# ARBEITEN
# AUS DEM STAATLICHEN INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE UND DEM FORSCHUNGSINSTITUT FÜR CHEMOTHERAPIE ZU FRANKFURT A. M.

HERAUSGEGEBEN VON

DR. **RICHARD OTTO**

GEH. MED.-RAT

DIREKTOR DES STAATLICHEN INSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE UND DES FORSCHUNGSINSTITUTS FÜR CHEMOTHERAPIE ZU FRANKFURT A. M.
HONORARPROFESSOR AN DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT

**Heft 42**

1. Laubenheimer. K., Blutgruppen und Immunität. (S. 1—11.)
2. Bickhardt, R., Über Fleckfieber-Schutzimpfstoffe aus den Frankfurter Instituten. (S. 12—16.)
3. Albrecht, Bruno, Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Richard Otto aus den Jahren 1896—1942. Zum 70. Geburtstage von Geh. Med.-Rat Professor Dr. Richard Otto am 9. November 1942. (S. 17—28.)

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1943

## Arbeiten aus dem Staatlichen Institut für experim. Therapie und dem Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.

Herausgegeben von

Prof. Dr. **Richard Otto**

Geh. Med.-Rat

Direktor des Staatlichen Instituts für experimentelle Therapie und des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M., Hon.-Prof. an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität

37. Heft. Mit 7 Abbild. i. Text u. 4 Tabellentafeln. 68 S. gr. 8° 1939 RM 3.80

Inhalt: 1. **Schutzimpfung und Infektionsverlauf.** (Einfluß der Schutzimpfung auf den Verlauf einer Infektion mit Gärtner-Bazillen beim Meerschweinchen. Von Richard Otto und Walther Schäfer. (S. 1—15.) / 2. **Die Sensibilisierung des Meerschweinchens mit 2 Antigenen.** Von Walther Schäfer. (S. 16—21.) / 3. **Ueber Cycloalkylfettsäuren und ihre chemotherapeutische Prüfung bei Lepra und Tuberkulose.** Von Theodor Wagner-Jauregg und Herbert Arnold. (S. 22—27.) / 4. **Die mathematisch-statistische Bewertung von Stichproben und deren Bedeutung für die Beurteilung von Tierversuchen.** 2. Mitteilung: **Die Abgrenzung von Mutungsbereichen.** Von Hermann von Schelling. Mit 5 Abbild. im Text und 4 Tabellentafeln als Anhang. (S. 28—54.) / 5. **Ueber den Fehler des Reihenversuches bei Verwendung nur eines Tieres für jede Dosis der Messungsreihe.** Von Wilhelm Schäfer. Mit 2 Abbild. (S. 55—68.)

38. Heft. Mit 11 Abbild. im Text. 114 S. gr. 8° 1939 RM 6.—

Inhalt: 1. **Bericht über die Tätigkeit des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M. in der Zeit vom August 1935 bis Ende Februar 1939.** Von Richard Otto. (S. 1—24.) / 2. **Antianaphylaxie und anaphylaktischer Antikörper im Blut.** Von Walther Schäfer. Mit 2 Abbild. im Text. (S. 25—44.) / 3. **Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen.** Von M. Rothermundt und K. Burschkies. Mit 1 Abbild. im Text. S. 45—64.) / 4. **Experimentelle Untersuchungen über Rickettsien-Impfstoffe gegen Fleckfieber.** Von R. Otto und R. Wohlrab. (S. 64—84.) / 5. **Beiträge zur Chemotherapie des Fleckfiebers.** Von R. Wohlrab. Mit 2 Abbild. im Text. (S. 85—90). / 6. **Die mathematisch-statistische Bewertung von Stichproben und deren Bedeutung für die Beurteilung von Tierversuchen.** Von Wilhelm Schäfer. Mit 6 Abbild. im Text. (S. 91—114.)

39. Heft. 71 S. gr. 8° 1940 RM 4.20

Inhalt: 1. **Experimentelle Chemotherapie der Lepra.** Von Th. Wagner-Jauregg. (S. 1—14.) / 2. **Ueber einige von der Chaulmoogra- und der Zimtsäure bzw. den entsprechenden Alkoholen abgeleiteten quaternären Ammoniumsalze.** Von Robert Voigt und Th. Wagner-Jauregg. (S. 15—20.) / 3. **Ueber die Eignung des Benzpyrens zur fluoreszenz-mikroskopischen Untersuchung fett- und lipoidreicher Strukturen in lebenden Zellen und Mikroorganismen.** Von A. Graffi und H. Maas. Mit 2 Tafeln. (S. 21—34.) / 4. **Ueber die exakte Behandlung des Zusammenhanges zwischen biologischen Merkmalsreihen.** Von Hermann v. Schelling. (S. 35—71.)

40. Heft. Mit 5 Abbild., 6 Kurven im Text u. 1 Tafel. 80 S. gr. 8° 1940 RM 5.10

Inhalt: 1. **Ueber neuere Impfstoffe gegen Flecktyphus.** Von R. Otto und R. Wohlrab. Mit 4 Abbild. im Text und 1 Tafel. (S. 1—14.) / 2. **Experimentelle Chemotherapie des Fleckfiebers.** Von R. Wohlrab. Mit 6 Kurven im Text. (S. 15—37.) / 3. **Die Verwendung getrockneter Blutstropfen für Zwecke der klinischen Probeagglutination.** Von R. Kudicke und W. Steuer. (S. 38—49.) / 4. **Zur Frage der Pathogenität und Infektiosität von Kulturspirochäten des Pallida-Typus.** Von B. Albrecht. Mit 1 Abbild. im Text. (S. 50—80.)

Heft 41: Mit 15 Abbild. und 9 Kurven im Text. 86 S. gr. 8° 1941 RM 4.80

Inhalt: 1. **Emil von Behring. Die Begründung der Serumtherapie und das Diphtherieheilserum.** Von R. Otto. Mit 3 Kurven im Text. (S. 1—13.) / 2. **Ueber den Agglutiningehalt von Anti-A-Seren und seine Bedeutung für praktische und theoretische Fragen der Blutgruppenserologie.** Von Siegfried Olbrich. Mit 9 Abbild. im Text. (S. 14—46.) / 3. **Mutungsgrenzen für die Differenz zweier unabhängig voneinander beobachteter Häufigkeiten.** Von Hermann von Schelling. Mit 6 Abbild. im Text. (S. 47—86.)

*Inhaltsübersicht der Hefte 1—36 kostenfrei*

*Verlag von Gustav Fischer in Jena*

# ARBEITEN AUS DEM STAATLICHEN INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE UND DEM FORSCHUNGSINSTITUT FÜR CHEMOTHERAPIE ZU FRANKFURT A. M.

HERAUSGEGEBEN VON

DR. **RICHARD OTTO**

GEH. MED.-RAT

DIREKTOR DES STAATLICHEN INSTITUTS FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE UND DES FORSCHUNGSINSTITUTS FÜR CHEMOTHERAPIE ZU FRANKFURT A. M. HONORARPROFESSOR AN DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT

**Heft 42**

1. Laubenheimer. K., Blutgruppen und Immunität. (S. 1—11.)
2. Bickhardt, R., Über Fleckfieber-Schutzimpfstoffe aus den Frankfurter Instituten. (S. 12—16.)
3. Albrecht, Bruno, Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Richard Otto aus den Jahren 1896—1942. Zum 70. Geburtstage von Geh. Med.-Rat Professor Dr. Richard Otto am 9. November 1942. (S. 17—28.)

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1943

Alle Rechte vorbehalten
Printed in Germany

Aus dem Staatl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Otto).

# I.

# Blutgruppen und Immunität [1]).

Von

**Professor Dr. K. Laubenheimer.**

Als am 4. Dezember 1940 zahlreiche Forscher aus Deutschland und den ihm befreundeten Ländern sich in Marburg a. d. Lahn zusammenfanden, um der 50jährigen Wiederkehr der Entdeckung der Blutserumtherapie durch Emil v. Behring zu gedenken, feierten sie zugleich den Geburtstag eines neuen Zweiges der medizinischen Wissenschaft, der Serologie.

Denn mit der Entdeckung der Antitoxine durch v. Behring, Kitasato und Wernicke beginnt recht eigentlich die Geschichte der Wissenschaft von den biologischen Eigenschaften des Blutserums bei Ablauf physiologischer und pathologischer Prozesse und von der Bedeutung, welche diesen Eigenschaften des Blutserums für die Immunität zukommt.

Aber wie bei allen großen Entdeckungen, so lassen sich auch in der Geschichte der Serologie und Immunität einzelne frühere Beobachtungen feststellen, die, wie das Morgenrot die Sonne, das Kommen großer Epochen in der wissenschaftlichen Erkenntnis ahnen lassen. So dürfen in diesem Zusammenhange die Befunde von v. Fodor (1884), Nutall (1888) und besonders von Buchner (1884) nicht unerwähnt bleiben, wonach in dem Blute und dem daraus gewonnenen Blutserum bakterienfeindliche Stoffe oder Eigenschaften vorhanden sind, die wir mit Buchner als Alexine bezeichnen und die für das Zustandekommen der unspezifischen Immunität zweifellos von großer Bedeutung sind.

Nachdem durch die bahnbrechenden Entdeckungen Behrings und seiner Mitarbeiter das Tor zu dem Neuland der Wissenschaft von der Serologie aufgestoßen war, wurde in schneller Folge über weitere wunderbare Eigenschaften des Blutserums berichtet. Es folgte die Entdeckung der spezifischen bakterienvernichtenden Eigenschaften des Immunserums, der

1) Nach einem anläßlich einer Zusammenkunft deutscher und italienischer Immunitätsforscher in Neapel (22.—25. 9. 42) gehaltenen Vortrage.

Bakteriolysine, durch R. Pfeiffer (1894), der phagozytosebefördernden Stoffe, der Opsonine, durch Denys und Leclef (1895), der Agglutinine durch Gruber, Durham (1896), Widal (1897) der Präzipitine durch Krauss (1897), die durch die Arbeiten von Uhlenhuth größte wissenschaftliche und praktische Bedeutung gewannen.

Wie dieser kurze geschichtliche Rückblick auf die Entwicklung der Serologie zeigt, beanspruchte im Anfang das Studium der Wechselwirkung zwischen Antikörper und Bakterien und Bakterienprodukten besonderes Interesse.

Eine wesentliche Förderung erfuhr die Immunitätslehre durch die Untersuchungen von Bordet, Belfanti, Carbone, sowie Ehrlich, wonach die roten Blutzellen sich in ihrer antigenen Wirkung ebenso wie Bakterienzellen verhalten und sich in besonderem Maße dazu eignen, in Modellversuchen in sehr sinnfälliger Weise die Wirkung von verschiedenen Antikörpern, vor allem der Agglutinine und Lysine, sichtbar zu machen. Hämolyse und Hämagglutination waren allerdings schon seit längerer Zeit bekannt. So zeigte Landois schon 1875, daß Blutserum einer Tierart die Blutzellen einer anderen Tierart zusammenzuballen und aufzulösen vermag. Es lagen auch Beobachtungen vor, daß das Serum von Menschen auf die Blutkörperchen anderer Menschen zusammenballend wirken kann, aber man hatte diese Erscheinung der „Isoagglutination" auf krankhafte Vorgänge im menschlichen Körper zurückgeführt.

Erst Landsteiner konnte 1901 zeigen, daß normalerweise die roten Blutkörperchen einer Gruppe von Menschen von dem Serum anderer Menschen nach bestimmten Regeln agglutiniert werden, und daß es auf diese Weise möglich ist, verschiedene Typen und Gruppen zu unterscheiden, die nach der internationalen Nomenklatur mit A, B, AB und 0 bezeichnet werden.

Ungefähr gleichzeitig mit der Entdeckung der Blutgruppen des Menschen erfolgte durch de Vries, Correns und Tschermak um die Jahrhundertwende die Wiederentdeckung der von Gregor Mendel gefundenen Vererbungsregeln. von Dungern und Hirschfeld erkannten, daß die Blutgruppen Erbmerkmale des Blutes sind, die nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden. Sie zeigten, daß die Gruppeneigenschaften A und B nur dann bei einem Kinde auftreten, wenn sie auch bei mindestens einem der Eltern vorhanden sind, daß also hier ein dominanter Erbgang vorliegt, und daß A und B über die rezessive Eigenschaft 0 (Null) dominieren.

Mit dieser Feststellung rückte die Lehre von den Blutgruppen in die vorderste Linie des Interesses der Vererbungswissenschaft und erlangte bald größte praktische Bedeutung.

Außer den Isoagglutininen finden sich auch lytische, komplementbindende, präzipitierende und opsonierende Isoantikörper, die gruppenspezifische Reaktionen mit den roten Blutzellen ergeben. Eine besonders



praktische Bedeutung kommt von diesen Antikörpern den Isolysinen zu, da in erster Linie diese es sind, die bei Transfusionen durch Zerstörung der roten Blutkörperchen zu schweren Schädigungen führen können. Auch im Reagenzglas lassen sich die Isolysine nachweisen, allerdings nur dann, wenn das Serum ganz frisch gewonnen ist, weil die Isolysine zu den komplexen Antikörpern gehören, die zu ihrer Wirkung der Aktivierung durch Komplement bedürfen.

Komplementbindende gruppenspezifische Antikörper sind besonders in Immunsera nachgewiesen worden, sie haben aber bisher bei der Untersuchung auf Gruppeneigenschaften keine größere Bedeutung gewonnen.

Im Gegensatz hierzu muß der Isopräzipitinreaktion größere Bedeutung beigemessen werden. Nach den Versuchen von Landsteiner, van der Scheer, Dold u. Rosenberg, Ottensooser und Zurukzoglu ist es bekannt, daß sich durch wiederholtes Einfrieren und Wiederauftauen aus roten Blutzellen Extrakte gewinnen lassen, die mit Isosera Anti-A- und Anti-B-spezifische Ausflockungen ergeben.

Der Prozeß des Einfrierens und Wiederauftauens bewirkt eine Trennung von Blutkörperchen-Stromata und Hämoglobin. Wie bekannt, sind die Gruppensubstanzen der roten Blutkörperchen an die Stromata gebunden, während das Hämoglobin gruppenspezifisch nicht differenziert zu sein scheint. Die Stromata werden von Iso- und Immunsera in gleicher Weise spezifisch agglutiniert wie die intakten Blutkörperchen.

Von dieser Tatsache ausgehend, konnte ich eine Methode ausarbeiten, die es ermöglicht, auch in durch Frosteinwirkung oder Alter hämolysierten Blutproben die M- und N-Substanz zuverlässig zu bestimmen, was bisher die Verwendung ganz frischer Blutzellen zur Voraussetzung hatte. Nachstehend beschriebene Technik hat sich uns in zahlreichen Fällen bewährt:

Das hämolysierte Blut wird mit der 3fachen Menge destillierten Wassers versetzt, durchgeschüttelt und scharf zentrifugiert. Der Bodensatz wird mit destilliertem Wasser noch 2mal ausgewaschen. Nach nochmaligem scharfem Zentrifugieren wird ein kleiner Tropfen des Bodensatzes mit Kapillare entnommen und mit einem hochwertigen streng spezifischen Anti-M- bzw. Anti-N-Abguß in dem Ausschliff eines hohlgeschliffenen Objektträgers gemischt. Der Objektträger kommt darauf für 10 Minuten in einer feuchten Kammer in den Brutschrank und wird dann kreisförmig langsam hin und her gewiegt, nicht geschüttelt. Nach einigen Minuten zeigt sich dann bei positiver Reaktion am Rande des Tropfens eine ringförmige graue Trübung, die allmählich an Stärke zunimmt und schließlich zur Bildung von kleinen grauen Schollen führt. Es handelt sich bei dieser Reaktion um eine Agglutination der Stromata, wie sich im Dunkelfeld nachweisen läßt, und nicht um eine Präzipitation gelöster Gruppensubstanzen. Die „St.-Reaktion" (Stroma-Reaktion) ist spezifisch. Sie hat sich mir in dem Winter 1941/42 bei der Untersuchung von Blutproben, die von Soldaten

der Ostfront stammten und oft bei strenger Kälte nach wochenlangem Transport im Laboratorium vollständig hämolysiert ankamen, bewährt, so daß ich sie für solche Fälle, wenn keine frischen Blutkörperchen zu beschaffen sind, empfehlen kann.

Schon bald nach der Entdeckung der vier sog. klassischen Blutgruppen 0, A, B und AB durch LANDSTEINER zeigte es sich, daß die Gruppe A nicht einheitlicher Natur ist, sondern daß sich zwei Untergruppen unterscheiden lassen, die mit $A_1$ und $A_2$ bezeichnet werden, je nachdem sie leichter oder schwerer von einem Anti-A-Serum agglutiniert werden.

Zwischen diesen beiden Typen von A bestehen aber nicht nur quantitative Unterschiede, sondern sie unterscheiden sich auch in qualitativer Beziehung. Nach den bisherigen Untersuchungen sind die Untergruppen $A_1$ und $A_2$ besondere allele Gene, von denen $A_1$ dominant über $A_2$ vererbt wird. Somit würde sich die bisher angenommene Drei-Gen-Theorie zu einer Vier-Gen-Theorie erweitern mit den vier Gruppen A, $A_1$, $A_2$, B, denen die Phänotypen 0, $A_1$, $A_2$, $A_1B$, $A_2B$ und B entsprechen.

Da $A_1$ über $A_2$ dominiert, kann die Unterteilung der A-Gruppe zur Klärung von Abstammungsfragen mitherangezogen werden, wodurch die Zahl der möglichen Ausschlüsse sich vermehrt. So kann z. B. ein Kind nicht die Untergruppe $A_1$ besitzen, wenn sie nicht mindestens bei einem der Eltern vorhanden ist.

Allerdings ist die angenommene Vererbungsweise von $A_1$ und $A_2$ noch nicht so gesichert, daß man auf Grund dieser Untersuchungen gegebenen Falls von einem „offenbar unmöglich" im Sinne des § 1717 des BGB., sondern nur von einer großen Wahrscheinlichkeit sprechen kann. Eine derartige abwartende Haltung erscheint um so mehr berechtigt, als von dem Vorkommen von weiteren Untergruppen berichtet wird, die mit $A_3$, $A_4$ usw. bezeichnet werden und die dadurch gekennzeichnet sind, daß das Gruppenmerkmal bei ihnen noch schwächer ausgebildet ist als bei der Untergruppe $A_2$. Auch das Vorkommen von sog. „intermediären" Typen, die eine Zwischenstellung in bezug auf Agglutinierbarkeit zwischen $A_1$ und $A_2$ einnehmen, mahnt zur Vorsicht. Weitere ausgedehnte Familienuntersuchungen unter Ausschluß jeder Illegitimität der untersuchten Kinder müssen hier noch volle Klarheit bringen.

Das Übersehen eines schwach ausgebildeten A, wie es, besonders wenn es in Verbindung mit B vorkommt, möglich ist, bildet nicht allzu selten den Grund zu einer Fehlbestimmung, zumal sich bei der Gruppe $A_2$ zuweilen ein Agglutinin vorfindet, das A-Blutkörperchen agglutiniert und das mit $\alpha_1$ bezeichnet wird. Dieses irreguläre $\alpha_1$ gehört zu den sog. „Kälteagglutininen", die dadurch charakterisiert sind, daß sie nur in der „Kälte", d. h. aber auch noch bis zu 20—23° wirksam sind. Bei 37° dagegen ist die Agglutinationsfähigkeit dieser irregulären Agglutinine aufgehoben, was teleologisch verständlich ist, da andernfalls ja in dem Körper eine Agglutination eintreten würde.



Mit der Entdeckung der Blutgruppen 0, A, B und AB und der Untergruppen von A scheinen die an den Blutzellen nachweisbaren Erbeigenschaften, soweit sie durch Isoagglutinine nachweisbar sind, erschöpft zu sein. Es war aber von vorneherein anzunehmen, daß außer den vier klassischen Blutgruppen noch weitere erbliche Eigenschaften in den Körperzellen oder Körpersäften vorkommen, die einem serologischen Nachweis zugänglich sind.

So fanden denn in der Tat Landsteiner und Mitarbeiter in den roten Blutzellen weitere Erbmerkmale, indem sie Kaninchen mit menschlichem Blut immunisierten und die so gewonnenen Immunsera auf Blutzellen verschiedener Menschen einwirken ließen, nachdem sie zuvor die artspezifischen Agglutinine durch Absättigung aus den Sera entfernt hatten. Auf diese Weise gelang es, weitere Typendifferenzierungen bei dem Menschengeschlechte zu erhalten. Die neu gefundenen Typen wurden von LANDSTEINER mit den Buchstaben M, N und P bezeichnet. Diese Blutkörperchenmerkmale oder Faktoren sind nur durch künstlich hergestellte Immunsera nachweisbar. Isoagglutinine in dem menschlichen Blutserum sind nicht vorhanden. Die Merkmale M und N vererben sich nach den MENDELschen Vererbungsregeln als einzelnes Merkmalspaar. Die zahlenmäßige Verteilung von M und N in der Bevölkerung von Mitteleuropa beträgt ziemlich genau M = 30 %, N = 20 %, M N = 50 %. Sehr stark abweichende Verteilungszahlen finden sich bei den nordamerikanischen Indianern, bei denen 60 % M, 4,9 % N und 35,1 % M N gefunden wurden. Diese Rasse nimmt auch insofern eine serologische Sonderstellung ein, als sie zu 90 % und mehr zu der 0-Gruppe gehört.

Ein rezessiver Typ, der Blutgruppe 0 entsprechend, kommt in dem M- und N-System nicht vor. Bisher wurden diese Erbmerkmale nur in den roten Blutzellen, nicht aber in anderen Körperzellen gefunden.

Zur Zeit steht die Frage in dem Vordergrund des Interesses, ob neben dem leicht agglutinierenden Typus N noch ein schwer agglutinierbares N oder, entsprechend der Untergruppe $A_2$, noch ein selbständiges erbbedingtes $N_2$ vorkommt. Der Beweis für das Vorkommen eines $N_2$ ist bisher nicht erbracht.

Durch die Entdeckung der Blutkörperchenmerkmale M und N hat sich die Möglichkeit, in Abstammungsprozessen einen zu Unrecht als Erzeuger eines Kindes beschuldigten Mann auszuschließen, verdoppelt.

Außer M und N läßt sich durch Hetero-Immunsera oder durch normale Tiersera bestimmter Individuen (besonders von Schweinen) noch ein weiterer erblicher Faktor, von LANDSTEINER mit P bezeichnet, nachweisen, der in letzter Zeit von DAHR genauer studiert wurde. Eine größere praktische Bedeutung hat der Nachweis von P für die gerichtliche Medizin noch nicht erlangt, zumal die Beschaffung geeigneter Antisera sehr schwierig ist. Die bisher vorliegenden Untersuchungen sind auch zahlenmäßig noch zu gering, um zu endgültigen Schlußfolgerungen kommen zu können.

Die in den roten Blutzellen vorhandenen Blutgruppen A und B oder, wie wir sie jetzt nennen wollen, Gruppensubstanzen, stellen nur einen Einzelfall dar. Denn die gleichen serologisch nachweisbaren Gruppensubstanzen finden sich nicht nur in anderen freien Zellen, wie in den Leukozyten und Spermatozoen, sondern auch in den fixen Organzellen und in Körperflüssigkeiten, so in dem Blutserum, im Speichel, in der Spermaflüssigkeit und im Vaginalsekret, ferner in Tränen, Schweiß, Harn, Milch und in den Verdauungssekreten Magensaft, Duodenalsaft und Galle. Daß in den Körperflüssigkeiten die Gruppensubstanzen als echte Antigene enthalten sind, geht daraus hervor, daß man durch Immunisierung von Kaninchen mit Harn und Speichel gruppenspezifische Antikörper gegen A und B gewinnen kann, wobei es bemerkenswert ist, daß auch eiweißfreier Harn antigen wirkt. Nimmt man doch im allgemeinen an, daß ein Antigen Eiweißnatur haben oder wenigstens an Eiweiß gekoppelt sein muß, um die Fähigkeit zu haben, im Tierkörper spezifische Antikörper zu bilden.

Eine Gruppendifferenzierung von Organzellen wurde gefunden in der Magen- und Darmschleimhaut, in der Niere, Milz, Pankreas, Herz, Lunge, Skelettmuskeln, Aorta, Schilddrüse, Haut, Fettgewebe und auch in Tumorzellen. Besonders reich an Gruppenstoffen sind die Speicheldrüsen des Kopfes und die Bauchspeicheldrüse. Ob auch die Gehirnsubstanz selbst gruppenspezifisch differenziert ist, ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Auf jeden Fall sind bisher im Gehirn Gruppensubstanzen nur in sehr geringer Menge gefunden worden, und es steht noch nicht fest, ob dafür sprechende Befunde nicht auf geringen Beimengungen von Blut beruhen, eine Fehlerquelle, die bei derartigen Versuchen sorgfältig ausgeschlossen werden muß.

Nicht differenziert scheint die Linse zu sein. Die Linse nimmt ja auch insofern eine besondere biologische Stellung ein, als die Linsen der Säugetiere, Vögel und Amphibien gleichartige Eiweißsubstanzen enthalten, die sich auch mit der Präzipitationsmethode nicht artspezifisch unterscheiden lassen.

Die Gruppendifferenzierung der Blutzellen des Fötus beginnt etwa mit dem 6. Monat des Embryonallebens. Zu diesem frühen Zeitpunkte sind die den Gruppensubstanzen korrespondierenden Antikörper des Serums gewöhnlich noch nicht ausgebildet. Die Isoagglutinine erscheinen in größerer Menge erst im 1. oder 2. Lebensjahr des Kindes. Das Fruchtwasser enthält die Gruppensubstanz des Fötus. Es erhebt sich hier die interessante Frage, ob und wie eine Wechselwirkung bei einer heterospezifischen Schwangerschaft von Mutter auf Kind und umgekehrt stattfindet. Nach den bisherigen Untersuchungen scheint die Plazenta eine neutrale Zone darzustellen und einen Schutzwall zu bilden gegen den Durchtritt gruppenspezifischer Substanzen. Die Chorionzotten, die mit dem mütterlichen Blute in direkter Verbindung stehen, sollen frei von Gruppensubstanzen sein, und die der Plazenta direkt anliegende Decidua basalis in geringerem Maße differenziert sein als die Decidua parietalis. Diese Befunde bedürfen aber noch einer



weiteren Bestätigung. Es ist nicht ausgeschlossen, daß verschiedene Störungen der Schwangerschaft, wie z. B. die Eklampsie, auf eine pathologische Wechselwirkung gruppenfremder Substanzen zwischen Mutter und Kind zurückzuführen ist. Auch die Frage, ob eine Gruppenverschiedenheit von Mann und Frau von Einfluß ist auf die Leichtigkeit der Empfängnis, auf den Verlauf der Schwangerschaft, Aborte, Ausbildung und Entwicklung der Früchte, Widerstandsfähigkeit der Kinder gegen Krankheiten usw. soll hier nur gestreift werden, ohne sie in positivem oder negativem Sinne beantworten zu können, weil in dem Schrifttum hierüber nur wenige und sich häufig noch widersprechende Angaben vorliegen.

Für den Nachweis der Gruppensubstanzen in den roten Blutzellen ist die Agglutinationsreaktion die Methode der Wahl. Um Gruppeneigenschaften an Zellen im Organverband oder in Körperflüssigkeiten nachzuweisen, muß man indirekte Methoden anwenden, welche das Vorhandensein von Gruppensubstanzen durch eine Hemmungsreaktion anzeigen. Als Indikatorreaktionen können entweder die gruppenspezifischen Hämolyse- oder Hämagglutinationsreaktion oder das Komplementbindungsverfahren herangezogen worden.

Zur Ausführung eines Isoagglutinin-Hemmungsversuches werden vier Röhrchen nach folgendem Schema beschickt:

1. Röhrchen: Zu untersuchende Lösung + Serum Anti-A + Blutkörperchen A.
2. „ : Serum Anti-A + Blutkörperchen A.
3. „ : Zu untersuchende Lösung + Serum Anti-B + Blutkörperchen B.
4. „ : Serum Anti-B + Blutkörperchen B.

Bleibt z. B. in Röhrchen 1 die Agglutination aus, so ist die spezifische Wirkung des Anti-A-Serums auf die A-Blutkörperchen gehemmt, und in der zu prüfenden Lösung muß die Gruppensubstanz A enthalten sein. Eine Hemmung in Röhrchen 3 beweist die Anwesenheit von B-Substanz in der zu untersuchenden Lösung. Natürlich müssen derartige Versuche unter Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse ausgeführt werden.

Auch die Isolysine sind ein sehr empfindliches Reagens auf Gruppensubstanzen, sie haben aber gegenüber den Isoagglutininen den Nachteil geringer Haltbarkeit.

Mit der Isoagglutinin-Hemmungsreaktion lassen sich auch die Gruppensubstanzen im Speichel und anderen Se- und Exkreten des Körpers nachweisen. Untersucht man mit dieser Methode den Speichel einer größeren Anzahl von Personen, so lassen sich zwei Typen unterscheiden, die man als „Ausscheider“ und „Nichtausscheider“ bezeichnet. Bei den Ausscheidern, die 70—80 % aller Menschen ausmachen, finden sich in dem Speichel die Gruppensubstanzen A oder B. Bei den übrigen Menschen, den Nichtausscheidern, lassen sich keine Gruppensubstanzen nachweisen,

ihr Speichel ist „serologisch leer“. Die Fähigkeit der Ausscheidung wird mit S, die der Nichtausscheidung mit s bezeichnet.

Nach den ersten Untersuchungen schien es so, als ob es sich bei S und s um ein einfach Mendelsches Genpaar handele, wobei S über s dominiert. Da die Vererbung von S und s unabhängig in dem 0-A- und B-System erfolgt, war hiermit vielleicht ein weiterer Weg zur Klärung einer strittigen Abstammung gegeben.

Ganz so einfach, wie man ursprünglich angenommen hatte, liegen die Dinge aber offenbar doch nicht. Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich nämlich, daß zu verschiedenen Zeiten bei derselben Person erhebliche Schwankungen in der Stärke der Ausscheidung stattfinden können, ja daß die Ausscheidung zeitweise ganz aufhören kann.

Wie dem auch sei, die Frage der Ausscheidung und Nichtausscheidung verdient nicht nur theoretisches Interesse, sondern kann auch praktische Bedeutung gewinnen, wenn diese nicht ganz leichten Untersuchungen erst einmal an einem viel größeren Familienmaterial als bisher durchgeführt und kritisch gesichtet werden.

Für die Hemmungsreaktion werden an Stelle von Isosera besser hochwertige heterogenetische Immunsera verwandt, die man durch Immunisierung von Tieren gewinnt. Die Gruppensubstanzen sind ja echte Antigene, d. h. sie rufen, einem Tier parenteral einverleibt, die Bildung spezifischer Antikörper hervor. Spritzt man z. B. Kaninchen menschliche Blutkörperchen der Gruppen A oder B in die Blutbahn, so bilden sich in dem Serum des Tieres unter anderem hämolysierende und agglutinierende Antikörper gegen Blutzellen der Gruppen A oder B, außerdem aber noch artspezifische Antikörper, die ganz allgemein gegen die Blutzellen des Menschen gerichtet sind. Zum Nachweis gruppenspezifischer Stoffe müssen diese störenden artspezifischen Antikörper zuerst aus dem Serum entfernt werden. Das geschieht dadurch, daß man das Serum mit Blutkörperchen absättigt, welche die Gruppensubstanz, gegen welche das Antiserum wirksam sein soll, nicht enthalten. Nach dieser Methode läßt sich besonders leicht von Kaninchen ein hochwertiges Anti-A-Serum gewinnen, da diese Tiere häufig schon normalerweise eine Anti-A-Komponente in ihrem Serum aufweisen.

Über die Natur der Iso- und Hetero-Agglutinine und -Lysine sind wir ebenso wie über die der übrigen Antikörper bisher nur sehr wenig unterrichtet, da es noch nicht einwandfrei gelungen ist, Antikörper ganz frei von Serumproteinen darzustellen, so daß die chemische Struktur der Antikörper noch ganz unbekannt ist.

Besser erforscht ist die Natur der Antigene. So kann es als gesichert gelten, daß die Antigene komplexer Art sind und sich aus einem spezifischen und einem unspezifischen Teilstück zusammensetzen, wie man das an dem sog. Forssmanschen Antigen nachweisen kann.

Das Forssmansche Antigen findet sich bei einer ganzen Reihe von Tierarten, die im übrigen gar nicht miteinander verwandt sind. Immunisiert



man z. B. Kaninchen mit Organen von Meerschweinchen, oder Katzen, Hunden, Pferden, oder Hühnern, so entstehen in dem Kaninchenserum Hämolysine gegen Schaferythrozyten. In den Organen von Tieren des „Meerschweinchentypus“ sind daher gleiche oder doch sehr nahe verwandte antigen wirkende Substanzen vorhanden. Dieses Forssmansche Antigen verliert in alkoholischen Organauszügen die Fähigkeit zur Antikörperbildung, gibt aber im Reagenzglas noch spezifische Reaktionen wie Flockung und Komplementbindung. Derartige alkoholische Extrakte kann man nun wieder zu Vollantigenen machen, wenn man sie zusammen mit einem Eiweiß, am besten eignet sich hierzu Schweineserum, einem Tier einspritzt.

Derartige Stoffe, die im Reagenzglas spezifische Reaktionen ergeben, aber erst in Verbindung mit Eiweiß antigen wirken, bezeichnet man als Haptene. Die spezifische Komponente braucht nicht tierischer Herkunft zu sein. Durch Koppelung mit Eiweiß gelingt es, auch wohldefinierten chemischen Körpern, wie z. B. Azoverbindungen, Antigencharakter zu verleihen und die Bildung spezifischer Antisera gegen die Azogruppe zu bewirken. So haben Landsteiner und van der Scheer an der Weinsäure gezeigt, daß sich zwei nur stereochemisch verschiedene Stoffe durch Serumreaktion unterscheiden können. Zu den Haptenen sind nun auch die Gruppensubstanzen A und B zu rechnen, denn alkoholische Extrakte aus Erythrozyten geben mit entsprechenden Antisera spezifische Reaktionen mit der Komplementbindung, der Flockungs- und Hämolysereaktion; aber erst mit artfremdem Serum gemischt werden derartige Extrakte zu Antigenen und bilden spezifische Antikörper.

Nach dem über das Wesen der Haptene Gesagten besteht also nicht die Notwendigkeit, die Gruppensubstanzen als Eiweißkörper anzusprechen oder sie den Lipoiden zuzurechnen, auf jeden Fall kann die Alkohol- und Ätherlöslichkeit allein nicht als sicherer Beweis für die Lipoidnatur angeführt werden.

Neben den alkohollöslichen Gruppenstoffen stehen nun die wasserlöslichen Stoffe mit gruppenspezifischer Wirksamkeit, die in den wäßrigen Se- und Exkreten zur Ausscheidung gelangen. Sie finden sich im Harn, im Speichel, Magen- und Duodenalsaft, Blutserum und in der Milch. Aus Speichel und Harn lassen sich wasserlösliche Substanzen in hochwirksamer Form gewinnen, deren chemische Konstitution durch die Arbeiten von Freudenberg und Mitarbeitern weitgehend geklärt worden ist. Freudenberg und seinen Mitarbeitern gelang es nach Entfernung aller eiweißhaltigen Bestandteile und nach weiteren Reinigungsmethoden das angereicherte Präparat als weißes, geruchloses und geschmackloses Pulver zu gewinnen, das sich klar in Wasser löst. Die Anreicherung kann so weit getrieben werden, daß die stärksten Präparate sich noch in der außerordentlichen Verdünnung von 1:20 Milliarden nachweisen lassen. „Wenn in einem großen Schwimmbecken 0,1 g der Substanz gelöst wäre, so könnte sie noch in 1 ccm dieser Lösung festgestellt werden“ (Freudenberg).

Durch Kochen mit Salzsäure läßt sich die Substanz in ein Gemisch von mehreren einfachen Bausteinen zerlegen. So fand FREUDENBERG etwa 35 % der Zuckerart Galaktose, etwa 40 % des stickstoffhaltigen Zuckers Azetylglukosamin, mehr als 6 % der Aminosäure Threonin (α-Amino-β-oxy-Buttersäure), einige % der Aminosäure Alanin, etwa 11 % eines Gemisches von anderen Aminosäuren. Die Gruppensubstanz besteht demnach aus Bausteinen der Zucker- und der Eiweißklasse mit Vorwiegen der Polysaccharide[1]).

Nun ist es schon seit längerer Zeit bekannt, daß die Typendifferenzierung der Pneumokokken und anderer Bakterien auf ihren Gehalt an Kohlehydraten zurückzuführen ist, und zwar auf Polysaccharide, die ebenfalls Haptencharakter haben, d. h. mit Proteinen zusammen zur Bildung spezifischer Antikörper Veranlassung geben können. Den verschiedenen Typen der Pneumokokken entsprechen unterschiedliche Polysaccharide. So findet sich bei dem Typus I ein Azetyl-Polysaccharid, das von FREUDENBERG auch in der Gruppensubstanz festgestellt wurde (s. oben).

Auch in den M- und N-Substanzen sind nach noch nicht veröffentlichten Versuchen von H. SCHMIDT, Marburg, Polysaccharide wesentlich beteiligt, wie ich mit freundlicher Erlaubnis des Marburger Forschers hier mitteilen kann.

FREUDENBERG arbeitete zunächst mit Ausgangsmaterial, das nur von A-Individuen stammte. Aus einem Gemisch von A-, B- und 0-Individuen wurden A-Präparate gewonnen, welche dieselbe Wirksamkeit aufwiesen wie die Präparate, die nur von A-Spendern stammten. Die von den 0-Individuen herrührenden Bestandteile wurden also durch den Reinigungsprozeß größtenteils entfernt. Dagegen ließ sich die B-Substanz auch noch in den höchstangereicherten A-Präparaten nachweisen, was auf eine sehr nahestehende Verwandtschaft zwischen A- und B-Substanz hindeutet, trotzdem beide Substanzen serologisch die größten Verschiedenheiten aufweisen. Die gereinigten Präparate sind hitzebeständig, frei von Eiweiß und Lipoiden, nicht dialysierbar und nicht kristallisierbar. Durch Fermente wie Pepsin und Trypsin werden sie nicht zerstört. Eine immunisierende Wirkung kommt diesen gereinigten Präparaten auch in Verbindung mit Eiweiß nicht zu.

Die alkohollösliche und die wasserlösliche Form der A-Substanz hemmen in gleicher Weise das A-spezifische Hämolysin, sie enthalten demnach die gleichen wirksamen Gruppen.

Es ergibt sich somit die interessante und vielleicht sich auch noch einmal therapeutisch auswirkende Tatsache, daß an der Typendifferenzierung von Bakterien und Gruppensubstanzen des Menschen verhältnismäßig einfache und sich nahestehende chemische Körper zum mindesten mitbeteiligt sind.

1) Schon 1927 hatte NIELSEN die Anschauung geäußert, daß die A- und B-Substanzen einer r- und l-Verbindung und die 0-Substanz einem razemischen Gemisch entsprechen könnten.



Mit der Besprechung der Ergebnisse der chemischen Erforschung der Gruppensubstanzen haben wir das Gebiet der biologisch-serologischen Arbeitsrichtung verlassen und sind in das der „exakten" Methoden eingetreten, zu denen außer den chemischen auch die physikalischen gehören.

Durch chemische und physikalische Methoden sind schon vielfach Unterschiede zwischen verwandten Proteinen festgestellt und beschrieben worden. In den letzten Jahren berichtete nun GRÓH über Ergebnisse, die er und seine Mitarbeiter bei der Untersuchung von Serumproteinen mit dem Absorptionsphotometer im ultravioletten Gebiete des Spektrums gewonnen hatten, und die für die Erschließung der Natur des Antigens zu interessanten und auch für die Blutgruppenforschung wichtigen Resultaten geführt haben.

Mit Ammonsulfat ausgefällte Globuline zeigen in neutraler oder schwach saurer Lösung Absorptionskurven mit einem Minimum bis 250 mμ und einem Maximum bis 277,6 mμ. Die Höhendifferenz zwischen Maximum und Minumum wird mit $\Delta\varepsilon$ bezeichnet, wobei $\varepsilon$ der Extinktionskoeffizient bedeutet.

Durch Alkalisierung verschiebt sich die Lage des Absorptionsminimums auf 271 mμ und des Absorptionsmaximums auf 286 mμ. Die Größe dieser „alkalischen Erhöhung" bezeichnet GRÓH mit $\Delta$ max.

GRÓH fand nun, daß sich zwischen den Globulinfraktionen eines Serums der Gruppe A und eines Serums der Gruppe B auffallende Unterschiede in der Größe der alkalischen Erhöhung $= \Delta$ max zeigen. Bei der A-Gruppe ist der $\Delta\varepsilon$-Wert verhältnismäßig klein, $\Delta$ max dagegen bedeutend. Bei der Blutgruppe B dagegen ist der $\Delta\varepsilon$-Wert größer, $\Delta$ max aber $= 0$ oder nur sehr gering.

Bei der Untersuchung der Globuline der Gruppe 0 haben sich mit dem Absorptionsphotometer auch ganz auffallende Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern ergeben. Zwischen den Kurven für Männer und Frauen besteht nach GRÓH eine vollkommene Reziprozität. Sehr anschaulich lassen sich diese Unterschiede auch mit den Globulinen, die durch verdünnte Essigsäure ausgefällt werden, demonstrieren. Sexualhormone scheinen, nach den bisherigen Untersuchungen wenigstens, nicht die Ursache dieser merkwürdigen Differenzen zu sein, auch nicht die Agglutinine oder die Gruppensubstanzen oder der Gehalt an Aminosäuren.

Die hier mitgeteilten Ergebnisse der neueren Forschungen über die Natur der Spezifität der Gruppensubstanzen bieten ein vortreffliches Beispiel dafür, wie mit immunbiologischen Methoden entdeckte Eigenschaften der Körperzellen und ihrer Säfte, die für das Zustandekommen der Immunität von größter Bedeutung sind, durch die exakten Methoden der Chemie und Physik weitgehend analysiert werden konnten.

(Aus dem Staatl. Institut für experimentelle Therapie und dem Forschungsinstitut für Chemotherapie in Frankfurt a. M.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Otto.)

## II.

# Über Fleckfieber-Schutzimpfstoffe aus den Frankfurter Instituten [1]).

Von

**Dr. R. Bickhardt.**

Geheimrat Otto hat seinerzeit in dem unter seiner Leitung stehenden Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M., das in enger Zusammenarbeit mit dem gleichfalls von ihm geleiteten Staatl. Institut für experimentelle Therapie steht, ein Laboratorium für Fleckfieberforschung eingerichtet. Neben reinen Forschungszwecken sollte es der Aufgabe dienen, einerseits chemotherapeutisch wirksame Präparate zu finden und andererseits brauchbare Schutzimpfstoffe zu entwickeln als Ersatz für den nach Weigls Methode nur unter technischen Schwierigkeiten aus Läusen zu gewinnenden Impfstoff.

Über die experimentellen Arbeiten zur Chemotherapie des Fleckfiebers haben bereits Otto und Schäfer (1936), sowie Wohlrab (1940) eingehend berichtet. Während dieser Zweig der Forschungen wegen zeitweisen Mangels an Tieren unter den herrschenden Verhältnissen eingeschränkt werden mußte, hat die Arbeit zur Entwicklung und Erprobung brauchbarer Methoden der Impfstoffgewinnung durch die Erfordernisse des Krieges im Osten eine entsprechende Steigerung erfahren.

Aus den Arbeiten von Schäfer (1936), die eine Nachprüfung von Impfstoffen nach dem Verfahren von Laigret und Durand betrafen, ergab sich, daß bei Impfstoffen mit lebenden Erregern die Abschwächung des Virus zu einer ungefährlichen Form nicht sicher gewährleistet ist, oder aber, daß die Ungefährlichkeit (beim Absterben der Rickettsien) durch Unwirksamkeit erkauft wird. Bestätigt wurde dies besonders durch die Erfahrungen, die man mit dem Impfstoff nach Blanc in Südamerika gemacht hat. Die weiteren Versuche, brauchbare Impstoffe zu gewinnen, waren auf der Erkenntnis begründet, daß die Schutzimpfung mit abgetöteten Rickettsien — für Europa wenigstens — die gegebene Methode ist (R. Otto).

1) Vortrag gehalten, anläßlich einer Zusammenkunft deutscher und italienischer Immunitätsforscher in Neapel vom 22. bis 25. 9. 1942.



Wie Otto und Wohlrab (1939 und 1940) berichteten, haben sie zur Rickettsiengewinnung zwecks Herstellung von Impfstoffen verschiedene Verfahren erprobt:

1. die Rickettsienanreicherung im Tierkörper (in Ratten und Mäusen),
2. die Rickettsienzüchtung in Gewebezellen in vitro (besonders in der Maitland-Kultur) und
3. die Züchtung der Rickettsien in der Hühnereikultur.

Die nach den ersten beiden Methoden mit Rickettsia mooseri gewonnenen Impfstoffe — besonders solche aus dem Peritoneum röntgengeschädigter, intraperitoneal infizierter Mäuse — zeigten im Tierversuch eine gute Immunisierungswirkung gegenüber dem homologen murinen Virus. Da aber mit diesen Verfahren die Gewinnung größerer Mengen der Rickettsia prowazeki nicht gelang, wurde zur Methode der Hühnereikultur nach Cox übergegangen. Die von Wohlrab erzielte ausreichende Vermehrung eines R. prowazeki-Stammes hat sich in der Folgezeit mit der Anpassung weiterer Stämme an das Ei zunehmend bewährt. Seither sind nach diesem Verfahren laufend größere Mengen Impfstoff von uns hergestellt worden.

Als weiteres Verfahren wurde neuerdings die Herstellung von Impfstoff aus Mäuselungen (nach experimentell erzeugter Rickettsienpneumonie der Maus) aufgenommen.

Was die Gewinnung der Eierimpfstoffe betrifft, so gehen wir bei der Züchtung der Rickettsia prowazeki im Dottersack des Hühnchens in folgender Weise vor:

Bruteier werden zunächst 6—7 Tage im Brutschrank bei etwa 39° C bebrütet, wobei die Eier zur Kontrolle der normalen Entwicklung der Embryonen regelmäßig durchleuchtet werden. Als Ausgangsmaterial für die Infektion dient die Gehirnemulsion eines Fleckfiebermeerschweinchens, das am 3. Fiebertag getötet ist. Zur Infektion wird die Eischale nach Jodanstrich am stumpfen Pol mit einer Hohlnadel durchbohrt und mittels einer Spritze mit ca. 3 cm langer Kanüle 0,2—0,3 ccm des Infektionsmaterials mitten in das Ei hineingebracht. Das Loch in der Schale wird dann mit einem Tropfen Paraffin verschlossen. Danach werden die Eier bei etwa 37° C weitere 8—10 Tage bebrütet; bei der Durchleuchtung werden die abgestorbenen Eier ausgeschieden. Die überlebenden Eier werden in der Weise geöffnet, daß nach Jodierung der Schale am stumpfen Pol mit der Schere eine Kappe über der Luftkammer herausgeschnitten wird. Der gesamte Inhalt des Eies (Embryo mit Eihäuten) wird in eine sterile Petrischale gegeben. Von dem Dottersack wird darauf ein Stückchen mit der Schere herausgeschnitten und auf einem Objektträger ausgestrichen. In dem nach Castaneda (oder Giemsa bzw. Gracian) gefärbten Präparat ist das Wachstum der Rickettsien mikroskopisch zu beurteilen. Zur Fortzüchtung der R. prowazeki in Eipassagen werden rickettsienpositive Dottersäcke in einer sterilen Flasche mit Glasperlen mit der Hand zerschüttelt und in 25 ccm physiolog. Kochsalzlösung je Dottersack aufgeschwemmt. Mit dieser

Emulsion werden 6—8 Tage vorbebrütete Eier infiziert, nach 5—6tägiger weiterer Bebrütung geöffnet und weiterverarbeitet.

Für die Impfstoffherstellung werden Dottersäcke mit reichem Rickettsienbefund in Flaschen mit Glasperlen zerschüttelt, in 25 ccm 0,5 % Phenol enthaltender physiolog. NaCl-Lösung je Dottersack aufgeschwemmt und zur schonenden Abtötung der Rickettsien im Kühlschrank bei + 4° C etwa 10 Tage aufbewahrt. Diese abgetöteten Rickettsien-Dottersackaufschwemmungen von verschiedenen Fleckfieberstämmen werden dann in Mengen von 1 bis 2 Liter gesammelt, gut vermischt und durch Filtrieren durch Gaze von größeren Geweberesten befreit. Aus dem Filtrat werden darauf die Eigelbanteile durch $^1/_2$stündiges Zentrifugieren bei 8000 Umdrehungen/Min. abgeschieden; die Eigelbschicht des Überstandes wird abgehoben und verworfen. Das die Rickettsien enthaltende Sediment wird in dem verbleibenden Überstand aufgeschüttelt und die Emulsion entsprechend dem Rickettsiengehalt auf 30—40 ccm pro Dottersack aufgefüllt. Sie stellt nach kräftigem Durchschütteln den fertigen Impfstoff dar, der nach den üblichen Prüfungen abgegeben wird.

Die Ausbeute an rickettsienreichen Dottersäcken, die für die Impfstoffbereitung geeignet sind, schwankt erheblich in den einzelnen Serien. Wenn die Stämme nach einer Reihe von Passagen an das Ei adaptiert sind, ist ein Durchschnitt von 10—20 v. H. brauchbaren der in jeder Passage beimpften Eier zu erreichen. Bei einer Erfolgsberechnung zu berücksichtigen ist noch der Anfall von unbrauchbaren (unbefruchteten und vor der Infektion bereits abgestorbenen) Bruteiern, der gewissen jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt.

Um von Bruteiern, deren laufende Beschaffung in größeren Mengen u. U. Schwierigkeiten begegnet, für die Impfstoffgewinnung unabhängig zu sein, und auch aus grundsätzlichen Erwägungen heraus erschien es geboten, daneben andere Verfahren zu erproben. Veranlassung dazu gaben uns die Untersuchungen über das Gift der Fleckfieber-Rickettsien, über die Otto und Bickhardt (1941) berichtet haben.

Nach dem Vorgang von Castaneda, Durand und Giroud haben wir, wie neuerdings auch Mooser, sowie Combiescu, Zotta und Mitarbeiter und wie Maggiora-Vergano gleichzeitig in Italien, Impfstoffe aus rickettsienhaltigen Mäuselungen gewonnen. Über die hierbei gemachten Erfahrungen haben Otto und Bickhardt (1942) berichtet. Bei der experimentellen Erzeugnng der Rickettsien-Pneumonie bei Mäusen verfahren wir folgendermaßen:

Als Ausgangsmaterial dient uns eine durch Züchtung der R. prowazeki im Ei-Dottersack gewonnene rickettsienreiche Dottersackemulsion. Mit dieser werden weiße Mäuse in Äthernarkose nasal infiziert: Mit einer Kapillare oder einer Spritze mit feiner Kanüle werden einige Tropfen (etwa 0,1 ccm) der infektiösen Flüssigkeit vor die Nasenlöcher gebracht, die von der Maus in die tiefen Luftwege eingesogen werden. Nach 3—5 Tagen erkranken die Mäuse an Pneumonie; sie fressen nicht mehr, sitzen mit gesträubtem Fell und geschlossenen Augen bewegungslos da und zeigen zunehmende Atemnot. In den teilweise hepatisierten Lungen der in schwerkrankem Zustand getöteten Tiere lassen sich mikroskopisch Rickettsien nachweisen. Lungen mit reichem Rickettsiengehalt werden im Mörser mit Quarzsand verrieben und mit 5—10 ccm physiologischer NaCl-Lösung pro Maus aufgeschwemmt. Mit dieser Lungenemulsion werden neue Mäuse nasal infiziert. Nach mehreren Lungenpassagen erkranken die Mäuse regelmäßig nach 2—3 Tagen tödlich an massiver Pneumonie. In den nach Giemsa gefärbten Lungenausstrichen finden sich Rickettsien in großer Zahl.



Die Herstellung von Impfstoff aus solchen rickettsienreichen Mäuselungen geht in der Weise vor sich, daß schwer pneumoniekranke Mäuse getötet werden. Ihre Lungen werden dann im Mörser zerrieben und mit je 10 ccm 0,5 % Phenol enthaltender NaCl-Lösung aufgeschwemmt. Zur schonenden Abtötung der Rickettsien werden sie etwa 10 Tage bei + 4° C gehalten. Danach wird die Emulsion gut aufgeschüttelt, bei 2000 Umdrehungen/Min. 10 Minuten lang zentrifugiert, das Sediment in Phenol-Kochsalzlösung aufgenommen und durch nochmaliges Zentrifugieren bei 2000 Umdrehungen/Min. ausgewaschen. Die beiden Überstände werden zusammengegeben. Sie enthalten in 0,5 % phenolhaltiger NaCl-Lösung aufgeschwemmt einen großen Teil der abgetöteten Rickettsien und deren gelöste Bestandteile, weitgehend gereinigt von Lungengewebe. Es ergeben sich hieraus 10—15 ccm Impfstoff pro Maus. Dabei kann die Gesamtausbeute mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vorausberechnet werden, da die Infektion mit großer Regelmäßigkeit angeht und andererseits Mischpneumonien verhältnismäßig selten zu beobachten sind.

Um nun die nach den verschiedenen Verfahren gewonnenen Schutzimpfstoffe gegen Fleckfieber auf ihre Wirksamkeit zu prüfen, sind wir auf den Immuniserungsversuch an Meerschweinchen angewiesen. Über die immunisierende Wirkung der früher in dem Frankfurter Institut hergestellten Impfstoffe hat schon Wohlrab (1941) berichtet. Zum Vergleich wurde hierbei der Weiglsche Läuse-Impfstoff herangezogen. Die Dottersackimpfstoffe entsprachen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit dem Läuse-Impfstoff. Einer vergleichenden Prüfung der neueren Eier- und Mäuselungen-Impfstoffe, wie sie in der letzthin von uns veröffentlichten Arbeit (Otto und Bickhardt 1942) enthalten ist, läßt sich entnehmen, daß die Lungen-Impfstoffe den aus Eiern gewonnenen in ihren immunisatorischen Eigenschaften im Tierversuch nicht nachstehen.

Da sie auch beim Menschen im allgemeinen keine nennenswerten Impfreaktionen auslösen, haben wir Lungenimpfstoff neben dem Eierimpfstoff bereits in größeren Mengen zur Schutzimpfung fleckfiebergefährdeter Personen (zumal innerhalb der deutschen Wehrmacht) abgegeben. Über den hierdurch beim Menschen erzielten Impfschutz kann naturgemäß noch kein Urteil ausgesprochen werden, da die praktischen Erfahrungen dazu nicht

ausreichen, wenn auch die uns bisher zugegangenen Berichte aus dem In- und Auslande ermutigend sind.

Auf Grund unserer tierexperimentellen Erfahrungen haben wir im Staatlichen Institut für experimentelle Therapie ein Prüfungsverfahren ausgearbeitet, nach dem die von uns hergestellten Fleckfieberimpfstoffe vor der Abgabe hinsichtlich ihrer Unschädlichkeit und ihrer Schutzkraft geprüft werden. Es wird hierbei zunächst 3 Meerschweinchen von 250 bis 300 g Gewicht je 1,0 ccm des zu prüfenden Impfstoffs in die Bauchhöhle gespritzt, worauf sie 2 Wochen beobachtet werden. Der Impfstoff kann als unschädlich gelten, wenn innerhalb dieser Frist kein Meerschweinchen von Fieber befallen wird. Zur Prüfung der Schutzkraft eines Impfstoffes wird 10 Meerschweinchen von 200—250 g Gewicht je 0,5, 0,5 und 1,0 ccm Impfstoff (d. h. die für den Menschen vorgesehene Gebrauchsdosis) in Abständen von jeweils 5—6 Tagen unter die Haut eingespritzt. Außerdem werden 10 Meerschweinchen mit einem zweiten Impfstoff des Instituts von bereits bekannter Wirksamkeit zum Vergleich entsprechend vorbehandelt. Nach 2—3 Wochen Wartezeit werden sämtliche Meerschweinchen zusammen mit 5 Kontrolltieren mit Meerschweinchenpassagevirus (0,5 ccm einer Gehirnemulsion 1:100) intraperitoneal infiziert und danach 21 Tage hindurch täglich gemessen. Der zu prüfende Impfstoff gilt als wirksam, wenn die mit ihm vorbehandelten Tiere in der Mehrzahl nicht erkranken, während von 5 Kontrolltieren mindestens 4 typisches Fieber zeigen. Wir infizieren zugleich die zum Nachweis der Unschädlichkeit intraperitoneal vorbehandelten Meerschweinchen, da auch diese Tiere nach der einmaligen Anwendung von 1 ccm eines guten Impfstoffs bereits eine Schutzwirkung erkennen lassen.

Die gegenwärtigen Arbeiten auf diesem Gebiet dienen der Vorbereitung einer zuverlässigen Prüfung der Fleckfieberimpfstoffe. Denn es ist — wie ich mitteilen darf — beabsichtigt, alle im Deutschen Reich hergestellten Schutzimpfstoffe gegen Fleckfieber in Zukunft einer staatlichen Prüfung zu unterwerfen, die sich auf die Feststellung der Keimfreiheit, der Unschädlichkeit und der Schutzkraft erstrecken soll.

Über den Rahmen unseres Landes hinaus ist ein Erfahrungsaustausch mit dem Forschungs- und Prüfungsinstitut Italiens nicht nur erstrebenswert im Hinblick auf eine Abstimmung der Prüfungen von Fleckfieberimpfstoffen auf einen allgemeingültigen Maßstab, vielmehr wird diese Fühlungnahme durch den gemeinsamen Einsatz der deutschen und der italienischen Wehrmacht an den verschiedenen Fronten des gegenwärtigen Krieges zu einem ummittelbar praktisch wichtigen Erfordernis.

Ich möchte unsererseits der bestimmten Erwartung Ausdruck verleihen, daß der so hofffnungsvoll begonnenen Zusammenarbeit unserer Frankfurter Institute mit dem Istituto Superiore di Sanità in Rom auf dem Gebiet der Fleckfieberforschung, insbesondere der Immunität, ein Erfolg nicht versagt bleiben werde.

---

## III.

# Wissenschaftliche Veröffentlichungen

von

## Richard Otto

aus den Jahren 1896—1942.

---

### Zum 70. Geburtstage

### von Geh. Med.-Rat Professor Dr. Richard Otto

Direktor des Staatlichen Instituts für experimentelle Therapie und des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.
Honorarprofessor an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität

### am 9. November 1942

zusammengestellt von

### Prof. Dr. Bruno Albrecht.


**1896**

1. Otto, R.: Über Sclerodermie. Inauguraldissertation Berlin 1896.

**1902**

2. Otto, R.: Ueber den Einfluß der Thierpassagen auf die Virulenz der Pestbacillen für die verschiedenen Thierarten. Z. Hyg. usw. **41** (1902), 380—409.
3. Kolle, W. u. Otto, R.: Vergleichende Werthprüfungen von Pestserum verschiedener Herkunft. Z. Hyg. usw. **40** (1902), 595—626.
4. Kolle, W. u. Otto, R.: Die Differencirung der Staphylokokken mittelst der Agglutination. Z. Hyg. usw. **41** (1902), 369—379.

**1903**

5. Otto, R.: Weitere Beiträge zur Agglutination der Staphylokokken. Zbl. Bakter. usw. I. Orig. **34** (1903), 44—48.
6. Otto, R.: Ueber die Lebensdauer und Infektiosität der Pestbazillen in den Kadavern von Pestratten. Festschrift zum 60. Geburtstage von Robert Koch. S. 331—350. Verlag von Gustav Fischer-Jena. 1903.
7. Hetsch, H. u. Otto, R.: Ueber die Wirkung des Pestserums bei experimenteller Fütterungspest. Klin. Jb. **11** (1903), 419—426.
8. Kolle, W. u. Otto, R.: Die aktive Immunisirung gegen Pest mittelst abgeschwächter Kulturen. D. m. W. 1903, 493—494.
9. Kolle, W. u. Otto, R.: Untersuchungen über die Pest-Immunität. Z. Hyg. usw. **45** (1903), 507—544.
10. Kolle, W. u. Gotschlich, E. unter Mitarbeit von H. Hetsch, O. Lentz u. R. Otto: Untersuchungen über die bakeriologische Choleradiagnostik und Specificität des Koch'schen Choleravibrio. Z. Hyg. usw. **44** (1903), 1—128 und D. m. W. 1903, 529—530.

**1904**

11. Otto, R.: Beobachtungen während der Pestisolierung in der Charité im Juni 1903. Charité-Ann. **28** (1904), 768—781.
12. Kolle, W., Hetsch, H. u. Otto, R.: Weitere Untersuchungen über Pest, im Besonderen über Pest-Immunität. 1) W. Kolle: Einleitung. — 2) H. Hetsch u. W. Rimpau: Ueber die Leistungen multivalenter Pestsera im Thierversuch. — 3) W. Kolle u. R. Otto: Weitere Untersuchungen über die Pestimmunität. — 4) R. Otto: Weitere Studien über die Virulenz der Pestbacillen. — 5) H. Hetsch: Die Virulenzabschwächung von Pestculturen. — 6) W. Kolle u. H. Hetsch: Versuche über baktericide Wirkungen des Pestserums und die Bindung der Amboceptoren in vitro. Z. Hyg. usw. **48** (1904), 368—456.

**1905**

13. Otto, R.: Prüfungstechnische Erfahrungen bei der Wertbestimmung des Tuberkulins. Klin. Jb. **13** (1905), 137—142.

**1906**

14. Otto, R.: Die staatliche Prüfung der Heilsera. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1906, H. 2, S. 1—86.
15. Otto, R.: Über die Haltbarkeit der Heilsera in der tropischen und subtropischen Zone. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. usw. **10** (1906), 763—766.
16. Otto, R.: Das Theobald Smithsche Phänomen der Serum-Ueberempfindlichkeit. Gedenkschrift für Dr. Rudolph v. Leuthold, herausgegeben zum 15. Februar 1906 von Otto Schjerning. Bd. I, S. 153—172. Verlag von August Hirschwald-Berlin. 1906.
17. Otto, R. u. Sachs, H.: Ueber Dissociationserscheinungen bei der Toxin-Antitoxin-Verbindung. Z. exper. Path. u. Ther. **3** (1906), 19—27.

**1907**

18. Otto, R.: Zur Frage der Serum-Ueberempfindlichkeit. M. m. W. 1907/II, S. 1665—1670.

**1908**

19. Otto, R.: Zur Gefahr der Reinjektion von Heilserum. Ther. Gegenw. 1908, 498—499.

**1909**

20. Otto, R.: Die Bedeutung der Insekten und anderen Ungeziefers bei der Verbreitung von Kriegsseuchen. Referat auf dem XVI. Intern. med. Kongreß 1909 zu Budapest.
21. Otto, R.: Über Anaphylaxie und Serumkrankheit, im besonderen über experimentelle Serumüberempfindlichkeit. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle u. A. Wassermann. 1. Auflage. Erg.-Bd. II, S. 231—253. Verlag Gustav Fischer-Jena. 1909.
22. Hecker u. Otto, R.: Die Typhusepidemie im X. Armeekorps während des Sommers 1909. Dtsch. mil.ärztl. Z. 1909, 921—948.

**1910**

23. Otto, R.: Bericht über die Wirksamkeit des Alkohols bei der Händedesinfektion. Veröffentlicht von der M.A. des Kgl. Pr. Kr.Minist. in Heft 44 der Veröff. Mil.-san.wes. 1910, S. 47—56.
24. Otto, R.: Zur Frage der systematischen Diphtheriebekämpfung. B. kl. W. 1910, 1103—1108.



**1911**

25. Hecker u. Otto: Beiträge zur Lehre von der Weilschen Krankheit. D. m. W. 1911/I, 820—825.
26. Hecker u. Otto: Beiträge zur Lehre von der sog. „Weil'schen Krankheit". Veröffentlicht in Heft 46 der Veröff. Mil.san.wes. 1911, 1—89.

**1912**

27. Otto, R. u. Andreew, N.: Die staatliche Prüfung der Heilsera. Russische Übersetzung von R. Otto: Die staatliche Prüfung der Heilsera. (Arbeiten a. d. Kgl. Inst. f. experim. Ther. zu Frankfurt a. M. 1906, H. 2.) Petersburg 1912.
28. Dieudonné, A. u. Otto, R.: Pest. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle u. A. von Wassermann. 2. vermehrte Auflage. Bd. IV, S. 155—354. Verlag Gustav Fischer-Jena. 1912.

**1913**

29. Otto, R.: Ueber eine Massenerkrankung an Paratyphus beim Infanterie-Regiment Nr. 78 in Osnabrück. B. kl. W. 1913/II, 1859—1864.
30. Otto, R.: Die Verbreitung und Bekämpfung der Diphtherie in der Kaserne nach Erfahrungen im X. Armeekorps. Vortrag auf der 7. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin vom 31. III. bis 2. IV. 1913. Verh. dtsch. Ver.igg. Mikrobiol. in Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **57**, (1913), 138—146.
31. Otto, R. u. Boehncke, K. E.: Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle u. A. von Wassermann. 2. vermehrte Auflage. Bd. II/2, S. 1175—1240. Verlag Gustav Fischer-Jena 1913.

**1914**

32. Otto, R.: Ueber den Gehalt des Blutes an Diphtherie-Antitoxin bei gesunden Erwachsenen, Rekonvaleszenten und Bazillenträgern, nebst Bemerkungen über die Bedeutung der letzteren bei der Diphtherie. D. m. W. 1914/I, 542—545.
33. Otto, R.: Paul Ehrlich. Med. Klin. 1914/I, 483—484.
34. Otto, R.: Überempfindlichkeit (Anaphylaxie). Festschrift zum 60. Geburtstag von P. Ehrlich. Verlag Gustav Fischer-Jena. 1914, S. 332—342.
35. Otto, R.: Ueber Antianaphylaxie. Vortrag in der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft am 11. Juni 1914. Ref. B. kl. W. 1914/II, 1482.
36. Otto, R. u. Blumenthal, G.: Erfahrungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. D. m. W. 1914/II, 1836—1838.

**1915**

37. Otto, R.: Ueber die Durchführung von Massenuntersuchungen auf Cholerakeimträger. Zbl. Bakter. usw. I. Orig. **76** (1915), 392—400.
38. Otto, R.: Beobachtungen bei einer Fleckfieberepidemie. D. m. W. 1915/II, 1325—1328 und 1357—1359.
39. Otto, R.: Die Entstehung und Bekämpfung der Kriegsseuchen. Nach Vorträgen für die zum Lehrkursus kommandierten Offiziere. Verlag Mittler u. Sohn-Berlin. 1915.
40. Otto, R. u. Hoefer, P. A.: Die Prophylaxe der Serumkrankheit, im besonderen durch antianaphylaktische Schutzimpfungen. Z. Hyg. usw. **80** (1915), 1—28.

**1916**

41. Otto, R.: Über den augenblicklichen Stand der mikrobiologischen Fleckfieberdiagnose. Med. Klin. 1916, 1143—1147.
42. Otto, R. u. Blumenthal, G.: Erfahrungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. Z. Immunit.forsch. **24** (1916), 12—41.

**1917**

43. Otto, R. u. Dietrich: Beiträge zur „Rickettsien"-Frage. D. m. W. 1917, 577—580.

**1918**

44. Otto, R.: Ueber Immunitätsreaktionen mit dem Bazillus Weil-Felix und über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber. (Bemerkungen zu der Arbeit Prof. Friedbergers in Nr. 42/44 (1917) dieser Wochenschrift.) D. m. W. 1918/I, 173—174.
45. Otto, R.: Ueber Immunitätsreaktionen mit dem Bazillus Weil-Felix und über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber. (Schlußbemerkungen zu der Erwiderung von Friedberger in Nr. 20 dieser Wochenschrift.) D. m. W. 1918/II, 974—975.

**1919**

46. Otto, R.: Zur Fleckfieberbehandlung. (Bemerkungen zu der Notiz von Prof. F. Meyer in Nr. 6 d. Wschr.) D. m. W. 1919, 380—381.
47. Otto, R.: Die Proteus-X-Bazillen und die Weil-Felixsche Reaktion beim Fleckfieber. D. m. W. 1919, 817—819.
48. Otto, R.: Die Fleckfieberbekämpfung in Litauen. Dtsch. mil.ärztl. Z. 1919, 169—175.
49. Otto, R. u. Dietrich: Beiträge zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens. Zbl. Bakter. usw. I. Orig. **82** (1919), 383—400.
50. Otto u. Rothacker: Zur Fleckfieberschutzimpfung. D. m. W. 1919, 57—59

**1920**

51. Otto, R.: Sobre el estado actual del problema de la peste. Rev. méd. Hambgo. 1920, 156—160.
52. Otto, R. u. Papamarku, P.: Chemotherapeutische Versuche beim experimentellen Fleckfieber des Meerschweinchens. D. m. W. 1920/I, 593—594.
53. Otto, R. u. Papamarku, P.: Weitere Beiträge zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens. Zbl. Bakter. usw. I. Orig. **84** (1920), 12—19.

**1921**

54. Otto, R. u. Hetsch, H.: Die staatliche Prüfung der Heilsera und des Tuberkulins. (Nach der im Jahre 1906 von R. Otto herausgegebenen Abhandlung „Die staatliche Prüfung der Heilsera".) Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1921, H. 13, S. 1—116.
55. Otto, R. u. Munter, H.: Zum d'Hérelleschen Phänomen. D. m. W. 1921/II, 1579—1581.
56. Otto, R. u. Winkler, F.: Zur experimentellen Fleckfieberinfektion der Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, sowie zur Rickettsienfrage. Z. Hyg. usw. **93** (1921), 1—17.

**1922**

57. Otto, R.: Zur Kultur der Rickettsia Prowazeki. Klin. Wschr. 1922/II, 1746—1747.
58. Otto, R.: Beiträge zur Anaphylaxie- und Giftüberempfindlichkeitsfrage. Z. Hyg. usw. **95** (1922), 378—408.
59. Otto, R.: Die Europäische Sanitätskonferenz in Warschau. 20. bis 28. März 1922. Klin. Wschr. 1922/I, 926—927.
60. Otto, R.: Fleckfieber (Typhus exanthematicus). Handbuch der Ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/1918 von O. von Schjerning. Bd. VII (Hygiene) herausgegeben von W. Hoffmann, Berlin. S. 403—460. Verlag Johann Ambrosius Barth-Leipzig. 1922.
61. Otto, R.: Typhus exanthematicus. Sanidad Madrid. 1922.



62. Otto, R.: Resultats de la experiència sobre el serodiagnòstic de la lues. An. de ciencias méd. Barcelona 1922, IV.
63. Otto, R. u. Chou, C. C.: Beiträge zur Weil-Felixschen Reaktion. Z. Hyg. usw. **97** (1922), 174—181.
64. Otto, R. u. Chou, C. C.: Ueber die Widerstandsfähigkeit des Fleckfiebervirus im Meerschweinchengehirn. Zbl. Bakter. usw. I. Orig. **88** (1922), 467—471.
65. Otto, R. u. Munter, H.: Das bakteriophage Lysin, seine Beziehungen zum Bacterium und zu dem Antilysin. (Weitere Beiträge zum d'Hérelle'schen Phänomen.) Z. Hyg. usw. **98** (1922), 302—327.
66. Otto, R., Munter, H. u. Winkler, W. F.: Beiträge zum d'Hérelleschen Phänomen. Z. Hyg. usw. **96** (1922), 118—160.
67. Otto, R. u. Winkler, W. F.: Über die Natur des d'Hérelleschen Bakteriophagen. D. m. W. 1922/I, 383—384.
68. Otto, R. u. Winkler, W. F.: Zur Kenntnis des sogenannten „Wassermann'schen Aggregates". Med. Klin. 1922, 799—800.

**1923**

69. Otto, R.: Das sog. d'Herellesche Phänomen. (Nach einem in der gemeinschaftlichen Sitzung der Berliner Mikrob. Gesellschaft und der Berliner Gesellschaft f. öffentl. Gesundheitspflege gehaltenen Vortrage.) Z. ärztl. Fortbild. 1923, 253—261.
70. Otto, R.: El fenómeno de d'Hérelle. Rev. méd. Hambgo. 1923, 5—10.
71. Otto, R. u. Blumenthal, G.: Nachweis der Giftbildung. Handbuch der mikrobiologischen Technik von R. Kraus u. P. Uhlenhuth. Bd. II, S. 1226—1300. Verlag Urban & Schwarzenberg-Berlin und Wien. 1923.
72. Otto, R. u. Munter, H.: Nachweis des bakteriophagen Lysins. Handbuch der mikrobiologischen Technik von R. Kraus u. P. Uhlenhuth. Bd. II, S. 1301—1332. Verlag Urban & Schwarzenberg-Berlin und Wien. 1923.
73. Otto, R. u. Munter, H.: Weitere Untersuchungen zum d'Hérelleschen Phänomen. Z. Hyg. usw. **100** (1923), 402—415.
74. Otto, R. u. Sukiennikowa, N.: Bakteriophages Lysin und Paragglutination. Z. Hyg. usw. **101** (1923), 119—124.

**1924**

75. Otto, R.: Zur experimentellen Fleckfieberinfektion des Meerschweinchens. Z. Immunit.forsch. **39** (1924), 391—394.
76. Otto, R.: Zur Kenntnis des anaphylaktischen Reaktionskörpers. (Nach Versuchen mit Prof. Shirakawa-Taihoku.) Vortrag auf der 10. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie in Göttingen vom 12. bis 14. VI. 1924. Verh. dtsch. Ver.igg. Mikrobiol. in Zbl. Bakter. usw. I. Orig. **93** (1924), 220—221.
77. Otto, R.: Internationale Serumkonferenz in Kopenhagen. (19. XI. bis 4. XII. 1923.) D. m. W. 1924, 21.
78. Otto, R.: Ergebnisse der internationalen Serumkonferenz in Kopenhagen (19. XI. bis 4. XII. 23). Therapia 1924, Nr. 6 (Tsch.)
79. Otto, R. u. Munter, H.: Bakteriophagie (d'Hérellesches Phänomen). Erg. Hyg. usw. **6** (1924), 1—102.
80. Otto, R. u. Munter, H.: Bakteriophagie. (Nachtrag.) Erg. Hyg. usw. **6** (1924), 592—611.
81. Otto, R. u. Shirakawa, T.: Zur Kenntnis des „anaphylaktischen Reaktionskörpers". Z. Hyg. usw. **103** (1924), 426—434.
82. Otto, R. u. Sukiennikowa, N.: Zur Toxizität der Hammelblut-Antisera. Z. Hyg. usw. **101** (1924), 398—405.

**1925**

83. Otto, R.: Zur Methodik des serologischen Luesnachweises. Klin. Wschr. 1925/II, 1312—1314.
84. Otto, R.: Nachruf auf Julius Morgenroth und Carl Titze. (Sitzung der Berliner Gesellschaft für Mikrobiologie am 19. I. 1925.) Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **78** (1925), 559—561.
85. Otto, R.: Nachruf auf Arthur Heffter und August v. Wassermann. (Sitzung der Berliner Gesellschaft für Mikrobiologie am 16. III. 1925.) Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **79** (1925), 131—133.
86. Otto, R.: Martin Kirchner †. Med. Klin. 1925/II, 1827—1828.
87. Otto, R. u. Munter, H.: Beiträge zur Immunität beim experimentellen Fleckfieber des Meerschweinchens. Z. Hyg. usw. **104** (1925), 408—435.

**1926**

88. Otto, R.: Das d'Hérellesche Phänomen (Bacteriophagie). Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie von H. Thoms. Bd. IV, S. 652—665. Verlag Urban & Schwarzenberg-Berlin und Wien. 1926.
89. Otto, R.: Die internationale Sanitätskonferenz zu Paris (10. V. bis 21. VII. 1926.) D. m. W. 1926/II 1694—1696.
90. Otto, R.: Ob immunisirujustem dejstwii i terapewtitscheskom primenenii „bakteriophagow". (Über die immunisierende Wirkung und die therapeutische Verwendung des „Bakteriophagen".) Deutsch-russische Med. Z. 1926, 563—565.
91. Otto, R.: Nachruf auf Martin Kirchner. (Sitzung der Berliner Gesellschaft für Mikorbiologie am 16. XI. 1925.) Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **81** (1926), 179—181.
92. Otto, R. u. Cronheim, E.: Zur biologischen Differenzierung von Ratten- und Mäuseserumeiweiß. Z. Hyg. usw. **105** (1926), 181—185.

**1927**

93. Otto, R.: Die Bakteriophagen-Frage. Die praktische Verwendbarkeit des Bakteriophagen-Lysin. Med. Welt 1927/II, 969—972.
94. Otto, R.: Zur Epidemiologie des Unterleibstyphus. Gesdh.ing. **50** (1927), 437—438.
95. Otto, R.: Zur Behandlung des Kreuzotternbisses mit Schlangengift-Antitoxin. Z. Med.beamte 1927, 442—444.
96. Otto, R.: Zur Serumtherapie bei Bissen durch europäische Vipern. Klin. Wschr. 1927/II, 1948—1950.
97. Otto, R. u. Herrig: Gibt es eine Anaphylaxie bei Pflanzen? Z. Immunit.-forsch. **53** (1927), 487—492.
98. Otto, R. u. Hetsch, H.: Die Prüfung und Wertbemessung der Sera und Impfstoffe. Mit einer Einführung von W. Kolle. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1927, H. 19, S. 1—157.
99. Otto, R. u. Ornstein, O.: Der anaphylaktische Antikörper und seine Beziehungen zu den Proteinen, sowie zu den anderen Antikörperfunktionen der Immunsera. Z. Immunit.forsch. **49** (1927), 399—405.

**1928**

100. Otto, R.: Zur Prophylaxe der Serumkrankheit. Z. ärztl. Fortbild. 1928, 133—136.
101. Otto, R.: Schlußwort auf die vorstehenden Bemerkungen Prof. R. Müllers zu den Erfahrungen Abadjeffs mit der M.B.R. Med. Klin. 1928/I, 301.
102. Otto, R.: Über Müllerasthma. Die Mühle. Wschr. z. Förd. d. ges. deutsch. Mühlengewerbes 1928, 769—770.



103. Otto, R.: Zur Serumtherapie des Kreuzotternbisses. Med. Klin. 1928/II, 1668—1669.
104. Otto, R.: Richard Pfeiffer zum 70. Geburtstag. Klin. Wschr. 1928/I, 622—623.
105. Otto, R.: Fleckfieber und amerikanisches Felsengebirgsfieber. Zbl. Bakter. usw. I. Orig. **106** (1928) (Festschrift f. R. Pfeiffer) S. 279—291.
106. Otto, R.: Wilhelm Kolle zum 60. Geburtstag. Med. Klin. 1928/II, 1726—1728.
107. Otto, R.: Zur Bakteriologie des Fleckfiebers. (Festschrift für Wilhelm Kolle zum 60. Geburtstage.) Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1928, H. 21, S. 123—132.
108. Otto, R.: Aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Referat in den Verhandlungen des Ausschusses c (für Seuchenbekämpfung) des Landesgesundheitsrates am 29. November 1927. Veröff. Med.verw. **26** (1928), 96 (356)—110 (370).
109. Otto, R. u. Iwanoff, K.: Anaphylaktischer Reaktionskörper und Präzipitin. Z. Immunit.forsch. **54** (1927/28), 496—506.
110. Otto, R. u. Iwanoff, K.: Ueber die Fraktions- und Artspezifität der Serumfraktionen bei elektroosmotisch gespaltenen Seren. Z. Immunit.forsch. **57** (1928), 19—41.
111. Dieudonné, A. u. Otto, R.: Pest. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle, R. Kraus u. P. Uhlenhuth. Dritte, erweiterte Auflage. Bd. IV/1, S. 179—412. Verlag Gustav Fischer-Jena, u. Urban & Schwarzenberg-Berlin und Wien. 1928.

**1929**

112. Otto, R.: Vergleichende Untersuchungen mit Schlangengiftseren und Viperngiften verschiedener Herkunft. Z. Hyg. usw. **109** (1929), 272—285.
113. Otto, R.: Untersuchungen über die Toxine europäischer Viperinen. Z. Hyg. usw. **110** (1929), 82—92.
114. Otto, R.: Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Schlangengift-Antisera auf das Berus-Kreuzottern-Toxin. Z. Hyg. usw. **110** (1929), 513—515.
115. Otto, R.: Dosierung des Diphtherieserums? (Eine Umfrage bei R. Otto, R. Fischl, H. Vogt, H. v. Mettenheim, Cl. von Pirquet, R. Degkwitz und H. Opitz). Med. Welt 1929/I, 336—337.
116. Otto, R.: Die Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. (Zum 75. Geburtstage E. von Behrings.) Med. Welt 1929/I, 365—367.
117. Otto, R.: Über die Ätiologie des Flecktiebers. Zlatogoroff-Festschrift (Recueil dédié au Prof. S. J. Zlatogoroff en commémoration du 30ème anniversaire de son activité scientifique). Beiheft der Prophylaktitcheskaia Medizina, Charkow 1929.
118. Otto, R. u. Blumenthal, G.: Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. D. m. W. 1929/II, 1243—1244.
119. Otto, R. u. Hetsch, H.: Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle, R. Kraus u. P. Uhlenhuth. Dritte, erweiterte Auflage. Bd. II/1, S. 239—316. Verlag Gustav Fischer-Jena, u. Urban & Schwarzenberg-Berlin und Wien. 1929.
120. Otto, R. u. Munter, H.: Bakteriophagie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle, R. Kraus u. P. Uhlenhuth. Dritte, erweiterte Auflage. Bd. I/1, S. 353—436. Verlag Gustav Fischer-Jena u. Urban & Schwarzenberg-Berlin und Wien. 1929.

**1930**

121. Otto, R.: Zur Wirkung der Schlangengiftantisera auf die Gifte europäischer Ottern. Z. Hyg. usw. **111** (1930), 503—510.
122. Otto, R.: Sind die Jungen mit Ricin immunisierter Mäuseväter giftüberempfindlich? Z. Hyg. usw. **111** (1930), 644—658.

123. Otto, R.: Weitere Beiträge zur Serumtherapie bei Bissen europäischer Ottern. Arch. Hyg. (D). **103** (1930), 165—172.
124. Otto, R.: Studien zur Aetiologie des Fleckfiebers. (Bemerkungen zu der gleichnamigen Arbeit von L. Anigstein und R. Amzel in Heft 3/4, Bd. 115 dieser Zeitschr.). Zbl. Bakter. usw. I. Orig. **116** (1930), 265—266.
125. Otto, R.: D. K. Zabolotny †. D. m. W. 1930/I, 195.
126. Otto, R.: Einige Bemerkungen zur aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. D. m. W. 1930/II, 1126—1129.
127. Otto, R.: Das Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch". „Forschungsinstitute, ihre Geschichte, Organisation und Ziele" von L. Brauer, A. Mendelssohn Bartholdy u. Ad. Meyer. Bd. II, S. 89—97. Verlag Paul Hartung-Hamburg. 1930.
128. Otto, R.: Kann man die Anaphylaxie beim Meerschweinchen durch experimentelles Fleckfieber verhindern? (Gedenkschrift für D. Zabolotny.) J. de microb.-Leningrad **10** (1930), 389—391.
129. Otto, R. u. Blumenthal, G.: Weitere tierexperimentelle Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. Z. Hyg. **111** (1930), 380—386.
130. Otto, R. u. Blumenthal, G.: Zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie mit subneutralen Gemischen. Med. Klin. 1930/II, 1886—1888.
131. Otto, R. u. Munter, H.: Fleckfieber. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle, R. Kraus u. P. Uhlenhuth. Dritte, erweiterte Auflage. Bd. VIII/II, S. 1107—1262. Verlag Gustav Fischer-Jena, und Urban & Schwarzenberg-Berlin und Wien. 1930.
132. Otto, R.: Auswertung von Schlangengiftantiseren und Nachweis von Schlangengiftantitoxinen durch den Intrakutanversuch am Meerschweinchen. Z. Immunit.-forsch. **69** (1930/31), 368—378.

**1931**

133. Otto, R.: Die Bedeutung der Serumkrankheit für die Überempfindlichkeitsforschung. Festsitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft in Gemeinschaft mit dem Kuratorium der Hans Aronsohn-Stiftung am 9. März 1931. Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **101** (1931), 478—480.
134. Otto, R.: 25 Jahre Wassermannsche Reaktion. Vortrag in der gemeinsamen Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft und der Berliner dermatologischen Gesellschaft am 4. Mai 1931. Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **102** (1931), 326—328.
135. Otto, R.: Ueber die Wirkung von Serumlipoiden im Anaphylaxieversuch beim Meerschweinchen. Z. Immunit.forsch. **71** (1931), 233—241.
136. Otto, R.: Serumkrankheit, Anaphylaxie und Idiosynkrasie. Forsch. u. Fschr. **7** (1931), 189—190. (Auch abgedruckt in Fschr. Med. 1932, 823—824.)
137. Otto, R.: Zur Geschichte der Meerschweinchen-Anaphylaxie und der Antianaphylaxie. M. m. W. 1931/II, 1170—1171.
138. Otto, R.: Prof. S. Kitasato †. Med. Klin. 1931/II, 1020.
139. Otto, R.: Enfermedad del suero, anafilaxia e idiosincrasia. Investigación y progreso 1931, 158.

**1932**

140. Otto, R.: Zum 50jährigen Gedenktage der Entdeckung des Tuberkelbazillus. Med. Welt 1932/I, 333—334.
141. Otto, R.: Allergie, Anaphylaxie und Idiosynkrasie. Med. Welt 1932/I, 1—3.
142. Otto, R.: Allergie als Ursache der Ekzeme. (Umfrage von Prof. Dr. A. Buschke-Berlin an M. Michael, C. Prausnitz, G. Stümpke, R. Wagner, R. Otto, E. Moro, W. Storm van Leeuwen, H. Finkelstein, W. Frei, H. Kämmerer, E. Lehner, C. L. Karrenberg, E. Urbach.) Med. Klin. 1932/I, 893—894.



143. Otto, R.: Der Kreuzotterbiß. (Vgl. Med. Welt Nr. 29, S. 1024: Der Kreuzotterbiß. Von Generalarzt a. D. Dr. Drenkhahn, Detmold). Med. Welt 1932/II, 1205.
144. Otto, R.: Überempfindlichkeitskrankheiten. (Idiosynkrasien.) [Nach einem in der Hygienischen Vereinigung im W.-S. 1930/31 gehaltenen Vortrage (gekürzt).] Z.ärztl. Fortbild. 1932, 37—43.
145. Otto, R.: 25 Jahre Serodiagnostik der Lues. Annalen der Tomarkin-Foundation 1932. II. Jahrg. H. 1/2.
146. Otto, R.: Über den Einfluß des Formalins auf die sensibilisierende und anatoxische Eigenschaft des Serumeiweißes und über die anti-anaphylaktische Wirkung der Formolsera. Acta Soc. med. Fennicae „Duodecim", Sera. A. Bd. XV (Festschrift für O. Strong). 1932, Nr. 5.
147. Otto, R.: Per il 50° anniversario della scoperta del bacillo della tuberculosi. L'Italia Sanitaria 1932, H. 18.
148. Otto, R.: Enfermedad del suero, anafilaxia e idiosincrasia. Investigación y progreso. 1932 (s. Nr. 139).
149. Otto, R. u. Adelsberger, L.: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des anaphylaktischen Reaktionskörpers zum sog. atopischen Reagin bei der Serumüberempfindlichkeit. Z. Hyg. **113** (1932), 16—38.
150. Otto, R. u. Blumenthal, G.: Über den augenblicklichen Stand der Serodiagnostik der Lues. Erg. Hyg. usw. **13** (1932), 686—714.
151. Otto, R. u. Blumenthal, G.: Untersuchungen über die Wirkung und Wertbestimmung von Diphtherie-Formol-Toxoiden. Med. Klin. 1932/II, 962—964.
152. Miyajima, M. u. Otto, R.: Robert Koch in Japan. D. m. W. 1932/I, 509—510.

**1933**

153. Otto, R.: Zur Kenntnis der Mesocoronistoxine. Z. Hyg. usw. **114** (1933), 531—536.
154. Otto, R.: Zur Geschichte der Diphtherieserumtherapie. Z. ärztl. Fortbild. 1933, 538—541.
155. Otto, R.: Otto Lentz zum 60. Geburtstage. Med. Klin. 1933/I, 72.
156. Otto, R.: Zufälle bei der Diphtherieschutzimpfung. D. m. W. 1933/I, 815—816.
157. Otto, R.: Bakteriophagie. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere von C. Oppenheimer. Zweite Auflage. Ergänzungswerk: Erster Band B (Ergänzung zu Bd. I—III des Hauptwerkes). S. 1094—1112. Verlag Gustav Fischer-Jena. 1933.

**1934**

158. Otto, R.: Was versteht man unter dem d'Herelleschen Phänomen? Z. ärztl. Fortbild. 1934, 105—106.
159. Otto, R.: Vermeidung von Serumzufällen bei Verwendung von Tetanus-Antitoxin. Z. ärztl. Fortbild. 1934, 310—312.
160. Otto, R.: Zur Frage der erworbenen und vererbbaren spezifischen Giftüberempfindlichkeit. D. m. W. 1934/I, 169—171.
161. Otto, R.: Flecktyphus und endemische Fleckfieber. D. m. W. 1934/II, 1299—1303 und 1341—1344.
162. Otto, R.: Fortschritte der Fleckfieberforschung. (Flecktyphus und endemische Fleckfieber, sowie ihnen nahestehende exanthematische Krankheiten.) Erg. Hyg. usw. **15** (1934), 610—658.
163. Otto, R.: Nachruf auf Emile Roux und Albert Calmette. (Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft am 13. November 1933.) Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **112** (1934), 283—285.
164. Otto, R.: Flecktyphus und endemische Fleckfieber. (Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft am 15. Januar 1934.) Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **113** (1934), 138—144.

**1935**

165. Otto, R.: Was ist die Ursache der sogenannten Serumkrankheit? Z. ärztl. Fortbild. 1935, 562—565.
166. Otto, R.: Serodiagnostik mittels nicht-ätiotroper Reaktionen. (Nach einem am 4. Dezember 1934 in der Ges. für Natur- und Heilkunde gehaltenen Vortrage.) Med. Klin. 1935/I, 333—336.
167. Otto, R.: Wilhelm Kolle. † 10. Mai 1935. Med. Klin. 1935/I, 767.
168. Otto, R.: Robert Koch. † 27. Mai 1910. Med. Klin. 1935/I, 669—671.
169. Otto, R.: Über die antigenen Beziehungen zwischen der Rickettsia Prowazeki und dem Proteus $X_{19}$. (Nach gemeinsamen Untersuchungen mit Ch. V. Seastone und M. G. Sevag im Institut Robert Koch, Berlin). Vortrag auf der Wissenschaftlichen Woche zu Frankfurt a. M. 2.—9. September 1934. Bd. III (Probleme der Bakteriologie, Immunitätslehre und experimentellen Therapie) S. 95—106. (Herausgegeben von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. Dr. phil. h. c. W. Kolle.) Verlag Georg Thieme-Leipzig 1935. Ref. Zbl. Bakter. usw. I. Ref. **117** (1935), 297—298.
170. Otto, R.: Bakteriophagie und Phagentherapie. Neue Deutsche Klinik (Handwörterbuch der praktischen Medizin mit besonderer Berücksichtigung der inneren Medizin, der Kinderheilkunde und ihrer Grenzgebiete) von G. Klemperer. XIII. Bd. 3. Ergänzungsband. S. 645—666. Verlag Urban & Schwarzenberg-Berlin und Wien. 1935.
171. Otto, R. u. Hetsch, H.: Die Prüfung und Wertbemessung der Sera und Impfstoffe. Mit einem Anhang über die Prüfung der für die Serumdiagnose der Syphilis verwendeten Extrakte und Ambozeptoren. (Neuauflage der Hefte 2 (1906), 13 (1921) und 19 (1927). Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1935, H. 31, S. 1—200.

**1936**

172. Otto, R.: Wann ist die prophylaktische Tetanus-Einspritzung in Friedenszeiten anzuwenden? Med. Welt 1936/I, 535—536.
173. Otto, R.: Infektionskrankheiten. A. Allgemeine Ätiologie. Lehrbuch der Militärhygiene von A. Waldmann und W. Hoffmann. S. 389—395. Verlag Julius Springer-Berlin. 1936.
174. Otto, R.: Fleckfieber (Flecktyphus). Lehrbuch der Militärhygiene von A. Waldmann u. W. Hoffmann. S. 510—513. Verlag Julius Springer-Berlin. 1936.
175. Otto, R. u. Schäfer, Wa.: Weitere chemotherapeutische Versuche beim experimentellen Fleckfieber. (Versuche an weißen Mäusen mit murinem Virus.) Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1936, H. 33, S. 73—79.

**1937**

176. Otto, R.: Les mesures préventives contre les maladies infectieuses, et spécialement les affections transmises par la vermine, en temps de guerre et de calamités publiques. Bull. internat. Soc. Croix-rouge (Schwz) 1937. **LXVIII**, Nr. 417, S. 1—18.
177. Otto, R. u. Schäfer, Wa.: Anaphylaktischer Schock und Diphtheriegift-Intoxikation. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1937, H. 34, S. 31—38.
178. Otto, R. u. Schäfer, Wa.: Beeinflußt ein anaphylaktischer Schock den Verlauf einer Infektionskrankheit? Z. Hyg. usw. **120** (1937), 230—238.

**1938**

179. Otto, R.: Bericht über die Tätigkeit des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. in der Zeit vom 1. April 1935 bis 31. März 1938. Veröff. Volksgedh.dienst **LII** (1938), 3—48.



180. Otto, R.: Eiweiß, Anaphylaxie und Allergie. Vortrag a. d. 3. Frankfurter Konferenz für medizinisch-naturwissenschaftliche Zusammenarbeit am 2. u. 3. VI. 1938. (Chemie und Physiologie des Eiweißes.) Herausgegeben von R. Otto, K. Felix u. F. Laibach. S. 82—85. Verlag Theodor Steinkopff-Dresden und Leipzig. 1938.
181. Otto, R., Dittmar, C. u. Vollmar, H.: Ueber den Einfluß von Kornkeimlingen und Keimlingspräparaten auf die Entwicklung und das Wachstum von Mäusetumoren und auf Zellkulturen. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1938, H. 35, S. 1—37.

**1939**

182. Otto, R.: Bericht über die Tätigkeit des Forschungsinstitutes für Chemotherapie zu Frankfurt a. M. in der Zeit vom August 1935 bis Ende Februar 1939. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1939, H. 38, S. 1—24.
183. Otto, R.: Eröffnungsansprache der II. Wissenschaftl. Woche zu Frankfurt a. M. 28. bis 30. Juni 1939 „Organismen und Umwelt". Bericht von R. Otto, K. Felix und F. Laibach, S. XI. Verlag Theodor Steinkopff-Dresden und Leipzig. 1939.
184. Otto, R. u. Schäfer, Wa.: Schutzimpfung und Infektionsverlauf. (Einfluß der Schutzimpfung auf den Verlauf einer Infektion mit Gärtner-Bazillen beim Meerschweinchen). Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1939, H. 37, S. 1—15.
185. Otto, R. u. Wohlrab, R.: Experimentelle Untersuchungen über Rickettsien-Impfstoffe gegen Fleckfieber. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1939, H. 38, S. 65—84.
186. Otto, R. u. Wohlrab, R.: Über die Auswertung von Rickettsia mooseri-Impfstoffen im Mäuseversuch. (Vergleichende Untersuchungen mit Ri.-Impfstoffen verschiedener Herstellungsart). Z. Hyg. usw. **122** (1939), 220—226.

**1940**

187. Otto, R.: Schutzimpfung und Kriegsseuchen. Schutzimpfungen bei Flecktyphus, Pest und Cholera. Vortrag i. d. Frankfurter Med. Gesellschaft am 7. XI. 1939. Z. ärztl. Fortbild. 1940, 65—71.
188. Otto, R.: Die Begründung der Serumtherapie durch Emil von Behring. Z. Immunit.forsch. **99** (1940), 1—6.
189. Otto, R. u. Wohlrab, R.: Über neuere Impfstoffe gegen Flecktyphus. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1940, H. 40, S. 1—14.

**1941**

190. Otto, R.: Neuzeitliche Schutzimpfstoffe gegen Flecktyphus. Forsch. u. Fschr. 1941, 197—198. (Auch abgedruckt in Dtsch. Schlachthof-Ztg. 1941, 222—223.)
191. Otto, R.: Modernas vacunas contra el tifus exantemático. Investigación y Progreso, April 1941.
192. Otto, R.: Emil von Behring. Die Begründung der Serumtherapie und das Diphtherieheilserum. Arb. Inst. exper. Ther. Frankf. M. 1941, H. 41, S. 1—13.
193. Otto, R. u. Bickhardt, R.: Über das Gift der Fleckfieberrickettsien. Z. Hyg. usw. **123** (1941), 447—462.

**1942**

194. Otto, R.: Bericht über die Tätigkeit des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. in der Zeit vom 1. April 1938 bis 31. März 1941. Veröff. Volksgesdh.dienst **LVI** (1942), 1 (241)—75 (315).
195. Otto, R.: New Vaccines for Prophylactic Inoculation against Typhus Fever (typhus exanthematicus). Research and Progress, Bd. VIII, Nr. 2, März/April 1942, 67—72.

196. Otto, R.: Über Immunität, im besonderen gegen Bakterien. Vortrag anläßlich der Behring-Erinnerungsfeier in Marburg a. d. Lahn vom 4. bis 6. Dezember 1940. Veröffentlicht in „Behring zum Gedächtnis", herausgegeben von der Philipps-Universität Marburg an der Lahn. S. 63—74. Verlag Bruno Schultz-Berlin-Grunewald 1942.
197. Otto, R. u. Bickhardt, R.: Weitere experimentelle Untersuchungen über Schutzimpfstoffe gegen Flecktyphus. Impfstoffe aus rickettsienhaltigen Mäuselungen. Z. Hyg. usw. **123** (1942), 717—724.

Zu den obigen Veröffentlichungen kommen 143 Arbeiten von Assistenten und Mitarbeitern. Von diesen sind 3 in den Jahren 1909 bis 1910 aus der Bakt. Abteilung der hyg.-chem. Untersuchungsstelle bei dem Sanitätsamt des X. Armeekorps in Hannover erschienen; sie betrafen: Händedesinfektion, Gruber-Widalsche Reaktion, Y-Ruhr. Weitere 120 Arbeiten, die in den Jahren von 1915—1935 aus der Serologischen Abteilung des Robert Koch-Instituts veröffentlicht sind, behandeln experimentelle Anaphylaxie, Überempfindlichkeitskrankheiten, Serodiagnostik des Krebses, des Fleckfiebers, der Echinokokkenkrankheiten, der Tuberkulose und der Schwangerschaft, Antikörpererzeugung, Antigen-Antikörperreaktion, Komplementkonservierung, Blutgruppen, Weilsche Krankheit, Flockungsreaktion und WaR. bei Lues, Abderhaldensche Reaktion, Paragglutination, Diphtherieimmunisierung, Wertbemessung des Diphtherieserums, Bakteriophagie u. a. Schließlich sind in der Zeit von 1936 bis 1942 aus der Abteilung des Direktors des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie und des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M. 20 Arbeiten erschienen, und zwar über experimentelle Anaphylaxie, Antianaphylaxie und passive Anaphylaxie u. a. über den Einfluß von Follikelhormon und des Vitamingehalts der Ernährung auf den Schock der Meerschweinchen, den angeblichen Schutz gegen den Schock durch Askorbinsäure, die Überempfindlichkeit gegen toxoidhaltige Bakterienfiltrate, Infektionsversuche mit Gonokokken bei Tieren, Blutgruppenstudien, über die Ätiologie der Geschwülste, fluoreszenzmikroskopische Untersuchung an lebenden Zellen und Mikroorganismen, über experimentelles Fleckfieber, Immunisierung und Schutzimpfungsverfahren, Chemotherapie und murines Fleckfieber.

---

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 204

*Soeben erschien:*

# Die Evolution der Organismen

## Ergebnisse und Probleme der Abstammungslehre

Bearbeitet von

**H. Bauer-Berlin, H. Dingler-München, V. Franz-Jena, W. Gieseler-Tübingen, G. Heberer-Jena, W. Herre-Halle, C. v. Krogh-München, K. Lorenz-Königsberg, W. Ludwig-Halle, K. Mägdefrau-Straßburg, O. Reche-Leipzig, B. Rensch-Münster, L. Rüger-Jena, F. Schwanitz-Müncheberg-Rosenhof, N. W. Timoféeff-Ressovsky-Berlin, J. Weigelt-Halle, H. Weinert-Kiel, W. Zimmermann-Tübingen, W. Zündorf-Jena**

Herausgegeben von

**Gerhard Heberer**

Jena

Mit 323 Abbildungen im Text

X, 774 S. gr. 8° 1943 RM 43.—, geb. 45.—

Inhalt: Vorwort. / **I. Allgemeine Grundlegung. Die philosophische Begründung der Deszendenztheorie.** Von Prof. Dr. Hugo Dingler. **Die Methoden der Phylogenetik.** Von Prof. Dr. Walter Zimmermann. Mit 8 Abbildungen. **Die biologischen Beweismittel der Abstammungslehre.** Von Doz. Dr. Bernhard Rensch. Mit 16 Abbildungen. **Idealistische Morphologie und Phylogenetik.** Von Dr. Werner Zündorf. Mit 2 Abbildungen. **Psychologie und Stammesgeschichte.** Von Prof. Dr. Konrad Lorenz. / **II. Die Geschichte der Organismen. Paläontologie als stammesgeschichtliche Urkundenforschung.** Von Prof. Dr. Johannes Weigelt. Mit 22 Abbildungen. **Die absolute Chronologie der geologischen Geschichte als zeitlicher Rahmen der Phylogenie.** Von Prof. Dr. Ludwig Rüger. Mit 6 Abbildungen. **Die Geschichte der Tiere.** Von Prof. Dr. Viktor Franz. Mit 43 Abbildungen. **Die Geschichte der Pflanzen.** Von Prof. Dr. Karl Mägdefrau. Mit 28 Abbildungen. / **III. Die Kausalität der Stammesgeschichte. Genetik und Evolutionsforschung bei Tieren.** Von Dr. Hans Bauer und Dr. N. W. Timoféeff-Ressovsky. Mit 77 Abbildungen. **Genetik und Evolutionsforschung bei Pflanzen.** Von Dr. Franz Schwanitz. Mit 28 Abbildungen. **Die Selektionstheorie.** Von Prof. Dr. Wilhelm Ludwig. Mit 3 Abbildungen. **Domestikation und Stammesgeschichte.** Von Prof. Dr. Wolf Herre. Mit 16 Abbildungen. **Das Typenproblem in der Stammesgeschichte.** Von Prof. Dr. Gerhard Heberer. Mit 17 Abbildungen. / **IV. Die Abstammung des Menschen. Die Stellung des Menschen im Rahmen der Säugetiere.** Von Doz. Dr. Christian v. Krogh. Mit 15 Abbildungen. **Die Fossilgeschichte des Menschen.** Von Prof. Dr. Wilhelm Gieseler. Mit 23 Abbildungen. **Die enetik der Rassenbildung beim Menschen.** Von Prof. Dr. Otto Reche. **Die geistigen Grundlagen der Menschwerdung.** Von Prof. Dr. Hans Weinert. Mit 19 Abbildungen. / **Namen- und Sachverzeichnis.**

Die in den letzten Jahren vielfach verbreitete und immer mehr zunehmende Auffassung der Phylogenetik erweckte in dem Herausgeber die Überzeugung von der Notwendigkeit einer klaren und eindeutigen Stellungnahme der hier allein kompetenten Fachforschung zu den Ergebnissen und zu der Gesamtproblematik der Abstammungslehre.

Seit langer Zeit fehlte im deutschen Schrifttum eine zusammenfassende Darstellung der modernen Phylogenetik. Ein Einzelner allerdings konnte ein solches Buch nicht mehr schreiben, das dazu beitragen soll, die Klärung des genetischen Problems im weitesten Sinne zu fördern zu Nutzen einer naturwissenschaftlichen Biologie als einer Grundwissenschaft von hervorragend weltanschaulicher Bedeutung.

Das Werk ist mehr als eine Sammelschrift geworden und kann wohl den Anspruch erheben, als eine Gemeinschaftsarbeit genommen zu werden. Sein harmonisches Gefüge, die Vereinigung der Ergebnisse des Theoretikers und Praktikers, des Geophysikers, Geologen, Paläontologen, Zoologen, Botanikers, Genetikers, Anthropologen, Psychologen und Philosophen aber spricht als solches genügend für seinen Wahrheitsgehalt.

*VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA*

# Kurzes Wörterbuch zur Geschichte der Medizin

Von

Prof. Dr. **B. Mayrhofer**

**Vorstand der Lehrmittelsammlung für Geschichte der Medizin an der Universität Innsbruck**

VII, 224 S. gr. 8° 1937 RM 9.—, geb. 10.50

**Mitteilungen zur Geschichte der Medizin, der Naturwissenschaften und der Technik.** 1937: Dieses Nachschlagewerk enthält etwa zur Hälfte Namen und kurze Lebensläufe berühmter Aerzte nebst Angabe ihrer Verdienste in Stichworten, zur anderen Hälfte medizingeschichtlicher Tatsachen mit der Angabe, wann sie zuerst in der Literatur nachzuweisen sind. Es wird vielen hochwillkommen sein, da es durchaus vielseitig bearbeitet, auf eine große Reihe von Fragen Antwort gibt. Das Interesse für das Werk geht nach meiner Ansicht weit über die eigentlichen Medizinhistoriker hinaus. Auch der praktische Arzt und der Hochschullehrer werden es oft benutzen. H.

**Dtsche tierärztl. Wochenschrift.** Jhrg. 45 (1937), Nr. 30: . . . Neu ist die Darstellung. . . . Die Stichworte in alphabetischer Reihe bringen bei Sachen eine gedrängte, aber die wentlichen Punkte gut erfassende Beschreibung und Erklärung, bei Personen eine Bio- und Bibliographie, die sofort eine hinreichende Orientierung gewährt. Räumlich und inhaltlich überragt die Biographie. . . . Eine gewisse Summe von Kenntnissen der Medizingeschichte muß sich auch jeder Tierarzt aneignen. Das Mayrhofersche Wörterbuch ist dazu als Lehrmittel hervorragend geeignet; es sei daher angelegentlichst empfohlen. Reinhard Froehner.

**Deutsches Aerzteblatt.** 1937, Nr. 40: Kein trockenes Wörterbuch, sondern eine recht unterhaltsame Lektüre, die sich für alle diejenigen empfiehlt, welche für Unterricht oder Vortrag sich schnell über irgendwelche bedeutenden medizinischen Persönlichkeiten oder über die Geschichte einer Erkrankung oder einer Behandlungsweise orientieren wollen. Die jeweiligen Erklärungen sind im Telegrammstil beigefügt. Auch für den vielbeschäftigten Praktiker bedeutet dieses Buch eine wertvolle Bereicherung seiner Handbücherei, wenn es auch keine eigentliche medizinische Terminologie darstellt. Schließlich hat man öfter das Bedürfnis, die Geschichte dieses oder jenes Eigennamens kennenzulernen oder etwas Historisches über ein Heilmittel oder über einen vielgeübten Handgriff zu erfahren. Für diese Zwecke ist dieses Wörterbuch das denkbar geeignetste und jedem anzuempfehlen, der auch für die geschichtliche Seite der Heilkunde etwas übrig hat. Bodechtel

**Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung.** Jhrg. 35 (1937), Nr. 24: In kurzgefaßter lexikographischer Darstellung bringt das Buch kurze Biographien ärztlicher Persönlichkeiten als Träger der Entwicklung und eine kurze Darstellung der wichtigsten Erkrankungen, Heilverfahren usw. Wann wurde die erste Professur für Augenheilkunde eingeführt, was versteht man unter Autoskopie, wer war Axenfeld, was hat August Bier geleistet, wer hat das Druckdifferenzverfahren eingeführt, von wem stammen die Gummihandschuhe usw.? Auf alle derartige Fragen gibt das Buch kurze und erschöpfende Auskunft. Nicht nur der Geschichtsforscher, sondern jeder Arzt wird dieses Buch mit Nutzen gebrauchen können. Prof. Dr. C. Adam

**Münchener medizin. Wochenschrift.** 1937, Nr. 40: Ein äußerst brauchbares und verdienstvolles Nachschlagewerk. . . . Hans Spatz, München

**Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde.** 1937, Nr. 32: . . . Weet ge wanneer en wie de galkleurstofreactie aangaf, wie het eerst de duodenumsondeering deed, wie het eerst weefselcultures aanlegde? Op dit soort vragen vindt men in dit boek het antwoord. Daarom is het niet alleen voor den geschiedkundige, maar zeker voor iederen arts, die een naam en een datum, betreffende een genceskundige uitvinding wil weten, een te waardeeren bezit. F. M. G. de Feyfer.

*VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA*

# Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe

## und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen

Von

**Ludwig Heilmeyer**

**Walter Keiderling** und **Günther Stüwe**

Jena

Mit 41 Abbildungen im Text

VIII, 132 S. gr. 8° 1941 RM 8.—

Inhalt: Vorwort. — I. **Kupfer und Eisen als unspezifische innere Heilmittel in geschichtlicher Betrachtung.** / II. **Die biologische Bedeutung des Kupfers auf Grund bisheriger Untersuchungen.** / III. **Kupfer und Eisen als körpereigene Stoffe.** / IV. **Eisen und Kupfer im Blut.** Methodik der Serumeisen- und Serumkupferbestimmung. 1. Die Methode der Serumeisenbestimmung. 2. Die Methode der Blutkupferbestimmung. 3. Der normale Eisen- und Kupfergehalt des Blutserums. 4. Die Bindung und Verteilung des Kupfers im Blut. 5. Physiologische Schwankungen der Kupferwerte im Blutserum. 6. Das Verhalten des Serumkupferspiegels gegenüber vegetativen Giften und Hormoninjektionen. / V. **Das Verhalten des Blutkupfers bei Anämien.** 1. Blutungsanämien. 2. Essentielle Eisenmangelanämien. 3. Hypochrome Infektanämien. 4. Perniziöse und andere hämolytische Anämien. 5. Aplastische Anämien (Panmyelophthisen). 6. Verteilung des Blutkupfers auf Serum und Erythrozyten bei Anämien. / VI. **Das Verhalten des Serumkupfers und Serumeisens beim Infekt.** 1. Serumkupfer- und Serumeisenspiegel bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten. 2. Serumkupfer- und Serumeisenspiegel bei proliferativen und exsudativen Tuberkulosen. 3. Serumkupfer- und Serumeisenspiegel beim rheumatischen Infekt. 4. Fortlaufende Beobachtung des Serumkupfers und Serumeisens bei einzelnen Infektfällen. / VII. **Experimentelle Versuche am Menschen.** / VIII. **Experimentelle Untersuchungen an Tieren nach Injektion von Bakterientoxinen und Vaccinen.** 1. Kupfer- und Eisenspiegel bei Pferden nach Diphtherietoxininjektionen. 2. Kupfer- und Eisenspiegel bei Hammeln nach Diphtherietoxininjektionen. 3. Beobachtungen an einem mit Tetanus und einem mit Meningokokken geimpften Pferd. / IX. **Verteilung des Blutkupfers auf Plasma und Erythrozyten bei Infektionskrankheiten.** / X. **Schlußbetrachtung über Kupfer-Eisenverschiebungen im Blutplasma bei Infektionen und Intoxikationen.** / XI. **Verhalten des Kupferspiegels vor und nach Tonsillektomie.** / XII. **Kupfer- und Eisenspiegel bei akuten Allergievorgängen.** / XIII. **Verhalten des Serumkupfers und Serumeisens bei malignen Tumoren.** / XIV. **Ueber das Verhalten des Kupferspiegels bei Geisteskrankheiten.** / XV. **Das Verhalten des Serumkupfers bei Lebererkrankungen.** / XVI. **Serumkupfer und Schilddrüsenfunktion.** / XVII. **Das Verhalten des Kupferspiegels bei verschiedenen Erkrankungen.** / XVIII. **Therapeutische Ausblicke.** / XIX. **Rückschau und Ausblick.** / XX. **Literaturverzeichnis.**

*Früher erschien im gleichen Verlag:*

**Ludwig Heilmeyer** und **Kurt Plötner**

## Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit

(Pathogenese, Symptomatologie und Therapie)

Mit 21 Abbildungen im Text

IV, 92 S. gr. 8° 1937 RM 6.—

Inhalt: I. Die Methodik der Serumeisenbestimmungen. / II. Physiologische und klinische Ergebnisse. / III. Die Eisenmangelkrankheit und ihre Behandlung. / Schluß. **Schrifttum.**

*VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA*

Paul-Ehrlich-Institut
*00203071*

# Das Absorptionsspektrum der chemischen Bindung

mit kurzer Einführung in die Elektronentheorie der Chemie,
für Chemiker, Pharmazeuten, Mediziner, Biologen und Studierende

Von

Priv.-Doz. Dr. **Hermann Mohler**
Physikalisch-chemische Anstalt der Universität Basel

Mit 95 Abbildungen im Text

VII, 170 S. gr.8° 1943 kart. RM 12.—

Die vorliegende Abhandlung ist die zweite Auflage des sich auf Fragen der reinen Chemie beziehenden Teils der „Lösungsspektren". Er wurde völlig umgearbeitet und entsprechend der in den letzten Jahren erfolgten umfassenden Erforschung der Absorptionsspektrophotometrie für chemische Zwecke stark erweitert. Um die Lösungsspektren nicht zu umfangreich werden zu lassen, erscheint dieser erste Teil gesondert, während in der Neuauflage der Lösungsspektren nur noch die analytische Anwendung der Absorptionsspektrophotometrie berücksichtigt werden soll.

Der Verfasser war bemüht, die vielseitige Anwendbarkeit der Absorptionsspektrophotometrie für Fragen der reinen Chemie aufzuzeigen. Die Beispiele wurden so gewählt, daß auch der Nichtphysiker in der Lage ist, zu entscheiden, in welchen Fällen charakteristische Absorption zu erwarten ist und ob die Methode auf ein bestimmtes Problem angewendet werden kann.

# Universal-Schnellfärbemethode für Kern- und Chromosomenuntersuchungen bei Pflanze und Tier

(Dioxyhämateïnchromlack-Verfahren)

Von

Dr. rer. nat. habil. **Gg. Schweizer**
Gießen (Lahn)

Mit 2 Abbildungen im Text und 7 Tafeln

VII, 44 S. gr.8° 1942 steif brosch. RM 6.—

Wenn auch mehrere unter den bisher existierenden Kern- und Plasmafärbemethoden, welche mehr der Behandlung von Mikrotomschnitten angepaßt sind, zu ausgezeichneten Ergebnissen führen, so sind sie doch vor allem sehr zeitraubend. Wir brauchen heute aber, besonders auch auf botanischem Gebiet infolge des weiteren Ausbaus der Vererbungsforschung und ihrer Verknüpfung mit der Praxis Arbeitsweisen, welche eine einwandfreie, einfache und bequeme Kern- bzw. Chromosomenuntersuchung vorwiegend an Sexualzellen (Pollenmutterzellen) eines sehr umfangreichen Materials, z. B. ganzer Pflanzenbestände, auch in kürzester Zeit ermöglichen.

So übergibt der Verfasser seine Arbeitsweise als „Universal-Schnellfärbemethode für Kern- und Chromosomenuntersuchungen bei Pflanze und Tier" der Oeffentlichkeit, dem Forscher als Hilfsmittel bei seinen eigenen Arbeiten und bei der Abhaltung von Lehrkursen und selbständigen Uebungen mit Studierenden, dem Züchter als rasche Unterweisung beim Vergleich seiner praktischen Ergebnisse mit der theoretischen Zytogenetik und dem Privatinteressenten als willkommene Erleichterung bei seinen Studien. Möge das Schriftchen hinsichtlich der Methode den Weg zu einem einheitlicheren Arbeiten auch bei der mikroskopischen Untersuchung der pflanzlichen und tierischen Chromosomen bahnen helfen!

*VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA*