

Diphtherieimmunität der Bevölkerung in Deutschland

J. RIEGER¹, W. D. KUHLMANN²

¹Gesundheitsamt Salzgitter, Salzgitter, Bundesrepublik Deutschland;

²Fachbereich Immunologie, Ernst-Rodenwaldt-Institut, Koblenz, Bundesrepublik Deutschland

Gesundh.-Wes. 56, 667-671, 1994

Zusammenfassung

In den Jahren 1991-1993 wurden aus den Blutseren von 2404 in Deutschland lebenden Personen die jeweiligen Diphtherie-Antitoxin-Titer im ELISA-Verfahren bestimmt, um sich ein Bild vom Impfschutz der Bevölkerung gegen Diphtherie machen zu können. Es zeigte sich, daß der durchschnittliche Impfschutz gegen Diphtherie mit zunehmendem Lebensalter abnahm. So waren in der Altersgruppe der 2-5 jährigen nur 3,8% ohne jedweden Impfschutz (Impftiter <0,01 IE/ml). Ab etwa dem 30. Lebensjahr stieg dieser Anteil auf ca. 25%, während der Anteil derer, die einen Impfvollschutz hatten (Impftiter >0,01 IE/ml), auf unter 10% abfiel. Ein etwas besserer immunologischer Schutz als erwartet fand sich in der Altersgruppe der 51-60 jährigen, was evtl. auf eine natürliche Immunisierung während der letzten großen Diphtherie-Epidemie in Deutschland in den 40er Jahren zurückzuführen sein könnte. Es ist jedoch auch eine in dieser Altersgruppe bessere Impfmotivation hinsichtlich Diphtherie denkbar. Desweiteren fiel auf, daß die durchschnittlichen Diphtherie-Antitoxin-Titer bei Frauen in allen Altersgruppen unter denen der Männer lagen. Angesichts des festgestellten, großen Prozentsatzes der gegen Diphtherie nicht ausreichend geschützten erwachsenen Bevölkerung erscheint eine vermehrte Aufklärung dieser Gruppe zur Verbesserung der entsprechenden Impfmotivation notwendig.

Einleitung

Während die Diphtherie in unterentwickelten Ländern und seit einiger Zeit auch in den GUS Staaten als Krankheit durchaus noch eine Rolle spielt, ist sie bei uns in Deutschland auch den meisten Ärzten nur noch durch das Lehrbuch bekannt. Die letzte große Diphtherie-Epidemie fand in Deutschland während und nach dem 2. Weltkrieg statt. So wurden 1943 245067 und 1946 142788 Fälle registriert, wobei eine hohe Dunkelziffer anzunehmen ist (1). Die Letalität der Erkrankung betrug in dieser Zeit ca. 5 %. Durch verbesserte Hygiene und Impfung nahm die Zahl der Erkrankungen in der Folgezeit kontinuierlich ab. Auch die Letalität konnte deutlich gesenkt werden. So verstarben von den im Zeitraum 1960-1969 gemeldeten 6535 Erkrankten nur noch 118 (Letalität 1,8 %). Während die Inzidenz der Diphtherie in den folgenden Jahren weiter abnahm (1970-1974 175 gemeldete Erkrankungen), nahm die Letalität der Erkrankung jetzt wieder zu (1970-1974 17 Todesfälle, Letalität = 7,4 %). Dieser Anstieg der Letalität bei sehr geringer Inzidenz ist ein Phänomen, das *Munford* u. Mitarb. (2) auch in den USA beobachtet haben und das sie auf die geringer werdende Diagnostikerfahrung der Ärzte und damit verspätet einsetzende Behandlung zurückführen. Neben einem Morbiditätsgipfel im Winter und Frühjahr besteht bei der Diphtherie noch die epidemiologische Eigentümlichkeit von Erkrankungswellen mit einer Periodizität von 20-30

Jahren. Entsprechend war in der Bundesrepublik Deutschland ein erneuter Häufigkeitsgipfel in den Jahren 1975-1976 zu verzeichnen, der auch in den nächsten Jahren wieder auftreten könnte. In den Jahren 1987-1990 sind in der Bundesrepublik Deutschland nur noch 15 Fälle von Diphtherie gemeldet worden, bei denen jedoch *fünf* (!) letal verliefen. In der damaligen DDR wurden von 1986-1988 *fünf* Fälle registriert. Es ist zu vermuten, daß mit Rückgang der Aktualität der Diphtherie auch die Bereitschaft der Bevölkerung abnimmt, sich impfen zu lassen. Bei einer 1980/1981 in den Altersgruppen der 15-65jährigen in Hamburg durchgeführte Studie (3) waren nur 48 % sicher gegen Diphtherie geschützt (Diphtherie-Antitoxin-Titer $\geq 0,11$ IE/ml). Bei einer in der damaligen DDR 1989 durchgeführten Untersuchung (4) waren 64,6% der Probanden sicher ($\geq 0,1$ IE/ml) und weitere 22,7% relativ ($\geq 0,01$ IE/ml) gegen Diphtherie geschützt. K. Kjeldsen u. Mitarb. fanden in einer 1984 in Dänemark in der Altersgruppe 30-70jähriger durchgeführten Studie (5) bei 26 % der Untersuchten keinerlei gegen Diphtherie Schutz bietenden Antitoxin-Titer ($<0,01$ IE/ml). Ihnen fiel auf, daß die relative Anzahl der ungeschützten Personen mit dem Alter zunahm und Frauen durchschnittlich einen schlechteren Schutz als Männer hatten. Sie nahmen an, daß letzteres evtl. damit zu tun haben könnte, daß ein großer Teil der Männer in Dänemark während ihres Wehrdienstes eine Auffrischimpfung gegen Diphtherie erhalten hatte.

Unter dem Aspekt, daß die Diphtherie trotz z. Z. in Deutschland bestehender geringer Inzidenz auch hier immer einmal wieder aufflackern kann (ein entsprechendes Beispiel bieten die derzeit gehäuften Diphtherie-Erkrankungen in den Staaten der GUS und zwei Erkrankungen in Hannover im Januar 1994) und daß dann ein adäquater Impfschutz von großer Bedeutung ist, sollte durch unsere Untersuchung der Grad dieses Impfschutzes anhand der Bestimmungen von Diphtherie-Antitoxin-Titern für einen weiten Altersbereich der Bevölkerung in Deutschland festgestellt werden.

Material und Methoden

In den Jahren 1991-1993 wurden aus insgesamt 2404 Serumproben die jeweiligen spezifischen Diphtherie-Antitoxin-Titer bestimmt. Die Proben stammten von 1102 weiblichen und 1302 männlichen über 2 Jahre alten Patienten aus Arztpraxen und Krankenhäusern hauptsächlich der alten Bundesländer. Die quantitativen Titermessungen erfolgten mittels Festphasen-Enzymimmunoassays (ELISA) unter Anwendung eines hochgereinigten Diphtherie-Toxoids (2900 Lf/ml, 1730 Lf/mg N, 10,5 g Protein/l). Als Standard wurde ein Poolserum von 16 vollständig gegen Diphtherie geimpften Kindern und Jugendlichen im Alter von 9-18 Jahren verwendet. Die Kalibrierung des Standardserums erfolgte unter Verwendung eines VERO-Zelltestes. Mit dem Diphtherie-Toxoid in einer Verdünnung von 1:6400 wurden Mikrotiterplatten beschichtet, die mit Standard-, Kontroll- und Probandenserum (Routineverdünnung 1:100 und 1:1000 mit 1 % BSA/PBS) bei 37 °C 45 Minuten lang inkubiert wurden. Die hierbei entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe wurden durch mit alkalischer Phosphatase konjugierte Anti-IgG-Antikörper markiert (Inkubation 45 Minuten bei 37 °C). Anschließend erfolgte die Substratreaktion mit p-Nitrophenylphosphat (Reaktionsdauer 20 Minuten). Nach Hinzufügen einer Reaktions-Stop-Lösung von 1 M NaOH wurde die Messung mittels eines ELISA-Readers bei 405 nm Lichtwellenlänge durchgeführt. Alle Tests erfolgten in Doppelbestimmung. Die einzelnen Titer wurden dann durch lineare Regression errechnet. Die statistischen Auswertungen erfolgten auf der Basis des Geschlechtes, der verschiedenen Altersgruppen und der Diphtherie-Antitoxin-Titer mittels des Chi²-Quadrat-Testes in Form des Mediantestes und des Wilcoxon-Mann-Whitney-Testes (Rangsummentest für unverbundene Stichproben).

Ergebnisse

Bei Einteilung des Impfschutzes in die Grade „kein Impfschutz“ ($<0,01$ IE/ml Antitoxin) (1, 4, 5, 6), „relativer Impfschutz“ (0,01-0,1 IE/ml) (4, 6) und „voller Impfschutz“ ($>0,1$ IE/ml) (3, 4, 6) zeigte sich, daß bei der Gesamtheit der untersuchten Probanden ($n = 2403$) nur bei 493 (= 20,51 %) ein voller Impfschutz gegen Diphtherie, bei dem ein Ausbruch der Erkrankung unwahrscheinlich ist, vorhanden war. Immerhin konnte jedoch bei 63,14% der Untersuchten ein relativer Impfschutz festgestellt werden, bei dem anzunehmen ist, daß die Erkrankung mit abgeschwächter Symptomatik verläuft. Bei 16,35 % der untersuchten Bevölkerung war kein Impfschutz gegen Diphtherie vorhanden.

Es fiel jedoch auf, daß die Impftiter sowohl eine altersgruppen- als auch eine geschlechtsspezifische Abhängigkeit aufwiesen. Prinzipiell kann gesagt werden, daß die durchschnittlichen Impftiter mit dem Alter abnehmen, während die relative Anzahl der Personen ohne Impfschutz deutlich zunimmt. So hatten in der Altersgruppe 2-5 Jahre nur 3,8% der untersuchten Kinder keinen Impfschutz gegen Diphtherie, während dies in der Gruppe über 60 Jahre bei 25,6 % der Untersuchten der Fall war. In der letztgenannten Gruppe hatten nur 9,3 % der Probanden einen Vollschutz. Ab ungefähr dem 30. Lebensjahr ist nach unseren Untersuchungen bei etwa $\frac{1}{4}$ der Bevölkerung mit keinerlei Impfschutz gegen Diphtherie zu rechnen.

Auffallend war jedoch, daß in der Gruppe der 51-60jährigen ein höherer Durchschnittstiter und eine geringere Zahl an Personen ohne jeden Schutz gegen Diphtherie zu verzeichnen waren, als man anhand der ansonsten mit dem Alter kontinuierlich abfallenden Antikörpertiter hätte erwarten können (dieses Ergebnis war mit Prüfmaßnahmen von $\chi^2 = 35,26$ im Mediantest und $u = 6,37$ im Rangsummentest gegenüber der Altersgruppe der 31-40jährigen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $<0,01$ % hochsignifikant).

Des weiteren fanden sich für beide Geschlechter in der Altersgruppe der 11-14jährigen höhere Medianwerte für die gemessenen Titer als in der Gruppe der 6-10jährigen. Das gleiche gilt für den arithmetischen Mittelwert bei den männlichen Untersuchten, wobei hier allerdings der in dieser Geschlechts- und Altersgruppe der 11-14jährigen gemessene Extremwert von 7,9 IE/ml (höchster Wert aller untersuchten Seren) als „Ausreißer“ eine maßgebliche Rolle spielte. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant.

In allen Altersgruppen lag der arithmetische Mittelwert der Antitoxin-Titer bei den Männern über dem der Frauen (dieses Ergebnis war ebenfalls für die Gesamtheit der Untersuchungen mit Prüfmaßnahmen von $\chi^2 = 83,18$ und $u = 6,60$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $<0,1\%$ hochsignifikant). Bei der Betrachtung von nur denjenigen Personen, bei denen überhaupt ein Titer >0 IE/ml gemessen wurde, fiel dieses Ergebnis mit den Prüfmaßnahmen $\chi^2 = 101,87$ und $u = 10,12$ sogar noch eindeutiger aus. Um auszuschließen, daß das deutliche zahlenmäßige Übergewicht der Frauen in der Altersgruppe >60 Jahre, wo niedrigere Titer vorherrschten, einen maßgeblichen Einfluß auf dieses Ergebnis hatte, wurde der Rangsummentest ohne diese Altersgruppe wiederholt, wobei das Ergebnis von der Aussage her das gleiche blieb ($u = 5,52$, Irrtumswahrscheinlichkeit $<0,01\%$). Auch die entsprechende Betrachtung der Gruppe der 2-15jährigen bestätigte für diese Altersgruppe die Aussage, daß bei den weiblichen Probanden ein durchschnittlich geringerer Antikörper-Titer gegen Diphtherie-Toxin zu erwarten ist als bei den männlichen Probanden ($u = 2,11$, Irrtumswahrscheinlichkeit $<5\%$). In dieses Bild paßt auch das Ergebnis, daß von den 14 bei der Unter-

suchung gefundenen sehr hohen Serumtitern $> 1,0$ IE/ml nur drei von weiblichen Personen stammten.

Bei der Betrachtung der Verteilung der Impftiter ist festzustellen, daß die Werte der jeweiligen Mediane in allen Fällen niedriger als die dazugehörigen arithmetischen Mittelwerte sind. 1880 der 2404 Probanden (=78,20%) hatten Diphtherie-Antitoxin-Titer, die unterhalb des arithmetischen Mittelwertes der Gesamtheit der Untersuchten (0,094 IE/ml) lagen. Es besteht somit eine deutlich linksschiefe, in den höheren Altersgruppen sogar eine J-förmige Verteilungsfunktion.

Tab. 1 Aufgliederungen der durchschnittlichen Diphtherie-Antitoxin-Titer nach Altersgruppen und Geschlecht.

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl (n)	Median (IE/ml)	Mittelwert (IE/ml)	Variationskoeffizient (%)	kein Impfschutz (< 0,01 IE/ml)	relativer Impfschutz (0,01–0,1 IE/ml)	voller Impfschutz (> 0,1 IE/ml)
1. männlich							
2–5	91	0,09	0,260	180,12	0 = 0,0 %	51 = 56,0 %	40 = 44,0 %
6–10	145	0,07	0,182	127,04	4 = 2,8 %	84 = 57,9 %	57 = 39,3 %
11–14	95	0,08	0,221	367,13	8 = 8,4 %	45 = 47,4 %	42 = 44,2 %
15–20	141	0,05	0,170	150,91	14 = 9,9 %	76 = 53,9 %	51 = 36,2 %
21–30	171	0,02	0,113	179,07	34 = 19,9 %	95 = 55,6 %	42 = 24,5 %
31–40	188	0,01	0,043	268,02	46 = 24,4 %	127 = 67,6 %	15 = 8,0 %
41–50	180	0,02	0,060	271,00	45 = 25,0 %	118 = 65,6 %	17 = 9,4 %
51–60	133	0,04	0,079	126,64	9 = 6,8 %	92 = 69,2 %	32 = 24,0 %
>60	158	0,02	0,053	173,57	52 = 33,0 %	79 = 50,0 %	27 = 17,0 %
2. weiblich							
2–5	95	0,09	0,185	132,23	7 = 7,4 %	45 = 47,7 %	43 = 45,2 %
6–10	114	0,04	0,132	147,74	9 = 7,9 %	69 = 60,5 %	36 = 31,6 %
11–14	73	0,05	0,108	136,3	1 = 1,4 %	51 = 69,9 %	21 = 28,7 %
15–20	42	0,022	0,090	145,88	4 = 9,5 %	25 = 59,5 %	13 = 31,0 %
21–30	129	0,019	0,087	203,07	17 = 13,2 %	89 = 69,0 %	23 = 17,8 %
31–40	143	0,013	0,039	272,98	33 = 23,1 %	99 = 69,2 %	11 = 7,7 %
41–50	148	0,01	0,023	220,88	46 = 31,1 %	96 = 64,9 %	6 = 4,0 %
51–60	127	0,018	0,032	172,40	16 = 12,6 %	104 = 81,9 %	7 = 5,5 %
>60	229	0,013	0,021	140,33	47 = 20,5 %	173 = 75,5 %	9 = 4,0 %

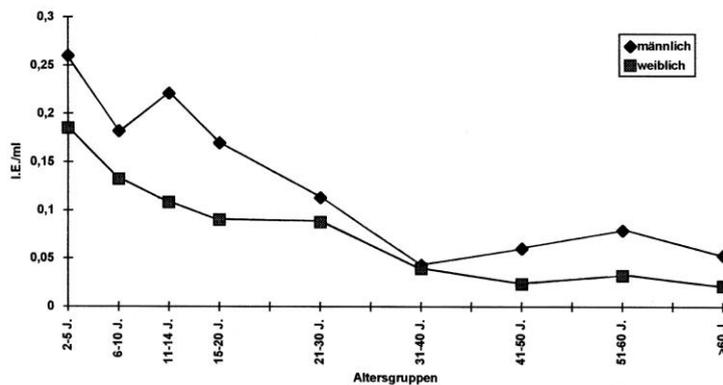


Abb. 1 Arithmetische Mittelwerte der Diphtherie-Antitoxin-Titer.

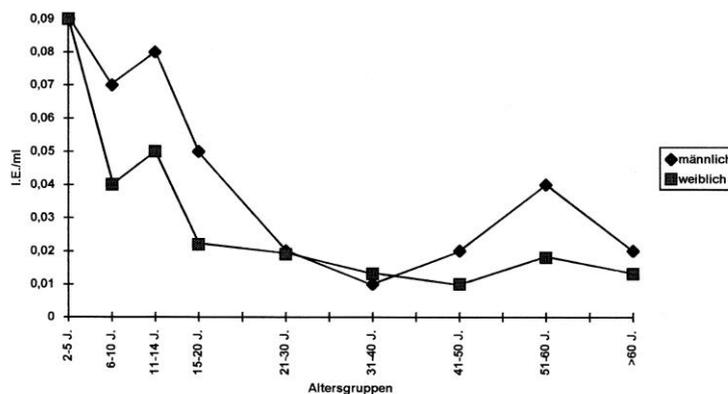


Abb. 2 Medianwerte der Diphtherie-Antitoxin-Titer.

Diskussion

Bei unserer Untersuchung konnte festgestellt werden, daß bei weiblichen Untersuchten ein durchschnittlich geringerer Diphtherie-Antitoxin-Titer gemessen wurde als bei männlichen. Diese Besonderheit wurde bereits in einer dänischen Studie (5) 1988 für die Bevölkerungsgruppe der 30-70jährigen festgestellt, wobei hier ein evtl. Zusammenhang mit dem Militärdienst bei Männern und einer dort vermehrt stattgefundenen Immunisierung durch Impfung diskutiert wurde. Da sich bei unserer Studie jedoch auch in den Altersgruppen vor der Militärzeit signifikante geschlechtsspezifische Titerunterschiede zeigten, kann diese These verworfen werden. Das prinzipiell gleiche Ergebnis fand sich auch in einer 1991 in Deutschland durchgeführten Studie (8) mit 19-91jährigen hinsichtlich Tetanusimmunität. Hier sind allerdings die Gründe für geschlechtsabhängige Unterschiede im Impfverhalten offensichtlich (Routine-Impfung von Männern beim Militär- und Zivildienst, erhöhte berufliche Verletzungsgefahr in typischen „Männerberufen“ mit entsprechend besserer Impfüberwachung). Unterschiede im Impfverhalten sind als Grund für die festgestellten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Diphtherie-Impftitern jedoch eher unwahrscheinlich, da diese praktisch schon von Geburt an zum Tragen kommen müßten (gemäß Impfempfehlung des BGA wird die Diphtherie-Schutzimpfung ab dem 3. Lebensmonat empfohlen und die Unterschiede waren bereits in der untersten Altersgruppe der 2-5 jährigen nachweisbar). Gegen die genannte These spricht ebenfalls, daß die Unterschiede auch bei Berücksichtigung nur des Personenkreises bestehen, bei dem überhaupt eine Immunisierung, die in Deutschland in den meisten Fällen auf eine Impfung zurückzuführen sein dürfte, durch einen Diphtherie-Antitoxin-Titer $>0,1$ IE/ml nachgewiesen werden konnte. Eine weitere zu diskutierende Möglichkeit wäre, daß bei Seren von weiblichen Probanden aus allen Altersgruppen meßtechnische Störungen auftreten, die das Meßergebnis niedriger als bei den männlichen Probanden erscheinen lassen. Diese These ist jedoch ebenfalls extrem unwahrscheinlich, da die verwendeten Meßmethoden auch bei einer ganzen Reihe anderer Untersuchungen zur Anwendung kommen und ein entsprechendes Phänomen hier noch nie beschrieben wurde. Letztlich besteht noch die Möglichkeit, daß bisher noch nicht bekannte, von Geburt an bestehende, geschlechtsabhängige immunologische oder andere Faktoren die Antikörperbildung gegen Diphtherie-Toxin beeinflussen. Zur Klärung dieser Frage wären allerdings weitere diesbez. Untersuchungen notwendig. Bei der Erkrankung selbst bzw. bei deren Verlauf sind bisher keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt worden.

In einer 1981 in Hamburg durchgeführten Studie (3) fand sich in der Altersgruppe der 35-44jährigen, in einer 1989 in der ehemaligen DDR durchgeführten Studie (4) in der Altersgruppe um 50 Jahre und bei unserer Studie in der Altersgruppe 51-60 Jahre entgegen dem Trend mit dem Lebensalter stetig abnehmenden Schutzes durch abnehmende Antitoxin-Titer ein gegenüber der Erwartung durchschnittlich besserer Schutz gegen Diphtherie. Bei den genannten Altersgruppen handelt es sich um Personen, die z.Z. der letzten großen Diphtherie-Epidemie in Deutschland (Anfang/Mitte der 40er Jahre) im Kindesalter waren, in dem eine erhöhte Diphtherie-Infektionsanfälligkeit besteht. Das genannte Phänomen könnte auf einer natürlichen Immunisierung mit, wie sich zeigt, lange anhaltender Auswirkung auf den Antitoxin-Titer, beruhen. Es ist jedoch auch denkbar, daß wegen der konkreten Gefährdungserfahrung in dieser Gruppe eine besondere Impfmotivation hinsichtlich Diphtherie besteht, und das genannte Ergebnis hierauf zurückzuführen ist. Die letztgenannte These würde von einer Studie von Hofmann (9) über die Akzeptanz von Impfungen gestützt, in der sich die Akzeptanz der Diphtherie-Impfung in der Altersgruppe der über 50jährigen besser erwies als in den Altersgruppen 30-39 und 40-50 Jahre. Das Ergebnis bei der Altersgruppe der 11-14

jährigen von gegenüber den 6-10 jährigen höheren Titer-Medianwerten könnte, auch wenn dieses Ergebnis nicht signifikant war, Ausdruck der in diesem Alter üblicherweise stattfindenden Diphtherie-Boosterimpfung nach Grundimmunisierung im Kleinkindesalter sein.

Unsere Untersuchung zeigt, daß die durchschnittlichen Diphtherie-Antitoxin-Titer in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland mit dem Lebensalter deutlich abfallen und der Impfschutz damit abnimmt. Dieses Ergebnis entspricht dem einer 1981 von Allerdist (3) in Hamburg bei Krankenhauspersonal und übriger Bevölkerung durchgeführten Studie. Es stellt sich somit die Frage der Impfindikation auch bei Personen jenseits des Kindesalters. Römer (1) lehnte 1977 die generelle Empfehlung einer Diphtherie-Schutzimpfung jenseits des 12. Lebensjahres wegen der häufig zu erwartenden starken Impfreaktion noch ab. Ein spezieller, für Erwachsene dosierter Impfstoff stand allerdings damals, im Gegensatz zu heute, noch nicht zur Verfügung. Eine schwedische Studie von Björkholm (6) zeigt aber, daß bei der Impfung von Erwachsenen mit Diphtherie-Toxoid-Impfstoff selbst bei Anwendung der für die Impfung von Kindern vorgesehenen höheren Dosis, im allgemeinen keine maßgeblichen Nebenwirkungen zu erwarten sind. Aus unserer Sicht ist somit, wie auch vom BGA (7) empfohlen, die Booster-Impfung im Erwachsenenalter indiziert. Der individuelle Impfschutz erscheint um so wichtiger, als es sich bei der Diphtherie-Impfung um einen Schutz gegen unter Kontrolle von Bakteriophagen vom *Corynebacterium diphtheriae* produziertes Ektoxin handelt und nicht um einen Schutz gegen das Bakterium selbst. Mit einem Kollektivschutz, den einige Autoren (1, 3) bei einer Durchimpfung der Bevölkerung von 70-80 % annehmen, ist deshalb in diesem Fall nicht zu rechnen. Wie die Studie von Allerdist (3) aus Hamburg zeigt, ist nicht davon auszugehen, daß bei in höherem Maße gefährdeten Personen (wie z.B. Krankenhauspersonal) ein besserer Impfschutz besteht als in der übrigen Bevölkerung. Bei besonders gefährdeten Personen wie Krankenhauspersonal, in Gemeinschaftsunterkünften Lebenden (z.B. Soldaten oder Altenheim-Bewohner) und Reisenden in Länder mit hoher Inzidenz, sollte deshalb besonders auf eine hohe Impfmotivation hingewirkt werden.

Die mit dem Lebensalter zunehmende Zahl gegen Diphtherie ungeschützter Personen ist darauf zurückzuführen, daß die Boosterimpfung gegen Diphtherie bei Erwachsenen im Gegensatz zur Tetanus-Schutzimpfung trotz im allgemeinen guter Verträglichkeit (6) bei uns ohne ersichtlichen Grund noch wenig verbreitet ist. Angesichts der vorliegenden Ergebnisse wäre eine bessere Immunisierung der erwachsenen Bevölkerung, insbesondere auch gefährdeter älterer und gesundheitlich geschwächter Menschen, wünschenswert. Von daher sollte den entsprechenden Empfehlungen der Ständigen Impfkommision des Bundesgesundheitsamtes für die Impfung Erwachsener gegen Diphtherie besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Eine Verbesserung der Aufklärung und damit verbunden der Einsicht zur Impfnotwendigkeit bei den Betroffenen erscheint hier notwendig.

Literatur

- 1 Römer, G. B.: Epidemiologie der Diphtherie. Dtsch. Ärztebl. 12 (1977) 793-798
- 2 Munford et al.: Diphtheria deaths in the USA '59-'70. J. amer. med. Ass. (1974) 220
- 3 Allerdist, H: Die Immunitätslage gegenüber Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 1737-1741

- 4 *Thilo, W, F. Farchmin*: Impfung gegen Diphtherie - heute noch Notwendigkeit? *Z. Milit. med.* 30 (1989) 19-21
- 5 *Kjeldsen, K.* et al.: Immunity against Diphtheria and Tetanus in the Age group 30-70 Years. *Scand. J. Infect. Dis.* 20 (1988) 177-185
- 6 *Björkholm, B.* et al.: Increased Dosage of Diphtheria toxoid for Basic Immunisation of Adults. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 8 (1989) 701-705
- 7 *Henning, K. J.*: Diphtherie - eine klassische Infektionskrankheit kehrt zurück, *bga-presse-dienst* 37/93 vom 2. 9. 93
- 8 *Schröder, J., W. D. Kuhlmann*: Tetanusimmunität bei Männern und Frauen in der Bundesrepublik Deutschland. *Immun. Infekt.* 19 (1991) 14-17
- 9 *Hofmann, F.* et al.: Zur Akzeptanz von Schutzimpfungen bei Ärzten und bei der Allgemeinbevölkerung. *Gesundh.-Wes.* 56 (1994) 371-376