reaction der Subcutanimpfung gleichzeitig auftreten.

Die letztere Reaction tritt ganz plötzlich ein. Oefters kann man in den nächsten Tagen noch ein weiteres Anschwellen constatiren, so dass sehr oft nicht an einem Tage der Höhepunkt erreicht wird. Auch in dieser Beziehung sind Area und locale Reaction einander gleich.

Die klinischen Erscheinungen, unter welchen die subcutane Vaccineinjection verläuft, bestehen der Hauptsache nach in dem localen Erythem und Infiltrat. Das letztere hat nach einer Beobachtung von Chauveau die Eigenschaft, dass sein flüssiger Inhalt nicht verimpfbar ist. Das Infiltrat, dessen histologischer Bau noch nicht untersucht ist, ist wohl, wenigstens zum Theile, zelliger Natur; dafür spricht seine Derbheit und seine verhältnissmässig lange Persistenz (oft durch mehrere Wochen). An der Bildung des derben Infiltrates beim Erstimpfung muss neben einem Reaktionskörper in Folge der Vaccination die Lebensthätigkeit des Vaccinevirus immerhin betheiligt sein; denn bei dem vorher nicht geimpften Menschen tritt die Reaction mit durch Erhitzen avirulent gewordener Vaccine nicht ein. Wenn man einem nicht Vaccinirten avirulente Vaccine injicirt und ihn nachher cutan impft, so tritt in der Regel an der Stelle der ersten Injection keine Reaction ein; durch die Hautimpfung ist in diesem Falle der zur Infiltratbildung erforderliche Reaktionskörper im Organismus entstanden; wäre das Virus an Ort und Stelle geblieben, so müsste jetzt hier eine locale Reaction entstehen; das ist aber, von vereinzelten Ausnahmen abgesehen, nicht der Fall. Darum muss man annehmen, dass das abgetödtete Virus schon weggeschwemmt ist, wenn es, nach Verlauf einer Reihe von Tagen zur Bildung des erforderlichen Antikörpers gekommen ist. Wird aber virulente Vaccine injicirt, dann entsteht nach Verlauf von 10 bis 12 Tagen die locale Reaction. Dass hier das Virus nicht weggeschwemmt worden ist, beziehe ich auf die Lebensthätigkeit desselben.

Beim Vaccinirten oder Revaccinirten sehen wir, wie später noch ausgeführt werden soll, nach Injection von verdünnter Vaccine eine Reaction innerhalb 24 Stunden auftreten. Auch hier besteht die Reaction in Erythem und Infiltrat. Nur ist hier das Infiltrat weicher, mehr diffus und nicht so scharf abgegrenzt und wird meist rasch resorbirt. Es entspricht das ganz der kleinen Papel, welche sich beim Geimpften nach subepidermoidaler Impfung einstellt, wie sie von v. Pirquet als Frühreaction bezeichnet wurde.

Da die Reaction beim Geimpften auch durch avirulente, durch Erhitzen auf 70—75° C. abgetödtete Vaccine erzeugt werden kann, kann sie nicht mit der Pustelbildung verglichen werden, welche ja unbedingt durch die Lebensthätigkeit des Virus erzeugt wird. Aus dem Gesagten folgere ich, dass die locale Reaction im Gefolge der subcutanen Injection von Vaccine der Area bei der Hautimpfung entspricht.

Um zu prüfen, ob wirklich die locale Arbeit des Vaccineerregers die Immunität bedingt, wie das Chauveau behauptet, habe ich bei 2 Affen die Injectionsstelle nach 24 Stunden excidirt.

I. *Macacus* erhielt am 28. 9. eine Injection von 1 ccm Vaccine, 1 : 200 verdünnt, an der l. Bauchseite. Die Injectionsstelle wird durch Blaustift umgrenzt und 24 Stunden später excidirt.

13. 9. Hautimpfung an 12 Impfstellen.

14. 9. Krüstchen an allen Impfstellen.

17.—21. 9. Keine Reaction.

II. An einem 2. *Macacus* wird derselbe Versuch am gleichen Tage wiederholt. Am 15. Tage Hautimpfung mit virulenter Lymphe an 12 Stellen: keine Reaction.

Es trat trotz der Excision Immunität gegen die nachfolgende Hautimpfung ein. Da wir aus den Versuchen von Beclère, Chambon und Ménard wissen, dass die Immunität nach subcutaner Vaccineinjection erst am 8. Tage complett wird, müssen wir annehmen, dass der Immunisirungsvorgang nicht an der Injectionsstelle, sondern wahrscheinlich im ganzen Organismus sich abspielt.

II. Successivimpfungen mittelst wiederholter subcutaner Injectionen.

Bei der subepidermoidalen Impfung macht man die Erfahrung, dass es bei täglich wiederholter Impfung nicht fortlaufend zur Impfpustelbildung kommt, sondern dass vom 5. oder 6. Tage an die Bildung einer regulären Pustel ausbleibt, dass von diesem Tage an eine sich immer deutlicher ausprägende Immunität zeigt.

Am Kalbe haben Beclère, Chambon und Ménard den Nachweis geführt, dass in Folge der subcutanen Injection von Vaccine die Immunität allmählich sich entwickelnd, vom 4. bis 8. Tage zunimmt. Am 8. Tage ist die Immunität complett und zwar gegen subepidermoidale Impfung; dabei haben diese Autoren den schönen Nachweis geführt, dass bei der sich entwickelnden Immunität der Inhalt der sich bildenden Pusteln¹ zu gleicher Zeit allmählich seine Virulenz einbüsst. Beim Kaninchen haben Calmette und Guérin gefunden, dass die Immunität nach subcutaner Injection am 6. Tage einsetzt, ebenso wie bei subepidermoidaler Impfung.

Am Menschen hat Nobl Successivimpfungen nach subcutaner Vaccineinjection ausgeführt; aus seinen Versuchen schliesst er, dass die subcutane Vaccineinjection eine am 10. Tage plötzlich einsetzende Immunität zur Folge hat.

Noch eine zweite wichtige Erfahrung bei der gewöhnlichen Hautimpfung musste auf ihre Verwerthbarkeit für die subcutane Injection von Vaccine geprüft werden.

Wenn man einen Menschen durch etwa eine Woche täglich subepidermoidal impft, so entwickeln sich alle Impfstellen, gleichgiltig an welchem Tage sie gesetzt werden, zu gleicher Zeit. Da wir beim Menschen in der Infiltratbildung an der Injectionsstelle eine spezifische Reaction sehen, so war es von Interesse zu prüfen, ob beim Menschen auch bei täglich wiederholten subcutanen Injectionen alle Injectionsstellen zu gleicher Zeit reagiren. In dieser Richtung wurden folgende Versuche ausgeführt.

No. 1. Margarete F., 21 Monate, nicht geimpft.

Vom 21. 9. bis inclusive 30. 9. täglich eine subcutane Injection von 1 ccm Vaccine im Verhältniss von 1 : 1000 jedesmal frisch mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort	Reaction an der Injectionsstelle
I.	21. 11.	L. Oberarm	3. 12. Erythem, haselnussgrosses Infiltrat.
II.	22. 11.	R. Oberarm	Keine Reaction.
III.	23. 11.	L. Oberschenkel	6. 12. Erythem 2 cm, Infiltrat erbsengross.
IV.	24. 11.	R. Oberschenkel	Keine Reaction.
V.	25. 11.	L. Unterarm	4. 12. Erythem, kleines Infiltrat.
VI.	26. 11.	R. Unterarm	3. 12. Erythem, linsengr. Infiltrat.
VII.	27. 11.	L. Unterschenkel	6. 12. Erythem, linsengr. Infiltrat.
VIII.	28. 11.	R. Unterschenkel	Keine Reaction.
IX.	29. 11.	L. Bauchhaut	10. 12. Erythem, Infiltrat linsengross.
X.	30. 11.	R. Bauchhaut	Keine Reaction.

No. 2. Anton Kr., 4 Jahre alt, nicht geimpft.

10 subcutane Injectionen von je $\frac{1}{2}$ ccm Vaccine im Verhältniss von 1 : 1000 mit physiolog. Kochsalzlösung verdünnt. Revaccination ohne Erfolg.

Injection	Datum der Injection	Ort	Reaction an der Injectionsstelle
I.	22. 10.	L. Oberarm	6. 11. Erythem, Infiltrat guldengross.
II.	23. 10.	R. Oberarm	—
III.	24. 10.	R. Unterarm	6. 11. Hellergrosses Infiltrat.
IV.	25. 10.	L. Unterarm	3. 11. Kleines Infiltrat.
V.	26. 10.	R. Oberschenkel	5. 11. Erythem, Infiltrat handtellergross.
VI.	28. 10.	L. Oberschenkel	5. 11. Erythem, Infiltrat thalergross.
VII.	30. 10.	L. Bauchseite	—
VIII.	2. 11.	R. Bauchseite	—
IX.	3. 11.	R. Unterschenkel	4. 11. Erythem, Infiltrat $\frac{3}{4}$ cm.
X.	4. 11.	L. Unterschenkel	5. 11. Erythem, Infiltrat hellergross.

Am 6. 11. Temperatur 39,1; Fieber bis 10. 9. Röthung und Oedem der beiden Oberschenkel nehmen bis 8. 9. sehr stark zu. Die 2., 4., 6., 8. und 9. Injection war

jedesmal von einem Erythem und einem leichten Infiltrat gefolgt, welche bei der Inspection am folgenden Tage constatirt wurden und nicht länger als 48 Stunden anhielten.

Die subepidermoidale Revaccination am 10. 11. verlief reactionslos. Am 12. 11. traten an beiden Oberschenkeln neuerlich kleine Erytheme an den Injectionsstellen auf.

No. 3. Antonia Z., 5 Jahre alt, nicht geimpft.

8 subcutane Injectionen von je $\frac{1}{2}$ ccm Vaccine 1 : 400 verdünnt, innerhalb 8 Tagen.

Injection	Datum der Injection	Ort	Reaction an der Injectionsstelle
I.	22. 9.	L. Oberarm	3. 10. Erythem 5 cm, Infiltrat nussgross.
II.	23. 9.	R. Oberarm	3. 10. Idem.
III.	24. 9.	L. Oberschenkel	4. 10. Idem.
IV.	25. 9.	R. Oberschenkel	4. 10. Idem.
V.	26. 9.	L. Vorderarm	3. 10. Papel, 4. 10. Pustel.
VI.	27. 9.	R. Vorderarm	27.—29. 9. Leichtes Infiltrat und Erythem. 4. 10. Erythem 3 cm, Infiltrat kirschen- gross.
VII.	28. 9.	L. Unterschenkel	4. 10. Erythem 3 cm, Infiltrat $\frac{1}{2}$ cm.
VIII.	29. 9.	R. Unterschenkel	Reactionslos.

Vom 29. 9. an täglich Fieber, z. Th. oder gänzlich durch accidentelle Erkrankung bedingt.

Die Impfpustel der V. Injectionsstelle beginnt am 4. 10. sich zu entwickeln, erreicht am 8. 10. ihr Maximum, ist am 10. 10. stark eingetrocknet.

Am 11. 10. fleckiges hellrothes Erythem am Stamm.

Die VI. und VII. Injectionsstelle zeigten im allgemeinen eine merklich geringere Reaction, als die übrigen; an der VI. Injectionsstelle war schon nach 24 Stunden ein geringes Erythem und ein Infiltrat, welche nach 48 Stunden verschwunden waren und am 9. Tage wieder und in verstärktem Grade auftraten.

No. 4. Franziska R., 4 Jahre alt, nicht geimpft.

8 subcutane Injectionen von je $\frac{1}{2}$ ccm Vaccine 1 : 1000 verdünnt, innerhalb 11 Tagen.

Injection	Datum der Injection	Ort	Reaction an der Injectionsstelle
I.	15. 10.	L. Bauchseite	31. 10. Bohnengrosses Infiltrat.
II.	16. 10.	R. Bauchseite	31. 10. Erbsengrosses Infiltrat.
III.	17. 10.	R. Unterarm	31. 10. Erythem 2 cm, Infiltrat bohnen- gross.
IV.	18. 10.	L. Unterarm	29. 10. Röthung 3 cm, Infiltrat pflaumen- gross.
V.	22. 10.	L. Oberarm	Keine Reaction.
VI.	23. 10.	R. Oberarm	2. 11. Röthung 1 cm, Infiltrat bohnen- gross.
VII.	24. 10.	L. Oberschenkel	Keine Reaction.
VIII.	25. 10.	R. Oberschenkel	26. 10. Röthung $\frac{1}{2}$ cm.

Am 25. 10. Varicellen (Hausinfection).

Am 30. 10. Fieber 38°.

Am 10. 11. subepidermoidale Impfung.

Am 11. 11. Hirsekorngrosse Papeln an den cutanen Impfstellen.

No. 5. Anton Tre., 4 Jahre alt, nicht geimpft.

5 subcutane Injectionen von je 0,5 g virulenter Lymphe 1 : 100 verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort	Reaction an der Injectionsstelle
I.	24. 8.	R. Unterarm	5. 9. Erythem und Infiltrat 2 cm, am 7. 9. 4 cm.
II.	30. 8.	L. Unterarm	31. 8. Erythem und Infiltrat 0,5 cm.
III.	2. 9.	R. Oberarm	3. 9. Erbsengrosses Infiltrat und Erythem.
IV.	3. 9.	L. Oberarm	4. 9. Erythem und Infiltrat 2 cm.
V.	3. 9.	R. Oberschenkel	6. 9. Erythem und Infiltrat 1 $\frac{1}{4}$ cm, am 7. 9. bis 3 cm.

Am 7. 9. Fieber, 39,6° C.

No. 6. Heinrich Ho., 3 Monate alt, nicht geimpft.

5 subcutane Injectionen von je 0,5 ccm virulenter Vaccine 1 : 100 verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort	Reaction an der Injectionsstelle
I.	22. 8.	R. Unterarm	1. 9. Infiltrat beginnend, bis 2 $\frac{1}{2}$ cm wachsend.
II.	29. 8.	L. Unterarm	30. 8. Erythem und Infiltrat 0,5 cm.
III.	30. 8.	R. Oberarm	31. 8. Erythem und Infiltrat 1 cm.
IV.	2. 9.	L. Oberarm	3. 9. Erythem und Infiltrat 1 cm.
V.	4. 9.	R. Oberschenkel	5. 9. Erythem und Infiltrat.

No. 7. Ernest M., 4 Jahre alt, nicht geimpft.

4 Injectionen von je 0,5 ccm virulenter Vaccine 1 : 100 verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort	Reaction an der Injectionsstelle
I.	25. 8.	R. Unterarm	7. 9. Erythem und Infiltrat 1 cm.
II.	31. 8.	L. Unterarm	1. 9. Erythem und Infiltrat 0,2 cm, am 4. 9. nichts nachweisbar, am 7. 9. Erythem 2 cm, Infiltrat 1,5 cm.
III.	1. 9.	R. Oberarm	2. 9. Erythem, 3. 9. Infiltrat 1 $\frac{1}{4}$ cm.
IV.	4. 9.	R. Oberschenkel	5. 9. Erythem, Infiltrat 0,5 cm bis 1 cm wachsend.

No. 8. Alois Ho., 5 Jahre alt, nicht geimpft.

5 Injectionen von je 0,5 ccm virulenter Lymphe 1 : 100 verdünnt.

Injection	Datum der Injection	Ort	Reaction an der Injectionsstelle
I.	25. 8.	R. Unterarm	1. 9. Erythem, Infiltrat bis 2 cm wachsend.
II.	28. 8.	L. Unterarm	29. 9. Erythem, Infiltrat 1 cm.
III.	31. 8.	R. Unterarm	1. 9. Erythem, Infiltrat 1,2 cm.
IV.	1. 9.	R. Oberarm	2. 9. Erythem, Infiltrat 2 cm.
V.	3. 9.	L. Oberarm	4. 9. Infiltrat 2 cm. kein Erythem.

Die Versuche mit subcutaner Nachimpfung haben vorerst das Ergebniss gehabt, dass die localen Reactionen nach einzelnen Injectionen

gänzlich ausgeblieben sind. Das war aber nur in jenen Versuchen der Fall, in welchen die Vaccine im Verhältnisse von 1 : 1000 verdünnt worden war. Da ich bei so hochgradiger Verdünnung auch sonst öfters keine Reaction folgen sah, bringe ich diesen negativen Ausfall mit der allzu starken Vaccineverdünnung in Zusammenhang. Im übrigen zeigte es sich, dass die Injectionen der ersten Tage, wenigstens bei Vaccineverdünnungen von 1 : 1000, von Reactionen gefolgt sind, welche fast unabhängig vom Injectionstage zeitlich zusammenfallen. Im Zeitraume von 3 Tagen sind an allen Injectionsstellen die Reactionen ausgebildet; so ist z. B. im Falle No. 3 die I. Injection am 12. Tage, die 7 Tage später gemachte VII. Injection am 8. Tage von Reaction gefolgt; im Falle No. 2 ist die I. Injection am 16. Tage, die 6 Tage später vorgenommene VI. Injection am 9. Tage von Reaction gefolgt.

Bei der Vaccineverdünnung 1 : 1000 zeigte sich übrigens, was schon aus einer früheren Veröffentlichung ersichtlich war, dass die Incubationszeit bei so starken Verdünnungen enorm verlängert ist.

Bei Vaccineverdünnungen von 1 : 100 zeigt sich, dass die zweite Injection, welche am 6. oder 7. Tage oder später nach der ersten vorgenommen wurde, von einer Reaction gefolgt ist, welche stets innerhalb 24 Stunden auftritt. Ebenso ist jede nachfolgende Injection von einer am nächsten Tage sichtbaren localen Reaction gefolgt.

Wir können aus diesen Versuchen schliessen, dass 1. bei Nachimpfungen mittelst subcutaner Injection die Incubationszeit für spätere Impfungen durch Injection verkürzt wird. 2. Dass es bei subcutanen Nachimpfungen stets zur Bildung von Infiltrat und Erythem kommt. 3. dass bei genügender Concentration der Vaccine die Nachimpfung vom 6. oder 7. Tage an von einer Reaction gefolgt ist, welche innerhalb 24 Stunden nach der Injection auftritt, und zwar öfters zu einer Zeit, in welcher an der I. Injectionsstelle noch keine Reaction zu sehen ist, d. h. in der Incubationszeit seiner Vaccinekrankheit.

Auch bei Injection der Vaccinelösung 1 : 1000 hat sich gezeigt, dass die Nachimpfungen oft schon zu einer Zeit positiv reagiren, da die I. Injectionsstelle noch keine Reaction zeigt (Fall 2, 3, 4). Dabei habe ich die Beobachtung gemacht, dass oft die I. Injectionsstelle die stärkste Reaction zeigt, obwohl an allen Stellen gleiche Mengen verdünnter Lymphe zur Anwendung kamen.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, dass es bei subcutaner Impfung niemals zu einer Immunität gegen eine subcutane Nachimpfung kommt. Es ist vielmehr der einmal injicirte Mensch gegen die nachfolgende Injection in dem Sinne überempfindlich, dass die Reaction dann stets in 24 Stunden eintritt. Es entspricht dies der allergischen Reaction v. Pirquet's, und zwar der Frühreaction bei der cutanen Impfung.

III.

Von Interesse war das Studium der Frage, ob subepidermoidale Impfung und subcutane Injection von Vaccine einander beeinflussen. Hierüber liegt nur eine Angabe von Nobl vor, welcher gefunden hat, dass eine Hautimpfung, wenn sie später als die subcutane Injection (als cutane Nachimpfung) gesetzt wird, einen „entschieden provokatorischen Einfluss auf den Eintritt der Reactionsphänomene im subcutanen Impfgebiete“ ausübt.

Meine eigenen Untersuchungen führen jedoch zum entgegengesetzten Resultate. Ich muss aber bemerken, dass ich nicht wie Nobl vorgegangen bin, sondern dass ich die subcutane und die subepidermoidale Vaccination zu gleicher Zeit vorgenommen habe. Bei 7 ambulatorisch geimpften und genügend oft controllirten Kindern hat sich gezeigt, dass die Impfpusteln normaler Weise am 8. Tage voll entwickelt waren, die Infiltratbildung an der subcutanen Injectionsstelle aber zu dieser Zeit nicht sichtbar war, sondern erst zwischen dem 10. und 13. Tage (3 mal am 10., 2 mal am 11., 1 mal am 12., 1 mal am 13. Tage) eingetreten ist; das ist nach meinen Untersuchungen als der normale Zeitpunkt der Reaction bei subcutaner Injection von Vaccine zu betrachten. Das Ergebniss dieser Untersuchungsreihe lautet also: Subcutane und subepidermoidale Vaccination, wenn gleichzeitig vorgenommen, haben auf ihren Verlauf gegenseitig gar keinen Einfluss.

Bemerkenswerth ist noch, dass in diesen 7 Fällen die subepidermoidale Vaccination mit einer Glycerinlymphe welche auf das 200fache mit Kochsalzlösung verdünnt wurde, vorgenommen wurde und gehaftet hat.

In meinen früheren Versuchen habe ich jedoch die Erfahrung gemacht, dass manchmal die Injection der 1 : 1000 verdünnten Vaccine vorerst keine Reaction gibt, dass aber die Reaction sehr verspätet eintritt, wenn am 13. oder 14. Tage noch eine Hautimpfung nachgefolgt war. Auf Grund der v. Pirquet'schen Hypothese könnte man annehmen, dass in solchen Fällen nicht genügende Mengen von Antikörpern (oder gar keine?) durch die subcutane Injection gebildet waren, dass aber die injicirte Lymphe an Ort und Stelle verblieb und dann eine Reaction eintrat, als durch die subepidermoidale Impfung genügend viele Antikörper gebildet waren.

Eine Stütze für diese Ansicht finde ich im Versuchsergebnisse beim Falle Krumh. (avirulente Vaccineinjectionen, Gruppe D, Fall 3). Diesem Kinde hatte ich 2 mal 0,8 g avirulente Vaccine injicirt. 24 Stunden nach den Injectionen hatte das Kind locale Reactionen. 8 Tage später machte ich dem Kinde eine Injection von 1 : 10 000 avirulenter Vaccine. Darauf keine Reaction; 7 Tage später subepidermoidale Impfung, welche am 5. Tage zu abortiver Pustelbildung führt; am folgenden Tage entsteht an der Injectionsstelle der avirulenten Vaccine 1 : 10 000 ein locales Infiltrat, fast zugleich mit der Area der Abortivpusteln.

Subcutane Injectionen und subepidermoidale Impfung von Vaccine
werden zu gleicher Zeit vorgenommen.

(Subcutan: 1 cem Vaccine 1:200, subepidermoidal: 3 Scarifikationsstellen mit ebenso
verdünnter Vaccine.)

Numer	Name, Alter	Subcutane In- ject., a. welch. Armseite?	Subepiderm. Impf. a. welch. Seite?	Datum des Versuches	B e f u n d
1	Anna Kalt.	L.	R.	29. 8.	5. 9. (8. Tag): L. —, R. Pusteln. 8. 9. (11. Tag): L. —, R. Pustel.
2	Berta Kmot.	L.	R.	29. 8.	10. 9. (13. Tag): L. Infiltrat u. Erythem 1 1/2 cm, R. Pustel eingetrocknet. 31. 8. (3. Tag): L. —, R. —. 5. 9. (8. Tag): L. —, R. 2 Impfpusteln. 7. 9. (10. Tag): L. Erythem 5 cm, In- filtrat 1 cm.
3	Ludwig Fu. 3 J.	R.	L.	31. 8.	4. 9. (5. Tag): R. —, L. 2 kleine Pusteln beginnend. 7. 9. (8. Tag): R. —, L. 2 Pusteln. 10. 9. (11. Tag): R. Erythem 2 cm, Infil- trat 1 1/2 cm, L. Pusteln i. Eintrocknen.
4	Alois Ta. 6 J.	R.	L.	31. 8.	21. 9.: R. Infiltrat erbsengross. 5. 9. (6. Tag): R. —, L. Pustelbildung beginnt. 6. 9. (7. Tag): R. —, L. 2 Pusteln. 11. 9. (12. Tag): R. Infiltrat u. Erythem 1 1/2 cm, L. Pusteln im Eintrocknen. 21. 9.: R. kein Infiltrat mehr.
5	Hans Glash. 6 J.	R.	L.	1. 9.	7. 9. (7. Tag): R. —, L. 2 kleine Pusteln. 10. 9. (10. Tag): R. Erythem 1 1/2 cm, Infiltrat 1 cm, L. 3 grosse Pusteln.
6	Ottokar Bart. 6 J.	R.	L.	1. 9.	5. 9.: R. —, L. Pustelbildung beginnend. 8. 9. (8. Tag): R. —, L. 3 Pusteln. 10. 9. (10. Tag): R. Erythem u. Infiltrat 5 cm, L. Pusteln confluit. 13. 9. (13. Tag): R. Area Schulter bis halb. Oberarm, L. Area bis an das Sternum.
7	Elisab. Bart. 3 J.	R.	L.	1. 9.	5. 9.: R. —, L. Papeln. 8. 9. (8. Tag): R. —, L. 3 Pusteln. 10. 9. (10. Tag): R. Erythem u. Infiltrat 2 1/2 cm, L. Borkenbildung. 21. 9.: R. erbsengrosses Infiltrat.

IV. Immunisirung mit avirulenter Vaccine.

Den Versuch, mit Vaccine, welche durch Erhitzen avirulent geworden war, Kälber und Menschen zu immunisiren, hat Janson ausgeführt. Er hat hierbei humanisirte Lymphe durch mehrere Tage einer discontinuirlichen Sterilisation unterzogen und die steril befundene Lymphe Kindern subcutan eingespritzt. Die hierbei angewandte Lymphmenge dürfte im Maximum 1 cem betragen haben. 1—7 Tage nach der Injection wurden die betreffenden Kinder subepidermoidal geimpft. Keines der Kinder war gegen die Hautimpfung immun, aber ein Einfluss der Injection der sterilen Lymphe auf den Impfverlauf war insoferne zu erkennen, als die Papeln um 24 Stunden früher auftraten und die Pusteln rascher eintrockneten, als dem gewöhnlichen Impfverlaufe entsprach.

An Affen haben R. Kraus und Volk ähnliche Versuche angestellt. Vaccine wurde auf 58° erwärmt und so avirulent gemacht. (Diese Lymphe konnte keine Pusteln erzeugen). 6 Affen (*Macacus*) wurden je 2 ccm dieser avirulenten, 50fach bis 200fach verdünnten Lymphe injicirt. Bei der subepidermoidalen Impfung, welche 10—11 Tage nach der Injection vorgenommen wurde, erwiesen sich die Affen als immun.

Auffällig ist die überaus geringe Menge von impfstöcker avirulenter Vaccine, welche in den Versuchen von Kraus und Volk Immunität erzeugt hat.

Meine eigenen Versuche, welche ich an 19 Kindern ausgeführt habe, theile ich in mehrere Gruppen ein, welche sich vor allem in Bezug auf die zur Anwendung gelangte Menge der avirulenten Vaccine unterscheiden. Bei der Gruppe C ist auch die Anwendungsart insofern eine andere gewesen, als nicht wie sonst die Injection an einem Tage ausgeführt wurde, sondern an einer grösseren Reihe von Tagen täglich eine Injection gemacht wurde, nach Art der Successivimpfung.

Die in Anwendung gezogene Vaccine wurde durch halbstündiges Erhitzen auf 70° C. avirulent gemacht.

A. Subcutane Injection von 1 ccm avirulenter, auf 70° C. erhitzter Vaccine in der Verdünnung von 1 : 200 oder von 1 : 100. Subepidermoidale Vaccination 9 bis 25 Tage nach der Injection.

Nummer	Name	Alter	Tag der Injection u. Verdünnungsgrad der Lymphe	Tag der subepidermoidal. Vaccination	Reaktion der Hautimpfung
1	Laurenz Paw.	6 J.	14. 9. (1 : 200)	8. 10.	16. 10. (9. Tag): 3 reife Pusteln. Erythem über $\frac{2}{3}$ des Oberarms.
2	Elisabeth So.	6 J.	14. 9. (1 : 200)	27. 9.	6. 10. (10. Tag): 3 reife Pusteln. 9. 10.: Area von der Schulter bis zum Ellenbogen.
3	Franz Pi.	1 J.	18. 10. (1 : 200)	27. 10.	2. 11. (7. Tag): 3 Impfpusteln 3—4 mm gross. 4. 11. (9. Tag): Impfpusteln voll entwickelt, Erythem über $\frac{2}{3}$ des Oberarms.
4	Erich Glö.	2 J.	12. 10. (1 : 100)	26. 10.	30. 10. (5. Tag): Papeln. 2. 11. (8. Tag): Pusteln.
5	Erna Jo.	2 Mon.	15. 9. (1 : 100)	29. 9.	Tägliche Revision bis 5. 5.: keine Reaktion.
6	Adolf Ku.	4 Mon.	23. 10. (1 : 100)	8. 11.	An d. Injectionsstelle am 26. 10. (4. Tag) ein kleines blasses subcutan sitzendes Knötchen. 11. 11. (4. Tag): Papel. 13. 11. (6. Tag): Pustel. 17. 11.: Pustel linsengross. 18. 11. (11. Tag): Pustel trocknet ein.

B. Subcutane Injection von avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) 1 : 50 phys. Kochsalzlösung in der Menge von 1 ccm (ambulatorisch behandelte Fälle, deshalb nur einmal anlässlich der Revision gesehen; Fall 7 im Spitale täglich beobachtet).

13—30 Tage nach der Injection Scarification mit virulenter Lymphe an 3 Stellen des Oberarmes.

Nummer	Name, Alter	Injections- tag	Tag der sub- epidermoidal. Vaccination	Tag der Revision	Befund an den Pusteln	Be- merkung.
1	Havk. 4 J.	4. 11.	19. 11.	24. 11. (5. Tag)	Bläschen.	
2	Schenk. 5 J.	4. 11.	27. 11.	4. 12.	Stecknadelkopfgrosse Bläschen an allen Impfstellen. Impfnarben.	
3	Drab. 4 Mon.	2. 11.	15. 11.	16. 12.		
4	Schwa. 3 J.	4. 11.	19. 11.	28. 11. (10. Tag)	3 Pusteln 1 cm Durch- messer central eintrocknend.	Erythem über $\frac{2}{3}$ d. Oberarm.
5	Qu. 3 J.	4. 11.	19. 11.	24. 11.	24. 11. hirsekorngr. Pusteln. 27. 11. linsengrosse gedellte Pusteln. 30. 11. Borken.	30. 11. Erythem über $\frac{2}{3}$ d. Oberarm.
6	Krem. 14. Mon.	27. 10.	27. 11.	5. 11. (9. Tag)	3 eingetrocknete Impfpusteln.	
7	Grossm. 2 Mon.	2. 11. (am fol- genden Tage: linsengr. Knöt- chen an d. In- jectionsstelle.	16. 11. Reva- cination am 24. 11.	Tägliche Revision.	17. 11. Papeln. 19. 11. Papeln geschwunden. 25. 11. keine Reakt. 26. 11. bis 1. 12. keine Reaktion.	

C. Subcutane Injection von avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) in der Verdünnung 1 : 400 physiologischer Kochsalzlösung. Innerhalb 10 Tagen 8 Injectionen von je $\frac{1}{2}$ ccm. Subepidermoidale Vaccination an 4 Stellen mit virulenter Lymphe.

No. 1. Anna M., 4 Jahre alt, bisher nicht geimpft.

Am 8., 9., 10., 13., 14., 15., 16., 17. October je eine Injection. Die ersten 5 Injectionen ohne Reaction.

Die letzten 3 Injectionsstellen zeigen am folgenden Tage eine leichte Rötung, 1—3 cm gross, und geringe Infiltration, kein Fieber.

Subepidermoidale Vaccination am 20. X. an je 2 Stellen beider Oberarme:

22. 10. Papeln an den Impfstellen.

24. 10. Bläschen.

25. 10. Pusteln 3 mm breit, 4 mm lang, Temperatur 38° C.

26. 10. Pusteln bohnergross, Temperatur 38,5° C.

27. 10. Pusteln eintrocknend, Area $1\frac{1}{2}$ cm gross, Axillardrüsen geschwollen.

Das Kind Anna M. hat im Ganzen 0,01 ccm avirulente Lymphe injicirt erhalten. Schon nach den Injectionen von 0,005 dieser Lymphe zeigten die folgenden Injectionen sofortige Reaction an den Injectionsstellen. Die subepidermoidale Impfung verläuft unter dem Bilde der beschleunigten Reaction wie bei Revaccinirten!

No. 2. 6 subcutane Injectionen von je 1 ccm avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) in der Verdünnung 1 : 50.

Injicirte Menge: 0,12 g Glycerinlymphe (avirulent).

Anton Bart, 5 Jahre alt.

Am 31. 10., 5. 11., 7. 11., 8. 11., 9. 11., 10. 11. je eine Injection von avirulenter Vaccine 1 : 50.

Alle Injectionsstellen täglich revidirt und reactionslos gefunden.

- 13. 11. Subepidermoidale Vaccination an 4 Impfstellen.
  - 16. 11. Röthung und Papelbildung.
  - 17. 11. Gedellte flache Püstelchen.
  - 19. 11. $\frac{3}{4}$ cm grosse, von einem roten Hof umgebene Pusteln.
  - 20. 11. Temperatur 39°. Pusteln sind central eingesunken.
  - 21. 11. Temperatur 40°, Oedem und Röthung über dem obersten Drittel des Oberarmes.
  - 22. 11. Area zugenommen bis über den ganzen Oberarm.
  - 23. 11. Pusteln zu Borken eingetrocknet, Area im Rückgange.
- Das Kind Anton Bart zeigt durch die vorher injicirte avirulente Lymphe keine deutliche Beeinflussung des Impfverlusts. Auffällig ist nur die sich stark entwickelnde Area.

D. Subcutane Injection von grösseren Mengen avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt).

- No. 1. 0,3 avirulente Vaccine injicirt.
- Zeidl, 6 Jahre alt, bisher nicht geimpft.
- 4. 1. 0,3 avirulente Lymphe mit 0,3 physiologischer Kochsalzlösung an einer Stelle injicirt. Linsengrosses Infiltrat an der Injectionsstelle.
- 15. 1. Subepidermoidale Vaccination an 3 Stellen.
- 19. 1. Pustelbildung beginnt.
- 23. 1. 3 linsengrosse Pusteln. Erythem über die Hälfte des Oberarms.
- No. 2. 0,6 avirulente Lymphe injicirt.
- Hofb., 3 Monate alt, bisher nicht geimpft.
- 29. 1. 0,6 ccm avirulente Lymphe mit 1,4 physiologischer Kochsalzlösung an 2 Körperstellen injicirt.
- 30. 1. Beiderseits linsengrosse Hautinfiltrate.
- 11. 2. Subepidermoidale Vaccination an 4 Impfstellen (an beiden Oberarmen).
- 12. 2. An einer Scarificationsstelle eine Papel.
- 16. 2. 4 stecknadelkopfgrosse, gedellte Püstelchen.
- 18. 2. Temp. 38,4. Püstelchen grösser, bereits eintrocknend. Gewichtsstillstand.
- 19. 2. Temp. 39,4. Reactionshof 3 cm. Drüsenanschwellungen in den Achseln.
- 20. 2. Temp. 37,8. Area grösser.
- 23. 2. Area im Rückgange.
- No. 3. 1,6 ccm avirulente Lymphe injicirt.
- Krumh., 5 Monate alt, bisher nicht geimpft.
- 9. 2. 0,8 avirulente Lymphe mit 2,0 physiologischer Kochsalzlösung in 2 Teilen an beiden Oberschenkeln injicirt.
- 10. 2. Erythem und Infiltrat an beiden Injectionsstellen.
- 11. 2. 0,8 avirulente Lymphe mit 0,2 physiologischer Kochsalzlösung in 2 Teilen an beiden Oberarmen injicirt.
- 12. 2. Erythem und bohnergrosse Infiltrate an den Injectionsstellen von gestern.
- 20. 2. Allergieversuch: Injection von 1 ccm avirulenter Lymphe, 1 : 10000 verdünnt.
- 21. 2. Keine Reaction.
- 22. 2. Subepidermoidale Vaccination mit virulenter Lymphe an 4 Impfstellen; in den nächsten Tagen keine Reaction.
- 27. 2. Neuerliche subepidermoidale Vaccination an 4 Impfstellen.
- 1. 3. Papeln an den Impfstellen.
- 2. 3. Impfstellen I und III zeigen kleine Bläschen.
- 3. 3. Temp. 38,1. Impfstelle II zeigt ein kleines Bläschen, stecknadelkopfgross. Reactionshof 2 cm.

4. 3. Alle Bläschen eingetrocknet. Die Injectionsstelle vom 20. 2. (1 : 10000) zeigt wallnussgrosses Infiltrat.
6. 3. Area im Rückgang.
7. 3. Die Borken abgefallen.
- No. 4. 4,5 ccm avirulente Lymphe injicirt.
- Schädelb., 5 Jahre alt, bisher nicht geimpft.
13. 3. 1,5 ccm avirulente Lymphe, verdünnt mit 1,5 physiologischer Kochsalzlösung an beiden Oberarmen subcutan injicirt,
14. 3. Beiderseits Erythem und Infiltrat $1\frac{1}{2}$ cm. II. Injection: 1,5 ccm avirulente Lymphe mit 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung an der Bauchhaut beiderseits subcutan injicirt. Nach 5 Stunden Oedem der Bauchhaut.
15. 3. Erythem und Infiltrate bis 4 cm Durchmesser an allen bisherigen Injectionsstellen. III. Injection: 1,5 ccm avirulente Lymphe mit 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung an beiden Oberarmen subcutan injicirt.
16. 3. Erythem und Infiltrat an beiden Oberarmen $1\frac{1}{2}$ cm.
23. 3. Subepidermoidale Vaccination an 3 Impfstellen (Scarification).
24. 3. An allen 3 Impfstellen Erytheme.
25. 3. An allen 3 Impfstellen kleinste Bläschen.
27. 3. An allen 3 Impfstellen stecknadelkopfgrosse Püstelchen. Reactionshof linsengross. Temp. 37,6.
28. 3. 3 linsengrosse gedellte Püstelchen. Area $1\frac{1}{2}$ cm.
29. 3. Pusteln im Eintrocknen. Area confluirend von der Schulter bis über $\frac{2}{3}$ des Oberarms. Drüsen in der Axilla.
30. 3. Area gewachsen, 15 cm lang, 14 cm breit.
31. 3. Area noch weiter gewachsen, reicht nach auswärts bis zum Sternum und nach abwärts auf den Vorderarm.
1. 4. Erythem nimmt ab.

In der Gruppe A sind 6 Fälle vereinigt, 3 Kindern wurde 0,005 g und 3 Kindern 0,01 g avirulente Vaccine injicirt. Die ersten 3 Kinder zeigten gar keinen Einfluss in der Bildung der Impfpustel. Von den letzteren 3 Kindern hat 1 Kind auf die Hautimpfung mittelst Scarification nicht reagirt. Da sich dieses Kind der weiteren Beobachtung entzogen hat und die Vaccination nicht mehr wiederholt werden konnte, bin ich nicht sicher, ob es sich in der Tat in diesem Falle um eine erworbene Immunität gehandelt hat. Es könnte sich um angeborene Immunität oder um Unwirksamkeit der Lymphe gehandelt haben.

In der Gruppe B (injcirt Menge 0,02 g Lymphe) lässt sich der Effect der Injection an einem Teile der Fälle deshalb nicht genau beurtheilen, weil es sich hier meist um ambulatorisch behandelte, seltener zur Kontrolle erschienene Kinder handelt. Aber im Falle 5 (Qu) scheint die Pustelbildung um mindestens einen Tag verfrüht, und im Falle 7 (Grossm.), der täglich revidirt wurde, war die Scarification nur von Papelbildung gefolgt. Die subepidermoidale Impfung und der Allergieversuch mit subcutaner, stark verdünnter Lymphe ergeben in diesem Falle zweifellos Immunität. Bei der Wichtigkeit des Falles sei der Versuch in Folgendem ausführlicher beschrieben.

Grossm., 2 Mon. alt, mit 1 ccm impfstereiler Lymphe 1 : 50 verdünnt, injicirt, am 15. Tage darnach subepidermoidale Vaccination: am folgenden Tage Papelbildung, weiterhin keine Pustelbildung (täglich beobachtet) am 23. Tage subepidermoidale Vaccination: keine Reaction.

Am 33. Tage: Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) in der Verdünnung 1:500. Am folgenden Tage linsengrosses Knötchen an der Injectionsstelle.

Am 40. Tage: subcutane Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine (auf 70° C. erhitzt) in der Verdünnung 1:100: am folgenden Tage 1 cm grosses Erythem und linsengrosses Infiltrat.

Das Kind Grossm. war also durch die subcutane Injection von 0,02 cm avirulenter Glycerinlymphe immun, richtiger allergisch, geworden und reagierte auf die erste von 2 subepidermoidalen Vaccinationen mit sofortiger Reaction und auf 2 Injectionen stark verdünnter avirulenter Vaccine mit geringer Infiltratbildung innerhalb 24 Stunden. Es verhielt sich wie ein mit Erfolg cutan geimpftes Kind.

In der Gruppe C sind 2 Fälle verzeichnet, bei welchen stark verdünnte avirulente Vaccine in 8, resp. 6 Injectionen an 8, resp. 6, Tagen gemacht wurden. Im 2. Falle dieser Gruppe, bei welchen 0,12 g Glycerinlymphe injicirt wurden, erscheint keine deutliche Beeinflussung im Verlaufe der nachfolgenden Hautimpfung.

Im ersten Falle (Anna Mos.) dagegen ist durch die vorangegangenen Injectionen impfstерiler Lymphе der Verlauf der Hautimpfung deutlich abgekürzt: am 3. Tage nach der Hautimpfung sind schon Papeln, am 7. Tage die Pusteln zu voller Höhe entwickelt. Dabei hatte das Kind nur 0,01 g Vaccine injicirt erhalten.

Von besonderem Interesse ist es, dass in diesem Falle schon nach den ersten 5 Injectionen allergische Reaction auftrat. Denn darauf müssen wir es beziehen, dass die letzten 3 Injectionen, welche 7 bis 9 Tage nach der 1. Injection gemacht wurden, in den nächsten 24 Stunden mit einer localen Reaction (Erythem, Infiltrat) antworteten, wie wir es bei einmal geimpften Menschen zu sehen gewohnt sind.

In der Gruppe D sind 4 Fälle vereinigt; die injicirten Mengen avirulenter Lymphе betragen 0,3 resp. 0,6 und 1,6 und 4,5 g. Der erste Fall zeigt eine geringe aber deutliche Beeinflussung der Pustelbildung, die am 4. Tage schon deutlich eingesetzt hat.

Der 2. Fall (Hofb.) zeigt eine stark abgekürzte Reactionszeit: am 5. Tage Pusteln, am 8. Tage Borkenbildung.

Im 3. Fall (Krumh.) ist die Beeinflussung des Impfverlaufes durch die subcutane Injection noch deutlicher. Am 3. Tage nach der subepidermoidalen Vaccination Bläschen, welche nach 48 Stunden total eingetrocknet sind.

Im 4. Fall (Schädelb.), bei welchem die sehr grosse Menge von 4,5 ccm Lymphе injicirt wurde, ist die Beeinflussung der Hautimpfung ebenfalls sehr deutlich. Pustelbildung am 5. Tage, Borkenbildung am 6. Tage.

Fasse ich die Beobachtungen an 19 Kindern zusammen, so ist in einem Falle die Scarification ohne jede Reaction verlaufen (Gruppe A, Fall 5); sie war in einem Falle (Gruppe B, Fall 7) nur von Papelbildung gefolgt; sie verlief in 5 Fällen (Gruppe C,

1. Fall, Gruppe D, alle 4 Fälle) unter dem Bilde der beschleunigten Reaction (v. Pirquet) wie bei Revaccinirten.

Mit Rücksicht auf die in den einzelnen Fällen verwendete Vaccinmenge kann ich sagen, dass bei geringen Mengen avirulenter Vaccine ein Erfolg ungewiss ist, bei grossen Mengen dagegen mit Sicherheit eine partielle Immunität erzeugen lässt. Eine complete Immunität, welche als solche durch das Ergebniss von zwei nachfolgenden Injectionsversuchen mit avirulenter Vaccine und durch die Erfolglosigkeit von 2 subepidermoidalen Impfversuchen nachgewiesen ist, habe ich in einem Falle mit Sicherheit erzeugt, bemerkenswerther Weise bei Anwendung einer sehr geringen Vaccinmenge (0,02 g). Mit einer Vaccinmenge von 4,5 g gelang es dagegen nur eine Herabsetzung der Empfänglichkeit in dem Sinne zu erzielen, dass die Hautimpfung rascher eintrat und ablieff und dass sich die Vaccinekrankheit nicht zur vollen Höhe entwickelt hat.

Eine besondere Erwähnung verdient noch das Verhalten der Area im Verlaufe der subepidermoidalen Vaccination bei den mit avirulenter Lymphe vorbehandelten Fällen. Es ist auffällig, dass gerade die injicirten Fälle mit Bildung einer mächtigen Area antworten, welche in jenem Falle die höchsten Grade erreichte, in welchem die grösste Menge avirulenter Lymphe injicirt worden war.

Auch dieses Verhalten entspricht vollständig dem bei Revaccinirten, bei welchen die Pustelbildung verfrüht einsetzt, abgekürzt verläuft, die Arcabildung aber ganz bedeutend stärker ist, als bei Erstimpfungen. Es entspricht dies der hyperergischen beschleunigten Reaction v. Pirquet's bei der Revaccination mittelst Epithellaesion.

Eine wichtige Erscheinung ist es, dass auch ungeimpfte Menschen auf die Injection von avirulenter Lymphe mit einer raschen Bildung von Infiltrat und Erythem reagiren, wenn die injicirte Lymphe in stärkerer Concentration injicirt wird, während die Injection von 1 ccm stark verdünnter Lymphe (z. B. 1:100, 1:1000 oder darüber) beim nichtgeimpften Menschen keine Reaction macht. Das beschriebene Verhalten könnte mit einer mechanischen oder irritativen Reizung des Zellgewebes zusammenhängen. Doch halte ich es für möglich, dass es sich um eine specifische Beeinflussung des Organismus durch das injicirte Gift, und zwar um eine locale Beeinflussung handelt. Man müsste dann die Reaction, welche innerhalb 24 Stunden auftritt, wenn man an einer Stelle grosse Virusmengen injicirt, in derselben Weise erklären, wie alle specifischen Reactionen bei den Vaccineinjectionen.

V. Versuche über Vaccineinjectionen an Vaccinirten.

Eine grössere Reihe von Untersuchungen beschäftigt sich mit dem Verhalten von bereits Vaccinirten und Revaccinirten, also von Menschen, welche die Vaccinekrankheit ein- oder mehrere Male überstanden hatten, gegen Injection von Vaccineverdünnungen.

Schon in einer früheren Arbeit hatte ich gefunden, dass Vaccinirte auf die Injection von Vaccine mit Erythem und Oedem an der Injectionsstelle reagiren.

Die Untersuchungen wurden jetzt systematisch und an einer grossen Zahl von Menschen. zumeist an Aerzten und Pflegerinnen des Spitals, angestellt.

A. Injection von verdünnter **virulenter** Vaccine bei Geimpften. Geimpft wurde jedesmal 1 ccm oder $\frac{1}{2}$ ccm mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnter Vaccine.

1. Dr. Lehnd, 30 Jahre alt, im 1. Jahre geimpft, im 25. Jahre revaccinirt.
6. 9. $10\frac{1}{2}$ Uhr Vorm.: Injection von 1 ccm Vaccine 1 : 10, am 1. Vorderarme. 12 Uhr: Lokales Oedem 10 cm, fleckiges Erythem. 8 Uhr Abends: Oedem 12 cm.
7. 9. 10 Uhr Vorm.: Erythem und Oedem 19×10 cm, schmerzhaft. 4 Uhr Nachm.: Erythem und Oedem über den ganzen Vorderarm.
8. 9. Erythem und Oedem wie gestern, Lymphstrang gegen die Axilla zu schmerzhaft. Allgemeine Abgeschlagenheit.
9. 9. Erythem und Oedem im Rückgang.
11. 9. Erythem geschwunden, bräunliche Verfärbung der Haut. Infiltrat gering.
2. Anton Bed, 7 Jahre, vor 6 Jahren geimpft. Injection am 4. 6. von 1 ccm virulenter Vaccine 1 : 300 physiologischer Kochsalzlösung. Befund am 5. 6.: Röthung um die Injectionsstelle 0,6 cm.
6. 6. Röthung und Oedem 8×7 cm.
7. 6. Rückgang der Erscheinungen.
3. Rosa Jon., 7 Jahre, vor 6 Jahren geimpft. Injection am 19. 6. von 1 ccm virulenter Vaccine 1 : 300 verdünnt. Befund am 20. 6.: Röthung um die Injectionsstelle 0,8 cm und stecknadelkopfgrosses Infiltrat.
21. 6. Rückgang der Erscheinungen.
4. Max Kast., 11 Jahre, vor 10 Jahren geimpft. Injection am 19. 6. von 1 ccm virulenter Vaccine 1 : 300 verdünnt. Befund am 20. 6.: Röthung an der Injectionsstelle $1\frac{1}{2}$ cm, Infiltrat linsengross.
21. 6. Röthung und Oedem 5×7 cm.
22. 6. Röthung 8×10 cm.
23. 6. Rückgang der Erscheinungen.
5. Reiner Tr., 10 Monate, vor 4 Monaten subcutan vaccinirt. Subepidermoidale Revaccinationen vor 1 Monate und vor 2 Monaten negativ.
26. 9. Injection von je 1 ccm Vaccine 1 : 1000 verdünnt, an beiden Oberschenkeln.
27. 9. Erythem 1 cm, kirschengrosses Infiltrat.
28. 9. Temperatur gestern 38,4. Erythem $1\frac{1}{2}$ cm. Inguinaldrüsen linsengross.
29. 9. Temperatur gestern 37,5. Erythem $2\frac{1}{2}$ cm, Infiltrat unverändert.
30. 9. Temperatur gestern 36,6. Erythem im Rückgang.
4. 10. Erythem im Rückgang. Infiltrat linsengross.
6. 10. Erythem geschwunden, Infiltrat kaum sichtbar.
9. 10. Kein Infiltrat.
6. Dr. Spil., 26 Jahre alt, vaccinirt im 1., revaccinirt im 11. und 21. Jahre mit Erfolg.
17. 10. Injection von $\frac{1}{2}$ ccm Vaccine 1 : 1000.
18. 10. Erythem $2\frac{1}{2}$ cm, Infiltrat 2 cm, schmerzhaft.
19. 10. Erythem im Rückgang.
22. 10. Erythem geschwunden.
25. 10. Infiltrat geschwunden.

7. Dr. S. E., 31 Jahre alt, vor 25 Jahren geimpft.
17. 10. Injection von $\frac{1}{2}$ ccm Vaccine 1 : 1000.
18. 10. Erythem 2 cm, Infiltrat 2 cm, juckend.
19. 10. Erythem im Rückgang.

B. Injection von **avirulenter**, durch halbstündiges Erhitzen auf 70° C. vorbehandelter Vaccine. Injicirt wurde jedesmal 1 ccm am Vorderarm.

1. Dr. Leo Lö., 26 Jahre alt, im 1. Jahre geimpft, im 25. revaccinirt.
6. 9. 2 Uhr Nachm. Injection von avirulenter Vaccine 1 : 10 physiologischer Kochsalzlösung. 11 Uhr Abends Erythem und Oedem $2\frac{1}{2}$ cm.
7. 9. Erythem und Oedem 5 cm, schmerzhaft.
8. 9. Erythem und Oedem 6 cm.
10. 9. Erythem und Oedem im Rückgang.
12. 9. Erythem $2\frac{1}{2}$ cm, Infiltrat $2\frac{1}{2}$ cm.
2. Dr. Nik., 28 Jahre alt, vor 15 Jahren vaccinirt.
31. 10. Injection von 1 ccm avirulenter Lymphe 1:50 physiologischer Kochsalzlösung.
1. 11. Erythem $1\frac{1}{4}$ cm.
2. 11. Erythem 5 cm, Infiltrat 3 cm.
4. 11. Erythem im Rückgange.
11. 11. Erythem 1 cm.
3. Derselbe.
11. 12. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 5000 physiologischer Kochsalzlösung.
12. 12. Erythem nach 8 Stunden schon begonnen, jetzt $2\frac{1}{2}$ cm, Oedem.
4. Erna G., 9 Jahre alt, vor 5 Monaten subcutan geimpft, Hautimpfung negativ.
29. 9. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung.
30. 9. Erythem $1\frac{1}{4}$ cm, Infiltrat $\frac{1}{2}$ cm.
1. 10. Infiltrat etwas grösser.
3. 10. Kein Erythem, kleines Knötchen sichtbar.
5. Julie Ma., 5 Jahre alt, vor mehreren Jahren geimpft.
29. 9. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung.
30. 9. Erythem $1\frac{1}{4}$ cm, Infiltrat $\frac{1}{2}$ cm.
1. 10. Infiltrat etwas grösser.
2. 10. Erythem im Rückgang.
4. 10. Kein Erythem.
9. 10. Kein Infiltrat.
6. Betti N., vor 4 Monaten subcutan geimpft, Hautimpfung negativ.
29. 9. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1:1000 an beiden Oberschenkeln.
30. 9. Erythem $1-1\frac{1}{4}$ cm, Infiltrat $\frac{1}{2}-1$ cm.
1. 10. Status idem.
7. Anna Kolm, 7 Jahre, als Säugling geimpft.
9. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung.
10. 7. Erythem und Infiltrat $\frac{3}{4}$ mm.
11. 7. Keine Reaction.

8. Dieselbe.
7. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 20000 physiologischer Kochsalzlösung am linken Arme, am rechten Arme 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
8. 7. Keine Reaction auf beiden Seiten.
9. Adelh. Mau., 7 Jahre, als Säugling geimpft.
7. 7. Rechts Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000, links Injection von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
8. 7. Rechts Erythem und Oedem $1\frac{1}{2} \times 3$ cm, links keine Reaction.
9. 7. Rechts Erythem und Oedem 3×4 cm, links keine Reaction.
10. 7. Rechts Erythem und Oedem im Rückgange, links keine Reaction.
11. 7. Rechts Erythem und Oedem geschwunden.
10. Wilhelm Me., 10 Jahre, als Säugling geimpft.
9. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung.
10. 7. Erythem, Oedem 2×2 cm.
11. 7. Erythem und Oedem im Rückgange.
11. Derselbe.
7. 7. Rechts Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 10000 physiologischer Kochsalzlösung, links Controle (physiologische Kochsalzlösung 1 ccm).
8. 7. Keine Reaction.
12. Marie Fr., 12 Jahre alt, als Säugling geimpft, mit 5 und 11 Jahren mit Erfolg revaccinirt.
7. 7. Rechts Injection von avirulenter Vaccine 1 : 1000 physiologischer Kochsalzlösung, links Controle (1 ccm physiologische Kochsalzlösung).
8. 7. Rechts Erythem und Oedem 0,8 cm, links keine Reaction.
9. 7. Rechts Erythem und Oedem 6×3 cm.
11. 7. Kein Erythem, kein Oedem.
13. Gisela Brau., 8 Jahre alt, als Säugling geimpft.
7. 7. Rechts Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 10000, links Controle (1 ccm physiologische Kochsalzlösung).
8. 7. Keine Reaction.
14. Dieselbe.
9. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000.
10. 7. Erythem und Oedem 8×4 mm.
11. 7. Reaction im Rückgang.
15. Hans Pru., 5 Jahre alt, als Säugling geimpft.
7. 7. Rechts Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 20000, links Controle (1 ccm physiologische Kochsalzlösung).
8. 7. Keine Reaction.
16. Derselbe.
9. 7. Injection von 1 ccm avirulenter Vaccine 1 : 1000.
10. 7. Erythem und Oedem 3×6 mm.
11. 7. Erythem und Oedem 2×1 mm.
12. 7. Reaction geschwunden.

C. Vergleichende Versuche über die Reaction bei Injection virulenter und avirulenter, auf 70° C erhitzter Vaccine.

Nummer	Name, Alter, geimpft?	Verdünn. d. Vaccine im Verhältniss von	Reaction auf d. Injection virulenter Lymphe	Reaction auf d. Injection avirulenter Lymphe	Controle. Reaction auf 1 cm physiol. Kochsalzlos.
1	Dr. Lehd. 30 J., geimpft und wiederholt vaccinirt.	1 : 10	Nach 24 h: Erythem u. Oedem bedeutend gewachsen. 6. Tag: Erythem geschwunden.		
		1 : 7500	Nach 1/4 h: Erythem, Oedem 1 1/2 cm. Nach 48 h: kein Eryth., Infiltrat 1 cm.	Nach 24 h: Erythem fleckig, 1 cm Oedem, Druckschmerz. Nach 48 h: keine React.	
		1 : 7500		Nach 1 h: Erythem 1 1/2 cm, Infiltrat. Nach 24 h: Abnahme der Reaction.	
		1 : 10 000	Nach 1/4 h: Erythem 1 1/2 cm. Nach 8 h: Eryth. 3 cm, Oedem.	Nach 1/4 h: Erythem 1 1/2 cm. Nach 8 h: Erythem 3 cm, Oedem.	
		1 : 20 000	Nach 1/4 h: Erythem 4 x 4 cm, Infiltr. 3 cm. Nach 2 h: Abnahme der Reaction.	Nach 1/4 h: Erythem 2 1/2 cm, Infiltr. 1 1/2 cm. Nach 2 h: Abnahme d. Reaction.	
		1 : 50 000	Nach 10 h: Erythem u. Infiltrat 5 x 4 cm (Reactionen als zweifelh. bezeichnet, weil auch nach Kochsalz Eryth. aufgetreten).	Nach 10 h: Erythem u. Infiltrat 2 x 2 cm.	Starkes Erythem, kein Infiltrat.
2	Dr. Baumg. 28 J., geimpft und wiederholt vaccinirt.	1 : 5000	Nach 24 h: Erythem 1 1/4 cm, Infiltr. 3/4 cm. Nach 48 h: Erythem 3 cm, Infiltrat 3/4 cm. Nach 72 h: kein Eryth., Infiltrat 1/2 cm. Nach 5 Tagen: kein Infiltrat.	Nach 8 h: Erythem u. Infiltrat 1 1/4 cm. Nach 24 h: Reaction in Abnahme.	
		1 : 20 000	Nach 6 h: Eryth. 1 1/4 cm. Nach 24 h: Erythem, Oedem 4 cm. Nach 3 Tagen: keine Reaction.	Nach 6 h: Eryth. 3/4 cm. Nach 24 h: Erythem, Oedem 3 cm. Nach 3 Tagen: Keine Reaction.	
		1 : 50 000	Nach 2 h: Eryth. 1/4 cm. Nach 24 h: Eryth. 2 cm, Oedem. Nach 48 h: kein Eryth., Infiltrat 1 cm.	Nach 2 h: Eryth. 1/4 cm. Nach 24 h: Eryth. 1 cm, Oedem. Nach 48 h: kein Eryth., Infiltrat 1 cm.	1. Inject.: Erythem nach zwei Stunden. 2. Inject.: Keine Reaction.
		1 : 100 000	Nach 24 h: Erythem 1 1/4 cm, Infiltr. gering. Nach 48 h: Reaction im Rückgange.	Nach 24 h: keine React. Nach 48 h: Erythem 1 cm, geringes Oedem.	
		1 : 200 000	Keine Reaction.	Keine Reaction.	3. Inject.: Keine Reaction.

Nummer	Name, Alter, geimpft?	Verdünn. d. Vaccine im Ver- hältniss von	Reaction auf d. Injection virulenter Lymphc	Reaction auf d. Injection avirulenter Lymphc	Controllc. Reaction auf 1 cem physiol. Kochsalzlos.
3	Erna Qu. 5 J., durch subcutane Injection vor 5 Mo- naten ge- impft.	1 : 1000	Nach 24 h: Erythem 1½ cm, Infiltrat ¼ cm.	Erythem 1 cm, Infiltrat ½ cm.	Erythem ¼ cm kein Oedem.
		1 : 2500		Nach 24 h: Erythem, Infiltrat 1½ cm.	
		1 : 5000 (½ cm)	Nach 24 h: Erythem ¾ cm, Infiltrat 1 cm. Nach 48 h: Erythem ¼ cm, Infiltrat 1 cm. Nach 72 h: Reaction verschwunden.	Keine Reaction.	
		1 : 7500	Nach 24 h: Erythem 1¼ cm, Infiltr. 1 cm. Nach 48 h: Reaction verschwunden.	Erythem 1¼ cm, In- filtrat 1 cm.	
		1 : 10 000	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Infiltrat 1 cm. Nach 48 h: Erythem 1¼ cm, Infiltrat 1 cm.	Keine Reaction.	
		1 : 20 000	Nach 24 h: Erythem 1 cm, geringes Oedem. Nach 48 h: Reaction in Abnahme.	Nach 12 h: Erythem 1½ cm, gering. Oedem. Nach 48 h: Reaction in Abnahme.	
		1 : 50 000	Nach 12 h: keine React. Nach 24 h: Erythem 1 cm, kein Infiltrat. Nach 48 h: keine React.	Nach 12 h: keine React. Nach 24 h: Eryth. 1 cm, kein Infiltrat. Nach 48 h: keine React.	
		1 : 1000	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Infiltrat. Nach 48 h: Erythem 4 cm, Infiltrat 1½ cm. 4. Tag: React. nimmt ab. 5. Tag: kein Erythem. 7. Tag: Infiltrat noch ½ cm.	Nach 24 h: Erythem 2½ cm, Infiltrat 1½ cm. 4. Tag: React. nimmt ab. 5. Tag: kein Erythem.	
4	Schwester Christ. 24 J., ge- impft u. re- vaccinirt.	1 : 5000		Nach 7 h: Eryth. beginnt. Nach 24 h: Erythem 1½ cm, Infiltrat.	Keine Reaction.
		1 : 10 000		Nach 12 h: Erythem beginnt. Nach 24 h: Eryth. 1 cm, Infiltrat 1 cm.	
		1 : 20 000	Nach 9 h: Erythem. Nach 24 h: Eryth. 4 cm, Oedem, Quaddel. 3. Tag: kleines Infiltrat. 4. Tag: keine Reaction.	Nach 9 h: Erythem. Nach 24 h: Erythem 3½ cm, Oedem. 3. Tag: kleines Infiltrat. 4. Tag: keine Reaction.	
		1 : 50 000	Nach 24 h: Erythem 1½ cm, Infiltrat.	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Infiltrat.	
		1 : 100 000	Nach 24 h: reactionslos.	Nach 24 h: reactionslos.	
5	Schwester Su. 21 J., vor 1 Jahr mit Erfolg revaccin.	1 : 20 000	Nach 8 h: Eryth., Oedem. Nach 24 h: Erythem 2½ cm, Oedem. 3. Tag: React. nimmt ab.	Nach 8 h: Eryth. Oedem. Nach 24 h: Erythem 1½ cm, Oedem. 3. Tag: React. nimmt ab.	
		1 : 50 000	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Oedem.	Nach 24 h: Erythem ½ cm, Oedem.	

Nummer	Name, Alter, geimpft?	Verdünn. d. Vaccine im Ver- hältniss von	Reaction auf d. Injection virulenter Lymphe	Reaction auf d. Injection avirulenter Lymphe	Controle. Reaction auf 1 cem physiol. Kochsalzlös.
6	Schwester Em. 19 J., einmal vor 18 Jahren geimpft.	1 : 1000	Nach 24 h: Erythem $\frac{1}{2}$ cm. Infiltrat $\frac{1}{2}$ cm. Nach 48 h: Erythem $1\frac{1}{2}$ cm, Infiltrat. 4. Tag: kein Erythem. 6. Tag: kein Infiltrat.	Nach 24 h: lok. Schmerz, leichte rothe Streifen.	
		1 : 5000		Nach 24 h: Eryth. 1 cm, Infiltrat $\frac{1}{4}$ cm.	
		1 : 10 000	Keine deutliche React.	Eryth. u. Infiltrat $\frac{1}{2}$ cm.	
		1 : 20 000	Keine Reaction.	Erythem 1 cm, Infiltrat $\frac{1}{4}$ cm.	
7	Dr. Haa. 26 J. alt, geimpft u. vor 14 J. revaccin.	1 : 1000	Nach 24 h: Erythem u. Infiltrat 1 cm. Nach 48 h: Erythem 3 cm, Infiltrat 1 cm. Nach 72 h: Erythem 4 cm, Infiltrat. 5. Tag: Eryth. nimmt ab. 6. Tag: kein Erythem. 10. Tag: Infiltrat noch $\frac{1}{4}$ cm.	Nach 24 h: Erythem u. Infiltrat 2 cm. Nach 48 h: Erythem geht zurück.	
8	Schwester Fra. 28 J., als Säugl. geimpft, nicht re- vaccinirt.	1 : 10 000	Nach 24 h: keine React., Druckschmerz.	Nach 24 h: Erythem $\frac{1}{4}$ cm, Druckschmerz.	
9	Franziska Schrei. 8 J., einmal geimpft.	1 : 5000	Nach 24 h: Eryth. 1 cm. Nach 48 h: Erythem 3 cm, Oedem. 5. Tag: Reaction ge- schwunden.	Nach 24 h: Eryth. 1 cm. Nach 48 h: Eryth. 1 cm, Oedem. 5. Tag: Reaction ge- schwunden.	
10	Johann Si. 9 J., einmal geimpft.	1 : 5000	Nach 24 h: Druck- schmerz. Nach 48 h: Erythem Infiltrat 2 cm.	Nach 24 h: Erythem $\frac{1}{4}$ cm, Spur Oedem. Nach 48 h: kein Eryth.	
11	Julie Ma. 5 J., vor 3 Monaten subcutan mit Erfolg geimpft.	1 : 5000 ($\frac{1}{2}$ cm)	Nach 24 h: Erythem 1 cm, Infiltrat $\frac{1}{2}$ cm. Nach 48 h: Erythem 1 cm, Infiltrat 1 cm. 4. Tag: kein Erythem. 7. Tag: kein Infiltrat.	Nach 24 h: Erythem u. Infiltrat 1 cm. Nach 48 h: kein Eryth. 5. Tag: kein Infiltrat.	
12	Schwester The. 28 J. alt, mit $\frac{3}{4}$ Jahren Variola, revaccin., ohn. Erfolg.	1 : 10 000	Nach 24 h: Eryth. 1 cm, Oedem, Schmerz. Nach 48 h: Erythem $1\frac{1}{2}$ cm, Oedem. Nach 72 h: Erythem 3 cm, Infiltrat. 5. Tag: Abnahme der Reaction.	Nach 24 h: Erythem $\frac{3}{4}$ cm, Oed., Schmerz. Nach 48 h: Erythem 1 cm, Oedem. Nach 72 h: Erythem 2 cm, Infiltrat. 5. Tag: Abnahme der Reaction.	

Die Versuche lehren vor Allem, dass die Reaction beim Vaccinirten meist noch viele Jahre nach der Impfung eintritt. Nur eine kleine Zahl von Versuchen hatte ein negatives Ergebnis. Bei Menschen, welche mit Erfolg revaccinirt worden sind, scheint die Reaction

intensiver zu verlaufen. Bei einzelnen nur einmal geimpften bleibt die Reaction aus, oder ist nur angedeutet. Die Reaction entspricht ganz der Frühreaction, welche v. Pirquet bei cutaner Impfung erzielt hat. Bei subcutaner Injection tritt die lokale Reaction stets schon in den nächsten 24 Stunden auf und nimmt manchmal in den nächsten 2 bis 3 Tagen an Intensität zu. Eine beschleunigte Reaction im Sinne von v. Pirquet und Schick, wie sie bei der Wiederholung von Serum-injectionen und besonders schön bei der cutanen Revaccination gesehen wird, konnte ich bei der subcutanen Vaccineinjection nicht erzeugen.

Die Versuche haben des weiteren gelehrt, dass die Reaction nicht nur mit virulenter, sondern auch mit avirulenter, durch einstündiges Erhitzen auf 70° C abgetödteter, Vaccine zu erzielen ist.

Dies entspricht übrigens in gewisser Richtung der theoretischen Forderung. Auch v. Pirquet hat im Sinne der Entdeckung Sternberg's und der Arbeiten von Beclère, Chambon und Ménard angenommen, dass bei der Frühreaction die Vaccine bei cutaner Einverleibung am Orte der Einverleibung abgetödtet wird.

Ich habe übrigens auch bei einigen bereits Geimpften den Versuch gemacht, mit Vaccine, welche durch Erhitzen auf 70° C avirulent geworden war, mittelst Hautbohrers nach v. Pirquet und cutaner Impfmethode eine spezifische Reaction zu erzeugen. Meine diesbezüglichen Versuche sind negativ ausgefallen. Sie sollen jedoch fortgesetzt werden. Vielleicht wird humanisirte Vaccine, welche energischere Reactionen macht, da zum Ziele führen.

Die Versuche lehren auch, dass in Bezug auf die Menge von Virus, welche injicirt werden muss, um Reaction zu erzeugen, zwischen virulenter und avirulenter Vaccine kein Unterschied besteht. Es ist für die Grösse der Reaction zumeist ganz gleichgültig, ob virulente oder avirulente Vaccine injicirt wird.

Die Bedeutung der Menge von Vaccine für die Grösse der Reaction geht aus den Versuchen schlagend hervor. Bei Injection von 0,1 Vaccine, einmal virulent, einmal avirulent, haben die betreffenden, zwei Collegen, eine ganz mächtige Reaction bekommen, welche den grössten Teil der Länge und der Circumferenz des injicirten Vorderarmes einnahmen. Bei stärkeren Verdünnungen der Lymphe, d. h. bei Injection geringerer Mengen nimmt die Intensität der Reaction sehr bedeutend ab; bei 0,001 g Glycerinlymphe nimmt die Reaction nur einen ganz bescheidenen Umfang an.

Dieses Verhalten entspricht auch ganz dem Verhalten bei der cutanen Frühreaction, welche nach v. Pirquet in ihrer Intensität von der Menge des einverleibten Virus abhängig ist.

In Bezug auf die Menge von Vaccine, welche Reaction erzeugt, ist zu bemerken, dass auf eine Injection von 0,001 g Vaccine die meisten Menschen, die einmal geimpft waren, noch deutlich reagiren. Nur bei wenigen Menschen verläuft diese Injection negativ (z. B. Versuch bei Schwester Fra., vor 28 Jahren geimpft, nicht revaccinirt). Die Injection von 0,0002 g (1 : 5000) Vaccine hat ebenfalls noch zumeist Reaction

erzeugt, die Injection von 0,0001 g (1:10 000) noch in der grösseren Zahl der Fälle. Auf 0,00005 g (1:20 000) haben von 7 Injicirten 4 positiv und 3 negativ reagirt. Auf 0,00002 g (1:50 000) haben 4 schon vorher wiederholt Injicirte noch positiv reagirt. Dass bei dieser geringen Giftmenge der Erfolg doch stets positiv war, dürfte darauf zurückzuführen sein, dass zufälligerweise nur solche Versuchspersonen herangezogen wurden, welche bei der Verdünnung 1:20 000 noch sehr deutlich positiv reagirten; vielleicht hat auch die häufige Wiederholung der Injection an derselben Hautgegend an dem positiven Ausfall einen Antheil. 0,00001 g Vaccine (1:100 000) wurde an 2 Erwachsenen einmal mit positivem, einmal mit negativem Erfolge injicirt. Bei 1:200 000 (0,000005 g) hat der auf die doppelte Vaccinemenge noch positiv Reagirende nicht reagirt.

Ich muss noch erwähnen, dass eine Versuchsperson, welche vor 28 Jahren Variola überstanden hatte und seither ohne Erfolg vaccinirt worden war, auf 0,0001 g Vaccine (1:10 000) positiv reagirt hat.

Bei so hochgradigen Verdünnungen der Vaccine war es nothwendig, Controllinjectionen mit sterilisirter physiologischer Kochsalzlösung zu machen. Diese haben meist keine Reaction zur Folge gehabt. Nur wenige Versuchspersonen bekamen auf die Injection der Kochsalzlösung hin leichte Erytheme, einzelne auch Oedeme (traumatische Reaction). Die Mehrzahl der Versuche an solchen Menschen wurde hier nicht herangezogen.

VI.

Sternberg hat gezeigt, dass durch Zusatz von Serum geimpfter Menschen Vaccine ihrer Virulenz beraubt wird und dann Impfpusteln nicht erzeugen kann; Beclère, Chambon und Ménard haben die virulicide Eigenschaft des Serums Geimpfter am Kalbe eingehend studirt und festgestellt, dass diese Fähigkeit des Blutserums oft schon am sechsten Tage, stets am zwölften Tage nach der Hautimpfung und am neunten bis zwölften Tage nach der subcutanen Vaccineinjection nachweisbar ist. Die antivirulente Substanz ist von den genannten Autoren nach der Impfung auch beim Pferde, dem Affen und dem Menschen nachgewiesen.

Es musste von Interesse sein, zu prüfen, ob eine Vaccine, welche durch Zusatz von Serum eines Vaccinirten avirulent wird, noch Reaction erzeugt. Zu diesem Zwecke wurden an drei Collegen folgende Versuchsreihen ausgeführt.

Injection von Vaccine, welche durch Zusatz von Serum Revaccinirter avirulent geworden ist.

1. An Dr. B., vor 5 Jahren mit Erfolg revaccinirt, seither wiederholt subcutan mit Vaccine injicirt, wird eine Venaepunction gemacht.

Vom Serum B werden 8 ccm mit 0,5 Vaccine gemengt und durch 15 Stunden im Eisschranke gehalten.

Am 17. 7. Injection von 1 ccm der Verdünnung 0,1 Vaccine, 1,6 Serum, 10,3 physiologische Kochsalzlösung (Vaccine 1:120) an 2 Aerzten: a) Dr. Fi., 26 Jahre alt, nach 24 Stunden Röthung und Infiltrat 4 cm, nach 48 Stunden Reaction geringer; b) Dr. Bau., vor 5 Jahren mit Erfolg revaccinirt, 27 Jahre alt: 4 Stunden nach der Injection Infiltrat 3 mm, 24 Stunden nach der Injection Röthung, Infiltrat 3 cm.

2. An Dr. Lehnd, 30 Jahre alt, welcher wiederholt revaccinirt worden ist und sehr oft subcutane Injectionen von Vaccine erhalten hat, wird am 21. 2 eine Venapunction gemacht.

0,1 Vaccine mit 0,4 ccm Serum I. gemengt, wird 24 Stunden stehen gelassen. Am folgenden Tage werden Dr Lehnd. an beiden Vorderarmen 3 subcutane Injectionen gemacht. Es wurden folgende Flüssigkeiten injicirt: a) 0,5 physiologische Kochsalzlösung, b) 0,5 ccm von Vaccine 1:1000, c) 0,5 ccm einer Verdünnung von Vaccine 0,1, eigenes Serum 0,4, physiologische Kochsalzlösung 99,5 (Vaccine 1 : 1000 + Serum; 5 Stunden nach der Injection: bei a) 0, bei b) Erythem und Oedem 1 cm, bei c) Erythem und Oedem $2\frac{1}{2}$ cm; 24 Stunden nach der Injection nur bei c) Erythem und Oedem; 48 Stunden nach der Injection nirgends Oedem; 72 Stunden nach der Injection Urticaria am injicirten Vorderarme.

Ich bin mir bewusst, dass die Versuche unvollständig sind; denn es würde zuerst der Nachweis zu erbringen sein, dass die Vaccine wirklich avirulent geworden ist, diesen Beweis habe ich nicht erbracht. Dann wäre noch der Versuch zu machen, wie sich nicht geimpfte Menschen gegen eine solche Injection verhalten. Immerhin ist es von Interesse zu sehen, dass die Revaccinirten auch auf die Injection einer Vaccine, welcher das Serum eines Revaccinirten (im 2. Versuche das eigene) zugesetzt worden ist, mit Infiltrat und Erythem reagiren.

VII.

Die Beobachtung, dass Menschen, welche einmal und selbst vor längerer Zeit geimpft worden waren, auf die Injection von geringen Mengen avirulenter Lymphe mit localem Oedem und Erythem reagiren, hat mich zur Untersuchung der Frage veranlasst, wie sich Menschen, welche auf eine solche Injection mit sofortiger Reaction antworten, bei der subepidermoidalen Revaccination verhalten. Es wurden 4 Versuche angestellt. In jedem Falle erhielten die betreffenden eine subcutane Injection von Vaccine, welche durch Erhitzen auf 70° C. avirulent geworden und im Verhältniss von 1:200 mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt worden war. 2—4 Tage später wurde die Revaccination mittelst Hautimpfung ausgeführt.

No. 1. Anna Lech., 10 Jahre alt, zeigt Impfnarben.

27. 1. Subcutane Injection.

28. 1. Locales Erythem und Oedem, $1\frac{1}{2}$ cm.

29. 1. Reaction verschwunden. Revaccination mittelst Scarification an vier Stellen.

30. 1. Flache Papeln an den Impfstellen.

31. 1. Papeln roth, stark elevirt.

1. 2. Papeln weiter gewachsen.

2. 2. Hirsekorn-grosse Pustelchen, Röthung bis $1\frac{1}{2}$ cm afebril.

3. 2. Röthung $2\frac{1}{2}$ cm.

4. 2. Pusteln im Eintrocknen.

7. 2. Erythem geschwunden.

No. 2. Margarethe Fro., 7 Jahre alt, hat Impfnarben.

26. 1. Subcutane Injection am linken Vorderarm.

27. 1. Röthung und Oedem ca. 3 cm.

28. 1. Reaction geringer. Cubitaldrüse geschwollen und schmerzhaft.

29. 1. Reaction gering. Revaccination mittelst Scarification an 4 Stellen.
 30. 1. Leicht elevirte geröthete Papeln von Linsengrösse an den Impfstellen.
 31. 1. Papeln gewachsen.
 2. 2. Hirsekorngrösse Bläschen, Erythem $1\frac{1}{2}$ cm.
 4. 2. Pusteln im Abtrocknen.
 6. 2. Pusteln abgetrocknet.
- No. 3. Leopoldine M., 13 Jahre alt. Zeigt Impfnarben.
 26. 1. Subcutane Injection am linken Unterarm.
 27. 1. Keine Reaction.
 28. 1. Locales Erythem 1 cm, geringes Oedem.
 29. 1. Reaction geschwunden. Revaccination mittelst Scarification an vier Stellen.
 31. 1. Bisher keine Reaction.
 1. 2. Linsengrosse Papeln.
 2. 2. Hirsekorngrösse Pusteln, Erythem 0,1 cm.
 3. 2. Pusteln erbsengross.
 5. 2. Pusteln eingetrocknet.
 6. 2. Area $1\frac{1}{2}$ bis 2 cm breit.
 9. 2. Röthung geschwunden.
- No. 4. Julius Ho., 9 Jahre alt, hat Impfnarben.
 25. 1. Subcutane Injection am linken Unterarm.
 26. 1. Erythem 2 cm, geringes Oedem.
 27. 1. Erythem 5 cm, scharf begrenztes Infiltrat.
 29. 1. Erythem geschwunden. Infiltrat geringer, erbsengross. Revaccination an 4 Stellen mittelst Scarification.
 30. 1. Papeln an den Impfstellen.
 1. 2. Papeln gewachsen.
 2. 2. Hirsekorngrösse Pusteln, Area bis $1\frac{1}{2}$ cm.
 5. 2. Pusteln eingetrocknet, Area abgeblasst.

Diese Versuche lehren, dass das Auftreten einer localen Reaction nach subcutaner Injection nicht darauf zu beziehen ist, dass der Betreffende gegen eine nachfolgende Haut-Vaccination vollständig immun ist. Es ist möglich, dass in Folge der gelungenen Vaccination mehrere Körper im Organismus entstehen. Einer von ihnen verhindert bei neuerlicher Impfung die Pustelbildung, wirkt virulicid; ein anderer ist es, welcher bei subcutaner Injection beim Geimpften die locale Reaction auslöst. Diese beiden „Antikörper“ sind nach einer Vaccination nicht in gleichem Maasse im Blute (oder den Zellen?) vorhanden. Der virulicide Antikörper, welcher die Pustelbildung verhindert, könnte früher ausgeschieden werden als jener, welcher dem Organismus die Fähigkeit zur allergischen Reaction verleiht.

VIII. Diagnostische Verwerthung der Vaccineinjectionen.

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass die bei Weitem grosse Mehrzahl der einmal Vaccinirten auf die Injection von Vaccine, sei sie virulent oder avirulent, mit localer Reaction antwortet. Es entspricht dies der allergischen Reaction von Pirquet's. Die Reaction tritt nicht nur dann auf, wenn der Mensch die Vaccinekrankheit überstanden hat, sondern auch während der Krankheit, wie das aus den Versuchen

über Successivimpfungen hervorgeht. Es ist deshalb diese Reaction verwerthbar für die Erkennung der Vaccinekrankheit. Aufgabe der bereits begonnenen Versuche wird es dann sein, genau festzustellen, an welchem Tage nach der Vaccine-Einverleibung zum ersten Male die Reaction positiv ausfällt.

Da es gegenwärtig als erwiesen gilt, dass wir in den Kuhpocken nichts Anderes zu sehen haben, als eine durch Thierpassage in ihrer Virulenz herabgesetzte Variola, so muss diese Reaction auch verwerthbar sein, um Variola zu diagnosticiren. Der Variolakranke muss ebenso wie der Vaccinekranke auf die Injection hin ein Erythem und Infiltrat bekommen; fraglich ist nur, an welchem Tage nach der Infection zum ersten Male die Reaction positiv ausfällt. Die Reaction könnte vielleicht nur an dem vorher nicht geimpften Menschen verwerthbar sein. Denn die meisten früher geimpften Menschen reagiren ohnehin auf die Vaccineinjection mit localer Reaction. Ob sie durch quantitative Abstufung nicht auch beim Geimpften sich wird verwerthen lassen, werden Untersuchungen lehren müssen. Ich weise darauf hin, dass ich in einem Falle einen Menschen, welcher vor etwa 28 Jahren Variola überstanden hat, subcutan mit Vaccine 1 : 10 000 verdünnt injicirt habe und die Versuchsperson mit einem recht intensiven Infiltrat darauf reagirt hat.

Ich muss darauf aufmerksam machen, dass schon v. Pirquet empfohlen hat, die Hautimpfung zur Diagnose der Vaccine und der Variola zu verwerthen. Es ist wohl zweifellos, dass sich hierzu die subcutane Injection von avirulenter Vaccine wesentlich besser eignet. Denn die Reaction bei der subcutanen Injection ist viel intensiver, augenfälliger. Dann lässt sich auch die Reaction bei subcutaner Injection steigern, wenn man die Menge des abgetödteten Virus, welche man zur Injection verwendet, steigert. Doch glaube ich, dass man bei Verwendung von avirulenter Vaccine, welche im Verhältniss von 1 : 200 verdünnt wird, und bei Injection von 1 cem sehr deutliche Reactionen erzielt, welche nicht übersehen werden können. Stärkere Concentrationen sollen nicht angewandt werden, weil sonst auch bei Gesunden locale Reactionen auftreten. Um die Unterscheidung von traumatischen Reactionen wie sie auch bei Wasser- und Kochsalzlösung vorkommen, zu ermöglichen, wird sich eine Controlinjection mit Kochsalzlösung empfehlen.

Auf die Gleichartigkeit der Reaction bei Vaccineinjection mit der Tuberculinreaction will ich hier nur kurz hinweisen.

Es ist zu erwarten, dass es gelingen wird, diese Form der allergischen Reaction auch bei anderen Krankheiten diagnostisch verwerthbar zu machen.

Litteratur.

- Béclère, Chambon et Ménard, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1896. p. 1. 1898. p. 837. 1899. p. 81.
 O. Casagrandi, *Riforma medica*. 1903. Ref. *Centralbl. f. Bakt.* Bd. 34.
 M. Chauveau, *Bulletin de l'Académie de méd.* XXXI. 1865/66. p. 1111 u. *Revue mensuelle de méd. et de chir.* 1877. p. 240.

- Calmette et Guérin, Annales Pasteur. 1901. Tome 15. p. 161.
De Waele und Sugg, Centralbl. f. Bakt. XXXIX. No. 1 u. 2.
Fröhlich, Württembergisches med. Corresp.-Blatt. 1867. S. 160.
C. Janson, Centralbl. f. Bact. 1891. X. S. 40.
W. Knoepfelmacher, Wiener medicinische Wochenschr. 1906. No. 45.
R. Kraus und Volk, Wiener klinische Wochenschr. 1906. No. 21. Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissensch., mathem.-naturwissensch. Klasse. Bd. 116. Abtheil. III. 1907.
Nobl, Wiener klin. Wochenschrift. 1906. No. 32.
v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit. Wien 1905.
v. Pirquet, Wiener klinische Wochenschrift. 1906. No. 28 u. 47. Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 30. Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Wien 1907.
Senfft, Berliner klin. Wochenschr. 1872. S. 199.
Sternberg, Centralbl. f. Bakteriologie. XIX. 1896. S. 805.
Tedeschi, Referirt Centralbl. f. Bakt. XXXI. 1902. S. 349.
-