

[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)
(Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Lentz.)

Beiträge zur Typhusschutzimpfung.

Von

Dr. **Michael Wassermann**,
Assistenten am Institut.

Alle in der neuesten Zeit erzielten Fortschritte in der spezifischen Behandlung von Infektionskrankheiten gehen von der fundamentalen Entdeckung der Tuberkulinwirkung bei Tuberkulose durch Robert Koch aus. Es war hier zum erstenmal die Möglichkeit einer spezifischen Beeinflussung eines Krankheitsprozesses durch mehrfache Injektion von kleinen Mengen des — wenn auch in gewisser Weise veränderten — Infektionserregers klar bewiesen worden. Durch Pfeiffer, Kolle und Wassermann und ihre Mitarbeiter wurde dann der spezifischen Behandlung ein größeres Anwendungsgebiet gewonnen, indem sie zeigen konnten, daß Kaninchen und Meerschweinchen, denen öfters kleine Dosen von abgetöteten Typhusbazillen injiziert wurden, sich bei einer nachfolgenden Injektion einer sonst für Kaninchen bzw. Meerschweinchen tödlichen Dosis von Typhusbazillen als immun erwiesen. Durch weitere, besonders von Kolle und seinen Mitarbeitern, im Institut für Infektionskrankheiten ausgeführte Untersuchungen wurde diese Art der Schutzimpfung bei Typhus in eine Form gebracht, die es gestattete, sie als praktisch verwertbare Schutzimpfungsmethode gegen Typhus beim Menschen anzuwenden.

Kolle und seine Mitarbeiter verglichen damals verschieden hergestellte Impfstoffe, den Impfstoff nach Pfeiffer und Kolle, den von Wright

benutzten Bouillonimpfstoff, den Impfstoff nach Neisser-Shiga, sowie einen von A. Wassermann dargestellten getrockneten und gepulverten Impfstoff. Sie entschieden sich für den Impfstoff nach Pfeiffer und Kolle, dessen Herstellung einerseits am gleichmäßigsten und in großen Mengen am leichtesten durchführbar ist, und dessen Anwendung andererseits keine unerwünschten klinischen Erscheinungen im Gefolge hatte. Die Herstellung des Typhusimpfstoffes nach Pfeiffer und Kolle, die seither im Institut beibehalten wurde, wird von Hetsch und Kutscher¹ folgendermaßen beschrieben: Die Kulturmasse von zehn gut bewachsenen Agarröhrchen, deren Freisein von zufälligen Verunreinigungen jedesmal vor der Verwendung sorgfältig geprüft war, wurde mit je 4-5^{cem} steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und nach Filtration durch ein steriles Gazefilter in ein Erlenmeyerkölbchen gebracht, welches somit 45^{cem} Impfstoff = 100 Normalösen enthielt. Nachdem dieser Impfstoff durch 1½—2stündiges Schütteln im 60°-Schrank abgetötet war, wurden von jedem Kölbchen Sterilitätskontrollen angelegt. Darauf wurde jedes Kölbchen Impfstoff zur weiteren Haltbarmachung mit 5^{cem} einer frisch bereiteten 3prozentigen Phenollösung versetzt. Waren nach 24stündigem Verweilen im 37°-Brütschrank die Kontrollen steril geblieben, dann wurde der Impfstoff in kleineren Mengen abgefüllt, nochmals ½ Stunde bei 60° gehalten und signiert. Der auf diese Weise hergestellte Impfstoff enthielt also in 1^{cem} 2 Normalösen 24stündiger Typhusagarkultur.

Die praktische Erprobung der Schutzimpfung gegen Typhus wurde infolge der Kolleschen Arbeiten sowohl in Deutschland als namentlich in England vorgenommen. Wie sich aus dem Wesen der Sache ergibt, konnte die Beurteilung der Wirksamkeit erst nach längerer Zeit und nur auf Grund einer statistischen Zusammenstellung der Erfolge bei Geimpften, sowie der unter den gleichen Verhältnissen bei Nichtgeimpften auftretenden Erkrankungen bzw. Todesfälle an Typhus erfolgen. Auf deutscher Seite wurde die Schutzimpfung bei Angehörigen der nach Südwest-Afrika zur Bekämpfung des Hereroaufstandes entsandten Truppen vorgenommen. Trotzdem ausschließlich sich freiwillig Meldende der Impfung unterzogen wurden, erreichte die Zahl der Gesamtimpfungen ungefähr 8000.² Die Resultate sprechen entschieden zugunsten der Schutzimpfung. Wie aus der Statistik³ hervorgeht, trafen auf 1000 Geimpfte 50·9 Erkrankungen mit 3·3 Todesfällen, auf 1000 Nichtgeimpfte 98·4 Erkrankungen mit 12·6 Todesfällen. In England wurde auf die energische Empfehlung und Propaganda

¹ *Klinisches Jahrbuch*. 1905. Bd. XIV.

² Steudel, *Verhandlungen des deutschen Kolonialkongresses*. 1905.

³ *Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens*. 1908. Hft. 37.

von Wright hin die Typhusimpfung bei einer sehr großen Zahl von Soldaten, die nach den ausgedehnten britischen Besitzungen, nach Malta, Ägypten und Indien entsandt waren, durchgeführt. Von der Kolleschen Schutzimpfung unterscheidet sich die nach Wright dadurch, daß ein Bouillonimpfstoff benutzt wird, den Wright durch 14tägiges Wachstum von Typhusbazillen in Bouillon gewonnen hatte, und der nach Zählung der in 1^{cem} enthaltenen Keime und Abtötung bei 60° injiziert wird. Die Zahl der Injektionen betrug bei den englischen Truppen entgegen der Empfehlung Wrights, der drei Injektionen wünscht, meistens nur eine, hie und da zwei Injektionen. Kolle¹ hält für praktische Zwecke und bei der Impfung im großen Maßstabe zwei Injektionen für ausreichend, würde aber drei Injektionen ebenfalls den Vorzug geben, da sich die Steigerung der Dosen in diesem Falle allmählicher durchführen läßt und die klinischen Erscheinungen so geringer werden. Trotzdem nun also bei den englischen Truppen die Schutzimpfung durchaus nicht in idealer Weise durchgeführt wurde, so sind die Resultate doch recht günstige, wenigstens ist aus einer von William B. Leishman² mitgeteilten Zusammenstellung folgendes Ergebnis zu ersehen: Von 18483 Mann, die in Gibraltar, Malta, Südafrika, Ägypten und Indien standen, wurden 6815 geimpft, 11668 nicht geimpft. Von den Geimpften erkrankten 56 und starben 5 an Typhus, von den Nichtgeimpften erkrankten 272 und starben 46 an Typhus, d. h. bei Geimpften traten 5.39 Promille, bei Umgeimpften 30.4 Promille Erkrankungen auf, von denen die Geimpften 8.9 Prozent und die Umgeimpften 16.9 Prozent, also fast das Doppelte der Mortalität aufwiesen. Trotz dieser einleuchtenden Vorteile der Typhusschutzimpfung, die selbst, wenn man den kritischen Maßstab an die Statistik anlegt, immer noch sehr deutlich zugunsten der Typhusschutzimpfung sprechen, tauchen immer wieder Stimmen auf, die sich gegen den Wert der Typhusschutzimpfung richten. Der Gründe dafür sind mehrfache. In erster Linie ist wohl der anzuführen, daß der Erfolg der Schutzimpfung beim Menschen nicht sinnfällig demonstriert werden kann, da eine nachfolgende experimentelle Infektion ausgeschlossen und die Ansteckung mit Typhus mehr oder weniger von äußeren Umständen abhängt. Sodann ist die Schutzimpfung manchmal mit unangenehmen Störungen des Allgemeinbefindens und lokalen Beschwerden verbunden, und schließlich ist der Erfolg nicht in allen Fällen absolut sicher, so daß auch Geimpfte an Typhus erkranken.

Zudem ist man in den letzten Jahren bei wiederholter Injektion des gleichen artfremden Eiweißes, als welches der Typhusimpfstoff ja be-

¹ *Klin. Jahrbuch.* 1905. Bd. XIV.

² *Journal of the Royal Institute of Public Health.* Vol. XVIII. Nr. 9.

trachtet werden muß, auf die Gefahr der Anaphylaxie aufmerksam geworden. Ferner wurde durch englische Forscher darauf hingewiesen, daß die Temperatur, bei welcher der Impfstoff abgetötet wurde, für die wirksame Schutzimpfung nicht ohne Bedeutung sei. In Übereinstimmung mit Arbeiten von Friedberger und Moreschi¹ wies W. S. Harrison² noch darauf hin, daß ein bei 53° abgetöteter Typhusimpfstoff bei Kaninchen intensivere Bildung von Antikörpern (speziell Opsoninen) anregte, wie der bei 60° abgetötete. Nach der Anschauung von Harrison würde der antigene Komplex des Typhusimpfstoffes durch die Erhitzung auf 60° in gewisser Weise geschädigt.

Es erschien unter diesen Umständen erforderlich, die Frage der Typhusschutzimpfung unter Berücksichtigung der oben angeführten Gesichtspunkte von neuem experimentell zu bearbeiten.

Wie von vornherein gesagt werden muß, läßt sich die experimentelle Prüfung der Frage so, wie es wünschenswert wäre, nicht durchführen, da hierfür nur ausgedehnte Experimente an einer großen Zahl von Menschen, die nachher der Infektion mit Typhus ausgesetzt wären, in Betracht kämen, was ja natürlich ausgeschlossen ist. Es blieben demnach neben einigen Versuchen an sich freiwillig meldenden Kollegen nur Tierexperimente übrig. Die durch die früheren Arbeiten von Kolle und Pfeiffer ein für allemal festgestellte Tatsache, daß durch mehrfache Injektionen abgetöteter Typhusbazillen die Versuchstiere gegen die spätere Injektion einer tödlichen Dosis von Typhusbazillen immun werden, unterliegt weder einem Zweifel, noch war sie Gegenstand einer Nachprüfung. Es kam nur darauf an, festzustellen, ob bei der von Kolle als der besten empfohlenen Methode der Schutzimpfung die Gefahr der Anaphylaxie besteht. Außerdem wurden vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit eines bei 60° und 53° abgetöteten Typhusschutzimpfstoffes angestellt. Zu den Untersuchungen wurde der seit längerer Zeit im Institut für Infektionskrankheiten fortgezüchtete Typhusstamm „151“ benutzt.

Die Anaphylaxie, die in den letzten Jahren in so außergewöhnlichem Maße im Mittelpunkt der gesamten serologischen Forschung steht, wird dadurch charakterisiert, daß ein Organismus, dem eine kleine Menge eines artfremden Eiweißes injiziert wurde, auf die nach einiger Zeit erfolgende Reinjektion einer kleinen Dosis des gleichen artfremden Eiweißes mit schweren Störungen des Allgemeinbefindens reagiert. Am besten studiert sind die Erscheinungen der Anaphylaxie beim Meerschweinchen, bei dem die subkutane Injektion einer ganz geringen Menge artfremden Eiweißes,

¹ *Centralblatt für Bakteriologie*. 1905. Bd. XXXIX.

² *Journal of the Royal Army Medical Corps*. Mai 1907.

z. B. $\frac{1}{1000}$ ccm Pferdeserums, einen derartigen Zustand der Überempfindlichkeit hervorruft, daß, wenn man demselben Tiere nach 14 bis 20 Tagen etwa $\frac{1}{2}$ ccm Pferdeserum — also eine Dosis, die von einem normalen Meerschweinchen reaktionslos vertragen wird, in die Vene injiziert, sofort schwere Kämpfe, tiefes Koma und der Tod unter Erscheinungen der Atemlähmung erfolgen. Nach den Kenntnissen, die man bis jetzt vom Wesen der Anaphylaxie hat, handelt es sich dabei um die Vereinigung von Antigen, Ambozeptor und Komplement, die in der Weise erfolgen, daß der im vorbehandelten Organismus gebildete Ambozeptor durch die Reinjektion von Antigen niedergeschlagen und so der verdauenden Wirkung des Komplements zugänglich gemacht wird, wodurch starke Gifte, die als Eiweißspaltprodukte aufzufassen sind und von Fr. Keysser und M. Wassermann¹ als Toxoptide bezeichnet wurden, entstehen.

Die Erzeugung dieses anaphylaktischen Zustandes durch Injektion von Serumeiweiß gelingt sehr leicht. Schwieriger ist es durch Injektion und Reinjektion von Bakterien Anaphylaxie auszulösen. Kraus und Doerr² konnten bei Pferden, Ziegen und Meerschweinchen durch geeignete Behandlung mit Bakterien bzw. Bakterienmazeration Anaphylaxie erzeugen. Bei Meerschweinchen wurde 1 Öse Typhusbazillen subkutan injiziert und nach 20 bis 25 Tagen 1 ccm einer mittels Sodalösung hergestellten Mazeration von Typhusbazillen reinjiziert. Die Tiere starben zum Teil unmittelbar danach, teilweise erholten sie sich. Die von Shiga mitgeteilten plötzlichen Todesfälle von Pferden bei der Immunisierung mit Dysenteriebazillen können ebenfalls auf Anaphylaxie beruhen, wären aber auch durch die Annahme einer Vergiftung durch Dysenterietoxin zu erklären. Es leuchtet ein, daß für die Frage der Bakterienanaphylaxie eben nur solche Bakterien gewählt werden dürfen, die für den Tierkörper an sich nicht giftig sind. Über die Disposition des Menschen zur Anaphylaxie ist in den letzten Jahren viel geschrieben worden. Es ist nicht zu verschweigen, daß hier sicherlich eine ganze Anzahl von Fällen mit zur Anaphylaxie gerechnet wurden, die nichts damit zu tun haben, wie z. B. Todesfälle nach wiederholter Injektion mit Diphtherieserum bei Diphtheriekranken, wobei die nachfolgenden Störungen, eventuell der letale Ausgang, eben der durch die Krankheit bedingten Intoxikation und nicht etwa der Seruminjektion zur Last gelegt werden müssen. Indessen bleibt unbestritten eine ganze Reihe von Fällen übrig, bei denen typische anaphylaktische Erscheinungen beobachtet wurden. Es soll hier von der, nach allgemeiner Anschauung auf Anaphylaxie beruhenden Tuberkulinreaktion, sowie der Pirquetschen

¹ *Folia serologica*. 1911. Vol. VII. Nr. 3.

² *Wiener klin. Wochenschrift*. 1908. Nr. 28.

Kutanreaktion abgesehen werden, und nur die Fälle in Betracht kommen, bei denen es sich um mehr oder weniger schwere Störungen der Gesundheit handelte. In erster Linie ist hierbei an Urticaria ähnliche Erscheinungen zu erinnern, welche bei gewissen Personen nach Berührung gewisser Körper (Satinholz usw.) oder nach Anwendung gewisser Arzneimittel (Antipyrin usw.) auftreten. Bei dieser Gruppe von anaphylaktischen Erscheinungen ist zu beachten, daß stets die Haut mehr oder weniger intensiv beteiligt war. Eine andere Gruppe von Anaphylaxie beim Menschen bildet der Fall des norwegischen Arztes De Besche¹, sowie mehrere Fälle, die Allard aus der medizinischen Klinik zu Greifswald mitteilte. Auch in diesem Falle handelte es sich neben schweren Störungen von seiten des Herzens um Mitbeteiligung der Haut, es traten Urticaria sowie starke Ödeme im Gesicht und an den Händen auf.

Doch ist zu betonen, daß bisher bei gesunden Menschen trotz aller bedrohlichen Erscheinungen ein Todesfall an Anaphylaxie noch nicht beschrieben ist, und daß in allen obigen Fällen keine bleibenden oder keine dauernden Gesundheitsstörungen zurückbleiben. Zieht man außerdem in Betracht, daß diese anaphylaktischen Erscheinungen durch die Injektionen relativ großer Mengen artfremden Serums bewirkt wurden, so wird die Wahrscheinlichkeit bei der Typhusschutzimpfung etwa einmal derartige Erscheinungen zu beobachten, nicht groß zu sein. Außerdem ist noch zu beachten, daß zur Auslösung anaphylaktischer Erscheinungen sogar bei dem empfindlichsten Tier, dem Meerschweinchen, die Reinjektion in die Blutbahn oder wenigstens subdural erfolgen muß, während die subkutane Reinjektion ohne Wirkung bleibt; bei der Bakterienanaphylaxie ist die intravenöse Reinjektion unbedingtes Erfordernis. Da nun der Mensch für die Anaphylaxie sicherlich weniger disponiert ist als die Meerschweinchen — gegenüber der ungeheuren Zahl von Seruminjektionen und Serumreinjektionen ist die Anzahl der mit anaphylaktischen Störungen verbundenen Fälle doch eine verschwindend geringe — und zudem die Typhusschutzimpfung stets nur subkutan erfolgt, wobei höchstens durch zufällige Verletzung einer kleinen Vene ein Teil der Dosis in die Blutbahn gelangen kann, so ist der Eintritt der Anaphylaxie nach wiederholter Einverleibung des Typhusschutzimpfstoffes beim Menschen schon aus theoretischen Erwägungen recht unwahrscheinlich.

Die bei der Injektion des Typhusschutzimpfstoffes manchmal zu beobachtenden klinischen Störungen, die weiter unten noch ausführlicher besprochen werden, sind nicht mit anaphylaktischen Erscheinungen zu verwechseln.

¹ E. Friedberger, *Münchener med. Wochenschrift*. 1910. Nr. 51.
Zeitschr. f. Hygiene. LXX

Tierversuche zur Frage der Anaphylaxie.

Um die Möglichkeit der Anaphylaxieentstehung durch Vorbehandlung mit Typhusschutzimpfstoff zu studieren, wurde das zu anaphylaktischen Versuchen geeignetste Versuchstier, das Meerschweinchen, gewählt.

Bei den Versuchen wurde die gleiche Dosis Typhusimpfstoff gewählt, wie sie beim Menschen zur Anwendung gelangt, und zwar aus dem Grunde, weil nach Angabe der Autoren, die sich mit der Bakterienanaphylaxie beschäftigten (Rosenau und Anderson, Kraus und v. Stenitzer, Kraus und Doerr) erst bei relativ großen Dosen ein positiver Ausfall der Anaphylaxieversuche erzielt werden konnten. Wäre die Dosis auf das Gewicht des Meerschweinchen reduziert worden, so hätte man von vornherein mit dem Auftreten von Anaphylaxie gar nicht rechnen dürfen.

Datum	Anzahl der Meer- schweinchen	Dosis des Impfstoffes	Art der Injektion	Ergebnis
2. V. 10.	50	0.3 ccm	subkutan	
Davon weiterbehandelt:				
9. V. 10.	3	0.8 ccm	subkutan	} munter, leben.
9. V. 10.	3	0.8 „	intravenös	
17. V. 10.	3	1 ccm	subkutan	} munter, leben.
17. V. 10.	3	1 „	intravenös	
3. VI. 10.	3	1 ccm	subkutan	} munter, leben.
3. VI. 10.	3	1 „	intravenös	
2. VIII. 10.	3	1 ccm	subkutan	} munter, leben.
2. VIII. 10.	3	1 „	intravenös	
6. XII. 10.	3	1 ccm	subkutan	} munter, leben.
6. XII. 10.	3	1 „	intravenös	

Wie aus dem Protokoll hervorgeht, zeigten sich bei keinem der Tiere Andeutung von Anaphylaxie.

Kaninchen, bei denen ebenfalls die für Menschen übliche Dosis subkutan injiziert worden war, zeigten bei Reinjektion in Intervallen von acht Tagen bis zu sieben Monaten keine Erscheinungen von Anaphylaxie. Wie aus diesen Versuchen sich klar ergibt, gelingt es also selbst bei dem für Anaphylaxie empfindlichsten Versuchstier durch mehrfache Injektionen von Typhusschutzimpfstoff, in den gleichen Dosen, wie sie beim Menschen verwandt werden, niemals Anaphylaxieerscheinungen auszulösen. Die Möglichkeit, daß etwa einmal beim Menschen anaphylaktische Störungen im Verlaufe der Typhusimmunisierung, selbst bei wiederholter Injektion

auch nach Monaten, aufträten, dürfte demnach wohl auszuschließen sein. In der Tat sind auch bisher bei der sehr großen Anzahl von Injektionen dieses Typhusimpfstoffes beim Menschen anaphylaktische Störungen noch nicht beobachtet worden.

Zu bemerken wäre noch, daß es Sobernheim¹ nicht gelang bei Milzbrand Anaphylaxie zu erzeugen. Von uns ausgeführte Untersuchungen zwecks Differenzierung der verschiedenen Typen der Dysenteriebazillen mittels Anaphylaxie, führten ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Auslösung eines typischen anaphylaktischen Shoks mit Bazillenvorbehandlung nicht gelingt.

Versuche am Menschen, zur Frage der Anaphylaxie.

Nachdem durch die Tierversuche die Möglichkeit der Anaphylaxie so gut wie ausgeschlossen war, konnte dazu übergegangen werden, auch beim Menschen die Wiederholung der Schutzimpfung nach längerer Zeit auszuführen. Es stellten sich zu diesem Zweck vier Assistenten des Instituts für Infektionskrankheiten zur Verfügung.

Um neben der Möglichkeit des Eintritts der Anaphylaxie zugleich die klinischen Erscheinungen bei der Injektion eines Impfstoffes zu studieren, der statt 1 Stunde bei 60°, 24 Stunden bei 53° abgetötet war, wurden sowohl die ersten Injektionen als die Injektion nach mehreren Monaten mit dem 53°igen Impfstoff angestellt. Da es aber bei den Injektionen zu unangenehmen klinischen Erscheinungen kam, so schieden von den vier Herren allmählich drei aus, so daß schließlich nur einer übrig blieb, bei dem die vollständige Behandlung mit drei Erstinjektionen und einer Reinjektion nach sechs Monaten durchgeführt werden konnte. Die Behandlung wurde in folgender Weise durchgeführt: Die erste Dose war 0.3^{cem}, nach 7 Tagen 0.8^{cem}, nach 14 Tagen 1^{cem}. Die Injektion wurde subkutan an der linken und rechten Brust vorgenommen. Temperaturmessungen wurden in einem Falle vorgenommen, wo bedeutendere Gesundheitsstörungen auftraten; die Antikörperbestimmung beschränkte sich auf Bestimmung des Agglutinationstitors gegen den Stamm „151“, mit welchem der Typhusimpfstoff hergestellt war. Wenn natürlich auch der Agglutinationstiter kein direktes Maß für die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der Schutzimpfung darstellt, so können wir in ihm immerhin einen Gradmesser für die Intensität erblicken, mit welcher der Organismus auf die resorbierte Leibessubstanz der Typhusbazillen durch Bildung von Antikörpern reagiert. Welche Antikörper eigentlich für die Immuni-

¹ *Handbuch* von Kraus u. Levaditi, 1910. Ergänzungsband.

sierung entscheidend sind, steht ja beim Typhus überhaupt noch nicht fest. Es kommen hier neben den bakteriolytischen Ambozeptoren jedenfalls noch spezifische Opsonine und Tropine in Betracht. Da man nun für die Praxis auf die Bestimmung eines dieser Antikörper angewiesen ist, so ist es natürlich am bequemsten, den Agglutinationstiter zu bestimmen. Nur darf man eben nicht etwa aus der Differenz des Agglutinationstiters zweier Organismen den Schluß ziehen, daß der eine wirksamer und der andere weniger wirksam immunisiert sei. Vielmehr kommt nur die Differenz im Agglutinationstiter eines und desselben Individuums vor und nach der Injektion in Betracht, aus der dann allerdings der Schluß gezogen werden darf, daß der betreffende Organismus durch Veränderungen in seinem Serum auf die Injektion reagiert hat.

Fall 1. 1. Injektion 15.XI. 09. 0.3 ccm subkutan.

Klinische Erscheinungen: Schwellung, Rötung, klopfender Schmerz an der Injektionsstelle; nach einigen Stunden Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen, Mattigkeit, Schüttelfrost. Nach 48 Stunden Besserung, lokal bestanden noch Druckempfindlichkeit, außerdem mehrere Tage lang Kopfschmerzen und Müdigkeit.

Agglutinationstiter: Vor der Behandlung 1:10, nach der Behandlung 1:40.

Weitere Injektionen wurden nicht mehr gemacht.

Fall 2. 1. Injektion 15.XI. 09. 0.3 ccm subkutan.

Nach 3 Stunden ein Dampfbad, woraufhin sowohl die Lokal- als Allgemeinerscheinungen ausblieben.

2. Injektion 22.XI. 09. 0.8 ccm subkutan.

Nach einigen Stunden dieselben Erscheinungen wie bei Fall 1. Die Schmerzen an der Injektionsstelle waren nach 4 Tagen noch ziemlich erheblich, Kopfschmerzen und Mattigkeit blieben während der ganzen Dauer der Behandlung bestehen.

3. Injektion 29.XI. 09. 1 ccm subkutan.

Klinische Erscheinungen: Mäßige Steigerungen der Schmerzen an der Injektionsstelle, die nach 24 Stunden wieder abgeklungen sind, Kopfschmerzen bestehen noch einige Tage fort.

4. Injektion 2.VII. 10 (7 Monate nach Abschluß der ersten Behandlung). 0.3 ccm.

Klinische Erscheinungen: Weder lokal, noch allgemein irgendeine Reaktion.

Agglutinationstiter: Vor der Behandlung 1:20, nach der Behandlung (Anfang Dezember 1909) 1:80.

Fall 3. 1. Injektion 15.XI. 09. 0.3 ccm subkutan.

Erscheinungen wie bei Fall 1.

2. Injektion 22.XI. 09. 0.8 ccm subkutan.

Klinische Erscheinungen: $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injektion sehr heftiger Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Puls 140, unregelmäßig, Schüttelfrost; Temperatur nach 4 Stunden 39.8, nach 12 Stunden 39.0. Puls klein, beschleunigt.

Am nächsten Tage lokale Beschwerden mäßig, Puls 90, regelmäßig, Temperatur normal. Nach 48 Stunden beschwerdefrei.

Weitere Injektionen wurden nicht mehr gemacht.

Agglutinationstiter: Vor der Behandlung —, nach der Behandlung nicht bestimmt.

Fall 4. Es wurden zwei Injektionen gemacht, am 15. XI. und am 22. XI. 1909, welche beide die klinischen Erscheinungen wie bei Fall 1 hervorriefen. Der Agglutinationstiter vor der Behandlung 1:20, nach der Behandlung 1:160.

Am 15. XII. 1910, also 13 Monate später, Reinjektion von 0.3 ccm.

Klinische Erscheinungen: Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Mattigkeit; nach 48 Stunden vollkommen beschwerdefrei.

Diese Beobachtungen am Menschen sprechen dafür, daß eine Reinjektion einer kleineren Menge Typhusschutzimpfstoff nach einem Intervall von sechs Monaten bis zu einem Jahr keine Bedenken hervorzurufen geeignet ist. Eine inzwischen ausgeführte Reinjektion von ganz analog hergestelltem Choleraimpfstoff, welche bei einer vor Jahresfrist dreimal geimpften Person nach zwölf Monaten ausgeführt werden konnte, zeigte auch bei der Cholera, daß irgendwelche anaphylaktische Störungen nicht beobachtet werden konnten.

Die bei Fall 3 anschließend an die zweite Injektion aufgetretenen Störungen sind unseres Erachtens nicht als anaphylaktische aufzufassen. Dagegen spricht einmal das kurze Intervall zwischen Injektion und Reinjektion, welches nur acht Tage betrug, eine Frist, die selbst beim Meerschweinchen zur Ausbildung der Anaphylaxie nicht genügt, ferner fehlten bei diesem Fall gerade die für die menschliche Anaphylaxie charakteristischen Hautveränderungen, Ödeme und Dispnoe.

Eine Würdigung der klinischen Erscheinungen in bezug auf die Frage der Verwendbarkeit eines bei 53° abgetöteten Typhusschutzimpfstoffes wird weiter unten erfolgen.

Tierversuche zur Vergleichung der Wirksamkeit des bei 53° und bei 60° abgetöteten Typhusimpfstoffes.

Von sechs Kaninchen wurden je drei am 4. VI. 1909 mit 0.3 ccm, am 9. VI. 1909 mit 0.8 ccm, am 14. VI. 1909 mit je 1 ccm von 53°- und 60°-Impfstoff intravenös behandelt. Am 23. VI. wurden Serumproben entnommen und der Agglutinationstiter sowie der bakterizide Titer bestimmt. Es ergab sich:

A. Kaninchen mit 60°igem Impfstoff vorbehandelt:

Tier 1: Agglutinationstiter 1:500, bakterizider Titer 1:30 (im Plattenverfahren bestimmt).

Tier 2: Agglutinationstiter 1:300, bakterizider Titer 1:20.

Tier 3: Agglutinationstiter 1:500, bakterizider Titer 1:30.

B. Kaninchen mit 53°igem Impfstoff vorbehandelt:

Tier 1: Agglutinationstiter 1:500, bakterizider Titer 1:20.

Tier 2: Agglutinationstiter 1:700, bakterizider Titer 1:40.

Tier 3: Agglutinationstiter 1:400, bakterizider Titer 1:20.

Aus den Tierversuchen ergibt sich, daß die Antikörperproduktion bei beiden Impfstoffen im wesentlichen die gleiche ist. Auf die geringen Unterschiede im Agglutinationstiter ist wohl kein großer Wert zu legen. Auffallend ist der geringe bakterizide Titer, der kaum den Titer des normalen Kaninchenserums übersteigt. Vielleicht rührt dies von der Vorbehandlung mit abgetöteten Bazillen her, da ja ein hoher Titer bakterizid im allgemeinen eher durch Injektion lebender Bazillen erzielt wird.

Der Pfeiffersche Versuch konnte nicht ausgeführt werden, da der Stamm „151“ seine Meerschweinchenpathogenität eingebüßt hat.

Aus der serologischen Prüfung ist also ein Vorzug des bei 53° abgetöteten Impfstoffs vor den bei 60° abgetöteten nicht zu ersehen. Aus den oben mitgeteilten klinischen Beobachtungen beim Menschen (Fall 3) ergibt sich aber ein Nachteil für den 53°-Impfstoff. Es kam in diesem Falle zu recht unangenehmen und bedrohlichen Erscheinungen. Berücksichtigt man, daß die praktische Anwendung der Typhusschutzimpfung im wesentlichen für militärische Zwecke in Betracht kommt, wo es die Verhältnisse mit sich bringen, daß die Geimpften kurz nach der Injektion unter Umständen größeren körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sein können, so ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die durch die Injektion des 53°-Impfstoffes hervorgerufenen unangenehmen klinischen Erscheinungen zu bleibenden Gesundheitsstörungen, namentlich von seiten des Herzens führen können. Da unter der großen Zahl der bis jetzt mit dem bei 60° abgetöteten Impfstoff behandelten Personen ernstere Zwischenfälle nicht bekannt geworden sind, so empfiehlt es sich unseres Erachtens, bei der Methode zu bleiben. Jedenfalls liegt kein zwingender Grund vor, sich wegen eines, zudem noch nicht einmal sicher feststehenden Vorteils — der intensiveren Antikörperbildung — der Gefahr unangenehmer Zwischenfälle und eventuell dauernder Gesundheitsstörung durch die Behandlung mit dem bei 53° abgetöteten Impfstoff auszusetzen.
