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 43

R. Otto und H. Hetsch: **Aenderungen und Nachträge** zu der Veröffentlichung (R. Otto und H. Hetsch): **Die Prüfung und Wertbestimmung der Sera und Impfstoffe** (in Heft 31 der Arbeiten).

R. Otto: **Bericht über die Tätigkeit des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.** in der Zeit vom März 1939 bis Ende März 1943.

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1943

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!

Grundriß der Gewebezüchtung

Von
Dr. phil. habil. **Ilse Fischer**
Reichsanstalt für Film und Bild in Wissenschaft und Unterricht

Mit 99 Abbildungen und 3 Tafeln im Text

VIII, 164 S. gr. 8° 1942 RM 12.—, geb. 13.50

Die Technik der Gewebezüchtung hatte sich einst in wenigen Jahren zu einer erstaunlichen Höhe entwickelt. In neuerer Zeit hat sie durch Vervollkommnung der Technik der Organexplantation einen neuen Aufschwung bekommen. Weiterhin wurden in den letzten Jahren wesentliche Verbesserungen bei der Explantation von Geweben von Wirbellosen und von pflanzlichen Zellen erzielt. Dadurch sind eine ganze Reihe aktueller Probleme der Bearbeitung mit Hilfe des Explantationsverfahrens zugänglich geworden. Infolgedessen ist das Interesse an der Gewebezüchtung neuerdings auch wieder in weiteren Kreisen lebendig geworden.

Der vorliegende Grundriß hat das Ziel, die Gewebezüchtung als eine biologische Arbeitsmethode darzustellen. Ilse Fischer hat sich das Gebiet in jahrelanger Forschungsarbeit erschlossen, zunächst im Zoologischen Institut der Universität Leipzig und im Pathologischen Institut der Charité, Berlin, vor allem aber im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie in Berlin-Dahlem.

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 43

R. Otto und H. Hetsch: **Aenderungen und Nachträge** zu der Veröffentlichung (R. Otto und H. Hetsch): **Die Prüfung und Wertbestimmung der Sera und Impfstoffe** (in Heft 31 der Arbeiten).

R. Otto: **Bericht über die Tätigkeit des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.** in der Zeit vom März 1939 bis Ende März 1943.

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1943

I.

Änderungen und Nachträge

zu der Veröffentlichung (R. Otto und H. Hetsch)

Die Prüfung und Wertbestimmung der Sera und Impfstoffe

(in Heft 31 der Arbeiten).

Von R. Otto und H. Hetsch.

Seit dem Jahre 1935, in dem zuletzt die Forschungsergebnisse und amtlichen Bestimmungen über die staatliche Prüfung der Sera und Impfstoffe von R. Otto und H. Hetsch als Heft 31 der „Arbeiten aus dem Staats-Institut für experimentelle Therapie und dem Forschungs-Institut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M." veröffentlicht wurden, sind wesentliche Änderungen und Ergänzungen der Prüfungsverfahren eingetreten, über die nebst einigen wünschenswerten Verbesserungen des Textes in folgendem berichtet werden soll. Neu aufgenommen sind die Vorschriften über die Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen Tetanus und die Bestimmungen über die staatliche Prüfung der bei der Blutgruppenuntersuchung Verwendung findenden Testsera.

Zur Zeit unterliegen der staatlichen Prüfung folgende Sera:

Diphtherieserum,
Tetanusserum,
Gasbrandserum (Perfringens- und neuerdings auch Vibrio sept.-Quote),
Peritonitisserum (Perfringensquote),
Anaerobenserum (auf Tetanus- und Perfringens-, sowie neuerdings auch auf Vibrio sept.-Antitoxingehalt),
Pararauschbrand-(Vibrio sept.-)Serum,
Ruhrserum,
Meningokokkenserum,
Schweinerotlaufserum,
Geflügelcholeraserum.

Prüfungspflichtig ist außerdem das Schweineseucheserum (von diesem erfolgten aber seit 1932 keine Einsendungen mehr) und das Virus-Schweinepestserum, das im Reichsgesundheitsamt geprüft wird. Zur provisorischen Prüfung der Streptokokkensera wurden seit 1924 keine Sera mehr eingesandt.

Ferner sind auch die Blutgruppentestsera (Anti-A, -B und -O) sowie die Anti-M- und Anti-N-Sera der staatlichen Kontrolle unterstellt.

Dagegen ist die Prüfung der Abgüsse für die M- und N-Diagnose nicht eingeführt, weil sich gezeigt hat, daß ihre Haltbarkeit sehr wechselnd ist. Die Sachverständigen sollen daher die benötigten Abgüsse selbst herstellen.

Von Impfstoffen unterliegen der Prüfung die Diphtherie- und die Tetanus-Impfstoffe sowie neuerdings auch die Fleckfieber-Impfstoffe, außerdem die verschiedenen Tuberkuline.

Es werden weiter die der staatlichen Kontrolle unterstehenden Ambozeptoren und Extrakte zur Ausführung der WaR sowie der Flockungs- und Ballungsreaktionen geprüft.

Im Inhaltsverzeichnis (S. VIII*)) ist nachzutragen:

Wundstarrkrampfimpfstoff Nachtrag S. 19.
Schutzimpfstoffe gegen Fleckfieber (Flecktyphus) Nachtrag S. 24.
Blutgruppentestsera Nachtrag S. 24.

S. 3. Als neue Fußnote ist zu Zeile 15 aufzunehmen:

2) Diphtherie-, Tetanus- und Meningokokken-Sera, die in Wien hergestellt und vom dortigen Serotherapeutischen Institut in den Handel gebracht werden, unterliegen der Prüfung in dem Staatlichen Prüfungs-Institut in Wien. Erl. RMdI. vom 15. 4. 1940. Sie wird unter Benutzung der Standardpräparate des Instituts für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. und in enger Zusammenarbeit mit diesem Institut durchgeführt.

S. 4. Fußnote zu Absatz 3, letzte Zeile:

1) Um die unerwünschten Nebenerscheinungen bei wiederholten Seruminjektionen von Serum der gleichen Tierart bei der Serumbehandlung zu vermeiden, sind durch Erl. d. RMdI. vom 2. 7. 41 IV g 1871/41—5540 die Herstellungsstätten ersucht worden, jeder Serumpackung bei Seren, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, einen Vordruck nach einem vorgeschriebenen Muster beizufügen. Es soll durch Vorlegen eines Ausweises erreicht werden, daß den später behandelnden Ärzten bekannt ist, ob eine Serumbehandlung bei dem betr. Patienten bereits früher stattgefunden hat und von welcher Tierart das damals verwendete Serum stammte.

S. 6. 1. Absatz, 2. Satz muß heißen:

Sie sind für Preußen[1]) durch den Runderlaß des Ministers für Volkswohlfahrt und des Ministers für Landwirtschaft, Domänen und Forsten vom 15. Juli 1929 (I M III 831) bekanntgegeben und jetzt für ganz Großdeutschland gültig.

3. Absatz muß heißen:

Diese Vorschriften sind am 1. 8. 1929 in Kraft getreten.

S. 7. Als Fußnote zum Schluß des ersten Absatzes in § 3 ist aufzunehmen:

1) Die staatliche Gewährsdauer beträgt für alle antitoxischen Sera jetzt 5 Jahre (Erl. d. RMdI. v. 6. 8. 1941), für alle anderen Human-Sera 3 Jahre, für Rotlauf- und Geflügelcholerasera 1 Jahr; für Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie und Tetanus 5 Jahre.

S. 8. In der letzten Zeile des § 10 ist statt „zulässig" zu setzen:

„nicht zulässig".

S. 9. Fußnote zu „Kontrollbeamten" in Zeile 6 von unten (§ 16):

1) Die amtliche Bezeichnung heißt jetzt „Serumkontrolleur".

*) S. = Seitenzahl in Heft 31.

S. 11. a) 1. Absatz Fußnote zum Wort „Hoheitszeichen" in Zeile 9 (§ 20).

1) Nach einem Erlaß des Reichsministeriums des Innern vom 8. 6. 1938 darf das Hoheitszeichen für diese Zwecke nicht mehr verwendet werden. Die Kennzeichnung der staatlichen Prüfung erfolgt jetzt auf Plomben und Ampullen durch Aufdruck eines kreisförmigen Präge- oder Ätzstempels, der im inneren Kreis die Worte „Staatlich geprüft" und im äußerem Kreis die Angabe des Prüfungsinstituts trägt. Bei Flaschenverschlüssen kann sie durch feucht aufgezogene, festsitzende Kapseln erfolgen, die einen entsprechenden kreisförmigen Kontrollstempelaufdruck tragen. (Erl. v. 26. 6. 1939.)

b) in Zeile 1, Absatz 3 (§ 20) muß es heißen:

Die Abgabe staatlich geprüften Serums oder staatlich geprüfter Impfstoffe von einer Herstellungsstätte . . . . .

S. 13. a) „Zu § 15" ist zu ändern:

Der staatlichen Prüfungspflicht unterliegen zur Zeit Diphtheriesera, Tetanussera, Dysenteriesera, Gasbrandsera, Pararauschbrandsera, Meningokokkensera, Alt-, Bovo- und albumosefreie Tuberkuline, die zur aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie und Tetanus verwendeten Impfstoffe sowie Schweinepest-, Schweinerotlauf- und Geflügelcholerasera.

b) Fußnote streichen.

S. 16. In Anlage 4 ist statt „Kontrollbeamten" zu setzen:

Serumkontrolleure.

S. 18. An Absatz 1 des § 11 ist anzufügen:

(s. Fußnote zu S. 11).

S. 21. Fußnote zu Anlage 6, Ziffer 2 o, Zeile 3, zu „Nachprüfung"[1]):

1) Betreffs Nachprüfung und Einziehung siehe bei den einzelnen Seren und Impfstoffen, betr. Gewährsdauer s. S. 7.

Fußnote[2]) zum Abschnitt: Einführung der staatlichen Prüfung . . ., vorletzte Zeile hinter „geregelt"[2]):

2) Min.Blatt f. d. ges. innere Verwaltung, 56. Jahrgang, Nr. 3, 30. 5. 95. Reichsgesetzblatt 1895, S. 1.

S. 23. Von Zeile 18 von unten ab bis einschließlich Zeile 19 auf S. 24 sreichen, dafür zu setzen:

Das Deutsche Arzneibuch, 6. Ausgabe, enthält folgende Angaben (RdErl. d. RMdI. v. 10. 2. 1939 — IV e 736/39—4124):

Tetanusserum. Blutserum von Pferden, Maultieren, Rindern oder Hammeln, die mit Tetanusgift immunisiert sind. Tetanusserum darf nur in den Handel gebracht werden, nachdem es durch das Staatliche Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. auf seinen Gehalt an Antitoxineinheiten (= AE), auf Unschädlichkeit und Eiweißgehalt, auf Keimfreiheit und auf den Gehalt an Konservierungsmitteln (Phenol oder Trikresol) geprüft und zum Verkauf zugelassen worden ist.

Tetanusserum wird in Fläschchen, die mit Gummistopfen oder Gummikappen verschlossen sind, oder in zugeschmolzenen Glasampullen in den Handel gebracht.

Die Aufschrift der Gefäße und ihrer Verpackung enthält die Angaben über den Inhalt in Kubikzentimeter, über den Gehalt an AE und den Antitoxingehalt eines Kubikzentimeter.

Tetanusserum, das von Pferden oder Maultieren gewonnen wird, muß in 1 ccm mindestens 600 AE, Tetanusserum, das von Rindern oder Hammeln gewonnen ist, mindestens 300 AE enthalten[1]).

Tetanusserum, das 1000 und mehr AE in 1 ccm enthält, gilt als hochwertiges Serum. Gefäße, die solches Serum enthalten, und ihre Verpackung müssen in der Aufschrift durch ein M gekennzeichnet sein.

Die meist gebräuchlichen Füllungen sind folgende:

Füllung I	enthält 3000 AE, entsprechend 5 ccm eines 600fachen Serums vom Pferd oder Maultier;
Füllung II	enthält 15000 AE, entsprechend 25 ccm eines 600fachen Serums vom Pferd oder Maultier;
Füllung III	enthält 30000 AE, entsprechend 50 ccm eines 600fachen Serums vom Pferd oder Maultier;
Füllung IV	enthält 60000 AE, entsprecdend 100 ccm eines 600fachen Serums vom Pferd oder Maultier;
Füllung I M	enthält 3000 AE, entsprechend 3 ccm eines 1000fachen Serums oder verhältnismäßig geringere Mengen eines mehr als 1000fachen Serums vom Pferd oder Maultier;
Füllung II M	enthält 10000 AE, entsprechend 10 ccm eines 1000fachen Serums oder verhältnismäßig geringere Mengen eines mehr als 1000fachen Serums vom Pferd oder Maultier;
Füllung O R	enthält 3000 AE, entsprechend 10 ccm eines 300fachen Serums vom Rind;
Füllung O H	enthält 3000 AE, entsprechend 10 ccm eines 300fachen Serums vom Hammel;
Füllung I R	enthält 3000 AE, entsprechend 5 ccm eines 600fachen Serums vom Rind;
Füllung I H	enthält 3000 AE, entsprechend 5 ccm eines 600fachen Serums vom Hammel;
Füllung II M R	enthält 10000 AE, entsprechend 10 ccm eines 1000fachen Serums oder verhältnismäßig geringere Mengen eines mehr als 1000fachen Serums vom Rind;
Füllung II M H	enthält 10000 AE, entsprechend 10 ccm eines 1000fachen Serums oder verhältnismäßig geringere Mengen eines mehr als 1000fachen Serums vom Hammel.

S. 33. Am Ende der Seite ist hinter „beanstanden" anzufügen:

2000fache und höherwertige Diphtherie- und Tetanussera, die zur Ausfuhr ins Ausland bestimmt sind, dürfen auch mit einem Eiweißgehalt von 12—18 % zugelassen werden.

S. 74. 1. Absatz des Abschnitts „Die Prüfung des Tetanusserums" muß lauten:

Tetanussera dürfen in Deutschland nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie im Kubikzentimeter mindestens 600 Antitoxineinheiten enthalten (vgl. Nachtrag zu S. 23). Sera, die an Rindern oder Hammeln gewonnen sind, können schon 300fach zugelassen werden (Erl. vom 10. 2. 1939).

S. 81. Absatz 2 ist folgendermaßen zu ersetzen:

In Dänemark hat man früher die L_0-Methode verwendet, ist aber später zum Gebrauch des $L_f(50)$ als Testdosis übergegangen, ebenso wie Trockentoxin an Stelle von flüssigem Toxin verwendet wird. Der Mischung von Toxin und Antitoxin wird Phosphatpuffer (p 7,38) und 0,01 % Chinosol zugesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei Zimmertemperatur werden Mäusen von 18—20 g (6 Tiere für jede Mischung) 0,25 ccm intravenös eingespritzt. Das Ergebnis wird 6 Tage nach der Injektion festgestellt.

1) Tetanussera, die nur für die Ausfuhr ins Ausland bestimmt sind, werden auch mit einem niedrigeren Antitoxingehalt zur Prüfung zugelassen.

S. 82. Mitte. Als Absatz 4 ist einzufügen:

Um eine etwaige spätere Abschwächung festzustellen, werden in Deutschland alle Tetanussera 2 Jahre nach ihrer Zulassung einer erneuten Wertigkeitsprüfung unterzogen. Um mehr als 10 % abgeschwächt befundene Sera werden auf Grund einer amtlich veröffentlichten Ministerialverfügung eingezogen. Ebenso werden alle nach Ablauf der 5jährigen staatlichen Gewährsdauer noch im Verkehr befindlichen Tetanussera serienweise zur Einziehung bestimmt.

S. 89. Der letzte Satz des vorletzten Absatzes muß lauten:

An Stelle des durch 1/1000 alte deutsche Einheit ($= \frac{1}{16,7}$ internat. AE) neutralisierten Giftäquivalentes verwendet die neue Methode eine auf die 16,7fache Antitoxinmenge, nämlich auf $\frac{1}{60}$ alte deutsche Einheit (= 1 internat. AE) eingestellte Giftmenge als Prüfungsdosis.

S. 90. Der letzte Satz des dritten und der vierte Absatz erhalten folgende Fassung:

Genau abgewogene Mengen des Standardserums werden in einer Mischung aus 2 Teilen doppelt destillierten Glyzerins und 1 Teil 0,85proz. Kochsalzlösung in der Weise gelöst, daß eine Stammlösung entsteht, die in 1 ccm 200 internationale Antitoxineinheiten enthält. Die Stammlösung wird bei einer Temperatur von —16° C bis —18° C im Dunkeln aufbewahrt.

Als Testgift dient ein aus Kulturen des Ruhrbazillus Shiga-Kruse nach dem Verfahren von O'Brien, Sudmersen und Eagleton (s. S. 85) gewonnenes Trockengift von gleichbleibender Wirkung. Als Prüfungsdosis wird der L_f50 (1,0 AE)-Wert, d. h. eine Giftmenge verwendet, die im Mischversuch durch die 1 internat. AE entsprechende Menge des Standardserums so weit neutralisiert wird, daß durchschnittlich die Hälfte der Versuchstiere am Leben bleibt. Als Testgifte sind nur solche Trockengifte zu verwenden, von denen nicht mehr als 0,5 mg als Prüfungsdosis erforderlich sind. Von dem zur Zeit im Gebrauch befindlichen Testgift werden je nach der Jahreszeit 0,07—0,075 mg benötigt.

S. 90. Die Fußnoten 2) und 3) fallen fort.

S. 91. Absatz 3 und 4 erhalten folgende Fassung:

Zur Ausführung der Prüfung wird aus der Stammlösung des nach Vorschrift aufgelösten Standardserums eine Verdünnung hergestellt, die in 1 ccm 10 internationale Antitoxineinheiten enthält, d. h. eine 20fache Verdünnung. Aus dem zu prüfenden Ruhrserum wird gleichfalls eine Ausgangsverdünnung hergestellt, die entsprechend der Wertangabe der Fabrik in 1 ccm 10 internat. AE enthalten müßte.

Bei der Wertbestimmung werden Mengen von 0,2, 0,14, 0,1, 0,07 und 0,05 ccm der aus dem Standardserum (Stammlösung) hergestellten Verdünnung, entsprechend 2,0, 1,4, 1,0, 0,7 und 0,5 AE[1]), und gleiche Mengen der aus dem zu prüfenden Ruhrserum hergestellten Verdünnung, stets in dem

gleichen Flüssigkeitsvolumen (0,25 ccm) enthalten, mit der Prüfungsdosis des Testgiftes vermischt. Die einzelnen Gemische werden nach 1stündigem Stehen bei 37° C weißen Mäusen von 15 g in die Schwanzvene eingespritzt. Bei der Prüfung der Gemische sind je 8 Mäuse zu verwenden. Es erhalten demnach

Mäuse	Serumverdünnung (Vol. 0,25 ccm)	Toxinaufschwemmung
Serie I (8)	0,20 ccm = 2,0 AE	0,25 ccm (Prüfungsdosis)
,, II (8)	0,14 ,, = 1,4 ,,	dgl.
,, III (8)	Standard- 0,10 ,, = 1,0 ,,	,,
,, IV (8)	serum 0,07 ,, = 0,7 ,,	,,
,, V (8)	0,05 ,, = 0,5 ,,	,,
Serie VI (8)	0,20 ccm	dgl.
,, VII (8)	Geprüftes 0,14 ,,	,,
,, VIII (8)	Serum 0,10 ,,	,,
,, IX (8)	0,07 ,,	,,
,, X (8)	0,05 ,,	,,

S. 91. Als Fußnote zu Absatz 4, Zeile 3, ist aufzunehmen:

Die in der amtlichen deutschen Prüfungsvorschrift angegebenen Zahlen 1,0, 0,75, 0,5 AE usw. mußten inzwischen abgeändert werden, weil beim Inkrafttreten der Vorschrift noch die durch $\frac{1}{36}$ alte deutsche Einheit repräsentierte Antitoxinmenge als Äquivalent der internationalen Einheit angesehen wurde (s. Fußnote zu. S. 90). Diese Menge, die für das Prüfungsverfahren als größte Dosis eingeführt worden war, stellt in Wirklichkeit jedoch $\frac{5}{3}$ internat. Einheiten dar. Die in der Prüfungsvorschrift als „1 Antitoxineinheit" bezeichnete absolute Antitoxinmenge $\left(\frac{1}{36}\right.$ alte deutsche AE$\left.\right)$ und die wirkliche Antitoxineinheit $\left(\frac{1}{60}\right.$ alte deutsche AE$\left.\right)$ sind also nicht identische Größen, sondern verhalten sich wie 5 : 3. Da es aus praktischen Gründen nicht in Frage kam, die Wertbemessung mit $\frac{5}{3}$ internat. Antitoxineinheiten durchzuführen, mußte die bei den Prüfungen verwendete größte Dosis des Standardserums entweder auf 1/30 alte deutsche AE, d. h. auf 2 internat. Einheiten erhöht oder auf 1/60 alte deutsche AE, d. h. auf 1 internat. AE herabgesetzt werden. Um die notwendig gewordene Änderung des Prüfungsverfahrens innerhalb möglichst enger Grenzen halten zu können, mußte der erstere Weg beschritten werden. Die größte Dosis des Standardserums wurde dementsprechend von $\frac{1}{36}$ auf $\frac{1}{30}$ alte deutsche AE erhöht. Die absolute Antitoxinmenge wurde also nur um 20 % heraufgesetzt, während die in der Prüfungsvorschrift geforderten Dosen eine — allerdings nur zahlenmäßige — Verdoppelung erfuhren. Es versteht sich von selbst, daß die Prüfungsdosis des Testgiftes entsprechend den veränderten Dosen des Standardserums etwas erhöht werden mußte.

S. 92—93: Tabelle 9 ist durch folgende neue Tabelle zu ersetzen:

Tabelle 9.

Wertbestimmung des Ruhrserums x am 2. 9. 1941.

Dysenterie-Standardserum 1 ccm = 200 AE			
Maus Nr.	Intravenöse Injektion (Vol.: 0,5 ccm)		Verlauf
	Serum (Vol. 0,25 ccm)	Toxinaufschwemmung	
1	0,20 ccm 1/20 = 2,0 AE	0,25 ccm	lebt
2			,,
3			,,
4			,,
5			,,
6			,,
7			,,
8			,,
9	0,14 ccm 1/20 = 1,4 AE	dgl.	lebt
10			,,
11			,,
12			+ 3
13			lebt
14			,,
15			+ 7
16			lebt
17	0,10 ccm 1/20 = 1,0 AE	dgl.	+ 4
18			lebt
19			+ 3
20			lebt
21			,,
22			,,
23			,,
24			,,
25	0,07 ccm 1/20 = 0,7 AE	dgl.	+ 3
26			+ 3
27			+ 3
28			+ 4
29			+ 3
30			+ 3
31			+ 3
32			+ 3
33	0,05 ccm 1/20 = 0,5 AE	dgl.	+ 3
34			+ 3
35			+ 3
36			+ 2
37			+ 3
38			+ 3
39			+ 4
40			+ 3

Tabelle 9 (Forts.).

Dysenterie-Serum x Wertangabe der Herstellungsstätte: 1 ccm = 400 AE			
Maus Nr.	Intravenöse Injektion (Vol.: 0,5 ccm)		Verlauf
	Serum (Vol.: 0,25 ccm)	Toxinaufschwemmung	
41	0,20 ccm 1/40	0,25 ccm	lebt
42			,,
43			,,
44			,,
45			,,
46			,,
47			,,
48			,,
49	0,14 ccm 1/40	dgl.	lebt
50			,,
51			,,
52			,,
53			+ 7
54			lebt
55			,,
56			,,
57	0,10 ccm 1/40	dgl.	lebt
58			,,
59			+ 3
60			lebt
61			,,
62			,,
63			,,
64			,,
65	0,07 ccm 1/40	dgl.	+ 4
66			+ 3
67			+ 3
68			lebt
69			+ 4
70			+ 4
71			lebt
72			,,
73	0,05 ccm 1/40	dgl.	+ 2
74			+ 3
75			+ 3
76			+ 3
77			+ 3
78			+ 4
79			+ 2
80			+ 3

Anzahl der überlebenden Tiere:

Dysenterie-Standardserum	Dysenterie-Serum x
20/40 = 50 %	25/40 = 62,5 %

Das Serum wurde am 11. 9. 1941 als „400fach" zugelassen.

S. 94. In Zeile 10 ist statt „3 Jahren" zu setzen: 5 Jahren.

S. 100. In Zeile 4: 1. der Welch-Fraenkelsche Gasbazillus (statt Gasbrandbazillus).

S. 103. Als neuer Absatz 6 ist hinter „gefunden" (Absatz 5) einzufügen:

Exakte Ergebnisse konnten allerdings bei der Wertbemessung der Perfringenssera nach den von den verschiedenen Untersuchern entwickelten Verfahren zunächst nicht erzielt werden, weil lange Zeit angenommen wurde, daß sowohl die toxischen als auch die hämolytischen Wirkungen des Perfringensgiftes durch das gleiche Substrat, das sog. „Alphatoxin" (oder „W-Faktor") verursacht würden. Die genaue Giftanalyse hat aber gezeigt, daß neben dem hämolytisch wirkenden Alphatoxin noch eine zweite, als „Zetatoxin" bezeichnete giftige Substanz in den Kulturfiltraten des Perfringens-Gasbazillus enthalten ist, die als hauptsächlicher Träger der pathogenetisch bedeutsamen Giftwirkung anzusehen ist (Prigge). Die eingehende pathologisch-anatomische Untersuchung hat diese Feststellungen bestätigt und die geringe Bedeutung der hämolytischen Prozesse für das Zustandekommen der Vergiftung klargestellt (Zeissler, Görtzen, Nagler). Später konnte gezeigt werden, daß neben dem Alpha- und dem Zetatoxin manchmal noch eine dritte Noxe gebildet wird, die für Mäuse bei intravenöser Injektion schwach giftig ist und die die Bezeichnung „Etatoxin" erhalten hat (Ipsen).

Eine Übereinstimmung zwischen den mit verschiedenen Giftansätzen erzielten Titrationsergebnissen der Perfringenssera konnte somit erst erzielt werden, nachdem die pluralistische Natur des Perfringensgiftes aufgeklärt war und dementsprechend nur solche Gifte zur Wertbestimmung verwendet wurden, die ausschließlich oder vorwiegend Zetatoxin enthielten (Prigge, Ipsen). Nur mit solchen Präparaten kann eine eindeutige Bestimmung des Neutralisationsvermögens der Sera gegenüber Zetatoxin im Tierversuch durchgeführt werden. Falls sich ein gewisser Gehalt an Antihämotoxin als therapeutisch wertvoll erweisen sollte, wäre das Neutralisationsvermögen gegenüber Alphatoxin gesondert zu ermitteln, und zwar mit Hilfe des hämolytischen Reagenzglasversuches; jedoch dürfte die Wirksamkeit der antitoxischen Perfringenssera fast ausschließlich auf ihrem Neutralisationsvermögen gegenüber Zetatoxin beruhen. Die Wertangaben der in Deutschland hergestellten Perfringenssera beziehen sich demgemäß auf ihren Gehalt an Antizetatoxin.

S. 104. In der drittletzten Zeile des Absatz 2 muß es „6 Mäuse" heißen (statt „etwa 12").

In der zweiten Zeile des Absatzes 3 muß es heißen:
„mit dem Zetatoxin" (statt: „mit dem Toxin").

S. 105. Es ist zu setzen in

Zeile 2: 1 AE (statt 2 AE)
„ 4: 1 AE (statt 2 AE)
„ 6—7: 0,25, 0,22, 0,2, 0,18 und 0,16 AE (statt 0,22, 0,2 und 0,18 AE).

S. 105. Tabelle 10 ist durch folgende neue Tabelle zu ersetzen:

Tabelle 10.

Wertbestimmung des Perfringensserums x (Wertangabe: 1 ccm = 100 AE) an weißen Mäusen am 26. 10. 1942.

Tierserie	Intravenöse Injektion Serum (Vol. 0,25 ccm)		Toxin	Anzahl der Tiere	Davon geschützt
1	Perfringens-Standardserum (Verdünnung 1 : 50)	0,25 ccm = 0,25 AE	0,25 ccm Testgiftlösung (Prüfungsdosis)	6	6
2		0,22 „ = 0,22 „		6	4
3		0,20 „ = 0,20 „		6	4
4		0,18 „ = 0,18 „		6	1
5		0,16 „ = 0,16 „		6	0
6	Perfringens-serum x (Verdünnung 1 : 100)	0,25 ccm	dgl.	6	6
7		0,22 „		6	6
8		0,20 „		6	6
9		0,18 „		6	6
10		0,16 „		6	3

Anzahl der geschützten Tiere:
Perfringens-Standardserum: 15 von 30 = 50 %
Perfringensserum x : 27 von 30 = 90 %
Das Serum wurde als „100fach“ zugelassen.

S. 105, Zeile 14 von unten ist statt „Zimmertemperatur“ zu setzen: „37° C“.

S. 107. In Zeile 8 und in Zeile 17 des dritten Absatzes ist das Wort „provisorische“ zu streichen.

S. 108. In Absatz 2 ist zu setzen
in Zeile 2: 5 AE (statt 10 AE)
„ „ 4: 5 AE (statt 10 AE)
„ „ 6: 1,25, 1,0 und 0,8 (statt 1,1, 1,0 und 0,9)
„ „ 8: 37° C (statt Zimmertemperatur).

Tabelle 11 ist durch folgende neue Tabelle zu ersetzen:

Tabelle 11.

Wertbestimmung des Pararauschbrandserums x (Wertangabe 1 ccm = 250 AE) an weißen Mäusen am 13. 8. 1942.

Tierserie	Intravenöse Injektion Serum (Vol. 0,25 ccm)		Toxin	Anzahl der Tiere	davon geschützt
1	Standardserum (Verdünnung 1 : 20)	0,25 ccm = 1,25 AE	0,25 ccm Testgiftlösung (Prüfungsdosis)	3	3
2		0,20 „ = 1,0 „		3	2
3		0,16 „ = 0,8 „		3	0
4	Vibr. sept.-Serum x (Verdünnung 1 : 50)	0,25 ccm	dgl.	3	3
5		0,20 „		3	3
6		0,16		3	0

Anzahl der überlebenden Tiere:
Vibr. sept.-Standardserum: 5 von 9 = 55,5 %
Vibr. sept.-Serum x : 6 von 9 = 66,7 %
Das Serum wurde als „250fach“ zugelassen.

S. 109. Im dritten Satz des Absatzes 3 sind in Zeile 8 u. 9 die Worte „aber noch keine endgültigen Beschlüsse gefaßt“ zu streichen.

Am Ende des dritten Absatzes ist anzufügen:

Auf 3 Behring-Einheiten entfällt nach den Feststellungen von Walbum u. Reymann 1 französische Antitoxineinheit. Die französische Einheit ist als internationales Maß vorgeschlagen und in Dänemark angenommen worden.

S. 109/110. Der letzte Absatz (bis 110) erhält folgenden Wortlaut:

Polyvalente Gasödemsera werden in Deutschland von der I.G. Farbenindustrie (Behringwerke Marburg), dem Sächs. Serumwerk in Dresden, dem Hamburger Serumwerk, dem Asid-Seruminstitut Dessau-Berlin und dem Serotherapeutischen Institut in Wien in den Handel gebracht. Das Serum der Behringwerke enthält nach Angabe der Hersteller in 50 ccm 400000 Behring-Einheiten[1]) gegen den Bacillus perfringens, 37500 B.E.[2]) gegen den Vibrio septicus, 750000 B.E.[3]) gegen den Bacillus oedematiens und 3000 B.E.[4]) gegen den Bacillus histolyticus, also 20000 resp. 12500, 15000 und 1000 internationale Einheiten gegen die verschiedenen Toxine. Man kann, wie Schlossberger u. Menk zeigten, auch solche polyvalente Sera auf ihren Antitoxingehalt an weißen Mäusen und auf ihren Schutzwert im Meerschweinchenversuch prüfen. Im Mischversuch an Mäusen genügten von dem polyvalenten Marburger Serum noch 0,003 ccm, um 2 tödliche Dosen des (vorwiegend aus Ödematiensgift bestehenden) Mischgiftes zu neutralisieren. Nach den inzwischen erlassenen staatlichen Vorschriften müssen jedoch die Antitoxinquoten gegen Bacillus perfringens und Vibrio septicus gesondert geprüft werden.

S. 110. Absatz 3 und 4 erhalten folgenden Wortlaut:

Neben dem polyvalenten Gasödemserum wird auch polyvalentes antitoxisches Anaerobenserum hergestellt, das außer den gegen den Welch-Fraenkelschen Bazillus, den Pararauschbrandbazillus und den Bacillus oedematiens wirksamen Antitoxinen auch hinreichende Tetanus-Antitoxineinheiten (mindestens 300 AE im Kubikzentimeter) enthält und zur Schutzimpfung bei stark verschmutzten Wunden empfohlen wird.

Weiterhin werden von verschiedenen Serumgewinnungsstätten Peritonitissera in den Handel gebracht, die ein Gemisch von Coli- und Welch-Fraenkel-Serum darstellen und sich in der Praxis zur Verhütung der postoperativen Peritonitiden, bei deren Entstehung die Coli- und die Gasbrandbazillen die wichtigste Rolle spielen, bewährt haben. Von dem Peritonitisserum der Behringwerke z. B. enthalten 20 ccm 40000 Behring-Einheiten (= 2000 internat. AE) gegen Bacillus perfringens.

In Deutschland sind bisher der Staatlichen Prüfung unterstellt das Welch-Fraenkelsche (Perfringens-)Serum durch Erlaß vom 3. 4. 1937 (veröffentlicht Min.Bl. des Reichsministers d. Innern 1937, S. 591 und 1938, S. 1674) und das Pararauschbrand-(Vibrio septicus-)Serum durch Erlaß vom 4. 10. 1938 (veröffentlicht ebenda 1938, S. 1675).

S. 110. In Fußnote 2) ist in der 4. Zeile das Wort „provisorische“ zu streichen.

Als Fußnote 4) tritt hinzu:

4) 3 Behring-Einheiten gegen das Toxin des Bacillus histolyticus sind nach den Feststellungen von Walbum und Reymann = 1 französische (internationale) Histolyticus-Einheit.

S. 126. Absatz 3, 3. Zeile muß es „10 %“ (statt 25 %) heißen.

S. 154. als Überschrift:

Die Prüfung und Wertbemessung der Schutzimpfstoffe.
1. Prüfung und Wertbemessung der Impfstoffe für die aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie.

S. 155. In Zeile 8 und 7 von unten muß es heißen:

bei der vorgeschriebenen Nachprüfung nach 1 Jahr (statt nach ½, 1 und 2 Jahren).

in Zeile 5 von unten: statt „3“: 5 Jahre.

S. 163. Die bisherigen Ausführungen auf S. 163, von Zeile 10 an, bis einschl. S. 169 sind folgendermaßen zu ersetzen:

Durch Erlaß des Reichsministeriums des Innern vom 13. 12. 1935 sind für Deutschland neue Vorschriften für die staatliche Prüfung der Diphtherie-Impfstoffe bekanntgegeben, die seit 1. 1. 1936 in Kraft sind und in den Jahren 1937 und 1942 gewisse Änderungen erfahren haben. Sie gelten für alle Toxin-Antitoxingemische, Toxoide, Adsorbatimpfstoffe usw. in gleicher Weise.

Die neuen Vorschriften[1]) haben jetzt folgenden Wortlaut:

§ 1.

Die Impfstoffe zur aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie unterliegen, bevor sie in den Handel gebracht werden, der staatlichen Prüfung. Der staatlichen Prüfung hat eine Vorprüfung in der Herstellungsstätte vorauszugehen. Die Mindestmenge Diphtherie-Impfstoff, welche zur Vorprüfung und zur Prüfung anzumelden ist, soll hundert Liter betragen; wenn kleinere Mengen zur Prüfung gestellt werden, sind die auf hundert Liter entfallenden Prüfungsgebühren zu entrichten.

Vorprüfung in der Herstellungsstätte.

§ 2.

Der staatliche Kontrollbeamte nimmt den zur Vorprüfung bestimmten, mit einer Kontrollnummer versehenen Impfstoff gegen Quittung in Empfang und macht darüber in seinem Dienstbuch die entsprechenden Eintragungen.

§ 3.

Wird ein Impfstoff aus verschiedenen Einzelportionen in der Weise hergestellt, daß in mehreren Gefäßen gleichartig zusammengesetzte Mischungen bereitet werden, so muß der staatliche Kontrollbeamte die Herstellung der Mischungen überwachen und sich von ihrer völligen Übereinstimmung überzeugen, wenn sie die gleiche Kontrollnummer erhalten sollen. Der staatliche Kontrollbeamte hat in diesem Falle die Operationsnummer der Einzelportionen in seinem Dienstbuch zu vermerken und über die Zusammensetzung der in seiner Gegenwart hergestellten Mischungen Aufzeichnungen zu machen. Wenn eine größere Impfstoffmenge in verschiedene Gefäße verteilt wird, muß die Verteilung ebenfalls unter der Aufsicht des staatlichen Kontrollbeamten erfolgen, falls die abgeteilten Mengen die gleiche Kontrollnummer erhalten sollen. Dieser hat Aufzeichnungen über die in seiner Gegenwart vorgenommene Verteilung zu machen.

1) Veröffentlicht: Min.Bl. f. d. Inn. Verwaltung 1935, Nr. 52, 1937, Nr. 11 u. 42, und 1942, Nr. 21.

§ 4.

Zur Ausführung der Vorprüfung sind Probemengen in Gegenwart des staatlichen Kontrollbeamten aus den Originalbehältern zu entnehmen. Wird Impfstoff einer Kontrollnummer in verschiedenen Gefäßen aufbewahrt, so muß die Vorprüfung auf Proben aus allen Einzelgefäßen ausgedehnt werden. Die Vorprüfung ist unmittelbar nach Entnahme der Probemengen bei Anwesenheit des staatlichen Kontrollbeamten in der Weise einzuleiten, daß 10 Meerschweinchen von 240 bis 260 g Gewicht das Fünffache der größten Impfstoffmenge, die als Gebrauchsdosis in der Anwendungsvorschrift angegeben werden soll, mindestens aber eine Menge von 5 ccm unter die Haut gespritzt wird. Die Nummern der Versuchstiere sind dem staatlichen Kontrollbeamten sofort nach der Einspritzung bekanntzugeben.

§ 5.

Die Herstellungsstätte kann bei dem staatlichen Kontrollbeamten die Einleitung der staatlichen Prüfung beantragen, wenn innerhalb von 8 Wochen kein Versuchstier durch die Wirkung des Impfstoffes getötet wird und bei keinem diphtherische Lähmungen beobachtet werden. Sie hat über die Vorprüfung Aufzeichnungen zu machen, aus denen die Versuchsanordnung und das Ergebnis der Untersuchung, das Alter der zur Herstellung der Impfstoffe verwandten Gifte und Sera und das Ergebnis ihrer Auswertung ersichtlich sind. Diese Aufzeichnungen und die zur Vorprüfung verwandten Tiere sind dem staatlichen Kontrollbeamten alsbald nach Abschluß der Prüfung, ferner ihm sowie dem von der Landesregierung mit der Überwachung der Herstellungsstätte beauftragten Medizinalbeamten oder dem Vertreter des Prüfungsinstitutes auf Verlangen jederzeit vorzulegen. Proben der zur Herstellung der Impfstoffe benützten Gifte, Giftprodukte und Sera sind aufzubewahren und dem Prüfungsinstitut auf Anfordern einzusenden.

§ 6.

Zur Keimfreihaltung ist der Zusatz von höchstens 0,3 v. H. Phenol oder 0,25 v. H. Trikresol zu den Diphtherie-Impfstoffen erlaubt. Ferner dürfen die zur Gewinnung von Formoltoxoiden bestimmten Diphtherie-Toxine mit höchstens 1,25 v. H. Formol (0,475 Volum-Prozent Formaldehyd entsprechend) versetzt werden. Alle Zusätze müssen vor Übergabe der Impfstoffmengen an den staatlichen Kontrollbeamten erfolgt sein.

§ 7.

Nach Entnahme der für die Ausführung der Vorprüfung (§§ 4 und 5) erforderlichen Probemengen muß der Impfstoff bis zur Einleitung der staatlichen Prüfung unter Mitverschluß des staatlichen Kontrollbeamten in einem kühlen frostfreien Raume lagern.

Einsendung zur staatlichen Prüfung.

§ 8.

Auf Antrag der Herstellungsstätte hat der staatliche Kontrollbeamte nach Abschluß der Vorprüfung die staatliche Prüfung der Impfstoffe einzuleiten.

§ 9.

(1) Für die staatliche Prüfung sind von jedem Präparat

1. 10 Proben zu je 5 ccm
2. 3 Proben zu je 150 ccm
3. 1 Probe zu 1000 ccm

in Gegenwart des staatlichen Kontrollbeamten zu entnehmen und in sterilisierte Gefäße abzufüllen. Wenn ein Impfstoff dem staatlichen Kontrollbeamten in mehreren Originalbehältern übergeben wurde, sind die unter 1. und 2. genannten Proben aus jedem einzelnen Behälter zu entnehmen und entsprechend zu kennzeichnen.

(2) Die unter 3. genannte Probe ist nur einmal zu entnehmen, soll jedoch aus Portionen, die den verschiedenen Einzelbehältern entstammen, anteilmäßig gemischt sein. An Stelle einer Probe von 1000 ccm, welche dem Antrag zur Prüfung von einfachen Impfstoffen beizufügen ist, sind 500 ccm (100 ccm usw.) einzusenden, wenn der Impfstoff als 2fach (10fach) usw. bezeichnet wird.

§ 10.

Die Probefläschchen sind vor der Einsendung an das staatliche Prüfungsinstitut in Gegenwart des staatlichen Kontrollbeamten zu plombieren, mit einer Aufschrift zu versehen, aus der die genaue Bezeichnung des Präparates nebst Kontrollnummer, bei Aufbewahrung des Vorrats in verschiedenen Originalbehältern die nähere Bezeichnung des Aufbewahrungsgefäßes und der Tag der Einfüllung der für das Prüfungsinstitut bestimmten Proben ersichtlich sind.

§ 11.

Die Herstellungsstätte hat der Sendung ein Begleitschreiben nach Muster A beizufügen, in dem die erforderlichen Angaben über die Zusammensetzung des Impfstoffes, die Art und das Mischungsverhältnis der Bestandteile der Toxin-Antitoxin-Gemische und Toxoid-Antitoxin-Gemische bzw. der Toxoide sowie deren Operationsnummern, Gehalt an Chemikalien und Mitteln zur Keimfreihaltung und auch das Ergebnis der in den §§ 2 bis 4 vorgeschriebenen Vorprüfungen mitzuteilen ist. In dem Begleitschreiben muß ferner die Anzahl, der Inhalt und die Bezeichnung der Aufbewahrungsgefäße angegeben sein. Das Begleitschreiben ist von dem staatlichen Kontrollbeamten auf seine Richtigkeit zu prüfen und gegenzuzeichnen.

§ 12.

Nach Entnahme der Probemengen (§ 9) sind die Originalbehälter in Gegenwart des staatlichen Kontrollbeamten unter Plombenverschluß zu nehmen und in einem kühlen frostfreien Raume abzustellen, den der staatliche Kontrollbeamte unter Mitverschluß zu halten hat.

Staatliche Prüfung.

§ 13.

Die staatliche Prüfung erstreckt sich auf die Feststellung der Keimfreiheit, der Unschädlichkeit, der Ungiftigkeit und der Schutzkraft der Impfstoffe.

§ 14.

(1) Die Prüfung auf Keimfreiheit erfolgt nach den gebräuchlichen bakteriologischen Methoden. Mindestens ein Agarröhrchen, ein Traubenzuckeragarröhrchen und zwei Nährbrüheröhrchen sind jeweils im Verhältnis von 0,25 ccm Impfstoff zu 10 ccm Nährboden zu beimpfen. Das Agarröhrchen ist zu einer Platte auszugießen, von dem Traubenzuckeragarröhrchen wird eine Schüttelkultur in hoher Schicht angelegt.

(2) Nach sechstägiger Beobachtung der Kulturen bei 37° ist das Ergebnis der Prüfung festzustellen.

(3) Wenn sich der Inhalt eines der Einzelbehälter als keimhaltig erweist, während die aus den übrigen Behältern entnommenen Proben keimfrei befunden werden, ist nur der als keimhaltig erkannte Teil des Impfstoffes zurückzuweisen.

§ 15.

Bei der Prüfung auf Unschädlichkeit wird zunächst festgestellt, ob der etwaige Phenol- oder Trikresolgehalt (§ 6) das zulässige Maß überschreitet. Wenn zwei weiße Mäuse von etwa 20 g Gewicht, denen 0,8 ccm des Impfstoffes unter die Haut gespritzt wurde, nach 24 Stunden keine oder nur unwesentliche Vergiftungserscheinungen zeigen, ist anzunehmen, daß der Gehalt an Mitteln zur Keimfreihaltung das zulässige Maß nicht überschreitet.

§ 16.

(1) Zur Feststellung der Ungiftigkeit werden zwei Prüfungen ausgeführt.

1. Zwei Meerschweinchen von 240 bis 260 g Gewicht werden je 10 ccm des zur Prüfung gestellten Impfstoffes unter die Haut gespritzt. Zwei weitere Meerschweinchen der gleichen Gewichtsklasse erhalten ein Gemisch von Diphtherieserum und der gleichen Impfstoffmenge, das Antitoxin in Überschuß enthält; nach einstündiger Aufbewahrung bei 37° C wird dieses Gemisch den Meerschweinchen unter die Haut gespritzt. Wenn sich während einer Beobachtungsdauer von fünf Tagen bei den Tieren, denen nur der Impfstoff eingespritzt wurde, wesentlich stärkere Veränderungen an der Einspritzungsstelle entwickeln oder wenn der Allgemeinbefund bei ihnen wesentlich schwerer ist als bei den Tieren, die das Gemisch von Impfstoff und Diphtherieserum erhalten haben, kann der Impfstoff nicht als ausreichend entgiftet gelten.

2. Zehn Meerschweinchen von 240 bis 260 g Gewicht wird das Fünffache der größten Impfstoffmenge, die als Gebrauchsdosis in der Anwendungsvorschrift angegeben werden soll, mindestens aber eine Menge von 5 ccm unter die Haut gespritzt. Der Impfstoff kann als ungiftig gelten, wenn die geimpften Tiere ihn ohne schwere Allgemeinschädigungen vertragen, so daß innerhalb von acht Wochen kein Tier durch die Wirkungen des Impfstoffes getötet oder von einer diphtherischen Lähmung befallen wird.

(2) Wenn sich der Inhalt eines Einzelbehälters als ungenügend entgiftet erweist, muß der gesamte Impfstoff als ungenügend entgiftet gelten.

§ 17.

§ 17 der „Vorschriften für die staatliche Prüfung der Impfstoffe zur aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie“ (Runderlaß vom 13. Dezember 1935 — MBliV. S. 1525 — in der Fassung des Runderlasses vom 16. Oktober 1937 — MBliV. S. 1658) erhält folgende Fassung:

„§ 17. (1) Bei der Prüfung der Schutzkraft des Impfstoffes dient als Maßstab ein getrockneter und in Vakuumröhrchen eingeschmolzener Standard-Impfstoff von genau bekannter Wirksamkeit, der in dem Prüfungsinstitut aufbewahrt wird. Unmittelbar vor der Prüfung werden von dem Standard-Impfstoff zwei Lösungen in physiol. Kochsalzlösung hergestellt, die 2 Schutz-Einheiten bzw. 1/2 Schutz-Einheit in 1 ccm enthalten. Von diesen Lösungen wird je 50 Meerschweinchen von 240 bis 260 g Gewicht eine in den verschiedenen Jahreszeiten verschieden zu wählende Menge, die erfahrungsgemäß wesentlich mehr bzw. wesentlich weniger als die Hälfte der Versuchstiere gegen die vier Wochen später vorzunehmende Vergiftung

mit der Prüfungsdosis des Testgiftes zu schützen vermag, unter die Haut gespritzt.

(2) Aus dem zur Prüfung gestellten Impfstoff wird mit physiol. Kochsalzlösung eine Verdünnung hergestellt, die entsprechend der Wertangabe der Herstellungsstätte in 1 ccm 1 Schutz-Einheit enthalten müßte. Mit der nach dieser Vorschrift hergestellten Verdünnung werden ebenfalls 50 Meerschweinchen von 240 bis 260 g Gewicht vorbehandelt. Die jedem Tier einzuspritzende Menge muß ebenso groß sein wie die bei der Impfung der beiden ersten Tierreihen verwendete Menge der Lösungen des Standard-Impfstoffes.

(3) Als Testgift dient ein getrocknetes und in Vakuum-Röhrchen eingeschmolzenes Diphtherie-Toxin von genau bekannter Wirksamkeit, das in dem Prüfungsinstitut aufbewahrt wird. Das getrocknete Testgift wird unmittelbar vor der Verwendung in blutisotonischer Kochsalz-Phosphat-Pufferlösung (p_H = rd. 7,3) so aufgelöst, daß 2,5 ccm die auf 250 g Körpergewicht berechnete Prüfungsdosis enthalten. Von dieser Lösung werden jedem der vorbehandelten Tiere 2,5 ccm auf 250 g Körpergewicht unter die Haut gespritzt.

(4) Zugleich ist die Wirksamkeit des Testtoxins an 12 normalen Meerschweinchen zu prüfen, die dem gleichen Tierbestande zu entnehmen sind wie die immunisierten Tiere. Sechs von diesen Tieren werden auf 250 g Körpergewicht 2,5 ccm der bei den vorbehandelten Tieren verwendeten Lösung unter die Haut gespritzt. Aus dieser Lösung (s. Ziffer 3) ist eine Verdünnung herzustellen, welche in 2,5 ccm die auf 250 g Körpergewicht berechnete, einer sicher tödlichen Dosis entsprechende Toxinmenge enthält; von dieser Verdünnung werden den sechs übrigen Tieren 2,5 ccm auf 250 g Körpergewicht unter die Haut gespritzt.

(5) Nach dieser Behandlung werden sämtliche Meerschweinchen 5 Tage beobachtet. Wenn der geprüfte Impfstoff bis zum Ablauf dieser Zeit einen Anteil von Tieren am Leben erhält, welcher etwa dem Mittel der durch die beiden Standardlösungen geschützten Anteile entspricht, ist er mit der im Begleitschreiben verzeichneten Wertangabe zuzulassen. Ist der Anteil der geschützten Tiere wesentlich geringer, so ist der geprüfte Impfstoff zurückzuweisen oder, falls das Ergebnis der Prüfung dies gestattet, mit einer geringeren als der von der Herstellungsstätte gemachten Wertangabe zuzulassen. Ist der Anteil der geschützten Tiere wesentlich höher, so ist der Impfstoff mit der im Begleitschreiben angeführten oder, falls das Ergebnis der Prüfung dies gestattet, mit einer höheren Wertangabe zuzulassen. Bei der Beurteilung des Ergebnisses ist die Streuung des Versuchsausfalles entsprechend der Anzahl der zur Prüfung gebrauchten Tiere zu berücksichtigen.

(6) Bei der Einführung eines neuen Testtoxins ist diejenige Menge als Prüfungsdosis zu wählen, welche von gleichartig und gleichzeitig immunisierten Tieren den gleichen Prozentsatz tötet wie die Prüfungsdosis des noch im Gebrauch befindlichen Testtoxins; jedoch dürfen nur solche Gifte als Testtoxine eingeführt werden, deren Prüfungsdosis mindestens das Zehnfache einer sicher tödlichen Dosis darstellt."

§ 18.

(1) Wenn ein Impfstoff in mehreren Originalbehältern aufbewahrt wird, sind die in den §§ 14 bis 16 vorgeschriebenen Prüfungen mit Proben aus jedem Behälter auszuführen (vgl. § 9). Die Prüfung der Schutzkraft (§ 17) eines in mehreren Behältern aufbewahrten Impfstoffes wird nur einmal, und zwar mit der im § 9 unter 3 genannten Probe ausgeführt.

(2) Die im § 16 vorgeschriebenen Prüfungen zur Feststellung der Ungiftigkeit werden unter Verwendung der im § 9 bezeichneten Proben, die in dem Prüfungsinstitut bei Zimmertemperatur aufzubewahren sind, nach einem Jahr wiederholt.

§ 19.

Wenn sich die Angaben der Herstellungsstätte über Ungiftigkeit und Wirksamkeit der Impfstoffe als unzutreffend erweisen, kann das Prüfungsinstitut Proben der nach § 5 aufzubewahrenden Bestandteile anfordern und eine Prüfung daraufhin vornehmen, ob die auf diese Bestandteile bezüglichen Angaben der Herstellungsstätte zutreffen.

Freigabe der Impfstoffe.

§ 20.

Das Prüfungsinstitut macht das Ergebnis der staatlichen Prüfung dem Hersteller durch Übersendung des Befundscheines nach Muster B unverzüglich bekannt.

§ 21.

(1) Der staatliche Kontrollbeamte ist dafür verantwortlich, daß die der staatlichen Prüfung unterliegenden Diphtherie-Impfstoffe von der Herstellungsstätte nur dann in den Handel gebracht werden, wenn dies nach dem Ergebnis der Prüfung zulässig ist.

(2) Die Entfernung der Plomben von den Originalbehältern (§ 12), die Abfüllung in die Versandgefäße und deren Plombierung darf nur unter seiner Aufsicht und nach den Bestimmungen seiner Dienstanweisung erfolgen.

§ 22.

Aus den Aufschriften der Versandgefäße muß ersichtlich sein
1. die Herstellungsstätte,
2. die genaue Bezeichnung des Präparates,
3. die Kontrollnummer,
4. die Bezeichnung „Staatlich geprüft" sowie Ort und Tag der Prüfung,
5. der späteste Zeitpunkt der Verwendbarkeit des Präparates (§ 25).

§ 23.

Wird ein Impfstoff auf Grund der staatlichen Prüfung als den Anforderungen nicht entsrpechend zurückgewiesen, so hat der staatliche Kontrollbeamte den Vorrat dem Hersteller wieder zur Verfügung zu stellen und in seinem Dienstbuche einen Vermerk darüber aufzunehmen.

§ 24.

Führen Nachprüfungen (§ 18) eines zugelassenen Impfstoffes zu einem Ergebnis, nach dem seine weitere Verwendung nicht zulässig ist, so hat das Prüfungsinstitut sofort bei der zuständigen Behörde zu beantragen, daß die betreffende Kontrollnummer aus dem Verkehr gezogen wird.

§ 25.

Fünf Jahre nach der Freigabe (Zulassung) werden die Diphtherie-Impfstoffe wegen Ablaufs der Gewährsdauer auf Antrag des Prüfungsinstituts durch die zuständigen Behörden eingezogen.

Muster A.

Begleitschein Nr. .....
für das staatliche Prüfungsinstitut

zu dem von .....

in .....

eingesandten Diphtherie-Impfstoff.

Art des Impfstoffes: .....
Kontroll- (Hauptbuch-) Nr.: .....
(Entsprechend der Aufschrift auf den Probefläschchen.)
Gesamtmenge des Impfstoffes: .....
Zur Prüfung gestellte Menge: .....
Zusammensetzung des Impfstoffes: .....
Bezeichnung und Inhalt der Einzelgefäße: .....
Art und Menge der zugesetzten Mittel zur Keimfreihaltung: .....
Für den Gebrauch beim Menschen vorgesehene Höchstdosis: .....
Prüfungsergebnis in der Fabrik:
Ungiftigkeit (Ergebnis der unter Aufsicht des staatlichen Kontrollbeamten ausgeführten Prüfung): .....
Wertangabe: .....fach (1 ccm = ... Schutzeinheiten).
Keimgehalt: .....
Tag der amtlichen Einfüllung der für das Prüfungsinstitut bestimmten Proben: .....
Tag der Absendung an das Prüfungsinstitut: .....
Bemerkungen:

Unterschriften

des Serumkontrolleurs: ..... des Vertreters der Herstellungsstätte: .....

Muster B.

Bescheinigung

über das Ergebnis der staatlichen Prüfung des von .....
.....
mit Begleitschein Nr. .....
am .....
eingesandten Diphtherie-Impfstoffes (Menge ..... Liter)
eingetroffen am ..... um ..... Uhr.
Art des Impfstoffes: .....
Kontroll- (Hauptbuch-) Nr. .....
I. Der Impfstoff entspricht den gesetzlichen Anforderungen; er hat den Wert von ..... Schutzeinheiten in 1 ccm und kann in Dosen bis ..... ccm beim Menschen angewendet werden.
II. Der Impfstoff wird beanstandet, weil .....
.....
Das staatliche Prüfungsinstitut erhebt eine Prüfungsgebühr von ..... RM.
Bemerkungen: .....
.....

....., den .....

Der Leiter des staatlichen Prüfungsinstituts:

(Siegel.) .....
(Unterschrift und Amtsbezeichnung.)

S. 169. An die Stelle der Tabelle S. 169 unten tritt folgende Tabelle:

Prüfung der Immunisierungskraft des Diphtherie-Impfstoffes x (Wertangabe: 300 SE/ccm) an Meerschweinchen am 19. 8. 1942.

A Immunisierung mit 2,1 ccm 2 n-Standardlösung = 4,2 SE				B Immunisierung mit 2,1 ccm $\frac{n}{2}$-Standardlösung = 1,05 SE				C Immunisierung mit 2,1 ccm 1/300 Verdünnung = 0,007 ccm Di-Impfstoff x			
Intoxikation mit 0,14 mg/250 g Diphtherie-Testtoxin T 1822 am 16. 9. 1942											
Serie	Anzahl der Tiere	davon geschützt	Prozent	Serie	Anzahl der Tiere	davon geschützt	Prozent	Serie	Anzahl der Tiere	davon geschützt	Prozent
1	25	19	76,0	1	24	11	45,8	1	25	14	56,0
2	25	19	76,0	2	25	10	40,0	2	25	17	68,0
zus.	50	38	76,0	zus.	49	21	42,9	zus.	50	31	62,0

Auswertung (auf logarithmischem Wahrscheinlichkeitspapier):
1. Steilhéit der Wirkungsgeraden: 1,44.
2. Schutz durch 2,1 SE (= 2,1 ccm n-Standardlösung): 60,2 %
3. Titer: 320 SE/ccm.

Der Impfstoff wurde am 22. 9. 1942 als „300fach" zugelassen.

S. 169. 2. Prüfung und Wertbemessung der Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen Tetanus.

Durch Erlaß des Reichsministeriums des Innern vom 28. 6. 1939 wurden auch die Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen Wundstarrkrampf (Tetanus) der staatlichen Prüfung unterstellt.

Die Vorschriften[1]) haben folgenden Wortlaut:

§ 1. (1) Zur aktiven Schutzimpfung des Menschen gegen Wundstarrkrampf (Tetanus) dürfen nur staatlich geprüfte Impfstoffe abgegeben werden. Der staatlichen Prüfung hat eine Vorprüfung in der Herstellungsstätte unter Aufsicht des Serumkontrolleurs vorauszugehen.

(2) ~~Die Impfstoffe müssen mindestens 30 Wundstarrkrampf (Tetanus-)~~

Wundstarrkrampf-Adsorbatimpfstoffe müssen mindestens 30 Schutzeinheiten (Internationale Einheiten), die übrigen Wundstarrkrampf-Impfstoffe mindestens 1 Schutz-Einheit (Internationale Einheit) in 1 ccm enthalten.

zur Vorprüfung
wenn kleinere
er entfallenden

nten, mit einer
Kontrollnummer versenenen Impfstoff gegen Quittung in Empfang und macht darüber in seinem Dienstbuch die entsprechenden Eintragungen.

§ 3. Wird ein Impfstoff aus verschiedenen Einzelportionen in der Weise hergestellt, daß in mehreren Gefäßen gleichartig zusammengesetzte Mischungen bereitet werden, so muß der Serumkontrolleur die Herstellung der Mischungen überwachen und sich von ihrer völligen Übereinstimmung

1) Veröffentlicht: Min.Bl. f. d. Inn. Verwaltung 1939, Nr. 27.

S. 169. An die Stelle der Tabelle S. 169 unten tritt folgende Tabelle:

Prüfung der Immunisierungskraft des Diphtherie-Impfstoffes x (Wertangabe: 300 SE/ccm) an Meerschweinchen am 19. 8. 1942.

A Immunisierung mit 2,1 ccm 2 n-Standardlösung = 4,2 SE				B Immunisierung mit 2,1 ccm $\frac{n}{2}$-Standardlösung = 1,05 SE				C Immunisierung mit 2,1 ccm 1/300 Verdünnung = 0,007 ccm Di-Impfstoff x			
Intoxikation mit 0,14 mg/250 g Diphtherie-Testtoxin T 1822 am 16. 9. 1942											
Serie	Anzahl der Tiere	davon geschützt	Prozent	Serie	Anzahl der Tiere	davon geschützt	Prozent	Serie	Anzahl der Tiere	davon geschützt	Prozent
1	25	19	76,0	1	24	11	45,8	1	25	14	56,0
2	25	19	76,0	2	25	10	40,0	2	25	17	68,0
zus.	50	38	76,0	zus.	49	21	42,9	zus.	50	31	62,0

Auswertung (auf logarithmischem Wahrscheinlichkeitspapier):
1. Steilheit der Wirkungsgeraden: 1,44.
2. Schutz durch 2,1 SE (= 2,1 ccm n-Standardlösung): 60,2 %
3. Titer: 320 SE/ccm.

Der Impfstoff wurde am 22. 9. 1942 als „300fach" zugelassen.

S. 169. 2. Prüfung und Wertbemessung der Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen Tetanus.

Durch Erlaß des Reichsministeriums des Innern vom 28. 6. 1939 wurden auch die Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen Wundstarrkrampf (Tetanus) der staatlichen Prüfung unterstellt.

Die Vorschriften[1]) haben folgenden Wortlaut:

§ 1. (1) Zur aktiven Schutzimpfung des Menschen gegen Wundstarrkrampf (Tetanus) dürfen nur staatlich geprüfte Impfstoffe abgegeben werden. Der staatlichen Prüfung hat eine Vorprüfung in der Herstellungsstätte unter Aufsicht des Serumkontrolleurs vorauszugehen.

(2) Die Impfstoffe müssen mindestens 30 Wundstarrkrampf-(Tetanus-) Schutz-Einheiten in 1 ccm enthalten.

(3) Die Mindestmenge Wundstarrkrampf-Impfstoff, welche zur Vorprüfung und zur Prüfung anzumelden ist, soll sechzig Liter betragen; wenn kleinere Mengen zur Prüfung gestellt werden, sind die auf sechzig Liter entfallenden Prüfungsgebühren zu entrichten.

Vorprüfung in der Herstellungsstätte.

§ 2. Der Serumkontrolleur nimmt den zur Prüfung bestimmten, mit einer Kontrollnummer versehenen Impfstoff gegen Quittung in Empfang und macht darüber in seinem Dienstbuch die entsprechenden Eintragungen.

§ 3. Wird ein Impfstoff aus verschiedenen Einzelportionen in der Weise hergestellt, daß in mehreren Gefäßen gleichartig zusammengesetzte Mischungen bereitet werden, so muß der Serumkontrolleur die Herstellung der Mischungen überwachen und sich von ihrer völligen Übereinstimmung

1) Veröffentlicht: Min.Bl. f. d. Inn. Verwaltung 1939, Nr. 27.

überzeugen, wenn sie die gleiche Kontrollnummer erhalten sollen. Der Serumkontrolleur hat in diesem Falle die Operationsnummer der Einzelportionen in seinem Dienstbuch zu vermerken und über die Zusammensetzung der in seiner Gegenwart hergestellten Mischungen Aufzeichnungen zu machen. Wenn eine größere Impfstoffmenge in verschiedene Gefäße verteilt wird, muß die Verteilung ebenfalls unter der Aufsicht des Serumkontrolleurs erfolgen, falls die abgeteilten Mengen die gleiche Kontrollnummer erhalten sollen. Dieser hat Aufzeichnungen über die in seiner Gegenwart vorgenommene Verteilung zu machen.

§ 4. Zur Ausführung der Vorprüfung sind Probemengen in Gegenwart des Serumkontrolleurs aus den Originalbehältern zu entnehmen. Wird Impfstoff einer Kontrollnummer in verschiedenen Gefäßen aufbewahrt, so muß die Vorprüfung auf Proben aus allen Einzelgefäßen ausgedehnt werden. Die Vorprüfung ist unmittelbar nach Entnahme der Probemengen bei Anwesenheit des Serumkontrolleurs in der Weise einzuleiten, daß 10 Meerschweinchen von 330 bis 370 g Gewicht das Fünffache der größten Impfstoffmenge, die als Gebrauchsdosis für den Menschen in der Anwendungsvorschrift angegeben werden soll, mindestens aber eine Menge von 10 ccm unter die Haut der Leistenbeuge gespritzt wird. Die Nummern der Versuchstiere sind dem Serumkontrolleur sofort nach der Einspritzung bekanntzugeben.

§ 5. Die Herstellungsstätte kann bei dem Serumkontrolleur die Einleitung der staatlichen Prüfung beantragen, wenn innerhalb von 4 Wochen kein Versuchstier durch die Wirkung des Impfstoffes getötet wird und bei keinem tetanische Lähmungen beobachtet werden. Sie hat über die Vorprüfung Aufzeichnungen zu machen, aus denen die Versuchsanordnung und das Ergebnis der Untersuchung, das Alter der zur Herstellung der Impfstoffe verwendeten Gifte und Giftprodukte und das Ergebnis ihrer Auswertung ersichtlich sind. Diese und die Aufzeichnungen über die zur Vorprüfung verwendeten Tiere sind dem Serumkontrolleur alsbald nach Abschluß der Prüfung, ferner ihm sowie dem mit der Überwachung der Herstellungsstätte beauftragten Medizinalbeamten oder dem Vertreter des Prüfungsinstituts auf Verlangen jederzeit vorzulegen. Proben der zur Herstellung der Impfstoffe benutzten Gifte und Giftprodukte sind aufzubewahren und dem Prüfungsinstitut auf Anfordern einzusenden.

§ 6. Zur Keimfreihaltung ist der Zusatz von höchstens 0,3 v. H. Phenol oder 0,25 v. H. Trikresol zu den Tetanus-Impfstoffen erlaubt. Ferner dürfen die zur Herstellung von Impfstoffen bestimmten Tetanus-Toxine mit höchstens 1,25 v. H. Formol (0,475 Volumprozent Formaldehyd entsprechend) versetzt werden. Alle Zusätze müssen vor Übergabe der Impfstoffmengen an den Serumkontrolleur erfolgt sein.

§ 7. Nach der Übergabe an den Serumkontrolleur muß der Impfstoff bis zur Einleitung der staatlichen Prüfung mindestens während der Dauer von 8 Wochen unter Mitverschluß des Serumkontrolleurs in einem kühlen, frostfreien Raume lagern.

Einsendung zur staatlichen Prüfung.

§ 8. Auf Antrag der Herstellungsstätte hat der Serumkontrolleur nach Abschluß der Vorprüfung und nach Ablauf der 8wöchigen Lagerfrist die staatliche Prüfung der Impfstoffe einzuleiten.

§ 9. (1) Für die staatliche Prüfung sind von jedem Präparat

1. 10 Proben zu je 5 ccm,
2. 3 Proben zu je 150 ccm,
3. 1 Probe zu 200 ccm

in Gegenwart des Serumkontrolleurs zu entnehmen und in keimfrei gemachte Gefäße abzufüllen. Wenn ein Impfstoff dem Serumkontrolleur in mehreren Originalbehältern übergeben wurde, sind die unter 1. und 2. genannten Proben aus jedem einzelnen Behälter zu entnehmen und entsprechend zu kennzeichnen.

(2) Die unter 3. genannte Probe ist nur einmal zu entnehmen, soll jedoch aus Portionen, die den verschiedenen Einzelbehältern entstammen, anteilmäßig gemischt sein.

§ 10. Die Probefläschchen sind vor der Einsendung an das staatliche Prüfungsinstitut in Gegenwart des Serumkontrolleurs zu plombieren und mit einer Aufschrift zu versehen, aus der die genaue Bezeichnung des Präparates nebst Kontrollnummer, bei Aufbewahrung des Vorrats in verschiedenen Originalbehältern die nähere Bezeichnung des Aufbewahrungsgefäßes und der Tag der Einfüllung der für das Prüfungsinstitut bestimmten Proben ersichtlich sind.

§ 11. Die Herstellungsstätte hat der Sendung ein Begleitschreiben nach Muster A beizufügen, in dem die erforderlichen Angaben über die Zusammensetzung und den Schutzwert des Impfstoffes, den Gehalt an keimwidrigen Mitteln und anderen Chemikalien und über das Ergebnis der Prüfung auf Keimfreiheit und der in den §§ 2 bis 4 vorgeschriebenen Vorprüfungen enthalten sind. In dem Begleitschreiben muß ferner die Anzahl, der Inhalt und die Bezeichnung der Aufbewahrungsgefäße angegeben sein. Das Begleitschreiben ist von dem Serumkontrolleur auf seine Richtigkeit zu prüfen und gegenzuzeichnen.

§ 12. Nach Entnahme der Probemengen (§ 9) sind die Originalbehälter in Gegenwart des Serumkontrolleurs unter Plombenverschluß zu nehmen und in einem kühlen, frostfreien Raume abzustellen, den der Serumkontrolleur unter Mitverschluß zu halten hat.

Staatliche Prüfung.

§ 13. Die staatliche Prüfung erstreckt sich auf die Feststellung der Keimfreiheit, der Unschädlichkeit, der Ungiftigkeit und der Schutzkraft der Impfstoffe.

§ 14. (1) Zur Prüfung auf Keimfreiheit sind je 4 bis 5 Tropfen des Impfstoffes in

a) ein Röhrchen Fleischpeptonagar,
b) ein Röhrchen Traubenzuckeragar (hohe Schicht),
c) ein Röhrchen Nährbouillon,
d) ein Röhrchen Traubenzuckerbouillon,

ferner je 10 ccm des Impfstoffes in

e) zwei Kolben Leberbouillon (je 1 Liter),
f) zwei Kolben Traubenzuckerbouillon (je 1 Liter)

zu bringen und mit dem Nährboden gut zu vermischen. Der Inhalt von Röhrchen a wird zur Platte ausgegossen.

(2) Die Kulturen a, b, c, d und e sind im Brutschrank bei 37° C 10 Tage lang zu beobachten. Die Kultur f ist 10 Tage lang unter Sauerstoffabschluß bei 37° C zu bebrüten. Entwickeln sich aus dem Impfstoff in dieser Zeit Keime, so ist der Impfstoff zurückzuweisen.

(3) Wenn sich der Inhalt eines der Einzelbehälter als keimhaltig erweist, während die aus den übrigen Behältern entnommenen Proben keimfrei befunden werden, ist nur der als keimhaltig erkannte Teil des Impfstoffes zurückzuweisen.

§ 15. Bei der Prüfung auf Unschädlichkeit und Ungiftigkeit wird zunächst festgestellt, ob der etwaige Phenol- oder Trikresolgehalt (§ 6) das zulässige Maß überschreitet. Wenn zwei weiße Mäuse von etwa 20 g Gewicht, denen 0,8 ccm des Impfstoffes unter die Haut des Oberschenkels gespritzt wurde, nach 24 Stunden keine oder nur unwesentliche Vergiftungserscheinungen zeigen, ist anzunehmen, daß der Gehalt an keimwidrigen Mitteln das zulässige Maß nicht überschreitet.

§ 16. (1) Zehn Meerschweinchen von 330 bis 370 g Gewicht wird das Fünffache der größten Impfstoffmenge, die als Gebrauchsdosis für den Menschen in der Anwendungsvorschrift angegeben werden soll, mindestens aber eine Menge von 10 ccm unter die Haut der Leistenbeuge gespritzt.

(2) Der Impfstoff kann als ungiftig gelten, wenn von den geimpften Meerschweinchen und Mäusen (§ 15) innerhalb von 4 Wochen kein Tier von tetanischen Lähmungen befallen oder durch die Wirkungen des Impfstoffes getötet wird.

(3) Wenn sich der Inhalt eines Einzelbehälters als schädlich oder ungenügend entgiftet erweist, muß der gesamte Impfstoff als schädlich oder ungenügend entgiftet gelten.

§ 17. (1) Bei der Prüfung der Schutzkraft des Impfstoffes dient als Maßstab ein getrockneter und in Vakuumröhrchen eingeschmolzener Standard-Impfstoff von genau bekannter Wirksamkeit, der in dem Prüfungsinstitut aufbewahrt wird. Unmittelbar vor der Prüfung werden von dem Standard-Impfstoff zwei Lösungen in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, die 2 Schutz-Einheiten bzw. ½ Schutz-Einheit in 1 ccm enthalten. Von diesen Lösungen wird je 50 Meerschweinchen von 330 bis 370 g Gewicht eine in den verschiedenen Jahreszeiten verschieden zu wählende Menge, die erfahrungsgemäß wesentlich mehr bzw. wesentlich weniger als die Hälfte der Versuchstiere gegen die vier Wochen später vorzunehmende Vergiftung mit der Prüfungsdosis des Testgiftes zu schützen vermag, unter die Bauchhaut gespritzt.

(2) Aus dem zur Prüfung gestellten Impfstoff wird mit physiologischer Kochsalzlösung eine Verdünnung hergestellt, die entsprechend der Wertangabe der Herstellungsstätte in 1 ccm 1 Schutz-Einheit enthalten müßte. Mit der nach dieser Vorschrift hergestellten Verdünnung werden ebenfalls 50 Meerschweinchen von 330 bis 370 g Gewicht vorbehandelt. Die jedem Tier einzuspritzende Menge muß ebenso groß sein wie die bei der Impfung der beiden ersten Tierreihen verwandte Menge der Lösungen des Standard-Impfstoffes.

(3) Als Testgift dient ein aus mikromanipulierten Kulturen des Tetanus-Bazillus gewonnenes, getrocknetes und im Vakuumröhrchen eingeschmolzenes Toxin von genau bekannter Wirksamkeit, das in dem Prüfungsinstitut aufbewahrt wird. Das Testgift wird unmittelbar vor der Verwendung in einer 0,25prozentigen Lösung von Witte-Pepton in blutisotonischer Kochsalz-Phosphat-Pufferlösung (p_H = rd. 7,3) so aufgelöst, daß 1 ccm die auf 200 g Körpergewicht berechnete Prüfungsdosis enthält. Von dieser Lösung wird jedem der vorbehandelten Tiere 28 Tage nach der Impfung 1 ccm auf 200 g Körpergewicht unter die Haut der Leistenbeuge gespritzt.

(4) Zugleich ist die Wirksamkeit des Testtoxins an 12 normalen Meerschweinchen zu prüfen, die der gleichen Population zu entnehmen sind wie die immunisierten Tiere. Sechs von diesen Tieren wird auf 200 g Körpergewicht 1 ccm der bei den vorbehandelten Tieren verwendeten Lösung unter die Haut der Leistenbeuge gespritzt. Aus dieser Lösung ist eine Verdünnung herzustellen, welche in 1 ccm die auf 200 g Körpergewicht berechnete, einer dl_{100} entsprechende Toxinmenge enthält; von dieser Verdünnung wird den sechs übrigen Tieren 1 ccm auf 200 g Körpergewicht unter die Haut der Leistenbeuge gespritzt.

(5) Nach dieser Behandlung werden sämtliche Meerschweinchen 5 Tage beobachtet. Wenn der geprüfte Impfstoff bis zum Ablauf dieser Zeit einen Anteil von Tieren am Leben erhält, welcher etwa dem Mittel der durch die beiden Standardlösungen geschützten Anteile entspricht, ist er mit der im Begleitschreiben verzeichneten Wertangabe zuzulassen. Ist der Anteil der geschützten Tiere wesentlich geringer, so ist der geprüfte Impfstoff zurückzuweisen oder mit einer geringeren als der von der Herstellungsstätte gemachten Wertangabe zuzulassen, falls das Ergebnis der Prüfung dies gestattet [§ 1 (2)]. Ist der Anteil der geschützten Tiere wesentlich höher, so ist der Impfstoff mit einer höheren als der im Begleitschreiben angeführten Wertangabe zuzulassen. Bei der Beurteilung des Ergebnisses ist die Streuung des Versuchsausfalles entsprechend der Zahl der zur Prüfung gebrauchten Tiere zu berücksichtigen.

(6) Bei der Einführung eines neuen Testtoxins ist diejenige Menge als Prüfungsdosis zu wählen, welche von gleichartig und gleichzeitig immunisierten Tieren den gleichen Prozentsatz tötet wie die Prüfungsdosis des noch im Gebrauch befindlichen Testtoxins; jedoch dürfen nur solche Gifte als Testtoxine eingeführt werden, deren Prüfungsdosis mindestens das Zehnfache der dl_{100} darstellt.

§ 18. Wenn ein Impfstoff in mehreren Originalbehältern aufbewahrt wird, sind die in §§ 14 bis 16 vorgeschriebenen Prüfungen mit Proben aus jedem Behälter auszuführen (vgl. § 9). Die Prüfung der Schutzkraft (§ 17) eines in mehreren Behältern aufbewahrten Impfstoffes wird nur einmal, und zwar mit der in § 9 unter 3 genannten Probe ausgeführt.

§ 19. Wenn sich die Angaben der Herstellungsstätte über Ungiftigkeit und Wirksamkeit der Impfstoffe (§ 11) als unzutreffend erweisen, kann das Prüfungsinstitut Proben der nach § 5 aufzubewahrenden Bestandteile anfordern und eine Prüfung daraufhin vornehmen, ob die auf diese Bestandteile bezüglichen Angaben der Herstellungsstätte zutreffen.

Freigabe der Impfstoffe.

§ 20. Das Prüfungsinstitut gibt das Ergebnis der staatlichen Prüfung dem Hersteller durch Übersendung des Befundscheines nach Muster B unverzüglich bekannt.

§ 21. (1) Der Serumkontrolleur ist dafür verantwortlich, daß die der staatlichen Prüfung unterliegenden Wundstarrkrampf-(Tetanus-)Impfstoffe von der Herstellungsstätte nur dann zur Vornahme von Schutzimpfungen abgegeben werden, wenn dies nach dem Ergebnis der Prüfung zulässig ist.

(2) Die Entfernung der Plomben von den Originalbehältern (§ 12), die Abfüllung in die Versandgefäße und die Kennzeichnung der staatlichen Prüfung auf diesen darf nur unter seiner Aufsicht und nach den Bestimmungen seiner Dienstanweisung erfolgen.

§ 22. Aus den Aufschriften der Versandgefäße muß ersichtlich sein

1. die Herstellungsstätte,
2. die genaue Bezeichnung des Präparates,
3. die Kontrollnummer,
4. die Bezeichnung „Staatlich geprüft“ sowie Ort und Tag der Prüfung,
5. der späteste Zeitpunkt der Verwendbarkeit des Präparates (§ 25).

§ 23. Wird ein Impfstoff auf Grund der staatlichen Prüfung als den Anforderungen nicht entsprechend zurückgewiesen, so hat der Serumkontrolleur den Vorrat dem Hersteller wieder zur Verfügung zu stellen und in seinem Dienstbuche einen Vermerk darüber aufzunehmen.

§ 24. Führen Nachprüfungen eines zugelassenen Impfstoffes zu einem Ergebnis, nach dem seine weitere Verwendung nicht zulässig ist, so hat das Prüfungsinstitut sofort bei der zuständigen Behörde zu beantragen, daß die betreffende Kontrollnummer aus dem Verkehr gezogen wird.

§ 25. Fünf Jahre nach der Freigabe (Zulassung) werden die Wundstarrkrampf-(Tetanus-)Impfstoffe wegen Ablaufs der Gewährsdauer auf Antrag des Prüfungsinstituts durch die zuständigen Behörden eingezogen.

Die Muster für den Begleitschein und das Prüfungsergebnis entsprechen den für die Diphtherie-Impfstoffe vorgeschriebenen.

S. 169. 3. Schutzimpfstoffe gegen Fleckfieber (Flecktyphus).

Die Erfordernisse des Krieges im Osten haben Veranlassung gegeben, Schutzimpfstoffe gegen Fleckfieber (Flecktyphus) im großen herzustellen, und zwar werden in Deutschland z. Zt. solche aus den Dottersäcken bebrüteter infizierter Hühnereier oder aus den Lungen pneumoniekranker Mäuse gewonnen. Um für ihre Brauchbarkeit sichere Grundlagen zu haben, ist auf Grund der Vorschriften über Impfstoffe und Sera durch Erlaß des Reichsministeriums des Innern vom 4. I. 43 bestimmt, daß vom 1. März 1943 ab nur staatlich geprüfte Impfstoffe von den Fabrikationsstätten abgegeben werden dürfen. Die Prüfung erfolgt z. Zt. nach einem vom Ministerium genehmigten Verfahren im Staatl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. Von ihr sind nur die Impfstoffe ausgeschlossen, welche im besonderen amtlichen Auftrage von staatlichen Instituten hergestellt werden.

Nachträge zum Anhang.

S. 186. Als ersten Abschnitt im Anhang einfügen:

Die staatliche Prüfung der für die Ausführung der Blutgruppenuntersuchung Verwendung findenden Testsera.

Die Bestimmung der erblichen Bluteigenschaften (Blutgruppen) durch serologische Methoden hat in der letzten Zeit für die Blutübertragung, die Klärung strittiger Abstammungen und für die Kriminalistik zunehmende praktische Bedeutung erfahren.

Im Hinblick auf die schwerwiegenden Folgen, die den Ergebnissen der Blutgruppenbestimmung zukommt, hatte es sich als erforderlich erwiesen, daß die zur Verwendung kommenden Testsera in bezug auf Wirksamkeit und Spezifität festgesetzten Mindestforderungen genügen müssen, damit Fehlbestimmungen, soweit sie durch Verwendung ungeeigneter Testsera bedingt sind, vermieden werden.

Alle Testsera, welche zu gerichtlichen Blutgruppenbestimmungen Verwendung finden sollen, unterliegen daher einer staatlichen Prüfung, die in dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. vorgenommen wird. Die Prüfung erstreckt sich auf Sterilität des Serums und auf seine einwandfreie Brauchbarkeit zu Blutgruppenbestimmungen.

Die Technik der Blutgruppenbestimmung und die Staatliche Prüfung der hierbei Verwendung findenden Testsera hat durch RdErl. d. RuPrMdJ. u. d. RJM. v. 26. 5. 1937 — IV B 12296/37/4396 u. IV 4042 — eine amtliche Regelung erfahren.

Die in dem vorgenannten Erlaß angeführten „Richtlinien für die Ausführung der Blutgruppenuntersuchungen“ sind Mindestforderungen, die einzuhalten der Sachverständige, der gerichtliche Blutgruppenuntersuchungen ausführen will, sich verpflichten muß.

Die in Anlage B des Erlasses gegebenen z. Zt. gültigen Vorschriften für die staatliche Prüfung der bei Blutgruppenuntersuchungen Verwendung findenden Testsera, für die Abänderungen auf Grund der neuen Erfahrungen beantragt sind, bestimmen im einzelnen folgendes:

Anlage B.

Vorschriften über die staatl. Prüfung der bei der Bestimmung der Blutgruppen O, A, B und AB und der Blutkörperchenmerkmale M und N zur Anwendung kommenden Testsera.

1. Die zur Bestimmung der Blutgruppen O, A, B und AB und der Blutkörperchenmerkmale M und N dienenden Testsera werden auf Antrag des Herstellers einer staatlichen Prüfung nach den Vorschriften der Abs. 2—13 unterworfen. Herstellungsstätten, welche die bezeichneten Testsera einer solchen freiwilligen staatlichen Prüfung unterstellen, dürfen ungeprüfte Testsera der genannten Arten nicht in den Verkehr bringen.

2. Wer Testsera für die Ausführung der Blutgruppenbestimmung einer freiwilligen staatlichen Prüfung unterstellen will, hat dies der zuständigen Behörde mitzuteilen, welche einen Sachverständigen oder Kontrollbeamten sowie einen Vertreter bestimmt, der nach den Vorschriften der Abs. 3 bis 13 bei der staatlichen Prüfung mitzuwirken hat. Wegen der Vereidigung dieser Kontrollbeamten verweise ich auf die entsprechenden Anordnungen im § 16 der „Vorschriften über Impfstoffe und Sera“ (VMBl. 1929 S. 664).

3. Jeder Hersteller, welcher seine für den Verkehr bestimmten Testsera einer staatlichen Prüfung unterstellt, hat über die Gewinnung und Abgabe der Sera Listen zu führen, die folgende Angaben enthalten müssen:

1. Operationsnummer des Testserums.
2. a) bei menschlichem Serum: Name, Alter und Blutgruppe der blutspendenden Personen,
   b) bei Kaninchenserum: Art der Vorbehandlung und Nummer der Kaninchen.
3. Tag(e) der Blutentnahme(n).
4. Menge und Behandlung des erhaltenen Serums (inaktiviert, etwaige keimwidrige Zusätze).
5. Ergebnis der Prüfung durch den Hersteller.
6. Tag der Absendung an das Prüfungsinstitut.
7. Tag des Eingangs des Bescheides des Prüfungsinstituts und das mitgeteilte Prüfungsergebnis.
8. Tag der Abgabe des Testserums, Menge des abgegebenen Testserums.

4. Zwecks Gewinnung der Testsera ist das vom Menschen oder Kaninchen frisch entnommene Blut über Nacht in den Eisschrank zu stellen, das Serum am nächsten Tage abzuheben und möglichst bald, z. B. durch rasches Zentrifugieren, von den Blutkörperchenresten zu befreien (dabei empfiehlt sich das Zentrifugieren in eisgekühlten Gefäßen). Das erhaltene Serum soll danach 30 Minuten lang im Wasserbad bei 56° C inaktiviert und dann im Eisschrank aufbewahrt werden. Geeignete keimwidrige Zusätze sind erlaubt; sie dürfen aber auch hier nur insoweit angewandt werden, als sie nachweislich die Reaktion nicht stören. Zusätze der genannten Art müssen der Prüfungsstelle angegeben werden.

5. Die Einleitung der staatlichen Prüfung ist von dem Hersteller bei dem Sachverständigen oder Kontrollbeamten zu beantragen. Ist das zu prüfende Testserum in verschiedenen Behältern aufbewahrt, so hat der Sachverständige oder Kontrollbeamte zu untersuchen und nach Anhörung des Herstellers darüber zu entscheiden, ob und inwieweit nach Maßgabe der angestellten Vorprüfungen die Gleichwertigkeit der in den verschiedenen Behältern aufbewahrten und zu prüfenden Testsera als nachgewiesen anzusehen ist. Von jeder Operationsnummer des Testserums hat der Sachverständige oder Kontrollbeamte 2×2 ccm in Fläschchen zu entnehmen und einzusenden. Die zur Feststellung der Blutkörperchenmerkmale M und N bestimmten Testsera sind in nicht absorbierter Form zur Prüfung zu stellen.

6. (1) Nach der Probeentnahme sind die die Proben enthaltenden Verpackungen von dem Sachverständigen oder Kontrollbeamten zu plombieren oder mit Banderolen zu verschließen. Ebenso sind die Behälter, in denen sich das zu prüfende Testserum befindet, mit einer Plombe zu verschließen. Die Behälter sind in einem von dem Hersteller zur Verfügung zu stellenden Eisschrank unter Mitverschluß durch den Sachverständigen oder Kontrollbeamten aufzubewahren.

(2) Der Hersteller hat die Proben der für den Nachweis der Blutgruppen O, A, B und AB bestimmten Testsera mit einem Begleitschreiben nach dem Muster der Anl. 1 und die Proben der für die Feststellung der Blutkörperchenmerkmale M und N bestimmten Testsera mit einem Begleitschreiben nach dem Muster der Anl. 2 an das Prüfungsinstitut zu senden. Auf den die Proben enthaltenden Gefäßen ist die Operationsnummer des Testserums anzugeben. Der Inhalt der Begleitschreiben ist von dem Sachverständigen oder Kontrollbeamten auf seine Richtigkeit zu prüfen. Die Begleitschreiben sind von ihm gegenzuzeichnen.

7. Für die Prüfung der Testsera und für die Beurteilung der Prüfungsergebnisse gelten die in der Anl. 3 gegebenen Vorschriften. Von dem Ausfall der Prüfung ist dem Hersteller sofort durch Schreiben nach dem Muster der Anl. 4 Nachricht zu geben.

8. (1) Testsera, welche nach dem Prüfungsergebnis untauglich sind, dürfen zur Ausführung der Blutgruppenbestimmung von dem Hersteller nicht abgegeben werden.

(2) Testsera, welche tauglich befunden werden, sind zur Abgabe freizugeben. Die Entfernung der Plomben von den Behältern, in denen die Testsera aufbewahrt waren, und die Abfüllung der Testsera in die Versandgefäße darf nur unter Kontrolle des Sachverständigen oder des Kontrollbeamten erfolgen. Die Testsera der Gruppe A (Anti-B) dürfen nur in ungefärbte, die Testsera der Gruppe B (Anti-A) nur in braun gefärbte, die Testsera der Gruppe O (Anti-A, Anti-B) nur in blau gefärbte, die Testsera der Gruppe AB (o) nur in grün gefärbte, die Testsera Anti-M nur in gelb gestreifte und die Testsera Anti-N nur in rot gestreifte Kapillaren, Fläschchen oder Ampullen abgefüllt werden. Bei Kapillarenabfüllung sind für etwa erforderliche Wiederholungen mindestens 5 in einer Packung zu vereinigen. Diese Gefäße oder Packungen der Kapillaren, in denen die geprüften Testsera in den Verkehr gebracht werden, müssen mit Plomben oder Banderolenverschluß gesichert und mit Vermerken versehen sein, aus denen Herstellungsstelle, Operationsnummer, Art [Blutgruppe A (Anti-B), Blutgruppe B (Anti-A), Blutgruppe O (Anti-A, Anti-B), Blutgruppe AB (o), Anti-M oder Anti-N], Menge und Titer (für die Röhrchenverfahren) des Testserums, die Zeitangaben der Gewinnung und der staatlichen Prüfung, sowie die voraussichtliche Verwendbarkeitsdauer ersichtlich sind. Letztere ist bei Testseren

vom Menschen auf 6 Monate, bei Kaninchenserum auf ein Jahr nach der Zulassung zu bemessen. Auf den Plomben oder Banderolen muß sich ein auf die Prüfung durch den Kontrollbeamten eindeutig hinweisendes Zeichen befinden; auch müssen die Gefäße die deutliche Aufschrift tragen „Staatlich geprüft".

9. Tauglich befundene Testsera vom Menschen müssen, falls Abfüllungen der betreffenden Operationsnummer noch im Verkehr sind, vom Prüfungsinstitut in Abständen von je 6 Monaten, Testsera von Kaninchen nach 12 Monaten einer erneuten Prüfung unterzogen werden. Sera, die bei der Nachprüfung eine solche Abschwächung ihres Titers aufweisen, daß sie den in Anl. 3, Abs. 5 festgelegten Mindestforderungen nicht mehr entsprechen, werden auf Antrag des Prüfungsinstituts durch die zuständige Behörde aus dem Verkehr gezogen.

10. Der Sachverständige oder Kontrollbeamte hat eine Liste zu führen, in die über jede Prüfung eine Aufzeichnung einzutragen ist; daraus muß ersichtlich sein:

1. Name des Herstellers und Operationsnummer des Testserums.
2. Zeit der Gewinnung.
3. Menge, Art und Behandlung (inaktiviert, etwaige konservierende Zusätze) des Testserums.
4. Menge des zur Prüfung entnommenen Testserums.
5. Tag der Einsendung des Serums an das Prüfungsinstitut.
6. Ergebnis der Prüfung.
7. Menge des freigegebenen Testserums.
8. Tag der Einfüllung in die Versandgefäße.

11. Die Gebühren der staatlichen Prüfung einschließlich der dem Sachverständigen oder Kontrollbeamten zu zahlenden Vergütung fallen dem Hersteller zur Last.

Anlage 1.

Begleitschein Nr. .....

zu dem von ..... in .....
eingesandten Testserum für die Bestimmung der Blutgruppen O, A, B und AB.
Operationsnummer und Art des Testserums .....

a) Bei menschlichem Serum: Name und Alter der blutspendenden Personen .....
bei Kaninchenserum: Art der Vorbehandlung und Nummern der Kaninchen .....

b) Tag(e) der Blutentnahme(n) .....

c) Menge und Behandlung des erhaltenen Serums (inaktiviert), sowie etwaige konservierende Zusätze .....
.....

d) Ergebnis der Prüfung durch den Hersteller: .....
aa) Titer .....
bb) Spontanagglutination .....
cc) Hämolyse .....

e) Tag der Einsendung an das Prüfungsinstitut .....
.....

f) Bemerkungen .....

Unterschrift des Herstellers: .....

Unterschrift des Kontrollbeamten: .....

Anlage 2.

Begleitschein Nr. .....

zu dem von ..... in .....
eingesandten Testserum für die Bestimmung der Blutkörperchenmerkmale M und N.

Operationsnummer und Art des Testserums (Anti-M, Anti-N-Serum): ....
.....

a) Art der Vorbehandlung und Nummern der immunisierten Kaninchen
.....

b) Tag(e) der Blutentnahme(n) .....

c) Menge des erhaltenen Serums (inaktiviert), sowie etwaige konservierende Zusätze .....

d) Ergebnis der Prüfung durch den Hersteller .....
.....

e) Tag der Einsendung an das Prüfungsinstitut .....
.....

f) Bemerkungen .....

Unterschrift des Herstellers:	Unterschrift des Kontrollbeamten:
.....	.....

Anlage 3.

Prüfung der Testsera.

1. Die Prüfung erfolgt zur Feststellung der Sterilität des Serums und seiner einwandfreien Brauchbarkeit zur Blutgruppenbestimmung.

2. Zur Prüfung der Sterilität werden ein Röhrchen mit verflüssigtem Agar (zum Anlegen einer Plattenkultur) und ein Bouillonröhrchen mit je einem Tropfen Serum beschickt. Die beimpften Nährböden müssen nach 6tägigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C steril befunden werden.

3. (1) Der Agglutinationstiter der für die Bestimmung der Blutgruppen O, A, B und AB vorgesehenen Sera wird in der Weise festgestellt, daß fallende Mengen des zu prüfenden Serums und je eines bekannten Vergleichsserums der Gruppe A (Anti-B) und der Gruppe B (Anti-A) im Volumen 0,2 ccm in einer Reihe mit je 0,2 ccm einer etwa 1proz. Aufschwemmung roter Blutkörperchen (auf Vollblut berechnet) der Gruppe A und in einer Parallelreihe mit je 0,2 ccm von einer ebensolchen Aufschwemmung roter Blutkörperchen der Gruppe B gemischt werden. Zur Kontrolle sind womöglich auch entsprechende Reihen mit Blutkörperchenaufschwemmung der übrigen Gruppen (O, AB) anzusetzen.

(2) Die zum Nachweis der Blutkörperchenmerkmale M und N bestimmten Testsera, die nach Abs. 5 der Prüfungsvorschriften in nicht absorbierter Form dem Prüfungsinstitut einzusenden sind, müssen hier vor Aufstellung der Agglutinationsprobe von art- und gruppenspezifischen Antikörpern durch Absorption befreit werden. Diese Absorption erfolgt nach dem in den „Richtlinien für die Ausführung der Bestimmung der Blutgruppen O, A, B und AB und der Blutkörperchenmerkmale M und N", Abschn. II, Ziff. 3 und 4 angegebenen Verfahren. Der Agglutiningehalt der abgesättigten Anti-M- und Anti-N-Sera wird sodann in der Weise festgestellt, daß fallende Mengen der Abgüsse im Volumen 0,2 ccm in einer Reihe mit je 0,2 ccm einer etwa 1proz. Aufschwemmung (auf Vollblut berechnet) von Blutkörperchen M, in einer 2. Reihe mit je 0,2 ccm einer ebensolchen Aufschwemmung von Blutkörperchen N und in einer 3. Reihe mit je 0,2 ccm einer ebensolchen Aufschwemmung von Blutkörperchen MN gemischt werden. Zum Vergleich sind entsprechende Reihen mit ebenso vorbehandelten Testseren M und N von bekanntem Agglutiningehalt anzusetzen.

(3) Für jede Versuchsreihe werden 10 kleine Reagenzgläser benötigt. In die Röhrchen werden fallende Serumverdünnungen im Volumen 0,2 ccm, beginnend mit zweifacher Verdünnung des betreffenden Serums, eingefüllt, so daß jede folgende Serumverdünnung doppelt so stark wie die voraufgehende ist. Die Verdünnungen erfolgen mit 0,9proz. Kochsalzlösung. Im 10. Röhrchen wird die Serumverdünnung durch 0,9proz. Kochsalzlösung ersetzt. In den Reagenzröhrchen 1—9 befinden sich nach dem Zusatz von je 0,2 ccm Blutkörperchenaufschwemmung fallende Serumkonzentrationen von 1 : 4 bis 1 : 1024.

(4) Das zur Herstellung der Blutkörperchensuspensionen den ihrer Blutgruppe und ihren Blutkörperchenmerkmalen nach bekannten Versuchspersonen zu entnehmende Blut wird nach zweimaligem Waschen der Blutkörperchen mit 0,9proz. Kochsalzlösung in 0,9proz. Kochsalzlösung so aufgeschwemmt, daß eine etwa 1proz. Suspension (auf Vollblut berechnet) entsteht. Die Blutkörperchenaufschwemmungen sind am Tage ihrer Herstellung zu verwenden.

(5) Die Ablesung der Agglutinationsresultate in den Blutkörperchen-Serum-Gemischen erfolgt makroskopisch (evtl. mit Hilfe einer Lupe mit 6facher Vergrößerung) nach mindestens 1 Minute langem Zentrifugieren (wenigstens 1000 Umdrehungen) oder nach 1—1½stündiger Bebrütung bei 37° C, bei zweifelhaften Reaktionen nach weiterem 1stündigen Stehenlassen der Röhrchen bei Zimmertemperatur. Dabei ist auch auf etwaige Hämolyse zu achten.

4. Zwecks Prüfung der Testsera auf rasche Wirksamkeit werden die Sera auch nach der Objektträgermethode in folgender Weise geprüft. Zur Prüfung der für die Bestimmung der Blutgruppen O, A, B und AB vorgesehenen Sera werden 3 Objektträger benutzt. Auf den 1. Objektträger werden in genügender Entfernung 2 Tropfen des zu prüfenden Serums, auf den 2. und 3. Objektträger je 2 Tropfen eines bekannten Vergleichsserums Anti-A bzw. Anti-B gebracht. Zu dem einen Tropfen jedes Objektträgers wird sodann ein Tropfen Blutkörperchenaufschwemmung der Gruppe A, zu dem anderen Tropfen je ein Tropfen Blutkörperchenaufschwemmung der Gruppe B zugefügt. In entsprechender Weise werden die nach Absättigung von Anti-M- und Anti-N-Seren erhaltenen Abgüsse auf ihre agglutinierenden Eigenschaften gegenüber Blutkörperchenaufschwemmungen M, N und MN geprüft. Die Blutkörperchenaufschwemmungen sollen für die Objektträgermethode eine Konzentration von 3 v. H., auf Vollblut berechnet, aufweisen. Die gruppenspezifische Agglutination muß bei Zimmertemperatur bei makroskopischer oder Lupenbetrachtung nach spätestens 5 Minuten deutlich eingetreten sein.

5. (1) Ein von Menschen gewonnenes Serum ist dann als brauchbar und genügend hochwertig anzusehen, wenn es auch in den stärksten Konzentrationen nur auf Blutkörperchen der angegebenen Blutgruppe zusammenballend wirkt und wenn es bei der Titerablesung nach mindestens 1 Minute langem Zentrifugieren (bei wenigstens 1000 Umdrehungen) oder nach 1—1½stündigem Aufenthalt der Blutkörperchen-Serum-Gemische im Brutschrank und etwaigem weiteren 1stündigen Stehen der Röhrchen bei Zimmer-

temperatur noch in der Verdünnung von 1 : 64, sowie bei der Objektträgermethode in spätestens 5 Minuten eine deutlich erkennbare Verklumpung der Erythrozyten bewirkt. Die als Testsera Anti-A vorgesehenen Kaninchenimmunsera müssen bei der staatlichen Prüfung einen Titer von mindestens 1 : 256 erkennen lassen.

(2) Die für die M- und N-Bestimmung vorgesehenen Kaninchenimmunsera müssen sich durch geeignete Blutkörperchen derart absorbieren lassen, daß sie nach der Absorption eine kräftige Reaktion mit den spezifischen M- bzw. N-Testblutkörperchen und eine völlig fehlende Reaktion mit den unspezifischen Testblutkörperchen aufweisen.

(3) Die Absorption erfolgt in der Weise, daß das je nach der Höhe des Agglutiningehalts 1 : 10 bis 1 : 100 verdünnte Immunserum mit einer auszuprobierenden, dem Absorptionsoptimum entsprechenden Menge gewaschener Blutkörperchen versetzt wird. Ein Anti-M-Serum wird also mit Blutkörperchen des Typus AN, ein Anti-N-Serum mit Blutkörperchen des Typus AM absorbiert. Hierzu bleiben die Blutkörperchen nach gutem Mischen etwa 1 Stunde lang mit dem Serum in Berührung; während dieser Zeit empfiehlt es sich, durch öfteres Hin- und Herneigen der Gemische für eine innige Berührung der Blutkörperchen mit dem Serum zu sorgen. Alsdann wird das Serum von den Blutkörperchen abzentrifugiert. Zur vollständigen Absorption der zu entfernenden Antikörper muß die beschriebene Reinigung mit frischen oder auch gekochten Blutkörperchen unter Umständen ein- oder zweimal wiederholt werden.

(4) Der so erhaltene „Abguß" muß noch nach weiterer 16facher Verdünnung bei der Austitrierung auf dem Objektträger innerhalb von 10 Minuten eine kräftige Agglutination der entsprechenden Blutkörperchen herbeiführen; andersartige Blutkörperchen dürfen von dem Abguß während der genannten Zeit nicht beeinflußt werden.

(5) So muß z. B. ein mit N-Blutkörperchen absorbiertes M-Serum, daß in der Verdünnung 1 : 10 absorbiert wurde, nach völliger Reinigung von artspezifischen Antikörpern gegenüber M- und N-Testblutkörperchen folgendes Prüfungsergebnis aufweisen:

Immunserum-verdünnung:	$^1/_{10}$	$^1/_{20}$	$^1/_{40}$	$^1/_{80}$	$^1/_{160}$	$^1/_{320}$
Testblutkörperchen M	+++	+++	+++	++	+	—
Testblutkörperchen N	—	—	—	—	—	—

(6) Ergibt sich bei einem solchen Prüfungsfall selbst nach mehrmaliger Absorption gegenüber den N-Testblutkörperchen noch eine leichte Mitagglutination, so kann dieses Serum trotzdem unbedenklich für den Handel freigegeben werden, wenn der Titerquotient zwischen M- und N-Blut den obigen Mindestanforderungen entspricht, z. B.:

Immunserum-verdünnung:	$^1/_{10}$	$^1/_{20}$	$^1/_{40}$	$^1/_{80}$	$^1/_{160}$	$^1/_{320}$	$^1/_{640}$	$^1/_{1280}$
Testblutkörperchen M	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	—
Testblutkörperchen N	±	—	—	—	—	—	—	—

(7) Ein derart absorbiertes Serum würde in der Verdünnung 1 : 20 bzw. 1 : 40 als Gebrauchsdosis ebenfalls verwendbar sein.

(8) Da jedes für den Nachweis der Blutkörperchenmerkmale M und N hergestellte nicht absorbierte Kaninchen-Immunserum hinsichtlich seiner Absorptionsfähigkeit individuell verschieden ist, hat der Hersteller der Prüfungsstelle anzugeben, unter welchen Versuchsbedingungen (Ausgangsverdünnung des Immunserums, Volumenverhältnis des Absorptionsblutes zu demselben, Dauer und Anzahl der Absorptionen) sich die besten Ergebnisse erzielen lassen, damit die staatliche Prüfung unter den gleichen Bedingungen erfolgen kann. Diese Angaben, gegebenenfalls die von der Prüfungsstelle für das betreffende Serum als geeignet erkannten Versuchsbedingungen müssen auch jeder in den Handel gebrachten Abfüllung des geprüften Immunserums vom Hersteller als Gebrauchsanweisung beigegeben werden.

Anlage 4.

Bescheinigung

über das Prüfungsergebnis zum Begleitschein Nr. .....

betreffend das von ..... aus .....

am ..... eingesandte Testserum zur Verwendung bei der Blutgruppenbestimmung.

Eingetroffen am .....

Operationsnummer .....

Gesamtmenge des zur Prüfung eingesandten Testserums .....

Das Serum (Anti-...) wird als Testserum ..... zugelassen.

Gebrauchstiter bei Kaninchenserum für die Bestimmung der Blutgruppe .....

Das Serum wird beanstandet, weil .....

Die Kosten betragen .....

Bemerkungen .....

....., den ..... 19 ...

Unterschrift.

.....

II.

Bericht über die Tätigkeit des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.

in der Zeit vom März 1939 bis Ende März 1943.

Von Prof. Dr. **Richard Otto**, Geh. Med.-Rat
Direktor des Instituts.

I. Wissenschaftliche Untersuchungen.

Über die Tätigkeit des Forschungsinstituts für Chemotherapie und seine wissenschaftlichen Arbeiten in der Zeit vom August 1935 bis Ende Februar 1939 habe ich in Heft 38 der „Arbeiten aus dem Staatl. Institut für experimentelle Therapie und dem Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M." 1939 berichtet.

Im Laufe der Berichtsjahre 1939—1943 sind die dort aufgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen im allgemeinen fortgeführt worden, trotzdem eine große Anzahl der Gefolgschaftsmitglieder, ohne daß immer sofort Ersatz vorhanden war, zum Heeresdienst eingezogen wurde und trotz der zeitweise bestehenden Tierknappheit, die dadurch bedingt war, daß bestimmungsgemäß die zur Verfügung stehenden Versuchstiere in erster Linie für die Durchführung der staatlichen Prüfungen benutzt werden mußten. Die Arbeiten des Forschungsinstituts erstreckten sich neben der Durchführung der amtlichen Salvarsanprüfung auf verschiedene Forschungsgebiete, die zum Teil auch kriegswichtige Fragen betrafen. Sie standen, wie in den früheren Jahren, vielfach in Verbindung mit den Arbeiten des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie und bezogen sich in den verschiedenen Abteilungen des Instituts neben chemischen Studien hauptsächlich auf chemotherapeutische, biochemische und experimentell-biologische Fragen, weiterhin auf Zell- und Fleckfieberforschungen.

Auf der Chemischen Abteilung (Prof. Wagner-Jauregg) wurde in größerem Umfange über Chemotherapie der Lepra weitergearbeitet. Aus der großen Zahl der von Prof. Wagner-Jauregg und seinen Mitarbeitern (Dr. Arnold, Dr. Lennartz, Dr. Hilde Kothny) hergestellten Präparate, die von Prof. Kudicke und später von Dr. Scholten tierexperimentell geprüft wurden, haben sich höhere Alkylrhodanide und ähnliche schwefelhaltige Verbindungen, einige Zimtsäureester usw., durch Hemmung der Lepromentwicklung bei Mäusen und Ratten ausgezeichnet. Ein Ester des Chaulmoogrylalkohols wurde in der Hautklinik Leipzig (von Dr. Krückeberg) an zwei Leprakranken geprüft; es erwies sich auch beim Menschen ausgezeichnet verträglich und bewirkte in einem Falle eine deutliche Herabsetzung des Fiebers. Die Prüfung des Präparates wird zur Zeit an mehreren Leprakranken an anderer Stelle fortgesetzt.

Bei den von der Chemischen Abteilung gemeinsam mit der Experimentell-therapeutischen Abteilung (Prof. Prigge) des Staatl. Institutes für experimentelle Therapie begonnenen Arbeiten über Chemotherapie der Tuberkulose konnte zunächst unter 50 Präparaten bei 2 Substanzen, die von Dr. Arnold synthetisiert waren, eine deutliche Wirkung herausgefunden werden. Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich, daß 7 Derivate der Chaulmoograsäure und 2 vom Chaulmoogrylalkohol abgeleitete Verbindungen am Meerschweinchen eine schwache Hemmung der Infektion hervorriefen. Einige von Dr. Arnold und cand. chem. Rauen hergestellte höhere Sulfonamide, Benzthiazole sowie einige Thiodiazole, wurden an pneumokokkeninfizierten Tieren, gleichfalls auf der experimentell-therapeutischen Abteilung des Staatl. Institutes für exper. Therapie tierexperimentell geprüft.

Bei den Arbeiten über synthetische Spasmolytika (mit Dr. Arnold und P. Born) wurden weitere Präparate gefunden, die ein Vielfaches der Papaverinwirkung zeigten.

Auf Grund der von Heubner und Mitarbeitern festgestellten entzündungswidrigen Eigenschaften wurden die Azulen-Arbeiten mit H. Hüter und H. Hippchen fortgeführt, hauptsächlich im Hinblick auf die Ausarbeitung präparativ brauchbarer Darstellungsverfahren. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse erweitern unsere Kenntnisse physikalischer und chemischer Eigenschaften dieser Pigmente und dienen dadurch der Konstitutionsermittlung natürlicher Azulene.

Versuche zur Vertiefung unserer Kenntnisse über den chemischen Bau der Toxine und Endotoxine der Shiga-Kruse-Bazillen wurden von Prof. Wagner-Jauregg und Dr. Erika Helmert in Gemeinschaft mit Prof. Prigge fortgesetzt. Dr. Erika Helmert konnte durch eine Arbeit über Lipoproteide, die durch frühere Untersuchungen über die Proteine des Serums und der Endotoxine von Bazillen angeregt war, wichtige Erfahrungen über die Befreiung der Eiweißstoffe von begleitenden Phosphorlipoiden sammeln, die bei der Reinigung von Impfstoffen von Nutzen sein können. Aus dieser Arbeit ergeben sich weiterhin neue Gesichtspunkte für die Bestimmung der Phosphorlipoide in Nahrungsmitteln.

Die neueren Erkenntnisse über die Bedeutung des Wuchs-Hemmstoff-Antagonismus für die Chemotherapie gab im Hinblick auf die Entwicklungshemmung von Dysenteriebazillen Veranlassung zu einer Arbeit von Marianne Kirstgen über die Verbesserung der Darstellung des Pyridin-β-sulfonamids. Weil es aber nicht möglich war, eine brauchbare Vorschrift zur Gewinnung größerer Mengen auszuarbeiten, wurde in gemeinsamer Arbeit mit dem Chemiewerk Homburg eine Versuchsmenge Sulfanilylguanidin hergestellt. Da dieses Präparat bei peroraler Verabreichung vom Darm aus nur langsam resorbiert wird, scheint es sich besonders zur Behandlung der im Darmkanal lokalisierten Infektionen, z. B. der Ruhr, zu eignen. Die Behandlung einiger Ruhrkranker mit diesem Präparat konnte bereits erfolgreich durchgeführt werden.

Anneliese Niemeyer hat die Synthese von Substanzen vorgenommen, die für die experimentelle Chemotherapie der Tuberkulose, Lepra und des Fleckfiebers vorgesehen waren. Bei den auf der Fleckfieberabteilung des Institutes vorgenommenen Prüfungen konnte bisher kein besonders wirksames Präparat herausgefunden werden.

Mit Dr. Th. Lennartz wurden frühere Untersuchungen über Polymerisationsreaktionen des Isoprens fortgesetzt.

In einem in der „Umschau" abgedruckten Vortrag gab Th. Wagner-Jauregg einen Überblick über unsere heutigen Kenntnisse von den Vitaminen. Die „Tidsskrift for Hermetikindustri" brachte diese Arbeit in norwegischer Sprache zum Abdruck.

Die experimentell-biologische Abteilung (Prof. Dr. M. Rothermundt) beschäftigte sich neben der staatlichen Salvarsanprüfung mehrfach mit der Abgabe von Gutachten über ausländische Salvarsane, sowie ausländische Patente, die biologisch ausgewertet wurden.

Die Vorarbeiten über das 4,4'-Bismethyl-amino-3,5, 3'-5'-tetra-amino-arsenobenzol sind abgeschlossen. Das Präparat kann für eine staatliche Prüfung eingereicht werden, sobald die endgültigen klinischen Erfahrungen und Vorzüge gegenüber den üblichen Handelspräparaten vorliegen.

Eine von der I.G.-Farbenindustrie hergestellte neue Arsenobenzolverbindung wurde experimentell geprüft und befindet sich zur Zeit in klinischer Auswertung.

Zur Erhaltung und Weiterzüchtung der notwendigen Trypanosomen- und Rekurrensstämme waren in der Berichtszeit trotz kriegsbedingter Einschränkung immer noch nach Tausenden zählende Passagen erforderlich.

Zu den in den letzten beiden Jahren in verschiedenen Zeitschriften erschienenen Veröffentlichungen über Salvarsanschäden wurde in einer Besprechung im Institut mit dem auswärtigen Mitglied des Institutes, Prof. Dr. E. Hoffmann, Bonn, Prof. Dr. Stühmer, Freiburg, und Prof. Dr. Schubert, Frankfurt a. M., sowie auf einer Dermatologentagung am 22. 9. 42 in Würzburg Stellung genommen. Auf dieser Tagung hat Prof. Rothermundt im Auftrage des Direktors das Institut vertreten. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der hiesigen biologischen Prüfung wurden einstimmig die berichteten Salvarsanschäden nicht auf eine veränderte Qualität der Salvarsane zurückgeführt, sondern mit der augenblicklichen Konstitution der Patienten und hauptsächlich aber einer Außerachtlassung der für die Salvarsantherapie gegebenen Richtlinien in Zusammenhang gebracht. In diesem Sinne haben Prof. Spiethoff und Prof. Zieler in der Med. Welt, Nr 45, 1942, S. 1105 eine diesbezügliche Erklärung abgegeben.

Seit Jahren wird auf der experimentell-biologischen Abteilung eine Reform der staatlichen Salvarsanprüfung ausgearbeitet. Die Ergebnisse sind in der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. 124, 1942, S. 386—400 und S. 401—428 in den Arbeiten von Prof. Dr. M. Rothermundt „Über die Bedeutung und Bewährung der staatlichen Salvarsanprüfung. Ein Vorschlag zur Reform der staatlichen Prüfung", und von Dr. W. Schäfer: „Die variations-statistischen Grundlagen einer Reform der staatlichen Salvarsanprüfung" niedergelegt.

Chemotherapeutische Arbeiten über Konstitution und Wirkung aromatischer Arsinsäuren wurden gemeinsam mit Dr. K. Burschkies fortgeführt.

In der 4-oxy-3-isobutyrylaminophenylarsinsäure wurde ein Präparat gefunden, das an Wirkung insbesonders bei der Rekurrensinfektion dem bekannten Spirocid (frz. Stovarsol) überlegen zu sein scheint. Mit DRP 728324 wird das Herstellungsverfahren genannter Verbindung geschützt.

Weitere Versuche haben ergeben, daß sich bei den Phenylarsinsäuren bei Einführung geeigneter Substituenten die neurotoxischen Erscheinungen bei Mäusen vollständig ausschalten lassen. Veröffentlichungen über diese Untersuchungen stehen bevor.

Dr. Burschkies hat sich neben den oben genannten Arbeiten auch an der staatlichen Kontrolle (chemische Prüfung) der Salvarsane beteiligt.

Weiterhin wurden von ihm Beiträge zur experimentellen Therapie der Lepra geliefert. Es wurden dazu Untersuchungen über die Konstitution und Wirkung der Chaulmoograpräparate durchgeführt. Eine größere Anzahl von Derivaten der Chaulmoograsäure und anderer zyklischer Fettsäuren wurde von ihm hergestellt. Einige Cinnamoyloxy-karbonsäure-chaulmoogrylester haben bei der auf Mäuse übertragenen Rattenlepra eine sehr günstige Wirkung erkennen lassen. Im Tierversuch erwies sich auch eine Reihe zyklischer Alkohole in Form von Zimtsäureestern als brauchbar.

Auf der Biochemischen Abteilung (Prof. Maschmann †) sind die Arbeiten über Proteasen aerober und anaerober Bakterien weiter fortgeführt. Zu den gegenwärtigen, im Hinblick auf die Köglsche Theorie über die Ätiologie der bösartigen Geschwülste sehr interessierenden Problemen, ob und inwieweit „unnatürliche" Peptidasen im Serum normaler und krebskranker Individuen vorkommen und für eine Krebsdiagnose nutzbar zu machen sind, wurden Beiträge geliefert. Die Bestimmung der Serumpeptidasen war bisher nicht leicht, denn die Ausschläge dabei waren sehr klein. Maschmann und seine Mitarbeiter haben nun gefunden, daß die Serumpeptidasen durch bestimmte Metalle sehr stark aktiviert werden. Dadurch wird es möglich, den Nachweis solcher Enzyme weit besser als seither und vor allem quantitativ zu bestätigen. Die erzielten Ergebnisse dieser Untersuchungen haben nach Maschmann bewiesen, daß die enzymatischen Schlußfolgerungen aus der Köglschen Theorie nicht aufrechterhalten werden können und daß die Voraussetzungen, auf welche die Krebsdiagnose und -therapie aufgebaut sind, nicht zutreffen.

Über die „intrazellulären Proteasen" sprach Prof. Maschmann am 9. Febr. 1942 im Kaiser-Wilhelm-Institut für med. Forschung in Heidelberg und über „die sterische Spezifität der Peptidasen und ihre Beziehung zum Krebsproblem" am 10. März 1942 in der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft in Berlin anläßlich eines biologisch-medizinischen Abends.

Die von MASCHMANN seit langen Zeiten durchgeführten Untersuchungen über den experimentellen Kaninchenkropf konnten den Zeitverhältnissen entsprechend in den letzten Jahren nur in bescheidenem Umfang durchgeführt werden. Als ein wesentliches Ergebnis der Untersuchungen kann der Nachweis gelten, daß die kropferzeugende Substanz (oder Substanzen) im Pflanzenreich ziemlich verbreitet vorkommt, und zwar gerade innerhalb der Pflanzenfamilie (Cruciferae), aus der unsere wichtigsten Gemüse- und wertvollen Ölpflanzen, wie z. B. die Kohlarten, die Gartenkresse, das Radieschen, der Rettig, der Meerrettich, die weiße Rübe, das Teltower Rübchen, der Raps, der gelbe und der schwarze Senf stammen. Die kropferzeugende Substanz kommt nicht nur in der wachsenden oder ausgewachsenen Pflanze vor, sondern ist schon im ruhenden Samen in beachtlicher Menge vorhanden. Es ist sehr wohl möglich, daß diese Substanzen unter gewissen Umständen bei der Entstehung der menschlichen Hyperthyreosen, insbesondere des Morbus Basedowii, eine gewisse Rolle spielen. Versuche zur Isolierung der strumigenen Substanz und zur Aufklärung ihrer chemischen Konstitution wurden ebenso wie die Versuche über den Mechanismus der Kropfbildung fortgeführt.

Auf der Abteilung für Zellforschung (Dr. HILDEGARD VOLLMAR) wurden die Versuche über den Einfluß verschieden hoher Temperaturen auf die Normalzelle und die Tumorzelle fortgesetzt. Sie führten zu dem Ergebnis, daß im Gegensatz zum Normalgewebe, welches Temperaturen bis zu 42° verträgt, Kulturen von Tumorgewebe schon bei Temperaturerhöhung über 39° eine Beeinträchtigung ihrer Entwicklungsfähigkeit zeigten, die mit dem Ansteigen der Temperatur zunahmen. Mehrmalige einstündige Wasserbäder von 40 bis 42° vernichten die Lebensfähigkeit der Tumorgewebekulturen nahezu vollkommen. Auf Grund der Ergebnisse dieser Versuche über die Wärmeempfindlichkeit der Tumorzelle und in Anlehnung an die klinischen Erfolge mit „Überwärmungsbädern" wurde weiter gemeinsam mit Prof. LAMPERT und 2 Doktoranden (VOLZ und GRUNER) der Einfluß hoher Temperaturen auf die Entwicklung des Carzinoms und des Ca-Ascites der Maus untersucht. Bei den Mäusen wurden durch mehrere Wasserbäder von 40—42° Körpertemperaturen bis zu 41,5° erzielt. Es konnte eine deutliche Hemmung des Angehens bzw. der Weiterentwicklung des Carzinoms und vor allem des Ca-Ascites, in manchen Fällen auch eine Lebensverlängerung beobachtet werden.

Die Frage des Einflusses von Tuberkulin auf Gewebekulturen studierte Dr. MORELLINI-Rom. Die Arznei- und Giftfestigkeit wurde gemeinsam mit Dr. S. T. LI von der Sun Yatsen-Universität Yünnan (China) an Gewebekulturen geprüft. Es ergab sich, daß nach wiederholten kleinen Gaben von Neosalvarsan bei dem Gewebe nach mehreren Passagen eine an sich tödliche Menge Salvarsan diesen tödlichen Effekt nicht mehr auslöst.

Weiterhin wurden ältere Untersuchungen zur Erregerfrage des Lymphogranuloma inguinale gemeinsam mit Prof. SCHMIDT-LA BAUME

(Mannheim) wieder aufgegriffen und sowohl das Verhalten der infizierten Zelle in der Gewebekultur und im Film studiert, wie auch die Virusnatur des Erregers sichergestellt.

In Versuchen an Gewebekulturen wurde die Widerstandsfähigkeit des Gewebes gegenüber verschiedenen Schädigungen geprüft. Die Versuche waren angeregt durch Veröffentlichungen von BUSSE-GRAWITZ, der im Gewebe, das verschiedenen Schädigungen wie Kochen, längerem Erhitzen, der Wirkung von Sublimat, Formol usw. ausgesetzt war, noch „Reaktionen" am Chromatinbestand beobachtet hatte. Auch das Gewebe von Mumien, die mehrere hundert Jahre alt waren, sollte noch Lebensäußerungen zeigen. Die Nachprüfung der von BUSSE-GRAWITZ erhobenen Befunde, die sowohl mit den von ihm angegebenen wie mit einer Reihe von anderen Versuchsbedingungen geschah, ergab, daß das Gewebe nur eine — je nach Art der Schädigung — begrenzte Widerstandsfähigkeit besitzt, wobei die Definition des „Lebens" der Zelle enger gefaßt wurde. Auf eine Entgegnung von BUSSE-GRAWITZ wurde in einer „Schlußbemerkung" Stellung genommen.

Die Versuche über den Einfluß ionisierter Luft auf die Entwicklung des Tumorgewebes bzw. des Ca-Ascites wurden weiter fortgesetzt und werden jetzt auf die Beeinflussung der Zelle selbst in der Gewebekultur von Normal- und Tumorgewebe ausgedehnt. Im Zusammenhang damit stehen Versuche, die gemeinsam mit Prof. LAMPERT (Bad Homburg) an Carzinom-Ascites-Mäusen durchgeführt wurden; die Mäuse werden einer Behandlung mit negativen Ionen unterworfen, die kombiniert wird mit Überwärmungsbädern, die (s. oben) eine das Tumorgewebe hemmende Wirkung (durch hohe Temperaturen) besitzen.

Die strahlenbiologischen Versuche über eine indirekte Wirkung der Röntgenstrahlen bei Bestrahlung des Mediums für Gewebekulturen werden ebenfalls fortgesetzt (gemeinsam mit Prof. RAJEWSKY, Kaiser-Wilhelm-Institut für Biophysik, Frankfurt a. M.).

Versuche über den Zusammenhang zwischen Bakterien und Carzinomwachstum wurden gleichfalls fortgeführt. Ausgehend von der Vermutung, daß eine Abhängigkeit besteht zwischen der Entwicklung — vielleicht auch dem Entstehen — einer Geschwulst und der Ernährung in weiterem Sinne, und somit auch dem Darminhalt bzw. der Darmflora, wurde versucht, diese Wechselwirkung experimentell zu erfassen. In Versuchen an Gewebekulturen wurde an Normal- und an Tumorgewebe der Einfluß von Bouillonfiltraten verschiedener Bakterienstämme untersucht, außerdem wurden auf Grund der Angaben von BLOCH dem Medium der wachsenden Kulturen den betr. Bakterien entsprechende Bakteriophagen zugesetzt in der Annahme, daß der Bakteriophage auf die Tumorzelle eine lytische Fähigkeit ausübt. Dabei wurden außer den eigentlichen Darmbakterien, besonders verschiedenen Colistämmen, eine große Anzahl weiterer Bakterienstämme untersucht: Typhus, Paratyphus, Dysenterie, Kokken u. a. Bis jetzt hat sich ergeben, daß die Bakteriophagen der meisten untersuchten Stämme auf das Wachstum der

Carzinomzelle in der Kultur einen deutlich hemmenden Einfluß besitzen, besonders gilt dies von einigen Colistämmen, von dem Dysenteriestamm Flexner und von Streptokokken.

Die Versuche wurden ausgedehnt auf die Beziehung der bei Tumorträgern bestehenden Darmdysbakterie und Tumorwachstum und auf die Beziehung der Darmflora zu gutem und schlechtem Wachstum der Mäusetumoren.

Weiter wurde der Vorgang der Phagozytose und Hämolyse an Zellen der Gewebekultur studiert, um sowohl die rein morphologischen Vorgänge dieses Prozesses in ihren Einzelheiten festzulegen als auch zu entscheiden, wie weit die Zelle als solche zu Immunitätsvorgängen befähigt ist. An Gewebekulturen von der Lunge von Kaninchen, die gegen artfremde Blutkörperchen immunisiert waren, konnte gezeigt werden, daß die Fähigkeit zur Phagozytose und Hämolyse in der Kultur erhalten bleibt. Da diese Immunitätsvorgänge auch in normalem Medium, also auch ohne das Vorhandensein von Immunserum, zustande kommen, darf wohl eine weitgehende Beteiligung der Zelle an diesen Prozessen angenommen werden. Von den Vorgängen der Phagozytose und Hämolyse wurden außerdem Filmaufnahmen mit H. Maas hergestellt.

Schließlich wurde zum Studium der Wirkung der Sulfonamide gemeinsam mit Prof. Schmidt-La Baume (Mannheim, Städt. Krankenhaus) mit Hilfe von Filmaufnahmen im Dunkelfeld das Verschwinden der Gonokokken im Sekret eines Gonorrhöepatienten im Verlauf der Behandlung mit Eleudron festgelegt.

Die Aufnahme von Fleckfieberforschungen in dem Laboratorium des Direktors habe ich bereits in dem früheren Bericht erwähnt. Über die dort ausgeführten chemotherapeutischen Arbeiten wurden im Anschluß an die Untersuchungen von R. Otto und W. Schäfer von Dr. Wohlrab umfangreiche Versuche angestellt. 91 verschiedene Substanzen, darunter mehrere von Klinikern für die Fleckfieberbehandlung empfohlene Chemotherapeutika und verschiedene Prontosile wurden geprüft, und zwar teils im Meerschweinchenversuch, teils im Mäusekollektivversuch. Nur ein Azoprontosil ließ einen sichtbaren Einfluß erkennen, wie in der Arbeit von Wohlrab näher ausgeführt ist. Auch später fortgeführte Untersuchungen haben kein sicher wirksames Präparat ergeben, wenngleich bei einzelnen eine Verlängerung der Inkubationszeit und eine gewisse Wirksamkeit im Mäuseversuch zu erkennen war.

Die weiteren Fleckfieberarbeiten erstreckten sich in der Hauptsache auf die Herstellung von Impfstoffen. Wie in dem früheren Bericht bereits erwähnt wurde, zeigte sich, daß die Brauchbarkeit der Impfstoffe im allgemeinen von der Quantität der darin enthaltenen Rickettsien abhängig ist. Zur Züchtung der Rickettsien haben wir (Otto und Wohlrab) besonders ein Verfahren ausgearbeitet, das auch von Cox und später von Tsthang verwandt ist (Dottersack-Beimpfung). Näheres ist in dem Bericht über die „Tätigkeit des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie in

den Jahren 1938/1941“ angeführt. Neben dem Gehalt an Rickettsien dürfte aber auch die von den Rickettsien produzierten Gifte als Antigene eine Rolle spielen. Aus diesem Grunde wurden auf der Abteilung im Anschluß an die Arbeiten von Gildemeister und Haagen Untersuchungen über die Rickettsiengifte angestellt. Wir (Otto und Bickhardt) fanden dabei, daß spezifische Rickettsiengifte nicht nur in den Dottersäcken, sondern auch in gereinigten Rickettsienaufschwemmungen und in den Organen infizierter Tiere vorhanden sind. — Besonders weiße Mäuse erkrankten nach der pernasalen Infektion mit schweren hämorrhagischen Lungenentzündungen. Da sich in den Emulsionen dieser Organe sowohl nach der Infektion mit Ri. mooseri- als auch mit Ri. prowazeki-Material sehr reichliche Rickettsien fanden, so sind wir dazu übergegangen, neben den Dottersack-Impfstoffen auch solche aus Mäuselungen herzustellen. Diese Lungenimpfstoffe erwiesen sich im Tierversuch ebenso wirksam wie die Dottersackimpfstoffe. Zugleich zeigte sich, daß die Schutzwirkung im Tierversuch bei unseren Impfstoffen der der Läuseimpfstoffe nicht nachstand.

Die Herstellung von Fleckfieber-Impfstoffen wurde in jedem Jahr in gesteigertem Umfang fortgesetzt und es werden zur Zeit für 1000—2000 Personen monatlich Impfstoff geliefert. Über die einzelnen Verfahren, die im Institut von Otto und Wohlrab und von Otto und Bickhardt ausgearbeitet sind, hat Dr. Bickhardt auf einer Tagung deutsch-italienischer Immunitätsforscher in Neapel im September 1942 berichtet. Ich selbst habe in einem Aufsatz in „Forschungen und Fortschritte“ Heft 16/17, 1941, über „Neuzeitliche Impfstoffe gegen Flecktyphus“, der auch in englischer und spanischer Sprache erschienen ist, sowie in einem Vortrage in der Frankfurter Senckenbergischen Naturforschenden Gesellschaft eingehend über die neuzeitlichen Impfstoffe gegen Fleckfieber referiert. Ein Auszug dieses letzteren Vortrages ist in der „Umschau“ erschienen.

Die Impfstoffe wurden an verschiedene Stellen abgegeben, in erster Linie an die Wehrmacht, ferner auch an staatliche Institute und Behörden im Reich und im Generalgouvernement sowie in den besetzten Ostgebieten, außerdem an Krankenhäuser im In- und Ausland, Umsiedlungslager, Gesundheitsämter usw. Über unser Herstellungsverfahren der Fleckfieber-Schutzimpfstoffe haben sich in den Berichtsjahren nicht nur deutsche, sondern auch mehrfach ausländische Fachgenossen (italienische, spanische, ungarische, rumänische, türkische und dänische) informiert.

Was die Schutzimpfungen bei Menschen betrifft, so wurde nach den uns vorliegenden Berichten der Impfstoff gut vertragen und nur in einzelnen Fällen Temperatursteigerungen, zum Teil mit Exanthemen, beobachtet. Die Reaktionen klangen nach 2—3 Tagen ab. Die Dosis der von uns verausgabten Impfstoffe beträgt bei der 1. und 2. Injektion 0,5, bei der 3. Injektion 1 ccm Impfstoff, wobei die Injektion in Abständen von 5 Tagen erfolgen sollen.

Über die erzielte Schutzwirkung bei Menschen liegen uns einzelne Berichte vor, welche sich günstig aussprechen. Jedenfalls wurden tödlich

verlaufende Erkrankungen bei Geimpften nicht beobachtet. Auch die Infektion einer auf der Fleckfieberabteilung tätigen technischen Assistentin, die im Jahre 1937 eine Schutzimpfung mit murinem Impfstoff und im Mai 1939 eine solche mit Weigl-Impfstoff durchgemacht hatte, und im Herbst darauf an einer Infektion mit murinem Virus erkrankte, verlief außerordentlich leicht, was sicher auf die vorausgegangene Schutzimpfungen zurückzuführen ist. Die technische Assistentin (Leni Herz) ist wieder vollständig dienstfähig. Bei Geimpften haben wir mehrfach Bestimmungen des Titers gegenüber Proteusbazillen und neuerdings auch gegenüber Rickettsien gemacht. Im allgemeinen zeigte sich nach unseren Versuchen, daß die Rickettsienagglutination in diesen Fällen der Proteus-Agglutination überlegen war.

Auf Ansuchen von Ärzten, u. a. denen der Umsiedlungslager, wurde auf der Abteilung auch bei verdächtigen Krankheitsfällen mehrfach die Proteus-Agglutination (Weil-Felix-Reaktion) ausgeführt und dabei die von Kudicke und Steuer im hiesigen Institut bzw. in einem Feldlaboratorium ausgearbeitete Trockenblut-Agglutination mitgeprüft und als brauchbar befunden.

Sonstige Arbeiten.

Die Anaphylaxiearbeiten von R. Otto und W. Schäfer wurden mit den Untersuchungen über den Einfluß der Schutzimpfung auf den Verlauf einer Infektion mit Gärtner-Bazillen bei Meerschweinchen abgeschlossen. Hierbei hatte sich ergeben, daß eine gleichzeitig mit der Infektion vorgenommene subkutane Schutzimpfung zwar zu einer gewissen Beschleunigung der Absterbegeschwindigkeit innerhalb der ersten 7—9 Tage führt, daß sie aber auf die Endmortalität ohne Einfluß ist. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß man auch zu Epidemiezeiten Schutzimpfungen ohne Bedenken durchführen kann.

Über die von Dr. Olbrich im Forschungsinstitut ausgeführten Blutgruppenuntersuchungen, u.a. über die Gewinnung hochwertiger Anti-N-Immunsera und über das Blutgruppenmerkmal N 2, wurden bereits in dem erwähnten Tätigkeitsbericht des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie nähere Ausführungen gemacht.

Dr. A. Graffi (aus Bistritz/Siebenbürgen) hat in Gemeinschaft mit der Krebsabteilung des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie und der Mikrophotographischen Abteilung des Forschungsinstituts eingehende Untersuchungen über die Frage der Speicherung canzerogener Kohlenwasserstoffe, im besonderen des Benzpyrens, in der lebenden Zelle angestellt. Auch die Ergebnisse dieser Arbeiten sind in dem Tätigkeitsbericht des Staatl. Instituts für experimentelle Therapie schon eingehend besprochen worden. Es ist dort darauf hingewiesen worden, daß von Graffi auf Grund der Ergebnisse der obigen Arbeiten die Hypothese ausgesprochen wurde, daß die maligne Entartung einer Zelle dadurch zustande kommt, daß die Veränderungen bestimmter Bestandteile des Zytoplasmas (Mitochondrien, Lipochondrien, Golgi-System) den Charakter einer irreversiblen, gleichsam mutativen Veränderung erlangen.

Mit H. Maas (Mikrophotographische Abteilung) wurde von Graffi über die Eignung des Benzpyrens zu fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen fett- und lipoidreicher Strukturen in lebenden Zellen und Mikroorganismen berichtet.

Auf der Abteilung wurden im übrigen auch zahlreiche mikrophotographische Aufnahmen zu den Arbeiten der Abteilungen für Zellforschung, Biochemie und Fleckfieberforschung ausgeführt.

Geheimrat Lentz (Berlin), der früher im Institut gearbeitet hatte, hat sich auf meinen Vorschlag und mit Einverständnis von Geheimrat Sauerbruch und Prof. Auler in der Poliklinik für Geschwulstkrankheiten in Berlin im Charitékrankenhaus mit statistischen Untersuchungen über die Erblichkeit des Krebses befaßt. Seine Arbeiten werden nunmehr abgeschlossen.

In Gemeinschaft mit Prof. Küster, Hygien. Institut der Universität Frankfurt a. M., wurden Untersuchungen über den Einfluß unipolar negativ ionisierter Luft auf das Wachstum von Impf- und Spontantumoren angestellt. Sie ergaben einen das Wachstum des Carzinomgewebes hemmenden Einfluß der Luftionen.

Prof. Albrecht, der weiterhin die mit dem Staatl. Institut für experimentelle Therapie gemeinsame Bücherei verwaltet hat, veröffentlichte unter seinen Arbeiten mehrere, die sein Arbeitsgebiet im Forschungsinstitut betrafen. (Differenzierung der Kulturspirochäten, Chediak-Reaktion beim syphilitischen und normalen Kaninchen.)

Der Mathematiker Dr. H. v. Schelling, Berlin, hat weiterhin in Fortsetzung seiner früheren Arbeiten über die mathematisch-statistische Bewertung von Stichproben und deren Bedeutung für die Beurteilung von Tierversuchen (s. Tätigkeitsbericht des Forschungsinstituts vom Jahre 1939) Untersuchungen über die exakte Behandlung des Zusammenhanges zwischen biologischen Merkmalsreihen ausgeführt. Außerdem hat er eine sorgfältige Arbeit über Mutungsgrenzen usw. veröffentlicht, in der er genaue Angaben über deren Fehlerbereich machen konnte, innerhalb dessen die bei biologischen Titrationen gefundenen Resultate schwanken können. Beide Arbeiten haben für die praktischen Arbeiten der Institute große Bedeutung und sind in Heft 39 und 40 der „Arbeiten" des Instituts veröffentlicht worden.

So hat das Forschungsinstitut auch in der Kriegszeit nicht nur die seiner eigentlichen Bestimmungen entsprechenden chemotherapeutischen Arbeiten fortgeführt, sondern sich auch erfolgreich auf verschiedenen anderen, zum Teil kriegswichtigen Forschungsgebieten betätigen können.

Erwähnen möchte ich noch, daß die 2. Wissenschaftliche Woche, die unter meinem Vorsitz vom Frankfurter Arbeitsausschuß für medizinisch-naturwissenschaftliche Zusammenarbeit organisiert wurde und zu der der Oberbürgermeister, der Rektor der Universität und das Kuratorium der Stiftung „Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M." eingeladen hatten, in den Tagen vom 28. bis 30. Juni 1939 einen sehr erfolg-

reichen Verlauf genommen hat. Das Verhandlungsthema, welches „Mikroorganismen und Umwelt“ lautete, wurde in 20 Vorträgen, denen sich eine umfassende Aussprache anschloß, behandelt. (Näheres siehe Bericht von R. Otto, K. Felix und F. Linke). Die einzelnen Vorträge und auch die Veranstaltungen während der Wissenschaftlichen Woche haben allgemeine Anerkennung gefunden. Nach den vorliegenden Urteilen hat auch die 2. Wissenschaftliche Woche in ihrer Form zur Förderung der Wissenschaft beigetragen und zugleich praktischen Nutzen gebracht.

II. Personalien.

Prof. Kudicke, der längere Zeit im Institut wissenschaftlich über Tropenkrankheiten gearbeitet hatte, ist 1940 ausgeschieden, um die Leitung des Staatl. Instituts für Hygiene in Warschau zu übernehmen. Ebenso hat der nach dem Ausscheiden von Prof. Kudicke mit der tierexperimentellen Prüfung der Lepraprapäparate im Institut beauftragte Dr. Scholten 1943 infolge Einberufung seine Arbeiten aufgeben müssen.

Der wissenschaftliche Oberassistent Dr. Wohlrab schied infolge Übernahme in das Staatl. Institut für experimentelle Therapie am 30. 4. 39 aus dem Forschungsinstitut aus. Er wurde später als Abteilungsleiter zu dem oben erwähnten Warschauer Institut von dem Staatl. Institut für experimentelle Therapie abgeordnet. Als sein Nachfolger gehörte Dr. Bickhardt vom 1. 10. 40 bis 31. 12. 42 als Assistent dem Institut an. Er war auf meinen Antrag während dieser Zeit uk-gestellt und ist nunmehr von dem OKH zum Institut für Virus- und Fleckfieberforschung in Krakau kommandiert. Für ihn ist als wissenschaftlicher Assistent Dr. Karl-Heinz May am 1. 1. 1943 eingetreten.

Die auf der Chemischen Abteilung tätig gewesene Volontärin Dr. Hilde Kothny schied am 15. 3. 1940 aus dem Institut aus, ebenso am 1. 5. 43 die technische Assistentin Ruth Frey, welche seit Übernahme der Räume des Biologischen Instituts auf der dort von mir errichteten Biochemischen Abteilung (Prof. Maschmann) gearbeitet hatte.

Am 18. 3. 1940 verstarb der langjährige Laborant des Forschungsinstituts Wilhelm Ehlert. Er hat seit 1905 hauptsächlich auf der experimentell-biologischen Abteilung gearbeitet. Im Dezember 1941 und im November 1943 verlor das Institut zwei Laboratoriumsgehilfen, die im Kampf für Großdeutschland im Osten gefallen sind, Ehrhard Franz und Helmuth Buck. Weiterhin verstarb der wieder im Institut tätig gewesene Laborant Wilhelm Burger am 20. 3. 1943 an den Folgen eines im Felde erlittenen Leidens.

Am 12. 12. 1942 ist der verdienstvolle, seit der Gründung des Instituts tätige Verwaltungsdirektor des Forschungsinstituts für Chemotherapie, Arnold Rissmann, verstorben. Er war im Januar 1939 in den Ruhestand getreten. An seiner Stelle ist Dr. jur. Georg Eberlein mit der Leitung der Verwaltungsgeschäfte des Instituts betraut.

	Bestand am 1. März 1939	Zu- und Abgänge im Laufe der Berichtszeit		Bestand am 31. März 1943[1])	Zur Zeit zum Wehrdienst eingezogen
Direktor	1	—	—	1	
Wissenschaftliche Mitglieder	4	1	1	4	1
Wissenschaftliche Assistenten und Oberassistenten	7	2	3	6	3
Auswärtige Mitglieder und wiss. Mitarbeiter	2	—	1	1	
Verwaltungsleiter	1	1	1	1	
Rechnungsführerin	1	—	—	1	
Bankbuchhalter	1	—	—	1	
Bibliotheksgehilfin	1	—	—	1	
Photograph	1	—	—	1	
Techn. Assistentinnen	6	6	3	9	
Laboranten	10	2	1	11	5
Labor.-Gehilfen	8	6	6	8	5
Labor.-Lehrling	1	—	—	1	
Maschinenmeister u. Kraftfahrer	2	—	—	2	
Pförtner	1	—	—	1	
Tierpfleger	2	9	6	5	2
Reinigungsfrauen	4	1	1	4	

1) Einschließlich der Hilfskräfte für die zum Wehrdienst eingezogenen Gefolgschaftsmitglieder.

Am 28. 2. 43 ist Prof. Ernst Maschmann, der seit 22 Jahren seine ganze Arbeitskraft dem Forschungsinstitut gewidmet hatte, verstorben. Er war zuletzt Leiter der Biochemischen Abteilung. Seine wissenschaftlichen Arbeiten waren nicht nur für die Chemie und Biochemie wertvoll, sondern sie haben auch ganz allgemein für die Biologie und die Heilkunde große Bedeutung gewonnen.

Am 4. Juni 1942 besuchte der Reichsgesundheitsführer das Institut. Ich habe ihm auf allen Abteilungen des Instituts und des Staatl. Instituts von den dort ausgeführten Arbeiten und wissenschaftlichen Forschungen Kenntnis geben können.

Am 9. Nov. 1942 fand anläßlich des 70. Geburtstages des Direktors im Hörsaal des Instituts eine akademische Feier statt. Bei dieser überreichte Sr. Magnifizenz der Rektor der Universität mir die vom Führer verliehene Goethe-Medaille für Kunst und Wissenschaft und Oberbürgermeister Staatsrat Dr. Krebs die mir gewidmete Goethe-Plakette der Stadt des Deutschen Handwerks für kulturelle Verdienste. Die Glückwünsche des Vorstandes der Stiftung sprach Geheimrat Krüss, die der Gefolgschaft Prof. Hetsch (vom Staatl. Institut) aus.

Gelegentlich der Begründung des Robert-Koch-Instituts als Reichsanstalt zur Bekämpfung der übertragbaren Krankheiten wurde ich von dem Herrn Reichsminister des Innern zum Ehrenmitglied dieses Instituts ernannt.

Von sonstigen Auszeichnungen erhielten:

1. das Treudienstehrenzeichen der 1. Stufe: der Institutsdirektor und der Verwaltungsdirektor RISSMANN; das Ehrenzeichen der 2. Stufe Prof. MASCHMANN, die Laboranten KÜHNLY, PRIER, BUCK, FREUND, sowie der Maschinenmeister ERNST und der Pförtner LIEBERUM.

2. das Kriegsverdienstkreuz II. Klasse ohne Schwerter der Institutsdirektor und der auf der Abteilung für Fleckfieberforschung tätige Laborant FRITZ HAMM. Die dort tätige technische Assistentin LENI HERZ wurde mit der Kriegsverdienstmedaille ausgezeichnet.

Die Zahl der Gefolgschaftsmitglieder schwankte in den Berichtsjahren zwischen 53 und 57. Über den Bestand, Zugang und Abgang gibt die Übersicht S. 43 Aufschluß. Außer den in der Liste aufgeführten Personen sind noch 5 Doktoranden und Stipendiaten, welche auf der Chemischen Abteilung wissenschaftliche Arbeiten verfaßt haben, in dem Institut tätig gewesen.

Verzeichnis der Veröffentlichungen vom März 1939 bis April 1943 aus dem Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M. (einschließlich der vom Institut geförderten Arbeiten).

ALBRECHT, B., Zur Frage der Pathogenität und Infektiosität von Kulturspirochäten des Pallida-Typus. Arb. a. d. Staatl. Inst. f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1940, H. 40, 50.

— Methodisches zur Differenzierung von Kulturspirochäten. (Ein weiterer Beitrag zur Spirochätenvakzine HILGERMANN.) Dermat. Wschr. 1941, **113**, 351.

— „Methodisches zur Differenzierung von Kulturspirochäten". (Schlußwort zu HILGERMANNS vorstehenden Bemerkungen.) Dermat. Wschr. 1941, **113**, 927.

— Olbisol bei experimenteller Kaninchensyphilis. Arch. Dermat. (D) 1941, **181**, 501.

ARNOLD, H., Rhodanhaltige Derivate der Hydnokarpus- und der Chaulmoograsäure. Arch. d. Pharm. u. Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 1939, **277**, 206.

— Synthese des Cholinesters der β-Glycerinphosphorsäure. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1940, Jahrg. 73, 87.

— Über Chaulmoogra-Phosphatide. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1940, Jahrg. 73, 90.

— Rhodanierung von N-alkylierten Anilinen und Sulfanilamiden. Arch. d. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1941, **279**, 181.

— Synthetische Phosphatidsäuren, III. Mitt. Darstellung des Caprinsäure- und des Laurinsäureesters der β-Glycerinphosphorsäure. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1941, Jahrg. 74, 1736.

— Über höher-C-alkylierte 2 Amino-1.3.4.-thiodiazole und ihre Sulfonamidderivate. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1942, Jahrg. 75, 87.

— H., Die Azulene. Die Chemie 1943, **56**, 7.

ARNOLD, H., HELMERT, E., MÖBUS, TH., PRIGGE, R., RAUEN, H., WAGNER-JAUREGG, TH., Über langkettige Sulfonamide und ihre therapeutischen Eigenschaften. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1942, Jahrg. 75, 369.

BURSCHKIES, K., Über einige Ester der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure sowie des Chaulmoogryl- und des Hydnocarpylalkohols. III. Mitt. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1939, Jahrg. 72, 1012.

— Über die Bedeutung der Chaulmoograsäure und deren Derivate für die Chemotherapie der Lepra und der Tuberkulose. Vortrag a. d. I. Großd. (18.) Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie 27.—30. März 1939 in Wien. Zbl. f. Bakt. I Orig. 1939, **144**, 239.

BURSCHKIES, K., Verfahren zur Herstellung von Cinnamoyl-oxy-carbonsäure-chaulmoogryl- u. hydnocarpylester. Deutsche Patentanmeldung F 87 567 IV c/120 vom 31. X. 1939.

— Über einige Ester der Dihydrochaulmoograsäure und des Dihydrochaulmoogrylalkohols. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1940, Jahrg. 73, 405.

— Über die Bedeutung zyklischer Säuren und Alkohole für die Chemotherapie der Lepra. I. Mitt.: Ester der Δ^2-Zyklopentenylessigsäure und des β-Δ^2-Zyklopentenyläthanols. Arch. d. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1941, **279**, 45.

— Zur Chemotherapie der Lepra. Z. Hyg. usw. 1942, **124**, 333.

BURSCHKIES, K., u. ROTHERMUNDT, M., Verfahren zur Herstellung einer 4-Oxy-3-acylaminophenylarsinsäure. Deutsche Patentanmeldung 728 324.

DITTMAR, C., u. BURSCHKIES, K., Über die carzinogene Wirkung von Ätherextrakten aus Weizenkeimlingen. (Bemerkung zu der Arbeit von ROWNTREE, STEINBERG, DORRANCE u. CICERONE.) Zschr. f. Krebsf. 1939, **49**, 379.

GRAFFI, A., Zelluläre Speicherung cancerogener Kohlenwasserstoffe. Zschr. f. Krebsf. 1939. **49**. 477.

— Intrazelluläre Benzpyrenspeicherung in lebenden Normal- und Tumorzellen. II. Zschr. f. Krebsf. 1940, **50**, 196.

— Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. Zschr. f. Krebsf. 1940, **50**, 501.

GRAFFI, A., u. MAAS, H., Über die Eignung des Benzpyrens zur fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung fett- und lipoidreicher Strukturen in lebenden Zellen und Mikroorganismen. Arb. a. d. Staatl. Institut f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1940, H. 39, 21.

GREGORI, A., Wirkung von Röntgenstrahlen auf das Knochenmark „in vivo" und „in vitro". Strahlentherapie 1939, **65**, 163.

HÜTER, F., Natürliche und synthetische Azulene. Dtsch. Parfümerie-Ztg. 1942, **28**, 153.

KUDICKE, R., Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung der Lepra. Die Med. Welt 1940, 30.

KUDICKE, R., u. STEUER, W., Die Verwendung getrockneter Blutstropfen für Zwecke der klinischen Probeagglutination. Arb. a. d. Staatl. Institut f. exper. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1940, H. 40, 38.

KÜSTER, E., u. DITTMAR, C., Experimentelle Untersuchungen über therapeutische Beeinflussung von Impf- und Spontantumoren durch Behandlung der Versuchstiere mit unipolar negativ hochionisierter Luft. Zschr. f. Krebsf. 1940, **50**, 457.

LENNARTZ, TH., Über einige höhere ungesättigte Thiole und ihre Derivate. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1942, **75**, 833.

— Charakterisierung höherer Terpenalkohole mittels 3-Nitro-phthalsäureanhydrids. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1943, **76**, 248.

LENTZ, O., Gedanken über die Geschwulstveranlagung (Geschwulstdisposition). Zschr. f. Krebsf. 1941, **51**, 274.

MASCHMANN, E., Über die Dipeptidasen anaërober Bakterien. Naturw. 1939, 276.

— Zur Kenntnis der Dipeptidasen anaërober Bakterien. XII. Mitt. über Bakterienproteasen. Biochem. Zschr. 1939, **302**, 332.

— Über die Abwesenheit einer für die Wirksamkeit notwendiger Carbonylgruppe in den Anaerodipeptidasen. XIII. Mitt. über Bakterienproteasen. Biochem. Zschr. 1939, **303**, 145.

— Über die Anaerobiase. XIV. Mitt. über Bakterienproteasen. Naturw. 1939, 628.

— Zur Kenntnis der Aminopolypeptidase. XV. Mitt. über Bakterienproteasen. Naturw. 1939, 819.

— Über Proteinasen und Peptidasen anaërober Bakterien. Vortrag a. d. I. Großd. (18.) Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie 27.—30. März 1939 in Wien. Zbl. f. Bakt. I. Orig. 1939, **144**, 116.

Maschmann, E., Zur Kenntnis der Aminopolypeptidasen anaërober Bakterien. XVI. Mitt. über. Bakterienproteasen. Biochem. Zschr. 1940, **307**, 1.
— Über die Aktivierung der Serumpeptidasen. Naturw. 1940, **28**, 765.
— Zur Aktivierung der Serumpeptidasen. Naturw. 1940, **28**, 780.
— Zur Kenntnis der Peptidasen des Blutserums. III. Mitt. Biochem. Zschr. 1941, **308**, 359.
— Über substratspezifische Dipeptidasen. XVII. Mitt. über Bakterienproteasen. Naturw. 1941, **29**, 370.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen. (IV). Biochem. Zschr. 1941, **309**, 179.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (V). Biochem. Zschr. 1941, **310**, 28.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (VI): Über die Fähigkeit des normalen Organismus, d-Peptide zu spalten. Naturw. 1941, **29**, 518.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (VII): Über die Aktivierung der d-Leucyl-gycin-spaltenden Peptidase. Naturw. 1941, **29**, 691.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (VIII). Biochem. Zschr. 1942, **311**, 29.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (IX): Über die Reinigung der d-LG.-Peptidase und ihre Trennung von der l—LG.-Peptidase; zugleich ein weiterer Beitrag über substratspezifische Amino-Peptidasen. Naturw. 1941, **29**, 709.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (X): Über die d-LG.-spaltende Peptidase. Biochem. Zschr. 1942, **311**, 252.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (XI): Über Unterschiede im Verhalten „natürlicher" (1-)Amino-peptidasen gegen l- und d,l-Peptide. Naturw. 1941/42, 783.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (XII): Über Amino-peptidasen des Mäuse-ascitescarcinoms. Biochem. Zschr. 1942, **311**, 374.
— Über kropferzeugende Substanzen pflanzlicher Herkunft. Naturw. 1942, 261.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (XIII). Biochem. Zschr. 1942, **313**, 129.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (XIV). Biochem. Zschr. 1942, **313**, 151.
— Zur Kenntnis tierischer Peptidasen (XV). Biochem. Zschr. 1942, **313**, 156.
— Über die Bindung „natürlicher" und „unnatürlicher" Peptidasen in tierischen und Krebszellen (XVI). Naturw. 1942, 565.
Olbrich, S., Das Blutmerkmal „N_2" und sein serologischer Nachweis mittels der von Langenberg angegebenen Verfahren. Zschr. Imm.forschg 1941, **99**, 366.
Olbrich, S., u. Walther, E., Vergleichende Untersuchungen über den A_1/A_2-Titer von Anti-A-Seren und seine blutgruppendiagnostische Bedeutung. Z. Immun.forsch. 1941, **99**, 194.
Otto, R., Neuzeitliche Schutzimpfstoffe gegen Flecktyphus. Forsch. u. Fortschr. 1941, 197, s. a. Die Umschau 1943, Heft 12.
—, Modernas vacunas contra el tifus exantemático. Investigación y Progresso XII/Nr. 4 (1941).
— New vaccines for prophylactic inoculation against typhus fever (typhus exanthematicus). Res. a. Progress VIII, Nr. 2, 67.
Otto, R., u. Bickhardt, R., Über das Gift der Fleckfieberrickettsien. Z. Hyg. usw. 1941, **123**, 447.
— — Weitere experimentelle Untersuchungen über Schutzimpfstoffe gegen Flecktyphus. Impfstoffe aus rickettsienhaltigen Mäuselungen. Z. Hyg. usw. 1942, **123**, 717.
Otto, R., u. Schäfer, Wa., Schutzimpfung und Infektionsverlauf. (Einfluß der Schutzimpfung auf den Verlauf einer Infektion mit Gärtner-Bazillen beim Meerschweinchen.) Arb. a. d. Staatl. Inst. f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1939, H, 37, 1.
Otto, R., u. Wohlrab, R., Experimentelle Untersuchungen über Rickettsien-Impfstoffe gegen Fleckfieber. Arb. a. d. Staatl. Institut f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1939, H. 38, 65.
— — Über die Auswertung von Rickettsia mooseri-Impfstoffen im Mäuseversuch. (Vergleichende Untersuchungen mit Ri.-Impfstoffen verschiedener Herstellungsart.) Z. Hyg. usw. 1939, **122**, 220.

Otto, R., u. Wohlrab, R., Über neuere Impfstoffe gegen Flecktyphus. Arb. a. d. Staatl. Institut f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1940, H. 40, 1.
Rothermundt, M., Über die Bedeutung und Bewährung der staatlichen Salvarsanprüfung. Z. Hyg. usw. 1942, **124**, 386.
Schäfer, Wa., Antianaphylaxie und anaphylaktischer Antikörper im Blut. Arb. a. d. Staatl. Inst. f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1939, H. 38, 25.
Schäfer, Wi., Die mathematisch-statistische Bewertung von Stichproben und deren Bedeutung für die Beurteilung von Tierversuchen. Arb. a. d. Staatl. Inst. f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Frfm. 1939, H. 38, 91.
Schäfer, W., Die variations-statistischen Grundlagen einer Reform der Staatlichen Salvarsan-Prüfung. Z. Hyg. usw. 1942, **124**, 401.
Schelling, H. v., Über die exakte Behandlung des Zusammenhanges zwischen biologischen Merkmalsreihen. Arb. a. d. Staatl Institut f. exper. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1940, H. 39, 35.
— Mutungsgrenzen für die Differenz zweier unabhängig voneinander beobachteter Häufigkeiten. Arb. a. d. Staatl. Institut f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1941, H. 41, 47.
Schmidt-La Baume, F., u. Vollmar, H., Zur Erregerfrage des Lymphogranuloma inguinale. Dermat. Wschr. 1940, **110**, 433.
Voigt, R., u. Wagner-Jauregg, Th., Über einige von der Chaulmoogra- und der Zimtsäure bzw. den entsprechenden Alkoholen abgeleiteten quarternären Ammoniumsalze. Arb. a. d. Staatl. Institut f. exp. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1940, H. 39, 15.
Vollmar, H., Die Entwicklung des Huhn-Embryo in der Glaskammer. Die Umschau 1939, 1054.
— Über den Einfluß der Temperatur auf normales Gewebe und auf Tumorgewebe. Zschr. f. Krebsf. 1941, **51**, 71.
— Über die Widerstandfähigkeit des Gewebes gegenüber verschiedenen Schädigungen. (Zugleich ein Beitrag zur Frage der Lebensfähigkeit des Mumiengewebes.) Virchows Arch. 1941, **307**, 490.
— Schlußbemerkung zu der Antwort von Busse-Grawitz auf meine Arbeit „Über die Widerstandsfähigkeit des Gewebes gegenüber verschiedenen Schädigungen". Virchows Arch. 1941, **308**, 263.
— Über die Lebensfähigkeit geschädigten Gewebes, auch des Mumiengewebes. Mikrokosmos 1941, **35**, 98.
— Der Vorgang der Phagozytose und Hämolyse, an Zellen in der Gewebekultur beobachtet. Z. Hyg. usw. 1942, **124**, 291.
— Das Studium der lebenden Zelle mit Hilfe der Gewebekultur. Mikrokosmos 1942/43, XXXVI, 45.
Vollmar, H., u. Lampert, H., Die Bedeutung der Überwärmung für die Tumorentwicklung. Zschr. f. Krebsf. 1941, **51**, 322.
Vollmar, H., u. Li, S. T., Beitrag zur Frage der Giftfestigkeit. (Gewöhnung von Gewebekulturen an Salvarsan.) Arch. f. exp. Zellf. 1940, **24**, 181.
Wagner-Jauregg, Th., Chemische Eigenschaften des Shiga-Kruse-Toxins und -Endotoxins. Vortrag a. d. I. Großd. (18.) Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie 27.—30. März 1939. Zbl. f. Bakt. I. Orig. 1939, **144**, 31.
— Die chemische Erforschung bakterieller Toxine. Angewandte Chemie 1939, **52**, 389.
— Eine Explosion im Laboratorium beim Destillieren von regeneriertem Isopropylalkohol. Angewandte Chemie 1939, **52**, 709.
— Die chemische Erforschung bakterieller Toxine. Vortrag bei der I.G.-Farbenindustrie zu Leverkusen. März 1939.
— Die Endotoxine der Bakterien. Angew. Chemie 1940, 319.

WAGNER-JAUREGG, Experimentelle Chemotherapie der Lepra. Vortrag i. Verein Dtsch. Chemiker-Bezirksverein Frankfurt a. M. am 18. 1. 1940. Arb. a. d. Staatl. Institut f. exper. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1940, H. 39, 1.
— Aufgaben und Erfolge der experimentellen Chemotherapie der Lepra. Für eine japanische Zeitschrift durch das Auswärtige Amt, September 1941.
— Über das Vorkommen des Heptakosans im menschlichen Sperma. Hoppe-Seylers Z. 1941 **269**, 56,.
— Aufgaben und Ergebnisse der experimentellen Chemotherapie der Lepra. Die Chemie 1942, **55**, 195.
— Antwort z. Anfrage Dr. St. in K. über Tuberkelbazillen. Med. Welt 1942, 612.
— Vitamine und Ernährung. Die Umschau 1942, 497.
— Ernst Maschmann †. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1943, Jahrg. **76**, 27.

WAGNER-JAUREGG, TH., ARNOLD, H., u. BORN, P., Basische Ester aralkylsubstituieter Essigsäuren und ihre spasmolytischen Eigenschaften. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1939, 1551.
WAGNER-JAUREGG, TH., u. RAUEN, H. M., Über den Abbau der Zitronensäure und seine Bedeutung für den intermediären Stoffwechsel. Die Umschau 1939, 1031.
WAGNER-JAUREGG, TH., ARNOLD, H., u. HIPPCHEN, H., Die Darstellung höherer Alkylrhodanide. Journ. f. prakt. Chemie 1940, N. F. **155**, 216.
— — — Die Darstellung höherer Alkylrhodanide. (Nachtrag.) Journ. f. prakt. Chemie 1940, N. F. **156**, 260.
WAGNER-JAUREGG, TH., ARNOLD, H., HÜTER, F., u. SCHMIDT, J., Über synthetische Azulene. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1941, Jahrg. **74**, 1522.
WAGNER-JAUREGG, TH., ARNOLD, H., u. RAUEN, H., Über einige höhere primäre Alkylamine und ihre Umsetzung mit Schwefelkohlenstoff. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1941, Jahrg. **74**, 1372.
WAGNER-JAUREGG, TH., u. LENNARTZ, TH., Thiocholesterin. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1941, Jahrg. 74, 27.
WAGNER-JAUREGG, TH., LENNARTZ, TH., u. KOTHNY, H., Über die Phosphorsäure- und Pyrophosphorsäureester des Thiocholesterins und des Cholesterins. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1941, Jahrg. **74**, 1513.
WAGNER-JAUREGG, TH., ARNOLD, H., HIPPCHEN, H., u. KUDICKE, R., Verfahren zur Herstellung organischer Rhodanverbindungen. Patentschrift Nr. 721721.
WAGNER-JAUREGG, TH., ARNOLD, H., u. PRIGGE, R., Verfahren zur Herstellung von Salzen höher molekularer Phosphatidsäuren. Patentschrift Nr. 719830.
WAGNER-JAUREGG, TH., u. HELMERT, E., Über einige Umsetzungen und Derivate des 2-Amino-Benzthiazols. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1942, Jahrg. **75**, 935.
— — Die beiden Gifte der Ruhrbazillen. Die Chemie 1942, **55**, 21.
WAGNER-JAUREGG, TH., u. LENNARTZ, TH., Über das symm. Dicholesteryl-pyrophosphorsäure-dihydrat. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1942, Jahrg. **75**, 178.
WAGNER-JAUREGG, TH., ARNOLD, H., HELMERT, E., u. PRIER, F., Experimentelle Chemotherapie der Tuberkulose mit Chaulmoogra- und Hydnocarpuspräparaten. Z. Hyg. usw. 1942, **124**, 311.
WAGNER-JAUREGG, TH., ARNOLD, H., u. HÜTER, F., Synthese des 1-Isopropyl-4,7 (4,6?)-dimethylazulene. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1942, Jahrg. **75**, 1293.
WOHLRAB, R., Experimentelle Chemotherapie des Fleckfiebers. Arb. a. d. Staatl. Institut f. exper. Ther. u. d. Forschungsinstitut f. Chemotherapie zu Ffm. 1940, H. 40, 15.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 223

Handbuch der Viruskrankheiten

Mit besonderer Berücksichtigung ihrer experimentellen Erforschung

Unter Mitarbeit von

K. Beller, Gießen / **R. Bieling**, Marburg (Lahn) / **K. Bierbaum**, Berlin / **E. Boeker**, Berlin / **E. Eberbeck**, Berlin / **H. Eyer** Berlin / **W. Geiger**, Eystrup (Weser)/ **H. A. Gins**, Berlin / **R. Helm**, Berlin-Dahlem / **K. Herzberg**, Greifswald / **F. Hoder**, Bremen / **F. Jahnel**, München / **W. Kikuth**, Wuppertal-Elberfeld / **K. Köbe**, Riems / **E. Köhler**, Berlin-Dahlem / **W. Lehmann**, Hamburg / **G. Mauer**, Berlin / **H. C. Nagel**, Riems / **E. G. Nauck**, Hamburg / **R. Otto**, Frankfurt a.M. / **C. E. Richters**, Berlin / **H. Schellner**, Berlin / **Cl. Schilling**, Berlin / **H. Schloßberger**, Berlin / **O. Seifried**, München / **E. Traub**, Gießen / **R. Weitzenberg**, Berlin / **H. Werner**, Berlin / **R. Wohlrab**, Frankfurt a. M. / **W. Zwick**, München

Herausgegeben von

Prof. Dr. **E. Gildemeister**
Vizepräsident des Instituts Robert Koch, Berlin

Prof. Dr. **E. Haagen**
Abteilungsleiter am Institut Robert Koch, Berlin

Prof. Dr. **O. Waldmann**
Direktor der Staatl. Forschungsanstalten, Insel Riems bei Greifswald

In zwei Bänden

Erster Band. Mit 63 Abbildungen im Text und 7 Tafeln
X, 652 S. gr. 8° 1939 RM 40.—, geb. 42.50

Inhalt: **Allgemeiner Teil:** Historische Entwicklung der Virusforschung. Einteilung, Morphologie und Größenbestimmung der Virusarten. Filtrierbarkeit der Vira. Verhalten und Wirkung der Vira im Organismus. Übertragung und Gewebsaffinität. Verhalten der Vira außerhalb des Organismus. Tierversuch und experimentelle Diagnose. Züchtung der Vira. Immunbiologie.

Spezieller Teil: I. **Fieberhafte Allgemeinerkrankungen.** a) Pustulöse Erkrankungen: Pocken der Menschen, Säugetiere und Vögel. Kanarienvogelpocken. Windpocken und Zoster. b) Vesikulöse Erkrankungen: Herpes. Maul- und Klauenseuche. Stomatitis vesicularis und Vesicular exanthema of swine. c) Exanthematische Erkrankungen: Masern. Röteln. Ringelröteln. Vierte Krankheit. Kritisches 3-Tagefieber-Exanthem der kleinen Kinder. Schweißfrieseln. d) Erkrankungen septikämischen Charakters: Gelbfieber. Denguefieber. Phlebotomus-(Pappataci-)Fieber. Rinderpest. Afrikanische Viruskrankheiten. Schweinepest. Geflügelpest und ähnliche Viruskrankheiten der Vögel. Pferdesterbe. Ansteckende Blutarmut der Einhufer. Infektiöse Ektromelie.

Zweiter Band. Mit 105 Abbildungen im Text und 2 Tafeln
IV, 768 S. gr. 8° 1939 RM 44.—, geb. 46.50

Inhalt: **Viruskrankheiten mit besonderer Lokalisation.** a) Im Respirationsapparat: Papageienkrankheit. Influenza des Menschen. Erkältungskrankheit des Menschen. Schweineinfluenza und Ferkelgrippe. Seuchenhafter Husten des Pferdes. Infektiöse Bronchitis des Rindes. Rotlaufseuche des Pferdes. Brustseuche des Pferdes. Infektiöse Laryngotracheitis der Hühner. b) Im Nervensystem: Poliomyelitis. Enzephalitis des Menschen. Tollwut. Morbus Aujeszky. Virus B. Bornasche Krankheit und Enzephalomyelitis der Tiere. Choriomeningitis der Mäuse. Hundestaupe. Springkrankheit des Schafes. Paraplegia enzootica der Lämmer. Traberkrankheit. Meerschweinchenlähme und andere durch Vira verursachte Meerschweinchenseuchen. Infektiöse Hühnerlähmung. c) In anderen Organen: Lymphogranuloma inguinale. Molluscum contagiosum. Warzen. Mumps. Speicheldrüsenvirus der Nager. Virus III. — **Viruskrankheiten der Kaltblüter.** / **Viruskrankheiten der Insekten.** / **Viruskrankheiten der Pflanzen.** / **Virus und Tumoren.** / **Krankheiten mit virusähnlichen Erregern:** Fleckfieber. Fünftagefieber. Herzwasser und sonstige tierische Rickettsiosen. Trachom. Bartonellenkrankheiten des Menschen. Lungenseuche des Rindes. Agalaktie. Bakteriophagen. / **Krankheiten des Menschen und der Tiere, deren Virusätiologie noch zweifelhaft ist.** — Sachregister.

VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA

PAUL-EHRLICH-INSTITUT
00202608

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 Genetik 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