[Aus dem staatlichen hygienischen Institut in Bremen.]
(Mit der Oberleitung beauftragt: Obermed.-Rat Prof. Dr. Tjaden.)
(Medizinische Abteilung, Abteilungsvorsteher: Dr. Meyer.)

Aktive Immunisierung und negative Phase.

Von

Dr. G. Seiffert.

Wright (17) wies als erster darauf hin, daß nach Impfung mit Bakterienkulturen zur Erzeugung aktiver Immunität zunächst eine negative Phase auftritt, die in einer nach der Impfung eintretenden Überempfindlichkeit des Körpers gegen die bei der Impfung verwandte Bakterienart besteht. Erst nach Verlauf von einigen Tagen verschwindet die Überempfindlichkeit, und an ihre Stelle tritt ein Impfschutz. Über die Frage, inwieweit diese negative Phase besteht und ob sie praktisch bedeutungsvoll ist, wenn Frischgeimpfte sich kurz nach der Impfung einer Infektion aussetzen, sind die Ansichten noch nicht geklärt. Die in der Literatur angeführten Arbeiten widersprechen sich zum Teil, und es läßt sich auf Grund der bisherigen experimentell und praktisch gewonnenen Erfahrungen kein klares Bild gewinnen, ob tatsächlich stets eine negative Phase, die für den Krankheitsverlauf Bedeutung hat, nachzuweisen ist.

Es liegt eine größere Zahl von Arbeiten vor, die sich damit beschäftigen, die negative Phase durch ein Sinken des Antikörpergehaltes in vitro nachzuweisen. Lange bevor Wright den Begriff der negativen Phase aufstellte, zeigte Ehrlich in Untersuchungen, die er sowohl allein (5) wie mit Brieger (1) durchführte, daß bei mit Rizin oder Tetanusgift behandelten Tieren nach einer neuen Injektion des Giftes ein Abfall des Antitoxingehaltes in der Milch eintrat. Ähnliche Beobachtungen machten Salomonsen und Madsen (13), die bei mit Diphtherie-

toxin behandelten Pferden einen Abfall der Antitoxine im Serum nach einer neuen Toxininjektion beobachteten. Sie stellten dabei fest, daß in der Milch eine stärkere Verminderung des Antitoxingehaltes eintrat, während die Antitoxine im Serum nicht in gleichem Maße verringert wurden. Für den Gehalt an Typhusagglutininen konnten Jörgensen und Madssen (8) ein Sinken des Titers bei Injektion von Typhusbazillen nachweisen; ebenfalls fand v. Dungern bei mit Majaplasma behandelten Tieren eine Hämolysinabnahme nach einer Neuinjektion von Majaserum. Ein größeres Beweismaterial zu dieser Frage brachte Wright in seinen Versuchen, Tiere mit Streptokokken, Typhus und Tuberkulin zu immunisieren. Er wies eine Verminderung von Bakteriolytinen, Opsoninen und Agglutininen im Serum nach Bakterieninjektionen nach.

Im Gegensatz zu diesen Arbeiten, die aus der Verminderung der Antikörper eine negative Phase herleiten, stehen die Untersuchungen anderer Forscher, die zu dem entgegengesetzten Resultat kamen. Pfeiffer und Marx konnten bei Immunisierungsversuchen mit Cholera keine Abnahme der Schutzstoffe feststellen. Ebenso wenig fanden Ehrlich und Morgenroth (6) bei ihren Studien über Hämolysinbildung nach Injektion von Blutkörperchen eine Abnahme der Hämolysine. Morgenroth und Talquist (15) konnten bei Immunisierungsversuchen mit Lab und Vibriolysin das Auftreten einer negativen Phase nicht nachweisen. Die Untersuchungen, die im Anschluß an die Arbeiten über Typhusimmunisierung von Gaffky, Kolle, Hetsch und Kutscher (7) mitgeteilt wurden, führten zu dem Ergebnis, daß ein gewisser Einfluß der Injektionen auf eine Verminderung der Antikörperbildung vorhanden sei. Besonders fand sich eine Abnahme des Antikörpergehaltes (Agglutinine und Bakteriolytine) bei wiederholter Injektion. In den praktischen Schlußfolgerungen dieser Untersuchungen wird auch die negative Phase berücksichtigt.

Es ist eigenartig, daß mit Ausnahme von Gaffky, Kolle, Hetsch und Kutscher, welche die Pfeiffersche Methode zum Nachweis der Bakteriolytine benutzten und gleichzeitig dabei auch den weiteren Verlauf der Injektion beachten konnten, von allen erwähnten Autoren fast gar keine Tierexperimente zum Nachweis der negativen Phase angestellt wurden, sondern daß man sich allgemein begnügte, aus der Abnahme von Antikörpern in vitro allein einen Schluß auf die entstehende Immunität zu machen. Pfeiffer und Friedberger (12) waren die ersten, die speziell zur Prüfung des Impfschutzes und der negativen Phase das Tierexperiment heranzogen. Sie impften Meerschweinchen mit abgetöteten Kulturen und spritzten ihnen dann intraperitoneal eine für Meerschweinchen tödliche Dosis Typhusbazillen oder Choleravibrien ein. Sie stellten fest, daß bei Anwendung eines Impfstoffes nach Pfeiffer-

Kolle in einer Menge, die den 840. Teil der Impfdosis beim Menschen beträgt, nach 36 Stunden ein ausgesprochener Impfschutz vorhanden war. Ebenso fanden sie, daß dieser Impfschutz schon 12 Stunden nach der Impfung eintrat. Sie konstatierten aber, daß dieser Impfschutz nicht spezifisch war, sondern daß bei mit Choleravibrionen vorbehandelten Meer-schweinchen auch eine vermehrte Resistenz gegen Typusbazillen vorhanden war. Es handelte sich nach Ansicht der Autoren nicht um ein Auftreten spezifischer Schutzstoffe, um ein Phänomen spezifischer Resistenz, sondern um eine allgemeine unspezifische Resistenzhöhung durch Injektion von Eiweißen, wie dies schon vorher von Pfeiffer und Issaeff (10) nach-gewiesen war. Es gelang diesen Autoren durch intraperitoneale Injektion von verschiedenen Substanzen Tiere gegen Infektionen mannigfacher Art deutlich resistent zu machen. Bei weiteren Versuchen von Pfeiffer und Friedberger, Tiere mit sehr großen Bakteriendosen zu immunisieren, konnte eine Resistenzhöhung — offenbar wegen der intensiven Endo-toxinwirkung — nicht erzielt werden. Beide Autoren stellten sich auf den Standpunkt, daß die Resistenzhöhung bei geringeren Dosen eine unspezifische Reaktion ist. Was die negative Phase angeht, schließen sie aus ihren Versuchen, daß der negativen Phase nicht die ihr von Wright zugesprochene Bedeutung zukommt, da sie in keinem Falle bei ihrer Ver-suchsmethodik nachweisbar war, während im Gegenteil sogar eine Resi-stenzhöhung eintrat. Sie übertragen die Ergebnisse ihrer Versuche mit großer Reserve auf den Menschen und glauben die Furcht vor der nega-tiven Phase bei aktiver Immunisierung als übertrieben ansehen zu dürfen.

Zu entgegengesetzten Resultaten kam Dopter (3), der an Mäusen verschiedene Immunisierungsmethoden gegen Dysenterie ausprüfte. Er impfte die Mäuse mit abgetöteten Bakterien, Bakterienautolysaten und mit durch Dysenterieheilserum sensibilisierten Dysenteriebazillen. In verschiedenen zeitlichen Zwischenräumen spritzte er dann intraperitoneal den Tieren eine tödliche Dosis Dysenteriebazillen ein, um den auftretenden Impfschutz in einzelnen Phasen verfolgen zu können. Er fand sowohl bei Verwendung von abgetöteten Bakterienkulturen wie von Bakterienautolysaten, daß die Tiere nach Immunisierung viel empfindlicher als die Kontrollen gegen eine Infektion waren. Bei Verwendung von Bakterien, die mit Serum vorher sensibilisiert waren, trat eine negative Phase nicht ein. Wenn nicht derartig vorbehandelte Bakterien zur Verimpfung kommen können, sollen nach Dopter wegen der auftretenden Überempfindlichkeit abgetötete Kulturen zur Schutzimpfung bei einer bestehenden Epidemie möglichst vermieden werden.

Ähnliche Resultate erhielt Vincent (16) bei Versuchen über aktive Immunisierung mit Typhusbazillen. Auch er fand bei intraperitonealer

Infektion mit tödlichen Dosen von Typhusbazillen Meerschweinchen in den ersten Tagen nach einer Schutzimpfung weit empfindlicher gegen die Infektion als unbehandelte Kontrolltiere. Nach seiner Angabe soll bei Verwendung von Bakterienautolysaten eine negative Phase nicht eintreten.

Versuche, die Shoukevitch (14) anstellte, ergaben, daß hohe Werte an Agglutininen, Opsoninen und komplementbindenden Stoffen vorhanden sein können, ohne daß eine Resistenzerhöhung eintritt, während umgekehrt bei Fehlen von Antikörpern doch deutlich eine Resistenz vorhanden sein kann. Seine Versuche, an Kaninchen mit *Bacterium supestifer* angestellt, bewiesen, daß der Gehalt an Immunkörpern bei der aktiven Immunisierung nicht immer mit der antiinfektiösen Immunität Hand in Hand geht, und daß man nicht berechtigt ist, aus dem Antikörpergehalt Schlüsse auf eine erworbene Immunität zu ziehen. Ebenso wenig wird man aus den Schwankungen im Antikörpergehalt etwas Positives oder Negatives über ein Auftreten der negativen Phase aussagen können.

Bedeutungsvoller und wichtiger als die Prüfung auf Antikörpergehalt *in vitro* sind die Tierversuche zum Nachweis erworbener Immunität oder vorhandener Überempfindlichkeit. Zunächst ist bei den angeführten Tierversuchen die Frage zu diskutieren, wie die widersprechenden Resultate Pfeiffers und Friedbergers einerseits, Dopters und Vincents anderseits zu erklären sind. Wahrscheinlich beruhen sie darauf, daß Pfeiffer und Friedberger zu große Bakteriendosen benutzten und so eine unspezifische Resistenz erzeugten, die eine vorhandene negative Phase verdeckte, ferner vielleicht darauf, daß Pfeiffer und Friedberger nicht längere Zeit in kurzen Zwischenräumen weitere Untersuchungen anstellten.

Was die Methodik betrifft, die alle Autoren bei ihren Versuchen anwandten, geimpfte Tiere mit großen Bakterienmengen intraperitoneal zu infizieren, so muß dieser entgegengehalten werden, daß eine derartige Infektion in keiner Art und Weise den natürlichen Vorgängen der Spontaninfektion entspricht. Einmal ist die Infektionspforte eine andere, ferner werden enorme Mengen Bakterien benutzt, die niemals spontan bei der betreffenden Tierart eine gleiche Erkrankung hervorrufen. Da es auch nicht möglich ist, Tiere spontan auf gleichem Wege wie den Menschen mit Typhus oder Cholera zu infizieren, so muß man zur Erforschung des Immunitätsvorganges bei aktiver Immunisierung nicht mit diesen Bakterien arbeiten und wird besser die Immunität bei einer Infektionskrankheit studieren, wo man unter Bedingungen arbeiten kann, die der Wirklichkeit mehr entsprechen. Es ist nötig, das Phänomen der aktiven Immunisierung an Tieren zu beobachten, die unter möglichst gleichen Bedingungen wie der Mensch mit einer z. B. dem Typhus nahestehenden Bakterienart spontan infiziert werden können.

Diese Bedingungen finden sich bei Mäusen, die mit Mäusetyphus infiziert werden. Der Mäusetyphus ist eine bei Mäusen spontan vorkommende Krankheit, die unter ähnlichen Bedingungen wie der Typhus beim Menschen bei Mäusen künstlich erzeugt werden kann. Außerdem steht der Erreger des Mäusetyphus dem Typhusbacillus verwandtschaftlich nahe und ruft ein ähnliches Krankheitsbild hervor, so daß man wahrscheinlich die bei Mäusetyphus gewonnenen Erfahrungen auch auf Typhus übertragen kann. Jedenfalls ist es möglich, mittels dieser Methodik den Gang der aktiven Immunisierung in den einzelnen Stadien leicht zu verfolgen, und da die Immunisierung bei Typhus, Cholera und Pest ähnlich verläuft, darf man auch aus den Ergebnissen der Immunität bei Mäusetyphus gewisse Schlüsse auf den Immunitätsverlauf bei diesen Krankheiten ziehen.

Diese Gedanken liegen folgenden Versuchen zugrunde, die bezwecken sollen, ein Bild über den zeitlichen Verlauf der Spontaninfektion nach aktiver Immunisierung zu gewinnen. Speziell wurde bei diesen Untersuchungen der Bedeutung der negativen Phase Beachtung geschenkt. Die Versuchsanordnung war folgende: Von einem virulenten Mäusetyphusstamm, der kulturell und serologisch sich als ein Stamm aus der Enteritis-Gärtnergruppe erwies, wurde ein Impfstoff genau nach den Vorschriften von Pfeiffer-Kolle bereitet. Der Stamm tötete, wie mehrfache Versuche erwiesen, weiße Mäuse von 15 bis 20 ^gmm Körpergewicht durchschnittlich in etwa 7 Tagen nach 18stündiger Krankheitsdauer. Der zeitliche Eintritt der Krankheit und des Todes differierte nur um Stunden. Zur Impfung wurden Mäuse von möglichst gleichem Gewicht verwandt. Jede Maus erhielt subkutan unter die Rückenhaut den Impfstoff in der Menge von $\frac{1}{10\,000}$ Agarkultur injiziert, was der doppelten bei Menschen für Typhus verwandten Impfdosis auf das Körpergewicht berechnet entspricht. Wie Vorversuche ergaben, wird diese Menge des Impfstoffes von weißen Mäusen anstandslos und ohne irgendwelche Erscheinungen vertragen.

Nach diesen Vorversuchen wurde der eigentliche Versuch in der Art angestellt, daß eine größere Zahl von Mäusen zu gleicher Zeit mit gleicher Impfdosis behandelt wurde. Diese Mäuse wurden nun in bestimmten Zwischenräumen mit Mäusetyphus infiziert, indem ihnen als Futter mit 24stündiger Bouillonkultur getränktes Brot gegeben wurde. Es wurden ungeimpfte Tiere vor und nach Beendigung des Versuches ebenfalls infiziert, um sicher zu sein, daß der Stamm keinerlei Virulenzsteigerung oder -abschwächung während des Versuches durchgemacht hatte. Von den geimpften Mäusen wurden je zwei Tiere 2 Tage vor der Impfung, 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30 Tage nach der Impfung infiziert. Die Tiere wurden jeden Tag zweimal untersucht, ob Krankheitserscheinungen

sichtbar waren. Nach dem Tode wurden Sektion und bakteriologische Untersuchung gemacht, um den Tod an anderen Erkrankungen ausschließen zu können. Das Versuchsprotokoll ist in beiliegender Tabelle

Einfluß der Immunisierung auf den Verlauf der Erkrankung.

Nummer	Tag der Immunisierung	Tag der Infektion nach der Impfung	Tag der Infektion	Erkrankt am		Tod am	
				Datum	Tag nach Impfung	Datum	Tag nach Infektion
1	13. II.	2. Tag vor Impfung	11. II.	16. II.	6. Tg. a.m.	16. II.	6. Tg. p.m.
2			"	"	6. " "	17. II.	7. " "
3		sofort nach Impfung	13. II.	17. II.	5. " p.m.	18. II.	6. " a.m.
4			"	"	5. " "	19. II.	7. " "
5		3. Tg. nach	16. II.	20. II.	5. " a.m.	20. II.	6. " p.m.
6			"	"	5. " "	23. II.	7. " "
7		6. " "	19. II.	21. II.	3. " a.m.	24. II.	6. " p.m.
8			"	"	3. " p.m.	27. II.	9. " a.m.
9		9. " "	22. II.	25. II.	4. " a.m.	27. II.	6. " a.m.
10			"	"	4. " "	1. III.	8. " "
11		12. " "	25. II.	28. II.	4. " a.m.	2. III.	6. " a.m.
12			"	"	4. " "	3. III.	7. " "
13		15. " "	28. II.	5. III.	6. " p.m.	8. III.	9. " a.m.
14			"	"	6. " "	10. III.	11. " "
15		20. " "	5. III.	19. III.	15. " a.m.	20. III.	16. " a.m.
16			"	20. III.	16. " "	l e b t	
17		25. " "	10. III.	21. III.	12. " a.m.	24. III.	15. Tg. a.m.
18			"	"	12. " "	5. IV.	26. " "
19		30. " "	15. III.	24. III.	10. " a.m.	5. IV.	21. " a.m.
20			"	"	10. " "	an Pneumonie gestorben	

Kontrollen:

21	8. II.	nicht gefüttert	—	g e s u n d			
22			—				
23	nicht geimpft	gefüttert vor Vers.	11. II.	16. II.	6. Tg. p.m.	18. II.	8. Tg. a.m.
24			"	"	6. " "	17. II.	7. " "
25		gefüttert nach Vers.	15. III.	21. III.	7. " a.m.	22. III.	8. " p.m.
26			"	"	7. " "	22. III.	8. " a.m.

wiedergegeben. Es ergibt sich aus ihm, daß bei den immunisierten Tieren hin und wieder Unterschiede in der Zeit des Krankheits- und des Todes- eintrittes vorhanden sind. Es handelt sich in diesen Fällen um individuelle Resistenzunterschiede. Um ein Bild über den Verlauf der Immunität zu gewinnen, wurden nicht die bei dem einzelnen Tier gefundenen Zahlen, sondern die bei den Doppelversuchen gewonnenen Durchschnittszahlen in

Betracht gezogen. Diese Durchschnittszahlen sind in die angefügten Kurven eingetragen. Die drei Kurven geben die für Krankheitseintritt, Krankheitsdauer und Todeseintritt gefundenen Durchschnittszahlen wieder. Die Tabellen sind in der Art angelegt, daß auf der Abszisse der Zeitpunkt der Infektion nach der Impfung, auf der Ordinate der Tag der Erkrankung eingezeichnet wurde. Für ungeimpfte Tiere war der 6. Tag der Tag des Krankheitsbeginnes (Tabelle I). Die durchgezogene Linie, als Krankheitsbeginn bei ungeimpftem Tier bezeichnet, stellt die Normale dar, während die Kurve die Schwankung des Krankheitseintrittes bei geimpften Tieren im Gegensatz zur Normalen, dem Krankheitsbeginn bei ungeimpften Tieren, darstellt. Verfolgt man an Hand der Kurve die einzelnen Phasen der Immunisierung, so scheint es, daß die Impfung eine geringe rückwirkende Kraft auf den Krankheitsbeginn hat, wenn die Infektion vor der Impfung stattfindet. Der Krankheitsbeginn tritt bei den Versuchen etwa 12 Stunden früher ein. Noch früher äußert sich der Krankheitsausbruch, wenn Impfung und Infektion gleichzeitig erfolgen (24 Stunden). Der Krankheitsbeginn tritt im Gegensatz zur Normalen immer früher ein. Das Minimum wird erreicht bei Tieren, die 6 Tage nach der Impfung infiziert werden (3×24 Stunden), dann beginnt die Kurve bis zum 12. Tage langsam zu steigen, um am 15. Tage schnell über die Normale hinauszugehen. Am 20. Tage der Infektion nach Impfung ist der größte Schutz vorhanden. Der Krankheitseintritt ist um 9 Tage gegen die Normale hinausgeschoben. Dann fällt die Kurve langsam ab, zeigt aber immerhin noch am 30. Tage einen um 4 Tage hinausgeschobenen Krankheitsbeginn. Weiter wurden die Versuche nicht ausgedehnt. Aus dem Verlauf der Kurve läßt sich ablesen, daß ein durch verspäteten Krankheitsbeginn dokumentierter Impfschutz erst 15 Tage nach der Impfung auftritt, während in den Fällen, wo die Infektion früher erfolgt, die Inkubationsdauer bis um 3 Tage verkürzt wurde. Man wird daher diese Zeit unbedingt als eine Überempfindlichkeitsperiode, als negative Phase ansprechen müssen, der dann bald ein starker Impfschutz folgt.

Die zweite Kurve gibt ein Bild der Krankheitsdauer. In ihrer Anlage entspricht sie der Kurve, welche den Krankheitsbeginn darstellt. Als Normale gilt die Krankheitsdauer von 24 Stunden bei ungeimpften Tieren. Bei Betrachtung der Kurve zeigt es sich, daß sie nie unter der Normalen verläuft. Bei Infektion 3 Tage nach Impfung ist schon eine um 12 Stunden verlängerte Krankheitsdauer nachzuweisen. Die lange Krankheitsdauer von 5×24 Stunden am 6. Tage wird wohl durch individuelle Resistenz eines Versuchstieres erklärt. Wird diese Zahl nicht berücksichtigt, so findet man ein langsames Steigen bis zum 15. Tage. Dann setzt ein starkes Steigen der Kurve bis zum 25. Tage ein, wo die

Krankheitsdauer 12×24 Stunden beträgt. Auf dieser Höhe bleibt die Kurve bei weiterer Beobachtung. Aus dieser Kurve ist ein negativer Einfluß der Immunisierung nicht herauszulesen, im Gegenteil läßt sich schon am 3. Tage eine verlängerte Krankheitsdauer nachweisen, die langsam aber stetig sich vergrößert.

Tabelle III. Kurve des Todeseintrittes.

Die dritte Kurve demonstriert den Todeseintritt. Sie ist in gleicher Weise wie die Kurve des Krankheitseintrittes angelegt. Als Normale des Todeseintrittes gilt der 7. Tag. Auch diese Kurve zeigt, daß bis zum 15. Tage der Tod der geimpften Tiere früher als bei ungeimpften eintritt, daß vom 15. Tage ab ein erheblicher Impfschutz einsetzt, der, was den Todeseintritt betrifft, längere Zeit auf ziemlich gleicher Höhe bleibt. Am

6. Tage überschreitet die Zeit des Todeseintrittes die Normale im Sinne verspäteten Eintrittes. Diese Überschreitung ist durch individuelle Resistenz eines Versuchstieres zu erklären. Die Kurve des Todes verläuft ähnlich, wie die Kurve des Krankheitseintrittes und demonstriert ebenso wie diese durch verfrühten Tod das Vorhandensein einer negativen Phase, die erst 15 Tage nach der Impfung verschwunden ist.

Die Beobachtung der drei Kurven zeigt, daß Krankheit und Tod in der Zeit bis zum 15. Tage nach der Impfung gegen die Norm verfrüht eintreten, und dann erst, aber schnell steigend, ein Impfschutz beginnt, daß in bezug auf Krankheitsdauer eine negative Phase nicht wahrzunehmen ist, daß vielmehr schon 3 Tage nach der Impfung ein gewisser Impfschutz in Form verlängerter Krankheitsdauer sich bemerkbar macht. Die Kurven I und III liefern mit Bestimmtheit den Nachweis, daß tatsächlich eine negative Phase besteht, die freilich dadurch, daß gleichzeitig ein Impfschutz als verlängerte Krankheitsdauer eintritt, in ihrer gefährlichen Bedeutung gemindert wird. Es ist anzunehmen, daß die Immunisierung sich nach zwei Richtungen während dieser Periode im Körper äußert, einmal in der Erzeugung einer Überempfindlichkeit und zweitens in der Bildung von Schutzkörpern, die die Krankheitsdauer verlängern und den Tod hinausschieben können. Ob die Überempfindlichkeit später durch ein Übermaß an Schutzkörpern larviert wird oder ob sie überhaupt verschwindet, mag dahingestellt bleiben.

Aus den Versuchen ist das Ergebnis zu ziehen: Nach Schutzimpfungen tritt bei Tieren, die unter Bedingungen, die den natürlichen Wegen der Infektion möglichst nahe kommen, infiziert sind, eine negative Phase auf. Man kann demnach mit gewissem Recht das Vorhandensein einer negativen Phase nach Schutzimpfung auch bei anderen Krankheiten annehmen. Ob und wie weit diese Bedeutung für die Schutzimpfung des Menschen hat, läßt sich schwer beurteilen, da die individuellen Resistenzschwankungen zu groß sind, um aus dem geringen vorliegenden Material bindende Schlüsse zu ziehen. Es ist zur Entscheidung dieser Frage eine größere Zahlenstatistik, wie bisher vorliegt, nötig. Die mitgeteilten Statistiken scheinen darauf hinzudeuten, daß bei Frischgeimpften nach einer Infektion die Mortalität größer als bei Nichtgeimpften ist; aber das vorliegende Zahlenmaterial muß als zu klein angesehen werden, um die Frage endgültig zu entscheiden.

Mit der Reserve, die nötig ist, um Tierversuche auf die Verhältnisse des Menschen zu übertragen, darf auf Grund der vorliegenden Tierversuche, die das Vorhandensein einer negativen Phase nach aktiver Immunisierung beweisen, gefordert werden, daß Menschen aktiv nicht immunisiert werden, wenn sie sich sofort einer Ansteckung aussetzen müssen. Vielleicht dürfte

sich in Fällen, wo eine Infektionsgefahr sofort nach der Impfung nicht auszuschalten ist, nach den Beobachtungen Dopters die Verwendung mit spezifischem Serum vorbehandelter Bakterien empfehlen.

Literatur.

1. Brieger u. Ehrlich, *Diese Zeitschrift*. 1893. Bd. XIII.
2. Bulloch, *Centralblatt für Bakteriologie*. Abt. I. 1901. Bd. XXIX.
3. Dopter, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1909. T. XXIII. p. 677.
4. v. Dungern, *Die Antikörper*. Jena 1903.
5. Ehrlich, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1891.
6. Ehrlich u. Morgenroth, *Berliner klin. Wochenschrift*. 1899.
7. Gaffky, Kolle, Hetsch, Kutscher, *Klin. Jahrbuch*. 1905. Bd. XIV.
8. Jörgensen u. Madsen, *Festkrift ved indvielsen af Statens Serum Institut Kopenhagen*. 1902.
9. Morgenroth, *Centralblatt für Bakteriologie*. Abt. I. Orig. Bd. XXVI.
10. Pfeiffer u. Issaeff, *Diese Zeitschrift*. 1894. Bd. XVI.
11. Pfeiffer u. Marx, *Ebenda*. 1898. Bd. XXVII.
12. Pfeiffer u. Friedberger, *Centralblatt für Bakteriologie*. Abt. I. Orig. Bd. LVII.
13. Salomonsen u. Madsen, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1897.
14. Shoukevitch, *Ebenda*. 1910. T. XXIV. p. 728.
15. Talquist, *Diese Zeitschrift*. 1908. Bd. LVIII.
16. Vincent, *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences*. 1910. T. CL. p. 482.
17. Wright, *Lancet*. 1901. — *Proceedings Royal Society*. 1909. Vol. LXXIV.