

# Die Wertbestimmung von Sera und Impfstoffen [Fortsetzung folgt]

Autor(en): **Stiner, Otto**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **23 (1932)**

Heft 4-5

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-983193>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Die Wertbestimmung von Sera und Impfstoffen.

Von Dr. OTTO STINER.

(Aus dem Eidgenössischen Gesundheitsamt, Bern.)

Gemäss Bundesratsbeschluss vom 17. Dezember 1931 wird die gewerbmässige Herstellung, die Einfuhr und der Vertrieb von Sera und Impfstoffen, welche zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung von Krankheiten des Menschen bestimmt sind, einer durch das Eidgenössische Gesundheitsamt und durch die Kantone ausgeübten Kontrolle unterstellt. Es dürfen nur Sera und Impfstoffe in den Verkehr gebracht werden, die nach den Bestimmungen dieses Bundesratsbeschlusses kontrolliert worden sind.

## Bundesratsbeschluss

über

### die Kontrolle der Sera und Impfstoffe für die Verwendung am Menschen.

(Vom 17. Dezember 1931.)

Der schweizerische Bundesrat,  
mit Zustimmung sämtlicher Kantonsregierungen,

beschliesst:

#### Art. 1.

Sera und Impfstoffe im Sinne dieses Bundesratsbeschlusses sind sämtliche Sera und Impfstoffe, welche zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung von Krankheiten des Menschen bestimmt sind.

#### Art. 2.

Die gewerbmässige Herstellung, die Einfuhr sowie der Vertrieb von Sera und Impfstoffen unterstehen einer durch das eidgenössische Gesundheitsamt und durch die Kantone ausgeübten amtlichen Kontrolle.

Es dürfen nur solche Sera und Impfstoffe in den Verkehr gebracht werden, welche nach den Bestimmungen dieses Bundesratsbeschlusses kontrolliert worden sind.

Die Herstellung von Bakterienimpfstoffen durch die staatlich anerkannten bakteriologischen Institute, zur direkten Abgabe an den behandelnden Arzt, fällt, mit Ausnahme des Pockenschutzimpfstoffes, nicht unter die Kontrolle.

#### Art. 3.

Personen und Firmen, welche sich mit der Herstellung, der Einfuhr und dem Vertrieb von Sera und Impfstoffen befassen wollen, bedürfen einer Bewilligung der zuständigen kantonalen Behörde. Von dieser Bewilligung ist dem eidgenössischen Gesundheitsamt Kenntnis zu geben.

Ärzte im Rahmen ihrer Praxis, öffentliche Apotheken im Rahmen ärztlicher Einzelverordnungen sind indessen ohne besondere Bewilligung befugt, die in Art. 1. bezeichneten Produkte einzuführen; bezüglich des Erwerbs dieser Produkte im Inland und deren Abgabe gelten für Ärzte und Apotheken die Bestimmungen der kantonalen Medizinalgesetze.

## Art. 4.

Die in Art. 3 vorgeschriebene Bewilligung kann nur solchen Personen und Firmen erteilt werden, welche die nötige Gewähr für eine sachgemässe Herstellung bezw. Behandlung der Sera und Impfstoffe bieten und über die nötigen Räumlichkeiten und Einrichtungen sowie über ein geschultes Personal verfügen.

## Art. 5.

Für jede Einfuhr von Sera und Impfstoffen nach Art. 3, Al. 1 muss beim eidgenössischen Gesundheitsamt eine spezielle Einfuhrerlaubnis eingeholt werden. Die Einfuhr ist nur in Mengen von mindestens 500 cm<sup>3</sup> pro Art und Sendung gestattet.

Das eidgenössische Gesundheitsamt kann auf begründetes Gesuch hin Ausnahmen von diesen Bestimmungen gestatten.

## Art. 6.

Die Einfuhrgesuche müssen dem eidgenössischen Gesundheitsamt auf einem speziellen Formular (Begleitschein) eingereicht werden, auf welchem die nötigen Angaben über die Einfuhrsendung einzutragen sind. Ist die Einfuhr bewilligt, so wird das Formular vom Importeur seinem ausländischen Lieferanten zugestellt, der die weiteren Eintragungen besorgt und dann den Begleitschein der Sendung beigibt.

Nach Erledigung der Zollformalitäten wird die Sendung an den Adressaten weitergeleitet und der Begleitschein vom Einfuhrzollamt dem eidgenössischen Gesundheitsamt überwiesen, welches seinerseits die kantonalen Behörden und den Kontrollbeamten (Art. 9, Al. 2) von der erfolgten Einfuhr verständigt.

## Art. 7.

Die Einfuhr von Sera und Impfstoffen kann nur über bestimmte Zollämter erfolgen, deren Liste den Interessenten bekanntgegeben wird.

## Art. 8.

Die technische Prüfung der Sera und Impfstoffe wird durch das eidgenössische Gesundheitsamt besorgt. Dieses kann aber auch die Hygieneinstitute der Hochschulen mit gewissen Teilen dieser Prüfung betrauen.

Die Prüfung erfolgt nach den von der Wissenschaft anerkannten üblichen Verfahren, über deren allfällige Änderungen das eidgenössische Gesundheitsamt die Interessenten auf Wunsch informiert.

## Art. 9.

Zum Zwecke der technischen Prüfung sind von allen im Inlande hergestellten oder vom Auslande eingeführten Sera und Impfstoffen beim Fabrikanten oder Importeur Proben zu erheben und dem eidgenössischen Gesundheitsamt einzusenden (Ausnahmen s. Art. 3, Al. 2 und Art. 5).

Die Proben werden in einer zur Untersuchung ausreichenden Menge im Beisein eines von den zuständigen kantonalen Behörden bezeichneten Kontrollbeamten erhoben. Die zurückbleibende Ware wird unter Siegel oder Plombe aufbewahrt, bis sie von der Prüfungsstelle freigegeben ist.

Der Fabrikant meldet jeweilen dem Kontrollbeamten, wenn eine Probeentnahme vorzunehmen ist. Bei Einfuhrsendungen wird der Kontrollbeamte sowohl durch das eidgenössische Gesundheitsamt wie auch durch den Warenempfänger vom Eintreffen der Ware benachrichtigt, damit er den Zeitpunkt der Probeentnahme festsetzen kann.

## Art. 10.

Die Sera und Impfstoffe erhalten, wenn sie den von der Prüfungsstelle aufgestellten Anforderungen entsprechen, von dieser Stelle eine Nummer, die auf den für den Handel bestimmten Packungen anzubringen ist.

## Art. 11.

Durch die Prüfungsstelle beanstandete Produkte werden beschlagnahmt und vernichtet, sofern die Ursachen der Beanstandung nicht behoben werden können.

## Art. 12.

Für die Prüfung der Sera und Impfstoffe werden vom eidgenössischen Gesundheitsamt Gebühren erhoben, deren Höhe durch ein Regulativ festgesetzt wird.

## Art. 13.

Alle in den Handel gebrachten Sera und Impfstoffe sind genau zu bezeichnen. Auf jeder Verkaufs-Packung und soweit möglich auf jedem Behälter (Flacon, Ampulle usw.) sind anzugeben:

1. Name des Herstellers und des Importeurs;
2. Nummer des betreffenden Herstellungssatzes oder der Einfuhrmenge und Kontrollnummer der amtlichen Prüfung;
3. Zeitpunkt der spätesten zulässigen Verwendungsmöglichkeit (Garantiedatum);
4. Art, Zusammensetzung und wo nötig Anwendungsweise des Präparates;
5. Soweit möglich Angabe des Titers oder des Gehalts an spezifischen Stoffen.

## Art. 14.

Die zuständigen kantonalen Behörden üben die Aufsicht aus über die Betriebe, welche Sera und Impfstoffe herstellen, einführen oder verkaufen. Zu diesem Zwecke nehmen sie die Räumlichkeiten und Fabrikations- und Betriebseinrichtungen periodisch in Augenschein; sie kontrollieren ebenfalls den Gesundheitszustand der verwendeten Tiere und die zur Verhütung von Übertragung und Verschleppung infektiöser Krankheiten getroffenen Massnahmen.

Sie erheben, wenn sie es für notwendig erachten oder wenn die Prüfungsstelle des Gesundheitsamtes es verlangt, Proben der auf Lager befindlichen Sera und Impfstoffe zum Zwecke der Nachprüfung durch die Prüfungsstelle. Für diese Nachprüfungen werden in der Regel keine Gebühren erhoben.

Die periodischen Inspektionen werden, soweit tunlich, in Verbindung mit der Prüfungsstelle des eidgenössischen Gesundheitsamtes vorgenommen.

Den Kantonen steht es frei, für die in ihrem Gebiete hergestellten oder verwendeten Sera und Impfstoffe weitere Kontrollmassnahmen durchzuführen.

## Art. 15.

Das Departement des Innern wird mit der Durchführung dieses Bundesratsbeschlusses beauftragt; es bestimmt die Einzelheiten dessen Durchführung.

## Art. 16.

Dieser Beschluss gilt vorläufig für 5 Jahre. Er tritt am 15. März 1932 in Kraft.

Bern, den 17. Dezember 1931.

Im Namen des schweiz. Bundesrates,

Der Bundespräsident:

**Häberlin.**

Der Bundeskanzler:

**Kaeslin.**

Der Bundesratsbeschluss bezieht sich, wie im Artikel 1 gesagt wird, nur auf die Sera und Impfstoffe für die Verwendung am Menschen. Die entsprechenden Produkte für die Veterinärmedizin werden schon seit einigen Jahren kontrolliert gemäss einer Verfügung des Eidgenössischen Veterinäramts vom 1. März 1926; das Bundesgesetz betreffend die Bekämpfung der Tierseuchen, vom 30. August 1920, gab zu dieser Verfügung die nötige gesetzliche Grundlage.

Die Schweiz ist mit der Einführung der Kontrolle über die Sera und Impfstoffe dem Beispiel vieler ausländischer Staaten gefolgt, die zum Teil schon seit langer Zeit bestimmte Normen aufgestellt haben, nach denen die auf ihrem Gebiet hergestellten oder in dasselbe eingeführten Sera und Impfstoffe zu beurteilen sind. In Deutschland ist schon im Jahre 1895, also fast gleichzeitig mit der ersten Anwendung des von Behring entdeckten Diphtherieheilserums, eine Kontrollstation für Serumprüfung geschaffen worden; sie war zuerst dem unter der Direktion von *Robert Koch* stehenden Institut für Infektionskrankheiten angegliedert. Im Jahre 1896 wurde die Station zu einem selbständigen Institut, dem *Institut für Serumforschung und Serumprüfung* erweitert und der Leitung von *Paul Ehrlich* unterstellt. Aus diesem Institut ging dann das *Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.* hervor, das unter Ehrlich und seinem Nachfolger, dem durch seine erfolgreiche wissenschaftliche Tätigkeit in Bern bei uns wohlbekannten Prof. *W. Kolle* der Forschung auf biologischem und chemotherapeutischem Gebiete unschätzbare Dienste geleistet hat.

Hoffen wir, dass es auch der neugegründeten Kontrollstelle des Eidgenössischen Gesundheitsamtes mit der Zeit gestattet sein werde, in bescheidenem Rahmen an Forschungsarbeiten teilzunehmen.

Es ist ohne weiteres klar, dass an so komplizierte Heilmittel, wie Sera und Impfstoffe, besondere Anforderungen gestellt werden müssen. So lange unser Land sich fast ausschliesslich der Produkte unserer Schweizer Herstellungsstätten bediente, bestanden keine Befürchtungen, dass diesen Anforderungen nicht Genüge geleistet werde. Seit einigen Jahren hat aber ein starker Import von ausländischen Sera, in geringerer Masse auch von Impfstoffen eingesetzt, der eine Ueberwachung notwendig macht, umsomehr als wir die Fabriken, aus denen sie kommen, zum grossen Teil nicht kennen und weder ihre Arbeitsbedingungen noch -methoden kontrollieren können. Wir müssen uns also darauf beschränken, die von ihnen in die Schweiz importierten Produkte zu prüfen. Vor allem muss festgestellt werden, ob sie dem Grundsatz «*primum non nocere*» genügen. Eine vom Eidgenössischen Gesundheitsamt einberufene Expertenkommission hat die Anforderungen formuliert wie folgt:

Für die *Sera*:

1. Sie dürfen in ihrer Wirkung nicht schädlich sein, d. h. sie müssen
  - a) keimfrei sein,
  - b) sich frei von irgendwelchen schädlichen Toxinen erweisen,
  - c) vollständig klar und frei von groben Niederschlägen sein und dürfen
  - d) keine schädigenden Mengen von Konservierungsmitteln enthalten (Phenol nicht mehr als 0,5%, Trikresol nicht mehr als 0,4%),
  - e) nicht mehr als 12% Eiweiss aufweisen.
2. Spezifische Sera, welchen nach den Erfahrungen in der Praxis eine bestimmte, durch zuverlässige Methoden prüfbare Wirkung anhaften soll, haben einen bestimmten Minimal-Wirkungswert aufzuweisen.

Für die *Impfstoffe*:

1. Impfstoffe in Form von vollvirulenten oder abgeschwächten Mikroorganismen dürfen nur die spezifischen angegebenen Keime enthalten. (Der Blatternimpfstoff ist nach den Vorschriften der Pharmacopœa Helvetica zu beurteilen).
2. Impfstoffe in Form von abgetöteten Kulturen dürfen keine lebenden Keime enthalten.
3. Keimfreie Filtrate und Extrakte dürfen keine Mikroorganismen irgendwelcher Art enthalten.

Gemäss Art. 8 des Bundesratsbeschlusses wird die Prüfung vom Eidgenössischen Gesundheitsamt ausgeführt, welches aber Hygieneinstitute der Hochschulen mit gewissen Teilen derselben betrauen kann. Die Prüfung erfolgt nach den von der Wissenschaft anerkannten Methoden, über deren allfällige Aenderungen die Interessenten auf Wunsch informiert werden. Unter den Interessenten sind hier wohl hauptsächlich die Hersteller und Importeure von Sera und Impfstoffen verstanden, es wird aber auch weiteren Kreisen, besonders allen Amtsstellen und Personen, die sich mit der Gesundheitspflege in irgendeiner Weise zu befassen haben, nicht unwillkommen sein, über die Methoden, welche die experimentelle Medizin in langjähriger Arbeit für die Prüfung ausgearbeitet hat, etwas eingehend aufgeklärt zu werden. Es soll deshalb über die Verfahren, die von der Prüfungsstelle des Eidgenössischen Gesundheitsamtes und der allfällig mit Prüfungen betrauten Hochschulinstitute angewendet werden sollen, wenigstens soweit es die wichtigsten dieser Heilstoffe anbetrifft, kurz referiert werden; auf alle Einzelheiten kann dabei natürlich nicht eingegangen werden.

**Prüfung der Sera.**

Gemäss den von der Expertenkommission aufgestellten Anforderungen (siehe oben) muss vor allem auf Unschädlichkeit geprüft werden.

Um die *Keimfreiheit* nachzuweisen, werden geeignete Nährböden (für Aerobier und Anaerobier) mit kleinen Mengen des zu prüfenden Serums beschickt.

Ob das Serum *frei von schädlichen Toxinen* ist, wird dadurch ausprobiert, dass man 10 cm<sup>3</sup> des Serums einem Meerschweinchen sub-

kutan einspritzt. Es handelt sich hauptsächlich um den Nachweis von Tetanustoxin. Das Pferd, das gebräuchlichste Serumtier, beherbergt bekanntlich in seinem Darm verhältnismässig oft Tetanusbazillen. Die Erzeugung der Sera erfolgt nun meist in der Weise, dass man den Tieren abgestufte, zum Schluss sehr hohe Dosen von Diphtherietoxin, Meningokokkenextrakten und anderen bakteriellen Giften einspritzt, um auf diese Weise in ihrem Blutserum die entsprechenden Gegengifte (Antitoxine, Bakterizidine etc.) hervorzurufen. Es besteht nun, wenigstens theoretisch — praktisch scheint es kaum vorzukommen — die Möglichkeit, dass bei den durch die Vorgänge im Blut bedingten Fieberzuständen der Tiere die vom Darmkanal beherbergten Tetanusbazillen Toxine in die Blutbahn abgeben und auf diese Weise dann die Heilsera, die ja nur Gegengifte enthalten sollen, eines der stärksten Bakteriengifte enthalten würden. Bei der hohen Gabe von 10 cm<sup>3</sup> würde auch ein minimaler Gehalt an Toxin dadurch nachgewiesen, dass das Versuchstier innerhalb der 6 Tage, während denen es beobachtet wird, an Tetanus zugrunde ginge.

Das Serum muss *vollständig klar* sein; bleibende Trübung ist meist als Zeichen der Zersetzung zu beurteilen. Ein geringer Bodensatz, der durch Ausfällung von Eiweissstoffen entsteht, darf vorhanden sein, nur gröbere Niederschläge sind zu beanstanden.

Ob der erlaubte Prozentsatz des Konservierungsmittels nicht überschritten ist, entscheidet der Tierversuch. Werden einer weissen Maus von 15 g Gewicht 0,5 cm<sup>3</sup> des zu prüfenden Serums eingespritzt und sie bleibt darauf am Leben, so ist der Phenol- bzw. Trikresolgehalt nicht höher als zulässig.

Der Eiweissgehalt wird nach Kieldhal bestimmt.

Durch besondere, zum Teil recht komplizierte Verfahren wird der Titer, der Minimalwirkungswert der Sera, bestimmt.

Die Wertbemessung des *Diphtherieserums* besteht in der Bestimmung seines *Antitoxingehaltes*. Durch eingehende Untersuchungen wurde seinerzeit festgestellt, dass die entgiftende (toxinneutralisierende), immunisierende und therapeutische Wirkung zu einander in engster Beziehung stehen, d. h. dass der Immunisierungs- und Heilwert des Serums seinem Gehalt an Antitoxinen parallel geht; unter dieser Voraussetzung kann die Auswertung der Fähigkeit eines Serums, bestimmte Mengen Diphtherietoxin zu neutralisieren, als Bestimmung seines Immunisierungs- und Heilwertes gelten. Von verschiedenen Seiten, u. a. auch von Roux, ist dieser enge Zusammenhang der drei Faktoren bestritten, die Einwände aber stets durch neue entsprechend angeordnete Versuche widerlegt worden.

Eine neue Note in die Diskussion über diese Frage brachten die aufsehenerregenden Mitteilungen *Bingel's*, der mit normalem Pferdeserum die gleichen Schutz- und Heilwirkungen bei Diphtherie erreicht haben wollte wie mit hochwertigen antitoxischen Sera; diese Behauptung

wurde namentlich von den Klinikern scharf zurückgewiesen. Es ist bekannt, dass sowohl der menschliche wie auch der tierische Organismus auf Injektionen von artfremdem Eiweiss mit der Bildung von Antikörpern verschiedener Art reagieren und dass dadurch gewisse Krankheiten beeinflusst werden können. Voraussetzung für eine solche Reaktion ist aber eine gewisse «Kampfkraft» des Körpers und es ist etwas anderes, ob man einen unter schwerer Vergiftung mit Diphtherietoxin (welche lebenswichtige Organe, hauptsächlich das Herz, in ihren Funktionen schwer beeinträchtigt) leidenden Organismus durch eine in wenigen Minuten wirkende Injektion der nötigen Gegengifte entlastet oder ob man ihm mit einer unspezifischen Einspritzung nur die Peitsche gibt als Mahnung, er habe für sich selber zu sorgen.

Ernsthaftere Bedenken über den Heilwert des Diphtherieserums erhoben sich anlässlich des Auftretens neuer schwerster Diphtherieformen, wie sie in den Jahren 1928 und 1929, zuerst in einigen Grossstädten Deutschlands und in Paris, dann auch in andern Ländern, u. a. auch in der Schweiz beobachtet wurden. Da hat das Serum versagt; in Gaben von 20 000 und 30 000, ja bis 100 000 Immunitäts-Einheiten wurde es in verzweifelten Fällen verabreicht, meist ohne sichtbaren Erfolg. Genaue bakteriologische Untersuchungen stellten aber in den meisten dieser foudroyanten Fälle fest, dass es sich um Mischinfektionen mit besonders pathogenen Streptokokken handelte, und die gleichzeitige Verwendung geeigneten Streptokokkenserums mit dem Diphtherieserum brachte namhafte Erfolge.

Es muss mit Rücksicht auf die Möglichkeit, dass die Diphtherie als Volksseuche ihre gegenwärtige relative Gutartigkeit aufgibt und dass wir mit einer neuen Welle maligner Erkrankungen, wie im vorigen Jahrhundert, zu rechnen haben, darauf Gewicht gelegt werden, dass nur gute Sera von hohem antitoxischen Heilwert in den Verkehr gelangen.

Als Einheit für die Wertbestimmung des Diphtherieserums gilt die Ehrlich'sche *Immunitätseinheit (JE)*, die an der vom Hygiene-Komitee des Völkerbundes im September 1922 nach London einberufenen Konferenz als *internationale Einheit* bestimmt wurde. Ehrlich hatte ursprünglich eine Menge Antitoxin als Einheit bezeichnet, welche die 100-fache für das Meerschweinchen tödliche Dosis eines (zu der Zeit, wo er diese Einheit aufstellte, an seinem Institut in Gebrauch stehenden) Diphtherietoxins so absättigte, dass das Tier nach subkutaner Injektion der Mischung 1 Antitoxin + 100 tödliche Dosen Toxin nicht die geringste Spur von Krankheit lokaler oder allgemeiner Art aufwies. Diese Einheit wird im Frankfurter Staatsinstitut für experimentelle Therapie, der früher von Ehrlich, zur Zeit von Kolle geleiteten amtlichen deutschen Prüfungsstelle unter den umfassendsten Vorsichtsmassregeln aufbewahrt, «ähnlich wie unsere internationale Längeneinheit, das Metermass, in Paris».



Die Gewähr für die Haltbarkeit dieses Standards bietet die von Ehrlich ausgearbeitete Technik der Serumkonservierung. Die amtlichen Prüfungsstellen der Staaten, welche die auf ihrem Gebiet hergestellten oder verwendeten Sera prüfen, beziehen als Vergleichsbasis für ihre Untersuchungen das Standardserum des Frankfurter Instituts oder das danach eingestellte Standardserum des U.S.A. Board of Health in Washington. Es würde zu weit führen, alle die Vorsichtsmassregeln aufzuzählen, unter denen die Haltbarmachung dieser Testsera und ihre Einstellung mit den ebenfalls von den beiden Instituten nach internationaler Abmachung gelieferten *Testgiften* (Standardtoxinen) vorgenommen wird. Während das Standardserum praktisch unbegrenzt haltbar ist, zeigt das Standardtoxin, das flüssig, unter Toluol, aufbewahrt wird, nur einige Monate lang einen konstanten Wert; bevor ein Gift für die Prüfungen eingestellt wird, muss es ca. ein Jahr unter Toluol gelagert sein.

Zum Zwecke der Einstellung des Standardtoxins werden bestimmt:

1. Die einfache tödliche Dosis, d. h. die Giftmenge, nach deren subkutaner Injektion ein Meerschweinchen von 250 g am 4. Tage unter typischem Befund (lokales hämorrhagisches Oedem, Schwellung der regionären Lymphdrüsen, seröse Ergüsse [Pleura, Pericard, Peritoneum] und Rötung der Nebenniere) eingeht.

2. Die Dosis, die durch 1 JE (Immunitäts- = Antitoxineinheit) genau abgesättigt wird, sodass die Tiere, wenn sie am 4. Tage getötet werden, keines der vorgenannten Krankheitszeichen aufweisen, sondern nur eine gerade noch sichtbare Reaktion an der Injektionsstelle. Dieser Befund, der die vollständige Neutralisation des Giftes durch eine Antitoxineinheit beweist, wird als  $L_0$  (Limes Null) bezeichnet.

3. Diejenige Giftdosis, die nach Zusatz von 1 JE noch am 4. Tage ein Meerschweinchen von 250 g tötet (1), d. h. um die einfach tödliche Dosis grösser ist, als die durch 1 JE genau neutralisierte Menge. Die Dosis 3 wird als  $L_+$  (Limes «tot» = Grenzwert mit einfach tödlicher Dosis als Ueberschuss).

Sind die drei Werte bekannt, so ist es einfach, zu prüfen, ob ein Serum den angegebenen antitoxischen Titer, d. h. den Gehalt an Immunitätseinheiten (JE) besitzt. Hat man ein 500-faches Serum (Gehalt 500 JE im Kubikzentimeter) zu prüfen, so verdünnt man 1 cm<sup>3</sup> mit 499 cm<sup>3</sup> physiologischer Kochsalzlösung, mischt 1 cm<sup>3</sup> dieser Verdünnung mit der einfach tödlichen Dosis ( $L_0$ ), 1 cm<sup>3</sup> mit der Dosis  $L_+$  (1 tödliche Dosis im Ueberschuss) und spritzt sie Meerschweinchen von 250 g unter die Haut. Ist der Gehalt richtig angegeben, so muss das Meerschweinchen, das die Giftdosis  $L_0$  erhalten hat, am Leben bleiben und darf sogar keines der oben erwähnten Krankheitssymptome aufweisen. Das Tier mit der Dosis  $L_+$  stirbt am 4. Tag; dann entspricht der JE-Gehalt des Serums den Angaben, denn ein Kubikzentimeter der 500-fachen Verdünnung

enthält 1 JE. Stirbt das Tier früher als am 4. Tage, so hat das Serum einen geringeren Wert als angegeben und muss zurückgewiesen werden.

Es ist besonders beim Diphtherieserum ausserordentlich wichtig, dass der Arzt über die von den Serumfabrikanten geübte Methode der Wertbestimmung orientiert ist, und die Bemühungen der Hygienesektion des Völkerbundes, einheitliche Methoden für die Prüfung dieses Serums aufzustellen, verdienen volle Anerkennung. Sowohl in der Herstellung wie namentlich in der Wertbemessung herrschen Unterschiede, die dem Praktiker, der schliesslich für die Verwendung des Serums zuständig und verantwortlich ist, so ziemlich unbekannt sein dürften. Vergleichen wir einmal die in unserm Lande hauptsächlich gebrauchten Sera, die des *Schweizerischen Serum- und Impfinstituts* in Bern, des *Institut Pasteur* in Paris und die seit einigen Jahren in steigenden Mengen eingeführten Produkte der *deutschen Serumindustrie*. Es besteht kein Zweifel darüber, dass alle diese Sera von vorzüglicher Qualität sind. Das schweizerische Institut hat durch die Namen *Tavel*, *Kolle*, *Sobernheim* den Weltruf für die Qualität seiner Produkte erworben und bewahrt, und die Berühmtheit der Fabrikationsstätte, der *Pasteur* den Namen gab, wird niemand anzutasten wagen. Die deutschen Serum Institute stehen, wie ich mich durch eingehendes Studium an Ort und Stelle überzeugen konnte, unter so rigoroser Kontrolle, dass die Möglichkeit zur Abgabe minderwertiger Produkte ausgeschlossen scheint. Dabei gehen aber die Methoden für die Bewertung der verschiedenen Sera so weit auseinander, dass sie einen Vergleich überhaupt nicht vertragen.

Die vierte Ausgabe der *Pharmacopoea Helvetica*, die zur Zeit noch Geltung hat, versteht unter Diphtherieserum das Blutserum von Pferden, und schreibt vor, dass das Pferdeserum einen Antitoxingehalt von 300 JE aufweisen müsse. Die schweizerische und deutsche Serumindustrie bringen zur Zeit nur noch Sera mit 500 bis 1000 JE im Kubikzentimeter in den Handel. Nun wäre nach der Definition des schweizerischen Arzneibuches das französische Serum eigentlich nicht pharmakopöegemäss, da es kein reines Blutserum ist, sondern Zitronensäureplasma. Der Unterschied in der Bewertung geht noch weiter. Nach der Wertbestimmungsmethode von Ehrlich gilt als Immunitäts- oder Antitoxineinheit (einfache schützende Dosis) die Serummenge, die ein Meerschweinchen von 250 g gegen die Dosis Diphtheriegift schützt, die ein Kontrolltier gleichen Gewichts am 4. Tage tötet. Nach der Prüfungsmethode des Institut Pasteur — eine staatliche Prüfungsstelle existiert in Frankreich nicht — besitzt ein Serum eine Schutzkraft von 250 000, wenn 0,05 cm<sup>3</sup> davon ein Meerschweinchen von 500 g vor dem Tode bewahren, den ein Kontrolltier von gleichem Gewicht durch die Injektion der gleichen Giftdosis innerhalb 30—40 Stunden erleidet. Ausser der Schutzkraft (*pouvoir préventif*) wird auch die bakterizide Wirkung,

die nicht ganz exakt als *pouvoir curatif* bezeichnet wird, ermittelt, indem man einem Tier die Bakteriendosis, die Kontrolltiere in 30—40 Stunden tötet, und 6 Stunden nachher abgestufte Mengen des zu prüfenden Serums einspritzt. Die Menge, welche das Meerschweinchen 6 Tage (die Dauer der Beobachtung) schützt, gilt als kurative Dosis. Die vorher erwähnte Dosis von 0,05 cm<sup>3</sup> hätte, wenn sie diese Bedingung bei einem Meerschweinchen von 500 g erfüllt, nach der in Frankreich üblichen Wertbemessung eine tausendfache Heilwirkung (*pouvoir curatif*), während ihre Schutzkraft (*pouvoir préventif*) entsprechend dem in Frankreich angewendeten Masstab als 250 000-fach bezeichnet werden müsste; dieser letztere Wert würde gemäss den Vorschriften der Pharmacopoea Helvetica auf nur 500 bemessen.

Nach dem Diphtherieserum, das mit dem grössten Recht als *Heilserum* bezeichnet werden kann, ist wohl, was seine Bedeutung für die Medizin anbelangt, das nächste das *Tetanuserum*. Seine Wirkung als Heilserum ist allerdings weniger konstant, dagegen seine Verwendung für die *Verhütung des Wundstarrkrampfes* so sehr Gemeingut geworden, dass es schon als grober Kunstfehler gilt, wenn bei einer Verletzung, die mit einer Verunreinigung verbunden ist, in welcher Tetanusbazillen vorhanden sein können, die prophylaktische Injektion von Tetanuserum unterlassen wird. Aber auch therapeutisch wird es von den Chirurgen trotz des relativ häufigen Versagens fast stets benutzt, da sich immer wieder Fälle finden, bei denen überraschende Heilungen auf die Serumverabreichung folgen. Die enorm wichtige Rolle, die das Tetanuserum in den modernen Kriegen spielt, würde ihm überdies allein schon einen ersten Platz unter den biologischen Heilstoffen sichern.

Es ist deshalb sehr zu begrüßen, dass für das Tetanuserum Prüfungsmethoden gefunden wurden, welche gestatten, den von ihm zu erwartenden Heilwert festzustellen. Beim Tetanuserum ist, wie bei den gebräuchlichen Diphtheriesera, die antitoxische, d. h. giftneutralisierende Wirkung das Wesentliche. Der Wundstarrkrampf wird durch das Tetanustoxin hervorgerufen, durch die Stoffwechselprodukte der Tetanusbazillen, die von der Wunde aus, durch die sie eingedrungen sind, ihr Gift in den Körper senden, wo es schliesslich am Zentralnervensystem haftet. Die Bazillen brauchen dabei gar nicht in die Zirkulation zu gelangen; sie sind oft schon lange durch Behandlung oder Selbstheilung der infizierten Wunde eliminiert, wenn die krampferzeugende Wirkung des von ihnen abgesonderten Giftes beginnt.

Die Prüfung des Tetanuserums vernachlässigt deshalb seine allfällige bakterizide Wirkung vollständig und erstreckt sich ausschliesslich auf seine antitoxischen Eigenschaften, d. h. auf seine neutralisierende Wirkung gegenüber dem Tetanusgift.

Die Hauptschwierigkeit, die sich der Durchführung dieses Prüfungsverfahrens entgegenstellte, war die ausserordentliche Labilität des Giftes. Nachdem aber Behring gezeigt hatte, dass durch Aussalzen des Giftes mit Ammoniumsulfat seine Stabilität wesentlich erhöht wurde, gelang es bald, mittels der von Ehrlich zuerst für das Diphtherieserum angewendeten Konservierungsmethode ein jahrelang gleichbleibendes Dauerpräparat zu erhalten.

Das Gift wird hergestellt, indem man grosse Kolben Traubenzuckerbouillon mit reichlichen Mengen Tetanusbazillen und -sporen beschickt, die Kolben mittels Durchleitung von Wasserstoff luftfrei macht und sie dann 8 Tage bei 37° im Brutschrank hält. Nach dieser Zeit wird die Kultur auf etwaige Verunreinigungen geprüft; wenn sie sich als rein erweist, wird das Toxin mittels Ammoniumsulfat ausgefällt und auf Tontellern im Vakuum getrocknet. Um es vollständig von Sporen zu befreien, wird es in grossen Mengen physiologischer Kochsalzlösung gelöst und eine Stunde lang scharf zentrifugiert (bei mindestens 4000 Touren in der Minute). Dann wird die Flüssigkeit abgegossen, das Toxin von neuem mit Ammoniumsulfat ausgefällt, wieder in Kochsalzlösung gelöst und zentrifugiert. Nach 3—4-maliger Wiederholung dieser Prozedur wird das Gift auf Tontellern im Vakuum getrocknet und pulverisiert. Aus einem Liter Kulturflüssigkeit werden 6—7 g Trockengift gewonnen.

Zur weitem Verarbeitung und Konservierung wird das Trockengift mit dem doppelten Gewicht Wasser aufgenommen und in Mengen, die nach dem ermittelten Toxinwert bemessen werden, in die Ehrlich'schen Vakuumröhrchen eingefüllt. Der Inhalt des Röhrchens wird dabei stets so gewählt, dass er der für die Prüfung eines Serums nötigen Giftmenge entspricht. Die Vakuumröhrchen werden mit einem Kölbchen mit Phosphorsäureanhydrid zusammengeschmolzen und an eine Quecksilberluftpumpe angeschlossen, um die ca. 10 Prozent Wasser, die bei der Behandlung im Exsikkator zurückgeblieben sind, noch vollständig zu entfernen. Nachher wird die Verbindung des Vakuumröhrchens mit der Luftpumpe zugeschmolzen und das Röhrchen bleibt noch für 2—3 Monate mit dem Phosphorsäureanhydrid in Verbindung, damit dieses auch noch die letzten Reste des im Trockentoxin enthaltenen Wassers absorbieren kann.

Ich habe hier absichtlich die für die Orientierung über die Prüfung des Tetanusserums vielleicht überflüssige Beschreibung der Herstellung eines der Reagentien derselben, des Testgiftes, einigermaßen ausführlich nach den Angaben von *Otto* und *Hetsch* wiedergegeben, um zu zeigen, mit welcher Präzision die experimentelle Therapie arbeiten muss, wenn sie verwertbare Resultate erhalten will.

In gleicher Weise wie das Toxin, das als *Testgift* zur Prüfung verwendet werden soll, wird auch das *Standardserum* verarbeitet. Die Haltbarkeit der Trockenprodukte ist praktisch unbegrenzt.

Zur Prüfung wird das Serum so verdünnt, dass ein Kubikzentimeter der Verdünnung dem vom Hersteller angegebenen antitoxischen Wert entsprechend — vorausgesetzt, dass die Angabe richtig ist — genau  $\frac{1}{100}$  JE enthält; in derselben Weise werden Verdünnungen des zum Vergleich dienenden Standardserums angesetzt; alle in Fläschchen, die mit Korken verschlossen werden können. Zu diesen Serumverdünnungen gibt man steigende Mengen des Testgiftes (0,8, 0,9, 1,0—1,5), füllt mit Kochsalzlösung auf 4 cm<sup>3</sup> und lässt die gut verkorkten Fläschchen eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen.

Nach dieser Zeit werden je 0,4 cm<sup>3</sup> der Gemische weissen Mäusen von genau gleichem Gewicht (z. B. 15 g) unter die Haut der rechten Leistenbeuge eingespritzt; die Maus erhält also  $\frac{1}{1000}$  JE (Immunitäts-einheit) + 0,08—0,15 Toxinlösung.

Die Tiere, die eine durch das Serum ungenügend neutralisierte Toxin-dosis erhalten haben, erkranken an Tetanus verschiedenen Grades. Sie werden 6 Tage lang beobachtet und der Grad der Erkrankung nach einer zuerst von Ehrlich angegebenen Nomenklatur (geringe Spur, Spur, leicht, leicht bis deutlich, deutlich, ziemlich stark, stark, †) protokolliert. Standardserum und Testgift sind so aufeinander eingestellt, dass die Maus, welche die geringste Giftdosis (0,08) erhalten hat, keinerlei Zeichen von Tetanus aufweist, die nächste (0,09) vom zweiten oder dritten Tage ab eine geringe Spur, die dritte (0,1) Spur, die bis zum sechsten Tage zum leichten Tetanus wird. Erst bei Maus 5 (Giftdosis 0,12) wird die Erkrankung bis zum 6. Tage zunehmend «ziemlich stark». Wird im Verlauf der Beobachtungszeit «stark» eingetragen, dann bedeutet das, dass das betreffende Tier einen ausgesprochenen tödlich ausgehenden Starrkrampf aufweist. Die mit 0,13, 0,14 und 0,15 Toxin enthaltenden Gemengen gespritzten Tiere werden meist vom fünften bis dritten Tage als «stark» protokolliert und sterben am fünften bzw. vierten Tage an Tetanus.

Ein Serum wird als dem vom Hersteller angegebenen Wert entsprechend bezeichnet und zum Vertrieb zugelassen, wenn es genau die gleichen giftneutralisierenden Wirkungen aufweist, wie das Standardserum, d. h. wenn die Erkrankungen der Tiere mit dem zu prüfenden Serum den durchweg gleichen Verlauf zeigen, wie mit dem Standardserum.

In den Vereinigten Staaten und in Frankreich wird das Tetanusserum am Meerschweinchen, in Italien an Kaninchen geprüft. Im Auftrag des Hygienekomitees des Völkerbundes hat eine internationale Kommission von Serologen die Methoden der Prüfung des Tetanusserums studiert und eine internationale Einheit für dieses Serum festgelegt. Danach wäre ein Serum, das nach den Vorschriften der Pharmacopoea Helvetica IV als vierfach bezeichnet wurde, in Zukunft als ca. 500-fach (genau 528-fach) anzusprechen, da die internationale Einheit 132 mal

kleiner gewählt wurde als die deutsche, auf die sich unser letztes Arzneibuch basierte.

Ein weiteres Serum, für dessen Wertbestimmung gut ausgearbeitete Methoden vorhanden sind, ist das *Meningokokkenserum*. Ueber den Wert dieses Serums für die Therapie gingen früher die Meinungen stark auseinander, aber seit es der Serumindustrie gelungen ist, hochwertige Produkte herzustellen, ist seine spezifische Wirkung, hauptsächlich bei intralumbaler Anwendung, wohl unbestritten.

Leider versagen bei der Prüfung dieses Serums die üblichen Methoden. Die Laboratoriumstiere sind gegenüber der Meningokokkeninfektion im allgemeinen wenig empfindlich, so dass die Versuche, die Tiere mit Meningokokkenkulturen zu infizieren und den Heilwert des Serums an ihnen auszuwerten, wenig besagen. Aehnlich verhält es sich mit dem Toxin-Antitoxinversuch. Die Fähigkeit der Meningokokken, Toxine zu bilden, ist bei den einzelnen Stämmen ausserordentlich verschieden und scheint nicht im Verhältnis zu ihrer pathogenen Wirkung zu stehen. Antitoxine sind wohl im Meningokokkenserum enthalten (ebenso bakterizide Ambozeptoren) aber nicht in so konstanten Mengen, um eine schlüssige Prüfung darauf zu basieren, wie bei andern Seren.

Bei einem Vergleich mit den hauptsächlich oder sogar fast ausschliesslich durch ihre Giftstoffe wirkenden Diphtherie- oder Tetanusbazillen lässt sich dieser Unterschied leicht erklären. Der Meningokokkus ist ein Entzündungserreger, der vorwiegend lokal auf das befallene Organ einwirkt; der Diphtheriebazillus ist zwar ebenfalls imstande, schwere umschriebene Entzündungserscheinungen zu setzen, sondert aber dabei massenhaft Gifte ab, die in die Zirkulation gelangen und weit vom Entzündungsherd entlegene Organe (hauptsächlich das Herz) durch diese Gifte so schwer schädigen kann, dass sie funktionsuntüchtig werden. Der Tod des Kranken kann durch das Versagen dieser Organe herbeigeführt werden, ohne dass der Entzündungsherd, der die Hauptmasse der giftproduzierenden Keime birgt, wirklich lebensbedrohend würde. Beim Tetanus sind diese Diskrepanzen zwischen direkter Bakterienwirkung und Giftwirkung noch ausgesprochener; man weiss aus dem Tierversuch, dass das vollständige klinische Bild des Wundstarrkrampfs durch blosse Injektion des Bakteriengiftes hervorgerufen werden kann, ohne dass ein einziger Bazillus in den Körper eingebracht wird.

Da somit der Tierversuch für die Wertbestimmung des Meningokokkenserums versagen musste, griff man auf Reagenzglasverfahren zurück, die recht befriedigende Resultate ergaben. Eine Methode wurde von der deutschen Prüfungsstelle ausgeschaltet, weil sie zu grosse Schwankungen zeigt, die Agglutination.

Dagegen haben zahlreiche Untersuchungen ergeben, dass die von Kolle und Wassermann für die Auswertung des Meningokokkenserums

empfohlene Komplementbindungsmethode brauchbare Resultate liefert und sie bildet deshalb zur Zeit einen Teil des amtlichen Prüfungsverfahrens, der auch von der Standardisierungskommission des Völkerbundes anerkannt ist. Als Ergänzung der Prüfung dient der Phagozytoseversuch.

Die Prüfung besteht, wie üblich, im Vergleich mit einem Standardserum, das im Vakuum getrocknet und erst bei der Verwendung frisch gelöst werden muss. Als spezifisches Antigen für die Komplementbindung werden Extrakte aus Meningokokkenkulturen benützt. Nach vielen Versuchen hat sich herausgestellt, dass polyvalente Antiforminextrakte den Anforderungen am besten genügen und bei sorgfältiger Herstellung und Aufbewahrung (in dunklen Flaschen im Eisschrank) mehrere Jahre konstant bleiben. Neu hergestellte Extrakte werden auf den Wert des zur Prüfung im Gebrauch stehenden Extraktes eingestellt.

Die Technik des Komplementbindungsversuches ist die übliche und ist mit den üblichen Kautelen und Kontrollen umgeben. Der Ambozeptor (gegen Hammelblut gerichtetes Kaninchenserum) wird in gewohnter Weise in einem Vorversuch eingestellt.

Im Hauptversuch wird dann die komplementbindende Kraft fallender Mengen des zu prüfenden Serums (0,1 bis 0,000 625 cm<sup>3</sup>) mit derjenigen gleicher Mengen des Standardserums verglichen, indem man zu diesen Serummengen je 0,2 cm<sup>3</sup> Meningokokkenantiforminextrakt und 0,2 cm<sup>3</sup> vierfach verdünntes Meerschweinchenserum (als Träger des Komplements) hinzufügt. Die Mischung wird nach sorgfältigem Umschütteln für eine Stunde in den Brutschrank gestellt. Nach dieser Zeit wird jedem Röhrchen eine Mischung von 0,5 cm<sup>3</sup> einer 5-prozentigen Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen und 0,5 cm<sup>3</sup> Ambozeptorlösung zugefügt, wieder sorgfältig durchgeschüttelt und das Ganze von neuem in den Brutschrank verbracht. Das Versuchsergebnis wird abgelesen, sobald in den Kontrollröhrchen vollständige Hämolyse eingetreten ist.

Ein Meningokokkenserum wird zur Verwendung am Menschen zugelassen, wenn es im Komplementbindungsversuch einen Titer von 1:100 aufweist (d. h. wenn noch in der Verdünnung von 0,01 keine Hämolyse eingetreten ist) und wenn es ausserdem im zweiten Prüfungsverfahren, dem Phagozytoseversuch, einen genügenden Gehalt an bakteriotropen Substanzen gezeigt hat. Die Komplementbindung kann aus verschiedenen Gründen nicht allein als vollgültiges Prüfungsverfahren angesehen werden und man ist deshalb auf der Suche nach ergänzenden Methoden auf die Bestimmung des Gehalts an phagozytosefördernden Substanzen, den Bakteriotropinen gekommen, die im Meningokokkenserum stets in beträchtlichen Mengen vorhanden sind. Die unter dem Einfluss des Serums eintretende Aufnahme der eingebrachten Meningokokken durch die Leukozyten kann im Tierversuch direkt beobachtet werden, wird aber gewöhnlich im Reagensglas geprüft.

Die zum Reagenzglasversuch benötigten Leukozyten gewinnt man, indem man Meerschweinchen von etwa 350—400 g Gewicht eine körperwarmer, sterile Mischung von 10 cm<sup>3</sup> Bouillon mit 0,5 Aleuronat in die Bauchhöhle einspritzt und das entstandene Exsudat nach Eröffnung der Bauchhöhle des nach ca. 24 Stunden getöteten Tieres sorgfältig mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung, die 1 Promille Natriumzitrat enthält, in Zentrifugengläser abspült. Von den Leukozyten wird, nach sorgfältiger Wäsche in der Zentrifuge, eine Aufschwemmung hergestellt, die in der Farbe einer  $\frac{1}{3}$  prozentigen Lezithinemulsion entspricht.

Die Bakterienaufschwemmung für den Phagozytoseversuch wird so eingestellt, dass sie in ihrem Aussehen einer Bouillon gleicht, in der auf 3 cm<sup>3</sup> 0,2 Aleuronat aufgeschüttelt werden (Otto und Hetsch l. c.). Es ist darauf zu achten, dass nur Keime aus gut gewachsenen Kulturen, die keine Degenerationszeichen wie Verlust der Färbbarkeit, Verklumpung etc. aufweisen, für den Versuch benützt werden.

Es wird nun zu abgestuften Mengen des zu prüfenden Serums — 0,01 bis 0,000625 cm<sup>3</sup> Serum in 0,1 physiologischer Kochsalzlösung, entsprechend 10-facher bis 1600-facher Verdünnung — je ein Tropfen der Bakterienaufschwemmung zugesetzt und die Mischung für 45 Minuten in den Brutschrank gestellt. Nach dieser Zeit werden in jedes Gläschen 2 Tropfen der Leukozytenaufschwemmung eingefüllt, die Mischung gut geschüttelt und wieder in den Brutschrank verbracht. Nach Ablauf von weiteren 45 Minuten haben sich die Leukozyten auf dem Boden der Reagenzröhrchen niedergeschlagen und werden nach Abgiessen der darüberstehenden Flüssigkeit mit der Platinöse oder noch besser mit kleinen sterilen Schwämmchen auf Objektträger ausgestrichen und gefärbt. Nach unsern Untersuchungen gibt die Variation der Romanowskyfärbung nach Leishman die schönsten und am leichtesten lesbaren Resultate. Ein Serum wird als im Phagozytoseversuch genügend betrachtet, wenn die Leukozyten noch bei Zufügung von 0,001 cm<sup>3</sup> Serum deutliche Phagozytose aufweisen, d. h. in ihrer grossen Mehrzahl noch mehrere Kokken aufgenommen haben.

In den Vereinigten Staaten ist als Prüfungsmethode neben dem Phagozytoversuch noch die Agglutination im Gebrauch, ebenso in Frankreich.

Nach den amerikanischen Vorschriften über die Herstellung des Meningokokkenserums müssen zur Immunisierung der Serumtiere Standardkulturen von sämtlichen 4 bis jetzt in den U.S.A. vorgefundenen Typen des Meningokokkus verwendet werden. Ein Serum entspricht den Vorschriften, wenn es den Typus A noch in einer Verdünnung von 1:5000, Typus B bei 1:2000, Typus C bei 1:3000 und D bei 1:1500 agglutiniert.

Französische Autoren empfehlen neben der Agglutination die Flockungsreaktion zur Prüfung des Meningokokkenserums. Sie verwenden dazu alkoholische Extrakte aus Meningokokken, denen sie Benzoetinktur



zusetzen. Die Bakterien werden mit absolutem Alkohol (100 cm<sup>3</sup> auf die Keime von 5 Roux-Schalen) ausgezogen; die Benzoetinktur wird erhalten, indem man 10 cm<sup>3</sup> absoluten Alkohol 48 Stunden lang auf 1 g fein pulverisiertes Sumatra-Benzoeharz einwirken lässt und dann filtriert; zum Versuch werden die beiden Flüssigkeiten im Verhältnis 1:5 gemischt. Zu 0,1 cm<sup>3</sup> dieser Mischung werden zuerst 5 cm<sup>3</sup> physiologische Kochsalzlösung und dann das zu prüfende Serum zugefügt. Die flockulierende Wirkung des Serums wird entweder nach der Zeit des Auftretens der ersten Flocken bemessen, oder es werden abgestufte Serum-mengen verwendet und das Resultat nach einer bestimmten Zeit abgelesen. Der Vergleich mit andern Untersuchungsmethoden, Agglutination und Komplementbindung, hat nach Dujarrie und Roux die Verwendbarkeit der Methode bestätigt. (Fortsetzung folgt.)

## Organische Hilfsstoffe für Butter und Margarine.

Von Prof. Dr. E. WASER und Dr. H. MOHLER.

(Mitteilung aus dem Laboratorium des Kantonschemikers, Zürich.)

Mit Zirkular<sup>1)</sup> gibt der französische Chef de service de la Répression des Fraudes den Organen der Lebensmittelkontrolle bekannt, dass in gewissen Milchwirtschaft betreibenden Gegenden Frankreichs Präparate zur Verbesserung von Butter angepriesen werden. Es handle sich dabei um Produkte, die teils als gewöhnliche Aromaträger, teils als spezielle Bakterienkulturen angeboten werden, die, der Milch beim Verbutterungsprozess zugesetzt, den Gehalt an Butteraroma angeblich erhöhen. Tatsächlich sollen aber in beiden Fällen Diacetylpräparate, also chemische Produkte vorliegen. Da deren Zusatz zu Butter verboten ist, werden die Kontrollorgane angewiesen, diesen Präparaten ihre besondere Aufmerksamkeit zu schenken und Fehlbare zur Anzeige zu bringen.

Diese Mitteilung veranlasst uns hier hervorzuheben, dass solche Präparate bereits auch schon in die Schweiz — und zwar aus Holland — eingeführt werden, wie wir kürzlich auf Grund von Rapporten der Grenzkontrolle feststellen konnten. Danach handelte es sich um «organische Hilfsstoffe für Butter und Margarine», während die Präparate auf der Faktur als «Aromakulturen» deklariert wurden und nach Angabe des Empfängers als Säurewecker zur Erzeugung von Molke aus Milch Verwendung finden sollten.

Die Untersuchung der Präparate, die eine gelbliche, milchartige, gegen Lackmus sauer reagierende Emulsion mit ausgesprochenem Butteraroma darstellten, führte zu folgendem Ergebnis:

<sup>1)</sup> Annales des Falsifications, 25, 302 (1932).