

# Die Wertbestimmung von Sera und Impfstoffen

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

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **24 (1933)**

Heft 6

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-983850>

## **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.

barer Rest (als Dextrin berechnet)», wobei ausdrücklich zu erwähnen ist, dass es sich hier nur um konventionelle Bezeichnungen, nicht aber um die genaue Erfassung dieser Kohlenhydrate handelt.

Es empfiehlt sich nicht, andere Methoden zur Bestimmung der Kohlenhydrate, etwa aus der starken Inversion hergeleitete Werte, in die Neuauflage des Lebensmittelbuchs aufzunehmen, da sie vor den bisherigen Methoden bezüglich Genauigkeit keinen Vorteil zeigen, wohl aber den Nachteil haben, dass kein genügendes Analysenmaterial zur Beurteilung vorliegt.

## Die Wertbestimmung von Sera und Impfstoffen.

Von Dr. OTTO STINER.

(Aus dem Eidgenössischen Gesundheitsamt, Bern.)

(Schluss aus Heft 4/5, 1932).

Zur Zeit ist gemäss Bundesratsbeschluss No. 8 vom 4. Juli 1932 die Einfuhr von Sera und Impfstoffen gewissen Beschränkungen unterworfen; die Kontrolle über die Durchführung des Beschlusses ist, soweit er diese Produkte betrifft, dem Eidgenössischen Gesundheitsamt übertragen. Anhand dieser Kontrolle hat sich nun das Gesundheitsamt über die Zahl und zum Teil auch über die Zusammensetzung und Form der eingeführten Impfstoffe orientieren und sich ein ziemlich genaues Bild über den Aufgabenkreis der von ihm geschaffenen Prüfungsstelle machen können. Die Zahl der Produkte ist gewaltig, ihre Zusammensetzung äusserst verschiedenartig, und ihre Formen variieren von der einfachen Bakterienaufschwemmung oder Toxinlösung bis zur bakterien- und toxinhaltigen Salbe oder Zahnpaste.

Dass es ausgeschlossen ist, eine Wertbestimmung aller dieser Präparate vorzunehmen, ist ohne weiteres klar. Es kann sich lediglich darum handeln, eine kleine Zahl der wichtigsten Produkte auszuwählen, bei denen eine Wertbestimmung überhaupt möglich ist und alle andern nur nach allgemeinen Grundsätzen zu prüfen, die seinerzeit von der Expertenkommission aufgestellt worden sind. Danach sind an die Impfstoffe im allgemeinen die folgenden Anforderungen zu stellen:

1. Impfstoffe in Form von vollvirulenten oder abgeschwächten Krankheitserregern dürfen nur die spezifischen, angegebenen Keime enthalten.
2. Impfstoffe in Form von abgetöteten Keimen dürfen keinerlei lebende Keime enthalten.
3. Keimfreie Filtrate, Extrakte usw. dürfen keine Verunreinigung von Mikroorganismen irgendwelcher Art enthalten.

Impfstoffe, die diesen Anforderungen nicht entsprechen, müssen vom Gebrauch ausgeschlossen werden.

Zu den Impfstoffen, die einer eingehenden Prüfung und Wertbestimmung unterzogen werden, gehören das *Virus vaccenicum* (Vakzine, Pockenlymphe, Pockenimpfstoff) und das *Tuberkulin*.

Die Pharmacopoea Helvetica Editio V stellt für den *Pockenimpfstoff* die folgenden Anforderungen auf:

*Virus vaccenicum.*

Zur Schutzimpfung dienende, unter antiseptischen Kautelen gesunden Impftieren des Rindergeschlechtes entnommene, mit Glyzerin vermischte und gleichmässig verriebene Pockenlymphe.

*Vorschrift betreffend das Inverkehrbringen:* Nur solche Vakzine darf in den Verkehr gebracht werden, die in staatlich anerkannten Fabrikationsstätten hergestellt worden ist und laut Bundesratsbeschluss vom 17. Dezember 1931 über die Kontrolle der Sera und Impfstoffe für die Verwendung am Menschen amtlich geprüft wurde.

*Abgabe:* Vakzine muss in zugeschmolzenen oder mit Paraffin verkitteten Glasbehältern abgegeben werden. Auf jedem Glasbehälter muss der Name des Herstellers, die Kontrollnummer der amtlichen Prüfung und der Zeitpunkt der spätestens zulässigen Verwendungsmöglichkeit (Garantiedatum) angegeben sein.

*Aufbewahrung:* Vor Licht geschützt, an einem kühlen Orte.

Es ist also nur von Tieren des Rindergeschlechts stammender Impfstoff zum Gebrauch in der Schweiz zugelassen. Man will damit namentlich die Verwendung des von Kaninchen gewonnenen Impfstoffs, der sogenannten Lapina, die noch in einigen ausländischen Staaten hergestellt wird, verhindern. Nach neueren Beobachtungen sind von ihr gelegentlich gewisse Schädigungen des Nervensystems zu befürchten.

Die Vorsichtsmassregeln bei der Herstellung des Pockenimpfstoffs beginnen mit der Auswahl der Impftiere; diese werden von Tierärzten sorgfältig auf Krankheiten irgendwelcher Art untersucht, wobei hauptsächlich allfälligen Anzeichen von Tuberkulose grosse Aufmerksamkeit geschenkt wird. Zur Ausschliessung tuberkulöser Tiere wird die Untersuchung ausserdem durch eine doppelte Tuberkulinreaktion (mit Alttuberkulin und Phymatin) ergänzt. Es ist selbstverständlich, dass die Impfung der Tiere mit allen möglichen Kautelen umgeben wird; deren Aufzählung würde aber hier zu weit führen. Nach der Abimpfung werden die Tiere geschlachtet und ihre sämtlichen Organe von einem kompetenten Tierarzt sorgfältig auf Anzeichen von Tuberkulose und anderen Krankheiten untersucht und der Bericht des Tierarztes über diese Untersuchung der Prüfungsstelle des Eidgenössischen Gesundheitsamtes eingesandt. Diese entscheidet anhand des Berichtes darüber, ob der von dem betreffenden Tiere gewonnene Impfstoff — unter Vorbehalt der späteren bakteriolo-

gischen und biologischen Prüfung — zum Gebrauch zugelassen wird, oder ob er nicht verwendet werden darf. Im letztern Falle ist er sofort zu vernichten.

Der für den Gebrauch zugelassene, für das Inland bestimmte Impfstoff wird gemäss den Vorschriften der Pharmakopöe mit Glycerin verarbeitet und eine gewisse Zeit, gewöhnlich 6 Wochen bis 2 Monate gelagert, bevor er an die Aerzte abgegeben wird (für den Export, besonders in die Tropen wird ausnahmsweise Trockenimpfstoff hergestellt, der sofort zur Versendung gelangt). Vor der Abgabe wird er dann noch einer biologischen Prüfung am Kaninchen oder Meerschweinchen unterzogen. Ueber die Methoden dieser Prüfung wurde von zahlreichen wissenschaftlichen Instituten eingehend gearbeitet, und auch das Hygienekomitee des Völkerbundes hat sich mit der Frage befasst.

Das Verfahren, das die Prüfungsstelle — mit einigen Modifikationen — für die Auswertung des Pockenimpfstoffs verwenden wird, wurde vom Hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Bern (Direktor Prof. Dr. G. Sobernheim) ausgearbeitet.

Als Versuchstiere werden weisse oder gefleckte Kaninchen von ca. 2000 g Gewicht benützt. Es werden zwei Tieren am Tage vor der beabsichtigten Impfung an vier verschiedenen Stellen des Rückens in der Ausdehnung von etwa  $4 \times 5$  cm die Haare kurz geschnitten und dann mit einem Epilierungsmittel gänzlich entfernt.

Der zu prüfende Impfstoff wird in der Weise präpariert, dass  $3 \text{ cm}^3$  der mit Glycerin versetzten Substanz im Mörser eine Stunde lang fein verrieben werden, um vollständig homogenes Material zu erhalten. Von diesem Material werden  $0,5 \text{ cm}^3$  mit  $19,5 \text{ cm}^3$  physiologischer Kochsalzlösung vermischt und auf diese Weise eine Stammverdünnung von 1:40 erhalten, von welcher aus dann die zum Prüfungsversuch verwendeten Verdünnungen 1:1000, 1:2000, 1:5000 und 1:10000 unter den nötigen Kautelen hergestellt werden.

Die am Vortage epilierten Rückenfelder der Versuchstiere werden mit einem sterilen mit steriler Kochsalzlösung befeuchteten Wattebausch gereinigt und durch leichtes Tupfen mit steriler Watte getrocknet. Hierauf werden in jedem Felde mit einer feinen Lanzette 3 oberflächliche, wenn möglich nicht blutende parallele Schnitte von 4 cm Länge in 1 cm Entfernung voneinander angebracht. In diese Schnitte werden je  $0,3 \text{ cm}^3$  der zu prüfenden Verdünnung tropfenweise eingebracht und zwar so, dass jeder Tropfen sogleich mit der Kuppe eines sterilen Reagenzglases sorgfältig verrieben wird, bevor der nächste aufgegossen wird. Die Impfstellen lässt man sorgfältig trocknen.

Die Ablesung der Resultate erfolgt am fünften Tage. Hat der Impfstoff die gewünschte Virulenz, so zeigen sich auf den mit dem 1:5000 verdünnten Material beschickten Impfstellen zusammenhängende Pusteln,

die sich bereits im Beginn des Eintrocknungsstadiums befinden. Die Verdünnung 1:10000 hat noch vereinzelte Pusteln längs der Impfschnitte hervorgerufen. Ist die Reaktion bei der Verdünnung 1:5000 schwächer als angegeben, so ist der Impfstoff wohl zu Erstimpfungen, nicht aber zu Revakzinationen verwendbar; wird bei der Einimpfung des auf 1:10000 verdünnten Materials noch eine konfluierende Effloreszenz erzielt, so ist der Impfstoff zu stark und muss nach weiterem Glycerinzusatz neu geprüft werden.

Die angegebene Wirksamkeit des gemäss den Vorschriften der Pharmakopöe bereiteten Impfstoffs in Verdünnungen von 1:5000 bis 1:10000, entspricht einer Wirksamkeit des verwendeten Rohimpfstoffs von 1:20000 bis 1:40000.

Von den *Tuberkulinen* kann vorläufig nur das *Tuberkulin Koch* (*Alttuberkulin*) einer Prüfung mit Wertbestimmung unterzogen werden, da für die andern für den Gebrauch am Menschen bestimmten aus Tuberkelbazillen oder ihren Toxinen hergestellten Impfstoffe befriedigende Prüfungsmethoden noch nicht vorliegen; bei diesen wird sich die Prüfung nur auf die allgemeinen Anforderungen erstrecken.

Das Tuberkulin Koch ist nach der Definition der Pharmakopöe eine klare braune Flüssigkeit von eigenartigem Geruch. Es dient zur Diagnose und Behandlung der Tuberkulose und wird nach den Angaben von Robert Koch hergestellt aus glyzerinhaltigen Reinkulturen von Tuberkelbazillen des Typus humanus durch Eindampfen auf ein Zehntel und nachheriges Filtrieren.

Das Tuberkulin muss in amtlich plombierten Fläschchen oder in zugeschmolzenen Ampullen abgegeben werden. Es ist vor Licht geschützt, kühl, aber frostfrei aufzubewahren. Zur Herstellung von Verdünnungen ist eine Lösung von 0,5% Phenol in sterilem destilliertem Wasser zu verwenden.

Die Auswertung des *Tuberkulins* wird in fast allen Ländern, in denen überhaupt eine Kontrolle dieses wichtigen Arzneimittels besteht, nach einer von Robert Koch angegebenen und später nach den Vorschlägen von Dönitz modifizierten Methode vorgenommen; sie besteht im Prinzip darin, dass an tuberkulös gemachten Meerschweinchen geprüft wird, ob eine bestimmte Dosis des Tuberkulins imstande ist, die Tiere innerhalb 24 Stunden zu töten. Die amtliche Prüfung wird in Deutschland folgendermassen ausgeführt (Otto und Hetsch l. c.):

Etwa 50 Meerschweinchen von 350 bis 400 g Gewicht werden mit 0,5 mg (in 0,5 cm<sup>3</sup> physiologischer Kochsalzlösung gleichmässig aufgeschwemmt) einer 12 bis 14tägigen Bouillonkultur eines Tuberkelbazillensammes von bekannter, gleichmässiger Virulenz infiziert. Man benützt gewöhnlich einen Stamm, der in 4—6 Wochen möglichst bei allen Versuchstieren eine annähernd gleiche generalisierte Tuberkulose hervor-

ruft. Eine in der Regel gegen Ende der vierten Woche einsetzende, fortschreitende Gewichtsabnahme zeigt an, dass die Tiere tuberkulös geworden sind.

In einem Vorversuch, den man mit 3 bis 4 Tieren anstellt, wird nun geprüft, ob ihre Krankheit sich bereits in dem Stadium befindet, dass der Auswertungsversuch ausgeführt werden kann. 0,3 bis 0,5 cm<sup>3</sup> eines Tuberkulins von bekannter Wertigkeit (Standardtuberkulin) in steigenden Dosen unter die Haut gespritzt müssen diese Tiere innerhalb 24 Stunden töten. Genügen diese Mengen nicht, so bedeutet das, dass die Krankheit der Tiere noch nicht die für den Versuch nötige Ausdehnung und Schwere erreicht hat, dass sie für den Versuch noch nicht reif sind und mit demselben somit noch einige Zeit zugewartet werden muss.

Zum Hauptversuch können nur Tiere verwendet werden, die nach dem Auftreten der Krankheit (wie erwähnt etwa vom Ende der vierten Woche an) eine stetige, nicht zu rasche Gewichtsabnahme aufgewiesen haben. Da stets nur ein Teil der Tiere diese Bedingung erfüllt, muss zu Beginn eine so grosse Zahl infiziert werden. Es werden für den Prüfungsversuch zwei Parallelreihen von je 6 Tieren angesetzt, von denen die eine mit dem Standardtuberkulin, die andere mit dem zu prüfenden Tuberkulin behandelt wird. Man gibt gewöhnlich 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0 und 3,0 des 10-fach verdünnten Tuberkulins subkutan. Die tödliche Dosis für versuchsreife Tiere liegt erfahrungsgemäss meist zwischen 1,0 und 1,5. Den programmässigen Verlauf einer Prüfung, bei der das zu prüfende Präparat gleichwertig ist, wie das Standardtuberkulin, zeigt das folgende Versuchsprotokoll.

*Prüfung eines Tuberkulins.*

Dosis in cm <sup>3</sup>	Standardtuberkulin			Tuberkulin x		
	Meerschw.	Ergebnis	Bemerkung	Meerschw.	Ergebnis	Bemerkung
0,05	1	lebt	—	7	lebt	—
0,075	2	»	—	8	»	—
0,1	3	† 1	Sekt.-Bfd. typisch	9	† 1 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	Sekt.-Bfd. typisch
0,15	4	† 1	» » »	10	† 1	» » »
0,2	5	† 1	» » »	11	† 1	» » »
0,3	6	† 1	» » »	12	† 1	» » »

Der Tod der Tiere muss innerhalb 24 Stunden nach der Einspritzung erfolgen. Wirkt das zu prüfende Tuberkulin weniger kräftig als das Standardtuberkulin, so wird es beanstandet, wirkt es stärker, so muss es vom Hersteller in der dem Versuchsergebnis entsprechenden Weise verdünnt werden.

Die Standardisierung des Tuberkulins war und ist noch Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, da uns die bestehenden Prüfungsmethoden —

auch die vorstehend beschriebene — über die spezifischen Wirkungen des Tuberkulins nach manchen Richtungen im Unklaren lassen.

Die Prüfung mit Reagenzglasmethoden, Komplementbindung und Präzipitation, mit denen man das Tierexperiment zu umgehen versuchte, musste leider als zu ungenau aufgegeben werden. Von verschiedenen Autoren, namentlich von Calmette und seinen Mitarbeitern, wird bestritten, dass zwischen den Tuberkuloseantikörpern im Serum des tuberkulösen Menschen oder Tieres und der Tuberkulinwirkung Wechselbeziehungen bestehen. Sie stützen sich u. a. auf die Tatsache, dass gereinigtes, d. h. von beigemengter Leibessubstanz der Bazillen befreites Tuberkulin mit einem spezifischen Serum nicht reagiert, trotzdem seine Tuberkulinwirkung nach der Reinigung erhalten blieb.

Auch die Prüfung am Menschen mittels der intrakutanen Reaktion, die von Wolf-Eisner empfohlen wurde, kann nach den von verschiedenen Autoren durchgeführten Untersuchungen den Tierversuch nicht ersetzen; dagegen hält sie Moro als Ergänzung dieses Versuches für nützlich und notwendig.

Eine neue Methode der Tuberkulinauswertung wurde vor kurzem von dem Amerikaner Long angegeben (Otto und Hetsch l. c.). Sie hat gewisse Vorteile gegenüber der oben beschriebenen deutschen Methode, unter anderem den, dass weniger Tiere gebraucht werden und dass mit weniger virulenten Tuberkelbazillenstämmen gearbeitet werden kann, da eine generalisierte Tuberkulose vermieden und nur eine Infektion der inguinalen Lymphdrüsen erzielt werden soll, die erfahrungsgemäss die Tiere wenig belästigt.

Als Masstab für die Auswertung des Tuberkulins wird die Wirkung verschiedener Verdünnungen auf die Keimzellen des Hodens herangezogen. Als Spermatozyte-Tuberkulin-Einheit definiert Long diejenige Menge Tuberkulin, die eben ausreicht, um die Spermatogenese, die Bildung der Samenzellen aus dem Gewebe der Hodenkanälchen, in der Mehrzahl dieser Kanälchen zum Schwinden zu bringen. Wird dieser Effekt mit  $0,1 \text{ cm}^3$  einer 1000-fachen Verdünnung erreicht, so erhält das betreffende Tuberkulin 10000 Spermatozyte-Einheiten.

Die Reaktion ist nach Long sehr empfindlich und streng spezifisch, sodass das Tuberkulin an den Hoden nicht tuberkulöser Tiere keine Veränderungen verursacht und auch am nicht mit Tuberkulin behandelten Hoden der Versuchstiere — es wird stets nur in einen Hoden eingespritzt — keine Störung der Spermatogenese auftritt.

Als Versuchstiere werden Meerschweinchen von etwa 400 g Gewicht benützt, denen 0,5 mg eines Tuberkelbazillenstammes in der Leisten-  
gend subkutan eingespritzt werden; die Virulenz des Stammes soll derart sein, dass 1 Monat nach der Infektion nur eine beginnende Verkäsung der regionären Lymphdrüsen, aber keine generalisierte Tuber-

kulose nachzuweisen ist. In diesem Zeitpunkt wird der Versuch vorgenommen, indem unter den nötigen Kautelen in den einen Hoden der Versuchstiere 0,1 cm<sup>3</sup> der zu prüfenden Tuberkulinlösung (1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000) eingespritzt wird.

Im Anschluss an die Einspritzung treten zwei Reaktionen auf, eine schon nach 30 Stunden feststellbare Frühreaktion, die in Hyperämie, entzündlichem Oedem und Koagulationsnekrose der Spermatozyten und Spermatischen besteht und eine Spätreaktion, die am besten nach 3 bis 4 Wochen zu beobachten ist und sich durch ausgesprochene Atrophie der Samenkanälchen und vollständiges Verschwinden der Spermatozyten, Spermatischen samt der Spermatozoen auszeichnet.

Die Methode wird dadurch kompliziert, dass die Hoden der getötenen Meerschweinchen in Paraffin- oder Zelloidinschnitten untersucht werden müssen, weil die direkte Untersuchung unsicher ist. Die Dauer der Prüfung wird dadurch stark verlängert; es ist immerhin zu vermuten, dass auch Gefrierschnitte verwendet werden können, wodurch eine wesentliche Vereinfachung und Abkürzung des Verfahrens zu erreichen wäre.

### Bibliographie.

*Entkeimung des Wassers durch Oberflächenwirkung kristalliner Metalle.* van der Leeden. — Chem. Ztg., **57**, 465 (1933).

Die auf chemischem Wege durch Fällung technisch gewonnenen Metallformen, welche als sogenannte Zement-Metalle (Stadtbergerhütte A.-G. in Niedermarsberg) in Gestalt kristalliner Niederschläge erhalten werden, scheinen wegen der bequemen Beschaffungsmöglichkeit und des billigen Preises besonders geeignet für die Entkeimung des Wassers zu sein. Die oligodynamische Wirkung des für den Grossbetrieb in Betracht kommenden Zementkupfers wird zwar bei Einhaltung der üblichen technischen Bedingungen nicht ausreichen, um zuverlässige Entkeimungsergebnisse zu erzielen. Das Zementkupfer kann jedoch wertvolle zusätzliche Sterilisationseffekte (Entwicklungshemmung) auslösen. Ganz besonders ist es bei zuvor gechlortem Wasser zu empfehlen, da es auch die bei jeder Chlorbehandlung unvermeidlichen Schwankungen des Chlorgehaltes unschädlich macht. Das Zementkupfer vermag nämlich bei den hier vorliegenden geringen Chlorkonzentrationen selbst grosse Chlorüberschüsse rasch zu binden, wahrscheinlich als Folge der grossen Oberfläche der kristallinen Körnchen.

*Etwas über Bombagen.* Ohler. — Chem. Ztg., **57**, 623 (1933).

Neben der Gaserzeugung durch Bakterien und Wasserstoffbildung durch Einwirkung von Säuren auf das Büchsenmetall sind auch die Scheinbombage und die Bombage durch Zellendehnung zu berücksichtigen. Die Scheinbombage tritt ein, wenn man eine mit Gas gesättigte Masse kalt in die Dosen