Zeitschrift: Acta Tropica

Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)

Band: 8 (1951)

Heft: 2

Artikel: Untersuchungen über ein neues Rodentizid mit kumulativer Wirkung auf Basis der Cumarin-Derivate

Autor: Reiff, M. / Wiesmann, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-310343

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Forschungslaboratorien für Schädlingsbekämpfung, Abteilung Biologie,
J. R. Geigy A.G., Basel, Schweiz.

Untersuchungen über ein neues Rodentizid mit kumulativer Wirkung auf Basis der Cumarin-Derivate.

Von M. Reiff und R. Wiesmann.

(Eingegangen im März 1951.)

I. *Einleitung und Problemstellung.*

Im Leben des Menschen spielen Wanderratte *(Epimys norvegicus),* Hausratte *(Rattus rattus)* und Hausmaus *(Mus musculus)* eine bedeutende Rolle, sei es wegen ihrer großen wirtschaftlichen Schädlichkeit (5, 15, 32) oder als Träger und Ueberträger gefährlicher Krankheiten (15, 19). Die Bekämpfung dieser schädlichen Nager war und ist demzufolge ein wichtiges Problem, das trotz der großen Fortschritte, die die Wissenschaft, hauptsächlich im Auffinden neuer Rodentizide (4, 7, 8, 12, 13, 37, 39, 40) gemacht hat, noch nicht restlos gelöst ist (1, 6, 22, 27, 28, 30, 31, 36, 41). Die Gründe für diese unbefriedigende Sachlage liegen einerseits in den z. T. noch mangelhaften Kenntnissen der Biologie, Oekologie und Aetiologie der schädlichen Nager, in den dem Verhalten der Ratten und Mäuse nicht genügend angepaßten Bekämpfungsverfahren und anderseits im Fehlen sicher wirkender Nagergifte (16).

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über neue Rodentizide waren wir daher bemüht, die Biologie schädlicher Nager in ihrem Freileben und im Laboratorium zu studieren, um Nagerbekämpfungsmittel zu entwickeln, die in ihrer Anwendung und Wirkung dem Leben der Nager richtig angepaßt werden können. Nur auf diese Weise erschien es uns möglich, zu einem sicher wirkenden Rodentizid zu gelangen, das den vielgestaltigen Ansprüchen genügen kann.

II. *Die biologischen Grundlagen der Nagerbekämpfung.*

Wenn im Pflanzenschutz die genauen Kenntnisse der Oekologie der schädlichen Insekten als Grundlagen für die Bekämpfung meistens genügen, so muß die Bekämpfung der Nager, bei denen es sich um höher organisierte Tiere handelt, auf breitere Grund-

lagen gestellt werden und auch das soziologische, psychische und sinnesphysiologische Verhalten dieser Tiere berücksichtigen.

Im folgenden seien die wesentlichen Gesichtspunkte besprochen, die zur Entwicklung unseres Rodentizides wegleitend waren.

1. *Sinnesphysiologische Grundlagen.*

Die Ratten und Mäuse sind als Macrosomaten (nach NEUHAUS [24]) Tiere mit stark entwickeltem Geruchs- und Geschmackssinn. Sie besitzen sehr reich gefaltete Riechschleimhäute und einen auffallend stark ausgebildeten Nervus olfactorius. Diese Merkmale stempeln die Nager zu ausgesprochenen Nasentieren. Da Geruch und Geschmack für die Nahrungsaufnahme eine Einheit darstellen, sei, in Anlehnung an die niederen Wirbeltiere, diese Einheit als chemischer Sinn bezeichnet. Dieser chemische Sinn dient nicht nur allein der Nahrungswahl, sondern auch der Orientierung im Raum und den sozialen Bindungen in der Sippengemeinschaft. Die Nahrungswahl wird im allgemeinen sehr sorgfältig und prüfend vorgenommen, und unbekannte, fremde Gerüche und Geschmacksqualitäten können die Tiere von der Annahme einer Nahrung abhalten. Dies zeigt sich besonders eindrücklich bei der Verweigerung ausgelegter vergifteter Köder.

Neben der geruchlichen Raumorientierung, die sicherlich für die Nager als Nachttiere eine große Bedeutung hat (vgl. auch Abschn. 3), dienen denselben Zwecken auch die Schnauz-Sinneshaare, die tactile Reize übermitteln und möglicherweise auch Schwingungen der Luft registrieren können. Die subtile Empfindung von auch nur geringen Erschütterungen ist bei den Nagern auffallend. Nach unseren Erfahrungen sind die Leistungen von Auge und Ohr von untergeordneter Bedeutung. Wir haben immer wieder die Erfahrung gemacht, daß Ratten und Mäuse auf akustische Reize, wie Sprechen und Rufen, in ihrem natürlichen Biotop nicht oder nur gering reagieren, aber auf Gehen, also auf Erschütterungen, flüchten.

Verbunden mit den besprochenen Sinnesqualitäten besitzen die Nager eine erstaunliche *Lernfähigkeit*. Eine durch die Erfahrung erlernte Raumsituation wird im Gedächtnis behalten (10). Bei Bekämpfungsaktionen soll diese Erkenntnis beachtet werden. In den Befallsgebieten müssen daher Lagergüter, Mobiliar und Altmaterial usw. an den für die Nager vertrauten Orten belassen werden, um keine Störung im Verhalten der Tiere zu erzeugen.

In diesem Zusammenhang soll als allgemeines Merkmal auch der auffallend stark ausgeprägte «*Kratz- oder Reinigungstrieb*» der schädlichen Nager Erwähnung finden. Eingehend und oft lange

Zeit hintereinander werden mit den Vorder- oder Hinterpfoten, oft direkt auch mit dem Mund, Pelz und Schwanz intensiv gekratzt und geputzt und dadurch von Hautschuppen, Talgresten und anhaftendem Schmutz und Staub gereinigt. Wichtig für unsere Zwecke ist nun, daß nach jeder kurzen Kratz- oder Putzbewegung die betreffende Pfote zum Munde geführt, abgeleckt und die aus dem Pelz herausgekratzten Rückstände gefressen werden. Auch Kopf und Nase werden mit den Vorderbeinen abgerieben. Diese intensive Kratztätigkeit wird nicht nur von den verschmutzten und meist von Pelzparasiten befallenen Wildtieren ausgeführt, sondern auch die sauber gehaltenen Laborratten und -mäuse obliegen gerne und oft dieser Tätigkeit. Das Kratzen wird in der Hauptsache in Schlupfwinkeln und im Nest durchgeführt, während auf der Wanderung höchstens Kopf und Nase kurz abgerieben werden. Möglicherweise handelt es sich bei diesem Kratztrieb auch um ein Gewinnen und Fressen von Hautschuppen, also von Keratin, wie dies bei anderen Tieren bekannt ist, und nicht nur um ein Reinigen des Körpers von anhaftendem Schmutz.

2. *Tierpsychologische und oekologische Grundlagen.*

Die moderne Tierpsychologie, wie sie vor allem von HEDIGER (11) vertreten wird, kann ebenfalls für unsere Zwecke herangezogen werden und uns außerordentlich wertvolle Fingerzeige geben.

Mit gewissen Einschränkungen, da Ratten und Mäuse zu Hausbewohnern geworden sind, gelten für das Verhalten einer Nagerpopulation im wesentlichen dieselben Regeln und Gesetze wie für die anderen Säugetiere der Wildfauna. Auch hier zeigt sich, daß ein freilebendes Tier nicht unbedingt uneingeschränkt räumliche und individuelle Freiheiten genießt, also nicht machen kann, was ihm beliebt, sondern es sind auch hier Bindungen mannigfacher Art vorhanden, die das Tier in ein bestimmtes räumlich-zeitliches System zwingen.

Das von einer Art oder Rasse besiedelte Areal ist zunächst unterteilt in verschiedene Territorien, in denen Familien oder Sippen hausen. Eine solche soziale Einheit markiert ihr Territorium an den Grenzen und verteidigt es gegen eindringende Artgenossen. Beim Freiwerden eines Territoriums erfolgt früher oder später eine Neubesiedlung. Diese Tatsache wirkt sich sehr oft nach partiellen Entwesungsaktionen sehr ungünstig aus, indem dann innert gewisser Zeit die Kalamität von neuem beginnt. Innerhalb des Territoriums ist ebenfalls ein reich differenziertes System von wichtigen, durch meist deutliche Markierung festgelegte Stellen, vorhanden. Als Ort maximaler Geborgenheit hat das Nest zu gelten; daneben bestehen für Gefahrenmomente Unterschlüpfe und andere

geschützte Stellen von sekundärer Bedeutung an verschiedenen Punkten des Territoriums. Das Nest ist durch einen typischen, unangenehmen und scharfen Geruch ausgezeichnet, der wahrscheinlich eine geruchliche Orientierung zum Nest ermöglicht. Futter-, Tränke- und Vorratsplätze stehen ebenfalls in Beziehung zur Territoriumseinteilung der Populationen. Diese festgelegten Punkte sind nun durch genau fixierte Wege, sog. *Wechsel,* miteinander verbunden. Sie werden von den Tieren regelmäßig begangen, verlaufen in guter Deckung, meist entlang der Wände, und leisten so Garantie für sicheren Durchgang. Sie haben im Areal- und Territoriumsgefüge der Ratten und Mäuse eine überragende Bedeutung, und ihre Kenntnis ist für die Bekämpfung der Nager wichtig.

Wie bei den anderen freilebenden Tieren sind auch bei den Nagern im Hause innerhalb der Tierpopulation *biologische Rangordnungen* vorhanden. Sie spielen eine Rolle für das Verhältnis Wanderratte-Hausratte oder Ratten-Mäuse. In Gebäuden, die durch gewisse Bauverhältnisse für beide Rattenarten günstige Wohnstellen aufweisen, kommen oft Hausmäuse, Haus- und Wanderratten gemeinsam vor, benützen oft die gleichen Futterquellen, aber ihre Wechsel und Wohnplätze sind absolut getrennt, entsprechend den artspezifischen, ökologischen Ansprüchen. Erst wenn die Raumverhältnisse ungünstig liegen, kommt es zu Kämpfen zwischen den einzelnen Arten. Wenn z. B. die Hausratten keine trockenen Dachräume als Aufenthaltsorte zur Verfügung haben, unterliegen sie den Wanderratten in den feuchten Keller- und Grundmauerräumen, desgleichen auch die Hausmäuse.

Für die Nagerbekämpfung ist die innerhalb der Sippengemeinschaft bestehende *soziale Rangordnung* oder die individuelle Hierarchie wichtig. Trotz genügender Futterauswahl dürfen oft nicht alle Sippenmitglieder der Ratten und Mäuse zu gleicher Zeit am selben Fraßplatz fressen. Vielfach werden auch interessante Nahrungsbrocken fortgeschleppt und an besonders zusagenden Stellen verzehrt, auch verteidigt und oft durch Kot markiert. Auf dieses Verhalten ist das oft beobachtete Verschleppen von ausgelegten Ködern zurückzuführen.

Bei Ratten ist die Bildung von Rudeln oder Sippen sehr ausgeprägt (vgl. STEINIGER, 35, 38). Eine in einem Anwesen auftretende Haus- oder Wanderrattenpopulation zerfällt in mehrere solcher Rudel. Die Angehörigen der verschiedenen Sippen ertragen einander selten. Sie erkennen sich offenbar an ihrem spezifischen Sippengeruch, der möglicherweise identisch ist mit dem Nestgeruch. Wir haben daher stets mit Kämpfen zu rechnen, wenn eingefangene Wildratten, die verschiedenen Sippen angehören, in einen Käfig gebracht werden.

Bei den Ratten tritt nicht nur eine Rudel- und Sippenbildung in Erscheinung, sondern es ist auch zu einer durch endogene Faktoren bedingten Rassenbildung innerhalb der Arten gekommen. *Epimys norvegicus* ist an vielen Orten in zwei deutlich getrennte ökologische Typen aufgespalten, die unter den Trivialbezeichnungen «Wasserratte» und «Wanderratte» bekannt sind und ganz verschiedene Biotope bevorzugen. Die eine Form, die «Wasserratte», lebt meist am Wasser und ist vorwiegend Detritusfresser, die andere, die «Wanderratte», bevorzugt auch noch feuchte Orte, greift aber bereits Nahrungsmittellager an und frißt vom Viehfutter im Stall. Bei den «Wanderratten» liegt noch eine weitere ähnliche Trennung vor, die besonders im Sommer deutlich wird. Der eine Typ ist dann ein reiner Hausbewohner, während der andere im Hause und im Felde sich aufhält. Eine weitere Aufspaltung in ökologische Typen, die sich in der Hauptsache auf die Nahrung bezieht, ist uns bei *Rattus rattus* aufgefallen. Hier gibt es Populationen, die zur Hauptsache Fleischfresser sind, und andere, die sich auf Getreide spezialisiert haben.

Daneben findet sozusagen bei allen Ratten und Mäusen ein saisonbedingter Wechsel in der Qualität der Nahrung statt. Auffallend ist derselbe besonders im Herbst, wo die Tiere Fett und fettreiche Stoffe allen anderen vorziehen.

Eine erfolgreiche Bekämpfung kann durch das Auftreten von solch physiologisch unterschiedlich sich verhaltenden Rassen sehr erschwert werden, insbesondere dann, wenn man die Nager mit dem Köderverfahren angehen will.

3. *Spezielle Beobachtungen über die Markierung von Raumpunkten und Wechseln bei Ratten und Mäusen.*

Bei Ratten- und Mäusebefall eines Gebäudes lassen sich, manchmal leichter, manchmal schwerer, wichtige Hauptpunkte der Territoriumsaufteilung erkennen. Schäden an gelagerten Lebens- und Futtermitteln weisen auf Freßplätze hin, angenagte Türen oder Löcher in Bretterwänden verraten die Durchgänge wichtiger Wechsel. Schlupflöcher in Wänden und Böden führen vielfach zu Nestern oder Unterschlüpfen. An relativ geschützten Stellen in Mauernischen, im Keller unter Hurden, auf dem Estrich zwischen Altstoffen usw. deuten ausgedehnte frische Kotfunde und zahlreiche Pfotenspuren in altem Staub auf Spielplätze, «Versammlungsorte» oder *Rammelplätze,* wie wir sie bezeichnen wollen. Durch zufällige Beobachtungen können die Verbindungen dieser markanten Punkte des Raumes erkannt werden. Zudem verwenden die Tiere auf der Flucht wenn irgend möglich die vertrauten Wechsel. Durch solche Beobachtungen gelingt es in den meisten

Fällen, einen bedeutenden Teil des Systems der Wechsel festzustellen, und mit einiger Erfahrung ist es auch möglich zu erkennen, daß bestimmte Orte und Wechsel nur zu bestimmten Zeiten der nächtlichen Aktivität der Tiere aufgesucht werden.

Nun sind aber im Territorium der Ratten und Mäuse weitere Erkennungsmerkmale für die Wechsel vorhanden, die bei einiger Uebung sehr bald gefunden werden können. An den Hauptpassagen sind zunächst typische Schliffstellen oder Schwärzungen zu sehen. Das Hin und Her der Nager führt direkt zur Bildung einer sichtbaren Straße. Ratten und Mäuse schleppen zudem an der Bauchseite des Felles und am Schwanz stets Schmutz und Staub mit, der dann auf den Wechseln abgestreift oder abgerieben wird. Verläuft der Wechsel über eine helle Unterlage (weißgetünchte Mauer usw., geweißelte Wände, Balken, Leitungen), so hebt sich diese Schwärzung deutlich von der Umgebung ab, wie dies bereits von KLEINSCHMIDT (17) bei Hausratten beschrieben wird (Abb. 1 B, Seite 113).

Diese Schliffstellen und Schwärzungen an den Passagen sind rein zufällig entstanden. Demgegenüber bestehen aber noch viel deutlichere, von den Tieren aktiv gebildete Wechsel- und Erkennungsmerkmale. Von den Hausratten und Hausmäusen, etwas weniger von Wanderratten, werden an charakteristischen, durch die örtlichen Verhältnisse bedingten Stellen auffallende *Markierungspolster* angebracht (s. Abb. 1 A und B). Diese Markierungspolster treten meistens an solchen Stellen auf, an denen die Richtung des Wechsels sich ändert, wo Schlupflöcher vorhanden sind, oder wo Uebergänge zu anders geartetem Material, z. B. Mauer-Holz, Holz-Eisen, Ziegel-Dachbalken, vorliegen.

Diese Polster sind oft bis zu mehreren Millimetern dick, je nachdem es sich um einen stark oder schwach frequentierten Wechsel handelt. Die Farbe des Markierungspolsters ist meist braunschwarz und glänzend, die Schicht fühlt sich fettig an und hat halbfeste oder feste Konsistenz. Zudem weist die Substanz den charakteristischen starken Ratten- oder Mäusegeruch auf, der auch dem Nestmaterial anhaftet.

Die Herstellung dieser Polster geschieht vorherrschend durch ein Abstreichen des Genitalfeldes auf der betreffenden Unterlage, wobei auch ein wenig Harn und wahrscheinlich ein Schleimsekret und Talg abgeschieden werden. Bei der Bildung der Markierungspolster scheinen beide Geschlechter beteiligt zu sein. Diese Ausscheidungsprodukte vermischen sich mit Schmutz und Staub und ergeben nach dem Trocknen und eventuell infolge von Oxydations- und Fermentationsprozessen einen schmierig-fettigen Belag.

Die Markierungspolster besitzen zweifelsohne eine große sinnes-

physiologische, insbesondere olfactorische Bedeutung zur Orientierung über den Verlauf des entsprechenden Wechsels und wahrscheinlich auch für die Territoriumsmarkierung. Schließlich bringen die Tiere solche Polster auch an schwierigen Wegpassagen an, die eine gewisse Gefahr des Abrutschens oder Abstürzens aufweisen. So findet man sie immer sehr gut ausgeprägt an senkrecht verlaufenden Röhren, an steilen Schrägbalkenrändern, an Treppengeländern sowie an Orten, wo kleinere oder größere Sprünge ausgeführt werden müssen [1].

III. *Die Auswertung der biologischen Grundlagen zur Entwicklung eines Rodentizides.*

Auf Grund der Angaben über die Biologie der schädlichen Nager lassen sich die Forderungen, die an ein wirksames Rodentizid gestellt werden, weitgehend erkennen. Sie beziehen sich auf das zu verwendende Gift und seine Verabfolgung.

1. *Das zu verwendende Gift.*

Giftstoffe zur Nagerbekämpfung sind in großer Zahl bekannt. Die hauptsächlichsten und gebräuchlichsten Nagergifte sind Schwermetallsalze (Thalliumsulfat, Bariumcarbonat, Arsenik usw.), dann Alkaloide (Meerzwiebelextrakte, Scillirosid, Strychnin), Fluorverbindungen (Natriumfluorazetat, Fluoressigsäurephenylhydroxyd), sowie weitere organische Stoffe wie Pyridin- und Harnstoffderivate, schließlich Bakterien- und Viruspräparate. Diese Stoffe befriedigen nicht in jeder Hinsicht. Nicht nur sind sie für den Menschen z. T. hoch giftig, sondern viele unter ihnen erzeugen in ihrer Giftwirkung bei den schädlichen Nagern oft starke Erregungen und Krampfzustände. Bei Pyrimidinderivaten z. B. treten im Vergiftungsverlauf diese Zustände derart stark auf, daß die Tiere toben, sich an Gegenständen, z. B. am Gitter der Käfige verbeißen und Schmerzenslaute von sich geben. Durch diese Vergiftungserscheinungen können in den Nagerpopulationen große Unruhe und Aufregung entstehen, die nicht vergifteten Tiere werden alarmiert, vorsichtig und wegen ihres Lernvermögens sogar bald vom Fressen des ausgelegten Giftes abgehalten. Wegen der oft damit verbundenen Aufnahme unterletaler Giftdosen entwickelt sich bei dieser Kategorie von Giftstoffen meist eine mehr oder weniger rasche Angewöhnung, die bald die weitere Verwendung dieser Gifte erschwert. Viele dieser Rodentizide zeigen zudem einen

---

[1] Der ganze Fragenkreis über die Bedeutung der Markierungspolster ist einer speziellen Publikation vorbehalten.

spezifischen, wenn auch schwachen Geruch oder Geschmack, der von den Tieren mit ihrem fein ausgebildeten chemischen Sinn wahrgenommen wird, so daß sie vielfach das Gift meiden.

Neuerdings sind organische Verbindungen als Rodentizide in die Praxis eingeführt worden, die den alten Nagergiften gegenüber gewisse Vorteile aufweisen. Es sind dies Harnstoffderivate (α-Naphthylthioharnstoff, Natriumsalz des p-Chlorphenyldiazothioharnstoff). Neu an diesen Stoffen war, daß man sie als sog. Streumittel anwenden konnte. Der α-Naphthylthioharnstoff ist aber nur gegen Wanderratten wirksam, erfaßt Hausratte und Hausmaus nur ganz ungenügend und zeigte zudem in der Wirkung saisonbedingte Abhängigkeit. Weiter treten auch hier z. T. die bei den alten Giftstoffen beanstandeten ungünstigen Erscheinungen auf, wobei namentlich die ziemlich rasch eintretende Angewöhnung an das Gift auffallend ist.

Nach diesem Ueberblick über die bis anhin gebräuchlichen wichtigsten Rodentizide stellt sich die Frage nach den Anforderungen, die man an ein wirksames Nagergift stellen muß. Es sind nach unserer Ansicht die folgenden:

a) Das Gift darf wegen des gut entwickelten chemischen Sinnes der Nager weder durch den Geruchs- noch durch den Geschmackssinn der Tiere wahrgenommen oder unangenehm empfunden werden, da sonst ein Abschrecken und eine Nichtannahme des Giftes eintritt.
b) Das Gift soll nicht zu einer Angewöhnung führen.
c) Es muß bei den betroffenen Tieren einen physiologisch normalen Tod vortäuschen, also im Vergiftungsablauf keine Erregungs- oder Krampfzustände erzeugen.

Nach unseren Anschauungen und Erfahrungen können namentlich den beiden letzten Forderungen am ehesten Substanzen entsprechen, die chronisch-akkumulativ in relativ kleinen Gaben wirken. Die Vorteile eines chronisch wirkenden Rodentizides gegenüber einem akut wirkenden, sollen an Hand der Fig. 1 erklärt werden.

Bei einem *akut wirkenden Gift* muß die Letaldosis auf einmal oder innerhalb ganz kurzer Zeit aufgenommen werden. Die Giftwirkung setzt sehr bald nach der Resorption, spätestens aber innerhalb von 24 Stunden ein und führt oft unter Krampferscheinungen sehr bald zum Tode der Tiere. Eine subletale Giftmenge wird rasch aus dem Organismus ausgeschieden und hilft bei einer zweiten Giftaufnahme am folgenden Tage nicht mehr mit, den Organismus wirksam zu vergiften (s. gestrichelte Linie in Fig. 1). Unter diesen Umständen tritt sehr oft eine mehr oder weniger rasche Giftge-

wöhnung oder eventuell sogar Resistenz auf. Die bis anhin gebrauchten Rodentizide sind in überwiegender Mehrzahl akut wirkende Gifte.

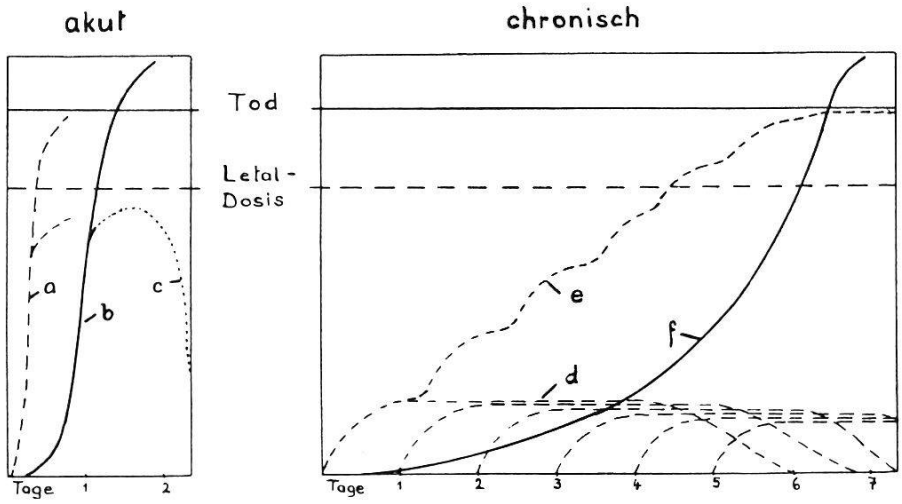


Fig. 1. Theoretische Unterscheidung zwischen akut und chronisch wirkendem Rodentizid. a = einmalige Giftresorption, b = akute Giftwirkung, c = subletale Giftwirkung, d = tägliche Giftresorption, e = Giftanreicherung im Organismus, f = chronische Giftwirkung.

Beim *chronisch wirkenden Gift* wird mehrmals, meist jeden Tag, eine kleine Dosis aufgenommen, die selbst nicht letal wirkt. Der Abbau der Substanz im Körper verläuft sehr langsam und die täglich neuen Giftzufuhren summieren sich bis zum Erreichen der Letaldosis. Parallel zu diesen Vorgängen verläuft auch die Giftwirkung. Sie setzt langsam und unmerklich ein, wird aber, einmal in Gang gebracht, auch durch Unterbruch in der Giftaufnahme von 1—2 Tagen nicht mehr reversibel. Angewöhnungserscheinungen können hier viel weniger gut auftreten. Zudem ist die Wirkung der chronischen Mittel in der Regel langsam, und der Tod erfolgt meist in ähnlicher Form wie ein natürlicher oder Alterstod.

2. *Die Verabfolgung des Rodentizides.*

Die verbreitetste Methode der Nagerbekämpfung besteht im Auslegen von *Giftködern.* Die umfangreiche diesbezügliche Literatur beweist klar, daß mit den Giftködern in der Nagerbekämpfung nicht immer befriedigende Resultate erzielt werden. Die Erklärung hiefür liegt in der Biologie der Nager begründet. Ratten und Mäuse sind in ihrer Nahrungswahl sehr sorgfältig, und sie wechseln ihre Lieblingsspeisen oft aus noch unerklärlichen Gründen von einem Moment zum andern. Die Aufspaltung in ökologische Rassen, die in ihrer Nahrung spezialisiert sind, erschwert die Bekämpfung der Nager durch vergiftete Futterbrocken. Aus diesen Gründen ist es sehr schwer, die richtige Lockspeise für die Nager zu finden. Zudem lieben die Tiere vorpräpariertes Futter nicht

sonderlich. Gifte mit einem verdächtigen Eigengeruch oder Geschmack werden von den Nagern in den Ködern sehr leicht wahrgenommen. Alle diese sinnesphysiologisch bedingten Schwierigkeiten könnten wahrscheinlich behoben werden, wenn wir durch Zugabe eines spezifisch wirkenden Nagerlockstoffes die Köder beliebt machen könnten. Solche Lockstoffe kennen wir jedoch bis anhin nicht.

Weitere, noch größere Schwierigkeiten ergeben sich für die Annahme der Köder aus tierpsychologischen Gründen. Der Köder ist in den meisten Fällen ein Fremdkörper im Territoriumsgefüge der Ratten und Mäuse. Wird er am gewohnten Futterplatz der Nager ausgelegt, dann wird er unter Umständen nicht beachtet. Legt man ihn in die Wechsel, so wird er in den seltensten Fällen angenommen, da die Tiere hier in der Regel nicht fressen, den Köder höchstens irgendwohin verschleppen.

Im ganzen genommen stellen wir fest, daß eine Nagerbekämpfung auf Köderbasis oft eine etwas unsichere Maßnahme darstellt.

Eine viel mehr Erfolg versprechende, biologisch den Nagern besser angepaßte Bekämpfungsmethode besteht im Ausstreuen des Giftes in Form eines schwach konzentrierten *Streupräparates,* das ganz unabhängig von einem Köder irgendwelcher Art angewendet werden kann. Diese Methode ist erst in neuester Zeit mit den auf dem α-Naphthylthioharnstoff aufgebauten Streumitteln entwickelt worden. Hier haben sich aber, wie bereits angedeutet, wegen gewisser Eigenschaften des Giftstoffes Schwierigkeiten ergeben, die seine Anwendung in der Praxis beschränken. Die Vorzüge der Streumethode als solche bleiben im Prinzip aber bestehen.

Das Streumittel läßt sich in das natürlich gegebene Raumsystem der Nager zwanglos einpassen. Werden die wichtigen Wechsel, die Rammelplätze, die Zugänge zum Nest und zu den Unterschlüpfen mit dem Streumittel belegt, dann haftet davon an Pelz, Schwanz und Pfoten der Tiere, die diese Passagen begehen. Das anhaftende Streumittel wird dann während der triebmäßigen Kratz- und Reinigungstätigkeit der Tiere mit den Hautschuppen usw. gefressen. Die Giftaufnahme erfolgt also wie beim Köder per os, nur mit dem Unterschied, daß sie beim Streumittel unwillkürlich abläuft und, sofern das Gift selbst auf den chemischen Sinn keinen ungünstigen Einfluß ausübt, gar nicht verspürt wird. Bei richtiger Applikation liegt das Gift ja an den Orten, an denen das Tier sich triebmäßig aufhält oder durchgeht. Durch das Streuen entsteht keine Veränderung im Raumgefüge der Nagerpopulation, die soziale Rangordnung und damit zusammenhängende Triebhandlungen werden nicht gestört, so daß die vielen Nachteile des Köderverfahrens hier zum großen Teil ausgeschaltet sind.

Als Giftstoffe für Streumittel, die in relativ geringen Mengen aufgenommen werden, haben die chronisch-kumulativ wirkenden Stoffe viel größere Aussicht auf Erfolg als die akut wirkenden, sie kommen auch in kleinen, mehrmals aufgenommenen Dosen zur Wirkung.

Um die Streumethode erfolgreich zu gestalten, muß unbedingt eine gezielte Behandlung durchgeführt werden. Es sollen dabei dichte Streubänder auf den gut markierten Wechseln, den Rammelplätzen und an den Schlupflöchern angebracht werden, wodurch die Tiere gezwungen sind, bei jedem Lauf mit dem Mittel in Berührung zu kommen. Der Streubelag wird von den Tieren, sofern er richtig zusammengesetzt ist, nicht als unangenehm empfunden. Nach unseren Erfahrungen sollen besonders gründlich die Schlupflöcher im Mauer- und Holzwerk behandelt werden. Hier kriechen die Tiere nahe am Boden, beladen sich auf großer Oberfläche mit dem Präparat, und bei ihrer Pelzreinigung im Unterschlupf nehmen sie das Gift auf.

IV. *Die Cumarinderivate als Rodentizide.*

Bei unseren Forschungen erstrebten wir ein Präparat, bei dem die vorhin erwähnten biologischen Grundlagen voll berücksichtigt werden können, also ein kumulativ wirkendes Streumittel.

Nach einigen Irrwegen gelangten wir zu einem Ausgangspunkt, der uns sehr verheißungsvoll schien. Es handelt sich dabei um neue synthetische Derivate des Cumarins, die von W. G. Stoll und F. Litvan [2] hergestellt und uns zur Prüfung auf ihre rodentizide Wirkung zur Verfügung gestellt wurden.

Bestimmte Cumarinderivate, als Anticoagulantien bekannt, hemmen bei chronischer Aufnahme die Blutgerinnung und verändern die Kapillardurchlässigkeit, so daß ausgedehnte Blutungen in den verschiedenen Organsystemen und Zwischengeweben auftreten. Sie führen innert kürzerer oder längerer Zeit zum Tode der Tiere.

1948 machte der Engländer O'Connor (25) erstmals auf das Dicumarol als Rattenbekämpfungsmittel aufmerksam, das, in kleinen Quantitäten mit Ködern vermischt, einige Tage hintereinander ausgelegt, eine gute Wirkung zeigte. Link und Mitarbeiter in den USA. (26, 33) führten die Untersuchungen mit den Anticoagulantien weiter und kamen zu noch wirksameren Substanzen. Sie begannen 1949 mit Praxisversuchen mit verschiedenen Cumarinderivaten

---

[2] Die Herstellung der wirksamen Verbindungen und ihre Anwendungsform als Rodentizid sind zum Patent angemeldet.

gegen Ratten. Dabei erkannten sie für diesen Zweck das bereits 1942 von LINK synthetisierte Oxycumarinderivat (Compound 42 oder neuerdings Warfarin genannt) als die am besten geeignete Substanz. Die Anwendung derselben geschieht ausschließlich nach der Ködermethode (3, 9, 18, 34).

Unsere Rodentizidarbeiten begannen 1948 mit der Prüfung von Dicumarol an Ratten und Mäusen. Die ersten Resultate waren nicht besonders ermutigend, da die Präparate für die Abtötung der Nager während einer zu langen Zeit aufgenommen werden mußten und ihre Wirkung bei Unterbruch der Substanzzufuhr zu rasch abklang. Bei der chemischen Weiterbearbeitung der Cumarinderivate ergaben sich bald bisher unbekannte, aktivere und für unsere Zwecke brauchbarere Verbindungen, deren chronisch-kumulative Wirkung die Verwendung als Rodentizid-Streumittel besonders wertvoll gestaltete.

1. *Methoden zur Prüfung der Cumarinderivate als Rodentizide.*

Die Prüfung der synthetischen Derivate des Cumarins als Rodentizide bedingte die Entwicklung besonderer Methoden, die zum besseren Verständnis der nachfolgenden Versuche kurz besprochen seien.

a) *Prüfung der Substanzen auf Geruch und Geschmack.*

Wie bereits im Kapitel III betont wurde, darf ein Rodentizid von den schädlichen Nagern weder geruchlich noch geschmacklich wahrgenommen, resp. als unangenehm empfunden werden. Die Prüfung der Substanzen auf ihre Geruchs- und Geschmacksqualitäten geschah auf sehr einfache Weise, indem der Spieltrieb der Tiere ausgenützt wurde. Die zu prüfende Substanz wurde unverdünnt auf die Spitze eines Holz- oder Glasstabes gestrichen, der dann in den Käfig der Nager gesteckt wurde. Ein unbehandelter Stab wird von den Tieren sofort beschnuppert, hierauf meist angebissen oder beleckt. Trägt nun der Stab eine für die Nager unangenehm riechende Substanz, dann wird er nur kurz oder auf Distanz beschnuppert und die Tiere wenden sich uninteressiert von ihm ab. Ist die Substanz für die Nager geruchlich indifferent oder eventuell angenehm, so beginnen sie nach dem Beschnuppern in den Stab zu beißen, resp. an ihm zu lecken. Dabei entscheidet sich nun, ob die Substanz geschmacklich als indifferent oder als unangenehm empfunden wird. Bei Indifferenz wird längere Zeit am Stäbchen gebissen und geleckt, gleich wie an einem unbehandelten. Sind dagegen die Geschmacksempfindungen unangenehm, so erfolgt nur ein kurzes Anbeißen und darauf Verlassen des Spielobjektes. Unter Umständen tritt dann ein heftiges Putzen des Mundes mit den Vorderpfoten ein.

In die weiteren Prüfungen gelangten nur Substanzen, die in dieser Versuchsanordnung keine Reaktionen ergaben, d. h. bei denen das Schnuppern und Beißen am Prüfstabe wie im Kontrollversuche erfolgte.

b) *Der Dauerfraßversuch.*

Trotz unserem Bestreben, ein Cumarinderivat zu erhalten, das als Streumittel angewendet werden kann, prüften wir die Substanzen jeweils auch im Fraßversuche. Der Zweck desselben war, die Toxizität der Substanzen möglichst genau zu bestimmen.

Beim Dauerfraßversuche wurde den weißen Mäusen und Ratten vom ersten

Tage bis zum Absterben dauernd schwach vergiftetes Futter mit 0,1 bis 0,0025% Aktivsubstanz verabreicht, indem man die Substanz mit Inertstoffen verdünnt unter eine Tagesration Trockenfutter mischte. Den Laborratten von ca. 200 g Körpergewicht wurde täglich 20 g und den Labormäusen 4 g präpariertes Futter vorgesetzt. Durch Rückwägungen bestimmte man jeweils die täglich aufgenommene Futter- und Giftmenge. Dieser Test wurde bewußt den natürlichen Verhältnissen angepaßt, wie er in der Praxis dem Köderverfahren entsprechen würde. Aus diesem Grunde verabfolgten wir das Gift nicht mit der Schlundsonde, sondern mit einem Standard-Trockenfutter. Auch Auswahlversuche mit gleichzeitigem Angebot von normalem und behandeltem Futter ließen sich bei diesem Test durchführen.

c) *Der wiederholte Kontaktversuch.*

Der wiederholte Kontaktversuch, den wir im Hinblick auf die praktische Anwendung der Rodentizide ausarbeiteten, ist ein Streumitteltest. Hier muß, gemäß der chronischen Wirkung der Cumarinderivate ebenfalls eine mehrmalige Substanzaufnahme erfolgen, der Test also einige Tage wiederholt werden, bis die Tiere nicht mehr normal gehen können.

Durch ein spezielles Verfahren versuchten wir mengenmäßig das am Tier anhaftende Präparat zu erfassen. Wir verwendeten hiezu aus Leichtmetall hergestellte Laufgänge, resp. Laufkanäle, die für Ratten 1 m lang, 10 cm breit und 10 cm hoch und für Mäuse bei einem Meter Länge 5 cm breit, resp. hoch waren. Auf die Bodenfläche dieser Laufgänge wurden täglich mit einem Sieb bei Ratten 5—8 g und bei Mäusen 2,5—4 g Streupulver gleichmäßig verteilt und je ein Ratten-, resp. Mäusepaar während 3 Minuten im Laufgang gehalten. Nach der Laufzeit wurde jeweils die im Kanal zurückbleibende Präparatmenge gewogen. Die so gefundene durchschnittliche Streumittelaufnahme pro Tier und Tag schwankt zwischen 5 und 12% der eingebrachten Menge.

Als Beispiel, wie stark sich Mäuse beim Kontaktversuche auf der Ventralseite einpudern, was auch beim Streuverfahren in der Praxis der Fall ist, dient die Abb. 2, S. 115. Um einen genügenden Kontrast zu erhalten, wurde das Streumittel künstlich geschwärzt. Abb. 3, S. 115 stellt Mäusespuren auf eingeschwärztem Papier dar.

2. *Beurteilung der Prüfungsresultate.*

Da wir bestrebt waren, ein möglichst wirksames Präparat zu erhalten, mußten wir eine untere Wirksamkeitsgrenze festlegen. Aktivsubstanzen, bei denen die durchschnittlichen Absterbezeiten länger als 8 Tage waren, und solche, die bis zum Tode der Tiere eine relativ hohe Totaldosis an Aktivsubstanz erforderten, wurden ausgeschieden.

Es ist hier nicht möglich, alle zur Prüfung gelangten Verbindungen aufzuführen. Von den aussichtsreichsten Stoffen soll nur derjenige besprochen werden, der zum Handelspräparat führte.

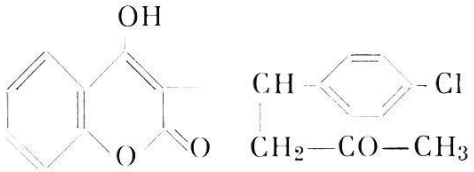
V. *Das neue Rodentizid auf Oxycumarinbasis.*

1. *Angaben über Chemie und Aufarbeitung der Substanz.*

Die Wirksubstanz des Handelsproduktes[3] ist das Präparat G 23 133 (im folgenden als «23 133» bezeichnet), dessen Aktiv-

[3] Das Rodentizid ist unter der Marke «Tomorin» im Handel, es enthält 1% des Präparates G 23 133.

substanz das 3-(α-p-Chlorphenyl-β-acetyläthyl)-4-oxycumarin mit der Konstitutionsformel



vorstellt.

Die Verbindung ist sehr stabil, praktisch wasser- und fettunlöslich und eignet sich dank diesen Eigenschaften sehr gut zur Herstellung eines streufähigen Rodentizides. Sie verursacht bei Mäusen und Ratten in keiner Weise Reizungen des Geruchs- oder Geschmackssinnes.

Das anwendungsfertige Streumittel enthält feuchtigkeitsunempfindliche Inertanteile, deren Gemisch so eingestellt ist, daß das Mittel beim Ausstreuen wenig stäubt. Der geringe Anteil eines blauen Farbstoffes schützt vor Verwechslungen und erleichtert die Kontrolle der Streuarbeit. Exakte Mahlprozesse garantieren eine homogene Teilchengröße von durchschnittlich weniger als 50 μ aller Mischkomponenten, so daß eine günstige Haftfähigkeit am Pelz der zu bekämpfenden Nager gewährleistet ist. Außerdem weist das Streumittel einen schwachen, von den Nagern bevorzugten Fisch- oder Ledergeruch auf.

2. *Die rodentiziden Eigenschaften des 23 133.*

In den folgenden Abschnitten sollen ausschließlich die Ergebnisse unserer Laborversuche mit der neuen Substanz 23 133 im Dauerfraß und wiederholten Kontaktversuche besprochen werden. Sie bildeten den Ausgangspunkt für die zahlreichen Praxisversuche zur Bekämpfung von Ratten und Mäusen unter natürlichen Verhältnissen.

a) *Die aufgenommene Wirksubstanzmenge beim Dauerfraßversuche und beim wiederholten Kontaktversuch bei Ratten und Mäusen bis zum Tode der Tiere.*

Die Giftaufnahme wollen wir zuerst an Hand eines Modellversuches illustrieren (Fig. 2), und zwar mit Präparaten, die im Futter Giftgaben von 0,025 und 0,05% und im Streumittel 0,5 und 1% Aktivsubstanz enthielten. Es sind dies Werte, die für die Verwendung des neuen Rodentizides als Streumittel in der Praxis in Frage kommen.

Beim *Dauerfraßversuch* beträgt normalerweise das in den ersten 3 Tagen aufgenommene Nahrungs- und Giftquantum pro Ratte 60 bis 70% der verabfolgten 20 g Futtermenge. Im Verlaufe der Versuche nimmt die Nahrungs- und Giftaufnahme infolge der eintretenden Vergiftung ca. vom 3.—4. Tag an stark ab (s. Fig. 2 A).

In den ersten 3 Tagen erfolgt demnach die Hauptgiftaufnahme. Bei 0,05% Aktivsubstanz im Futter würde eine 200 g schwere Ratte in dieser Zeit pro Tag maximal 6—8 mg oder 30—35 mg/kg 23 133 aufnehmen (Fig. 2 B), d. h. die gesamte Giftaufnahme würde in diesem Falle 90—115 mg betragen. Vom 4. Tage an bis zum Tode der Tiere ist die Giftaufnahme nur noch minim. Es hat sich aber bis zum 4. Tage im Körper der Tiere bereits so viel Substanz angereichert, um den ganzen Vergiftungsablauf irreversibel zu gestalten (vgl. auch Kapitel VI, 3).

Im Gegensatz zum Dauerfraßversuche findet beim wiederholten *Kontaktversuche* im Verlaufe der Zeit kein nennenswerter Abfall der Mittelaufnahme statt. Dementsprechend steigen auch die Kurven der Aktivsubstanzaufnahme dauernd mäßig an (s. Fig. 2). Die beim Kontaktversuche täglich per os aufgenommene Präparat-

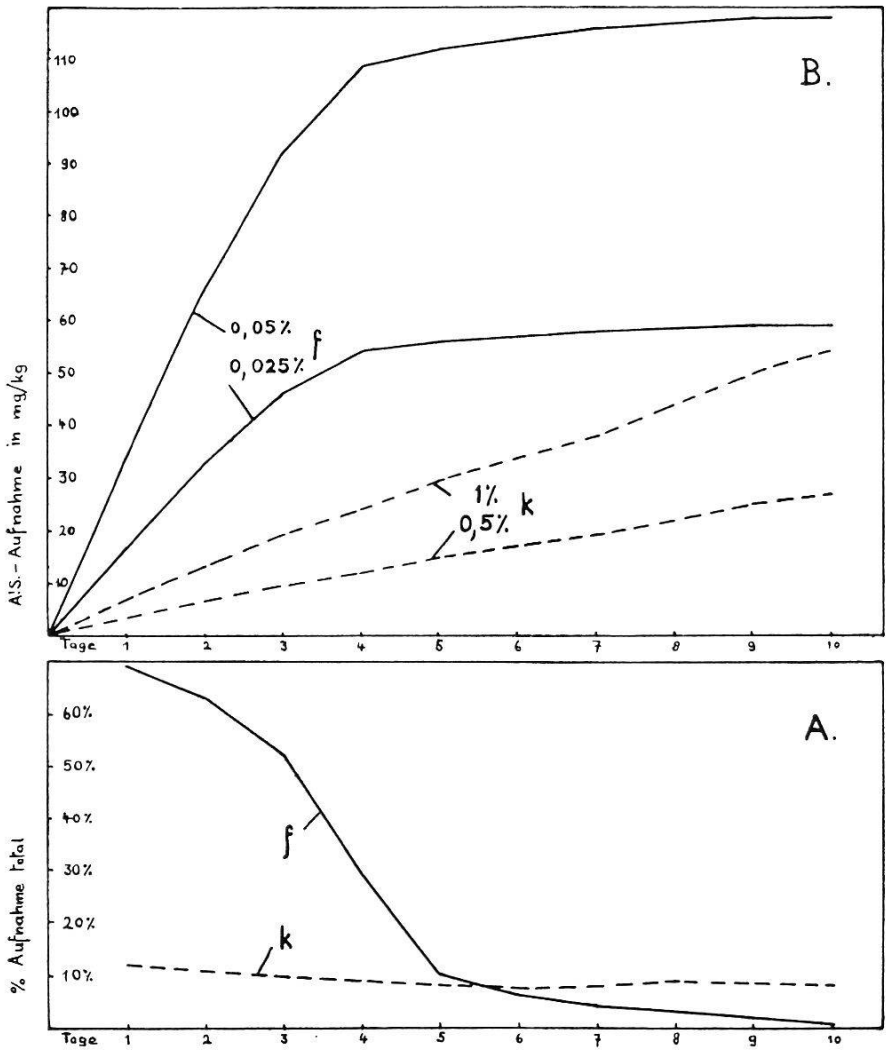


Fig. 2. Modellbeispiele der Aufnahme von 23 133 im Dauerfraß- (f) und Kontaktversuch (k) bei Ratten (20, bzw. 30 Beobachtungsreihen). A = Prozentwerte der Mittelaufnahme pro Tag und Tier von der total vorgesetzten Futtermenge (f) oder der totalen Ausstreumenge (k). B = Verlauf der Aktivsubstanzaufnahme in mg/kg im gesamten chronischen Versuch, ermittelt aus den Aufnahmewerten von A.

menge ist nach berechtigter Annahme ca. 20% des total anhaftenden Mittels.

Wenn wir im folgenden von der *Gesamtdosis der aufgenommenen Aktivsubstanz* bis zum Tode der Tiere beim Fraß- und Kontaktversuche sprechen, verstehen wir darunter nicht eine Letaldosis in toxikologischem Sprachgebrauche. Sicher wird von den Tieren im Versuchsverlaufe mehr Substanz aufgenommen und angereichert, als zur Abtötung nötig wäre. Die Werte der Gesamtdosis geben aber doch ein praktisches Maß für die Verhältnisse bei der chronisch wirkenden Aktivsubstanz.

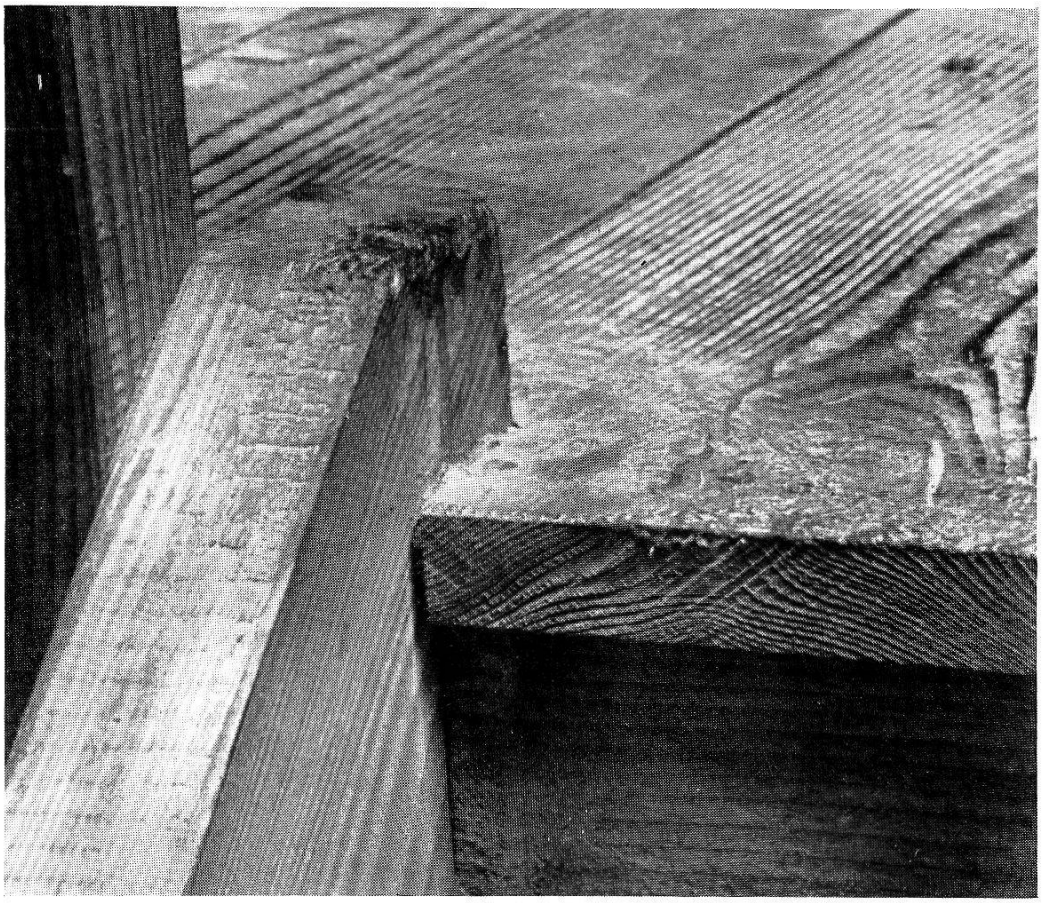
Für die statistische Verwertung unserer Resultate der Fraß- und Kontaktversuche diente als Grundlage die durch Wägung ermittelte Substanzaufnahme. Hieraus wurden die Werte in mg Aktivsubstanz pro kg Körpergewicht (mg/kg) berechnet, wie sie in Fig. 3 C und D und in Tabelle 1 für Ratten und Mäuse zu finden sind. Beim Dauerfraßversuch sind die Werte absolut, beim Kontaktversuch dagegen relativ angegeben, indem wir als ziemlich sicheren Wert des per os aufgenommenen, also vom Pelz und Schwanz abgeleckten Mittels 20% der am Tiere haftenden und registrierten Präparatmenge angenommen haben.

TABELLE 1.

Versuchstypus	*Labortiere*		*Wildtiere*	
	Ratten mg/kg	Mäuse mg/kg	Wanderratten mg/kg	Hausratten mg/kg
Fraßversuch				
0,05%	127 ± 3,9 n = 61	244 ± 12,3 n = 63	88/112 128/135	70/230 170
0,025%	65 ± 1,5 n = 154	156 ± 5,3 n = 143	32/36/56 58/60/150	61/67
Kontaktversuch				
1%	40 ± 2,9 n = 33	121 ± 7,7 n = 34	36/40/42 51	—
0,5%	23 ± 1,1 n = 34	53 ± 3,0 n = 50	—	—

Mittelwerte der *Gesamtdosis* bei Labortieren und entsprechende Versuchsresultate bei Wildtieren.

Aus unseren Versuchen und den entsprechenden Berechnungen ergibt sich im Kontaktversuch eine Schwankung der Gesamtdosis an aufgenommener Aktivsubstanz von 20—60 mg/kg, mit einem Mittelwert von 40 mg/kg beim 1%igen Streumittel und von 10 bis 50 mg/kg (Mittelwert 23 mg/kg) beim 0,5%igen. Beim Dauerfraß-



A

B

Abb. 1 Markierungspolster von Hausratten. A = Wechsel bei einem Treppenabsatz, B = Schwärzungen an einer Bretterwand und Polster an einer vorspringenden Ecke eines Tragbalkens (schwarze Stellen).

versuche liegt die Streubreite der Gesamtdosis beim 0,25% 23 133 enthaltenden Futter zwischen 20 und 120 mg (M = 65 mg/kg) und bei dem 0,05% Aktivsubstanz aufweisenden zwischen 70 und 190 mg (M = 127 mg/kg). Die Streuung beim Kontaktversuch ist bedeutend kleiner als beim Dauerfraßversuch (vgl. auch Tab. 1).

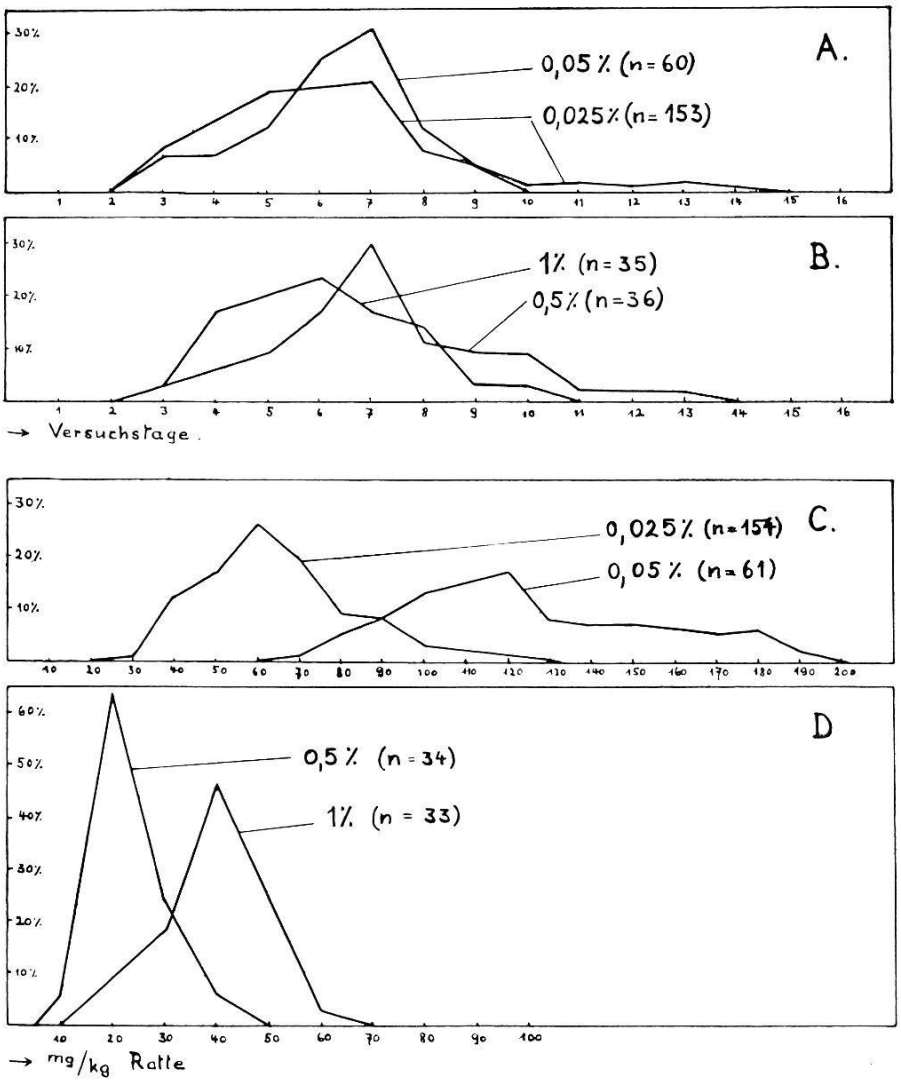


Fig. 3. Streuungsbreite der Absterbezeiten und der Gesamtdosis in verschiedenen Versuchen mit Laborratten. A = Todeszeit in den Dauerfraßversuchen. B = Todeszeit in den Kontaktversuchen. C = Gesamtdosis Aktivsubstanz mg/kg im Dauerfraßversuch. D = Gesamtdosis Aktivsubstanz mg/kg im Kontaktversuch (20% der am Pelz haftenden Menge). Bei den 4 Kurvenbildern gibt der Ordinatenwert an, wieviel % der Tiere am entsprechenden Versuchstag (A, B) oder bei der entsprechenden Gesamtdosis (C, D) eingingen.

Ein direkter Vergleich der Substanzaufnahme und ihrer physiologischen Speicherung beim Fraß- und Kontaktversuche ist schwierig durchzuführen. Im ersten Fall wird eventuell eine Partie des aufgenommenen Präparates mit unverwerteter Nahrung ausgeschieden, wodurch vielleicht die große Schwankung der total aufgenommenen Substanzmenge begründet sein könnte. Im zweiten Fall findet die Wirksubstanzaufnahme durch Ablecken des Kör-

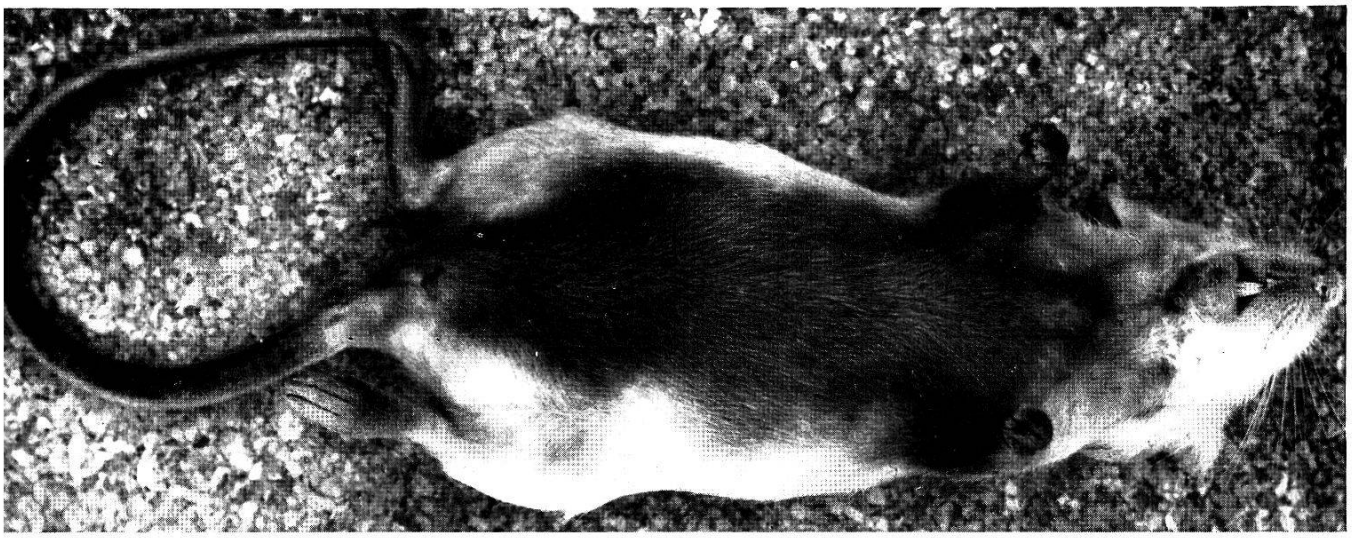


Abb. 2. Weiße Maus mit geschwärztem Präparat beim Kontaktversuch stark eingepudert.

Abb. 3. Die Bodenfläche einer Zimmerecke wurde mit eingeschwärztem Papier belegt, auf dem sich zwei Mäuse einige Minuten aufgehalten haben. Die großen weißen Stellen sind Schwanzabstriche, die feinen Linien sind Schnauzhaarspuren.

pers meistens getrennt von der eigentlichen Nahrungsaufnahme statt. Hiedurch wird die Resorption sicher stark beeinflußt, so daß die effektiv zur Wirkung gelangende Substanzmenge nicht genau bestimmt werden kann. Daß aber beim Fraß- und Kontaktversuch der endgültige physiologische Vergiftungsablauf in gleicher Weise eintritt, zeigen die nahe beieinanderliegenden Mittelwerte der Absterbezeiten (siehe später, Tab. 2).

Der Vergleich der Gesamtdosen bei den Mäusen zeigt etwas Eigenartiges, wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist. So sind die mg/kg-Werte bei den Mäusen höher als bei den Ratten (244 mg/kg bzw. 156 für den Fraßversuch und 121 bzw. 53 mg/kg für den Kontaktversuch), und gleichzeitig liegt auch ein größerer Streuungsbereich vor. Diese Unterschiede sind durch die Körpergewichtsrelationen und die artspezifischen Nahrungsumsätze zwischen Ratte und Maus bedingt. Eine Maus ist durchschnittlich 10mal leichter als eine Ratte, frißt aber meistens ⅕ der Nahrungsmenge einer Ratte. Im Fraßversuch erhält die Maus somit bei gleicher Wirksubstanzkonzentration, auf mg/kg bezogen, ungefähr die doppelte Substanzmenge wie die Ratte. Im Kontaktversuch spielt die zum Körpergewicht relativ größere Oberfläche der Maus gegenüber der Ratte eine ähnliche Rolle. Auch ist die Aktivität der Maus pro Laufzeit größer als bei der Ratte, wodurch die am Pelz anhaftende Präparatmenge, relativ gesehen, auch höher wird. Sie kann bis zu 2% des Körpergewichtes der Maus betragen, während sie bei der Ratte sich stets um ½% bewegt.

b) *Absterbezeiten bei Ratten und Mäusen.*

Die Absterbezeiten von Ratten und Mäusen im Dauerfraß- und Kontaktversuche sind aus Fig. 3 (S. 114) und Tabelle 2 (S. 118) zu ersehen. Die Kurven zeigen, daß in der Absterbezeit keine prinzipiellen Unterschiede zwischen Fraß- und Kontaktversuch bestehen (Kurven A und B). Zwischen dem 5. und 8. Tage erliegt die Mehrzahl der Tiere in beiden Testarten, die Mittelwerte liegen alle bei 6—7 Tagen (s. Tabelle 2). Die Streuung innerhalb zweier Wochen muß als Normalerscheinung gelten.

Auch sind bei Ratten und Mäusen zwischen den zwei Giftkonzentrationen in bezug auf Absterbezeiten praktisch keine Unterschiede vorhanden. Diese Tatsache ist möglicherweise dadurch zu erklären, daß wir auch bei den tiefsten Giftgaben in beiden Versuchsreihen bereits ziemlich stark überdosieren, und daß bei chronisch-kumulativ wirkenden Mitteln durch eine weitere Erhöhung der Giftkonzentrationen keine Wirkungssteigerung erzielt werden kann.

In unseren Versuchen zeigte sich weiter, daß trächtige weibliche Ratten und Mäuse der Giftwirkung früher erliegen. Sonst bestehen

Abb. 4. Blutungen an Auge und Nase bei einer vergifteten Laborratte.

A B

Abb. 5. Sektionsbefund bei einer abgetöteten Hausratte. A = beim Ablösen der Körperhaut, Blutungen im Unterhautgewebe. B = beim Eröffnen der Körperhöhlen. Typisches Bild der ausgedehnten Blutungen (schwarze Stellen).

aber keine wesentlichen geschlechtsgebundenen Unterschiede in der Giftempfindlichkeit, ebenso spielt das Alter der Tiere hier keine wesentliche Rolle.

TABELLE 2.

Versuchstypus	*Labortiere*		*Wildtiere*	
	Ratten Anzahl Tage	Mäuse Anzahl Tage	Wanderratten Anzahl Tage	Hausratten Anzahl Tage
Fraßversuch				
0,05 %	6,3 ± 0,2 n = 60	6,0 ± 0,3 n = 53	3½/4 4½/4½	4/6½ 7½
0,025 %	6,3 ± 0,2 n = 153	6,6 ± 0,2 n = 130	3/4½/4½ 5/5/5	6½/9
Kontaktversuch				
1 %	6,5 ± 0,3 n = 35	6,4 ± 0,3 n = 44	3½/4 4½/4½	—
0,5 %	7,3 ± 0,4 n = 36	6,4 ± 0,4 n = 47	4	—

Mittelwerte der *Absterbezeiten* für Labortiere und entsprechende Versuchsresultate bei Wildtieren.

Wir hatten Gelegenheit, an Wildratten einige Laborversuche mit 23 133 durchzuführen (s. Tabelle 1 und 2). Es hat sich dabei gezeigt, daß die Spannweite der Schwankungen sowohl der Gesamtgiftdosis als auch der Absterbezeiten in den gleichen Grenzen liegen wie bei den Laborratten. Von besonderem Interesse ist, daß auch die an und für sich schwer bekämpfbaren Hausratten [4] gut erfaßt werden können.

Unsere praktischen Bekämpfungsversuche haben diese Beobachtungen bestätigt und gezeigt, daß, wie im Laborversuch, die ersten toten Tiere vom 4.—5. Tage nach der Behandlung gefunden werden, vom 6.—8. Tage eine Steigerung eintritt und nachher bis zu 14 bzw. 20 Tagen auslaufend, immer wieder tote Ratten und Mäuse anzutreffen sind.

c) *Fraktionierte Giftaufnahme.*

Für die Nagerbekämpfung ist wesentlich, wie viele Tage hintereinander Substanz aufgenommen werden muß, um die Tiere zu ver-

[4] Tiergeographisch interessant ist die Tatsache, daß in der Schweiz wie in Deutschland (23, 28) mehr Hausrattenpopulationen angetroffen werden, als man schlechthin vermutete.

Abb. 6. Mikrotomschnitt durch Pankreaspartie mit Blutung (B). Vergr. 45mal. Fix. Van Leeuwen, Färbg. May-Grünwald-Giemsa.

giften. Auch diese Versuche wurden, wie die vorausgehenden, mit Präparaten durchgeführt, die im Fraßtest 0,025 und 0,05% und im Kontaktversuch 0,5 und 1% Aktivsubstanz enthielten.

Es zeigte sich eindeutig, daß im Fraß- und Kontaktversuche eine 2—3malige Giftaufnahme bei der Mehrzahl der Ratten und Mäuse keine genügende Wirkung erzielte. Erst durch eine 4—5 Tage hintereinander erfolgende Giftzufuhr konnten alle Versuchstiere abgetötet werden.

Besonders interessant ist, daß die Wirksamkeit des Präparates erhöht wird, wenn nur jeden zweiten Tag eine Giftgabe erfolgt. In diesem Falle ist schon bei 3—4maliger Giftzufuhr und einer Gesamtgiftdosis von 20—40 mg/kg pro Ratte eine durchschlagende Wirkung vorhanden. Diese Erscheinungen sind nur deshalb möglich, weil die Substanz sich im Organismus akkumuliert und dadurch eine langanhaltende Wirkung ausübt. Wir werden in anderem Zusammenhange auf diese Fragen nochmals zu sprechen kommen (S. 124).

d) *Kontaktversuche mit abgestufter Ausstreumenge.*

Die Dichte des Streubelages spielt, wie wir zeigen können, beim wiederholten Kontakt eine große Rolle. In unseren Laufgängen verwendeten wir normalerweise pro m² berechnet 80 g Streumittel. In einigen Versuchsserien gaben wir 80, 65, 55 und 40 g des 0,5% 23 133 enthaltenden Streumittels. Dabei zeigte es sich, daß bei Ratten und Mäusen eine Streumenge von 40 g/m² an der unteren Grenze der Wirksamkeit liegt, indem die Absterbezeiten unverhältnismäßig groß wurden. Unter dieser Menge erhalten die Tiere pro Lauf und Tag anscheinend zu wenig Substanz, um nachhaltig vergiftet zu werden.

Die hier angeführten Streumengen sind nicht direkt auf die Verhältnisse der Praxis übertragbar, da dort das Streuquantum den jeweils vorliegenden Verhältnissen angepaßt werden muß und für Streudosen oder Streuapparate keine bindende Belagsdosierung festgelegt werden kann. Die vorliegenden Versuche zeigen aber, daß bei den Bekämpfungsaktionen eine gute Streuarbeit nötig ist.

e) *Ermittlung der minimalen Giftdosen.*

Nachdem die bisher besprochenen Versuche mit aus praktischen Gründen überdosierten Präparaten (Streumittel mit 1 und 0,5% Aktivsubstanz durchgeführt wurden, interessierte uns auch zu wissen, in welchem Bereiche die Minimaldosen der Substanz 23 133 im Dauerfraß- und wiederholten Kontaktversuche liegen. Da es uns darauf ankam, diese Verhältnisse unter möglichst der Praxis der Rodentizidanwendung entsprechenden Bedingungen zu studieren, sahen wir auch hier von der Verwendung der Schlundsonde ab.

Grenzkonzentration.

Im Dauerfraßversuch stellt eine Aktivsubstanzkonzentration von 0,002% im Futter die untere Wirkungsgrenze dar. In diesem Falle zeigen die Versuchstiere eine im Durchschnitt bedeutend höhere Absterbezeit. Dazu ertragen einige Tiere diese regelmäßige Fütterung über 14 Tage ohne letale Vergiftung. Beim wiederholten, über 14 Tage ausgedehnten Kontaktversuche liegt für Ratten und Mäuse die Grenzkonzentration bei 0,1% Aktivsubstanz im Streupulver. Daraus ergeben sich Gesamtdosen zwischen 5 und 10 mg/kg, die, in der genannten Zeit aufgenommen, gerade an der unteren Wirkungsgrenze sich bewegen.

Dosis letalis.

Bis anhin sind wir nicht in der Lage, eine genaue mittlere Dosis letalis (DL 50) bei chronischer Verabfolgung der Substanz 23 133 für Ratten und Mäuse zu geben. Aus vielen bisherigen Versuchen

kommen wir aber zum Schluß, daß erstaunlich kleine Tagesquanten von etwa 0,1—1 mg/kg bei 2—3wöchiger Einwirkung der DL 50 entsprechen. Demgegenüber liegt die DL 50 bei einmaliger Verabfolgung, also für die akute Toxizität, sehr hoch, bei Ratten und Mäusen um etwa 900—1200 mg/kg. Die Substanz ist demzufolge einmalig verabreicht relativ ungiftig.

Von großer praktischer Bedeutung in der Nagerbekämpfung ist das Verhalten *subletal vergifteter Tiere*. Unsere Versuche über eventuell auftretende Angewöhnungs- und Resistenzerscheinungen sind noch im Gange. Wir haben bis jetzt noch keinen Fall feststellen können, der mit dem normal konzentrierten Streumittel nicht innert nützlicher Frist tödlich verlief. Zudem wurden überlebende Tiere aus den Minimaldosisversuchen anschließend mit oder ohne Quarantänezeit dem 1%igen Streumittel ausgesetzt; sie erlagen der Wirkung des Giftes im Streuungsbereiche der bekannten Mittelwerte. Wir neigen daher zur Ansicht, daß bei 23 133 schwerlich Resistenzerscheinungen auftreten können.

VI. *Ueber den Wirkungsmechanismus der Aktivsubstanz.*

Da gelegentlich später über den Wirkungsmechanismus des 23 133 berichtet werden soll, beschränken wir uns hier auf die Beschreibung einiger charakteristischer Vergiftungsmerkmale, die zum Verständnis des Ganzen notwendig sind.

1. *Aeußerlich wahrnehmbarer Vergiftungsablauf.*

In den ersten zwei Tagen nach Versuchsbeginn sind bei den Ratten und Mäusen keine Vergiftungssymptome zu bemerken. Am 3. Tage zeigen einzelne Tiere ein gesträubtes Fell und verhalten sich sehr ruhig. In zunehmendem Maße treten vom 4.—5. Tage an typische Merkmale auf. Am Hals, in der Schultergegend oder an Kratzstellen sind Hautblutungen festzustellen. Nicht selten beobachtet man auch Schleimhautblutungen an den Augenlidern und an der Nase (Abb. 4, S. 117). Weibliche Tiere weisen vielfach auch Genitalblutungen auf. Die Tiere verhalten sich allgemein sehr ruhig, sogar apathisch, bewegen sich nur langsam und reagieren ungern auf äußere Reize. Sie verharren in einer charakteristischen Hockstellung, fressen nur noch wenig oder gar nichts mehr. Dieser Zustand kann 1—2 Tage oder länger dauern; dann sinkt die Körpertemperatur rapid ab und die Ohren werden heller, bei Albinos vollkommen weiß. Oefters erscheinen dann einzelne Körperareale am Kopf oder Rumpf mehr oder weniger stark angeschwollen, und die Haut zeigt an diesen Stellen einen bläulichen Ton.

Im ganzen Vergiftungsablauf tritt kein Krampfzustand ein, auch

Anzeichen von Schmerzempfindungen sind nicht zu bemerken. Kurz vor dem Tode scheinen die Tiere Atemnot zu empfinden, sie werden unruhiger und atmen sehr rasch und gepreßt. Dies erklärt die Tatsache, daß in unseren Praxisversuchen ein großer Teil der Tiere versuchte, vor dem Tode ins Freie zu gelangen. Der Tod tritt schließlich sehr oft plötzlich ein, in anderen Fällen gleicht er stark einem Schwächetod.

2. *Sektionsbefunde.*

Die Befunde bei der Sektion vergifteter Ratten oder Mäuse sind meist sehr eindrücklich und charakteristisch. Schon beim Ablösen der Körperhaut gewahrt man an verschiedenen Stellen des Unterhautgewebes ausgedehnte Blutungen. Hiefür besonders bevorzugte Stellen sind die Halsregion, die Lendengegend und die Lymphdrüsen in der Basis der Extremitäten. Hin und wieder ist der Brustraum mit Blut gefüllt, oder es lassen sich im Lungengewebe lokale Blutungen feststellen. Diffuse Brust- oder Bauchfellblutungen sind häufig. Die Eingeweide selbst liegen entweder in Blut gehüllt, oder zum mindesten ist Blut in die Mesenterien, Septen oder Bindegewebstellen an mehr oder weniger ausgedehnten Arealen gesickert. In vielen dieser «Haematome» ist das Blut auf eigentümliche Weise koaguliert, bildet aber keinen typischen Blutkuchen, oder das Blut gerinnt überhaupt nicht mehr. In den Organräumen des Verdauungskanals und des Ausscheidungssystems findet man höchst selten Blut, fast immer jedoch im Lumen des weiblichen Geschlechtsganges. Sind ausgedehnte Blutergüsse aufgetreten, so zeigen die Speicherorgane Leber und Milz und die sonst nicht betroffenen Körperstellen eine deutliche Blutleere.

Die Abb. 5 A und 5 B (S. 117) vermitteln Sektionsbefunde einer Ratte mit untrüglichen Zeichen der Vergiftung.

3. *Innere Vergiftungsvorgänge.*

Anticoagulantien greifen in das normalerweise wohlabgestimmte, komplizierte Gefüge des Blutgerinnungsprozesses ein. Die Fibrinbildung im Blut wird gehemmt, da primär aus der Leber zu wenig oder kein Prothrombin nachgeliefert wird, was die ganze Reaktionskette stört. Für die Wirkung des Dicumarol sind diese Vorgänge bereits gut untersucht (2, 20, 21).

Im Prinzip wirkt unser 23 133 ähnlich. Auch hier konnten wir die Speicherung in der Leber indirekt nachweisen, indem wir die Leber von vergifteten Tieren an gesunde Tiere weiter verfütterten und dann bei denselben eine erhebliche Prothrombinopenie registrierten.

Mit der Methode von Quick (29) konnte der Prothrombingehalt des Blutes im Verlaufe der Vergiftung mit der Aktivsubstanz 23 133

festgestellt werden. Verwendet wurden Kaninchen, weil Ratten und Mäuse regelmäßige größere Blutentnahmen nicht aushalten [5].

Diese Versuche haben zu sehr interessanten und aufschlußreichen Ergebnissen geführt. Sie zeigen, daß nach *einmaliger* Aufnahme subletaler Wirksubstanzdosen eine über mehrere Tage sich erstreckende Senkung des Prothrombingehaltes und damit eine Verlängerung der Gerinnungszeiten des Blutes eintritt. Fig. 4 A zeigt diesen Mangel an Prothrombin im Blute von Tieren, denen mit der Schlundsonde 10, 50 und 100 mg/kg 23 133 verabfolgt wurde, die Kurvenwerte geben die Verzögerung der Blutgerin-

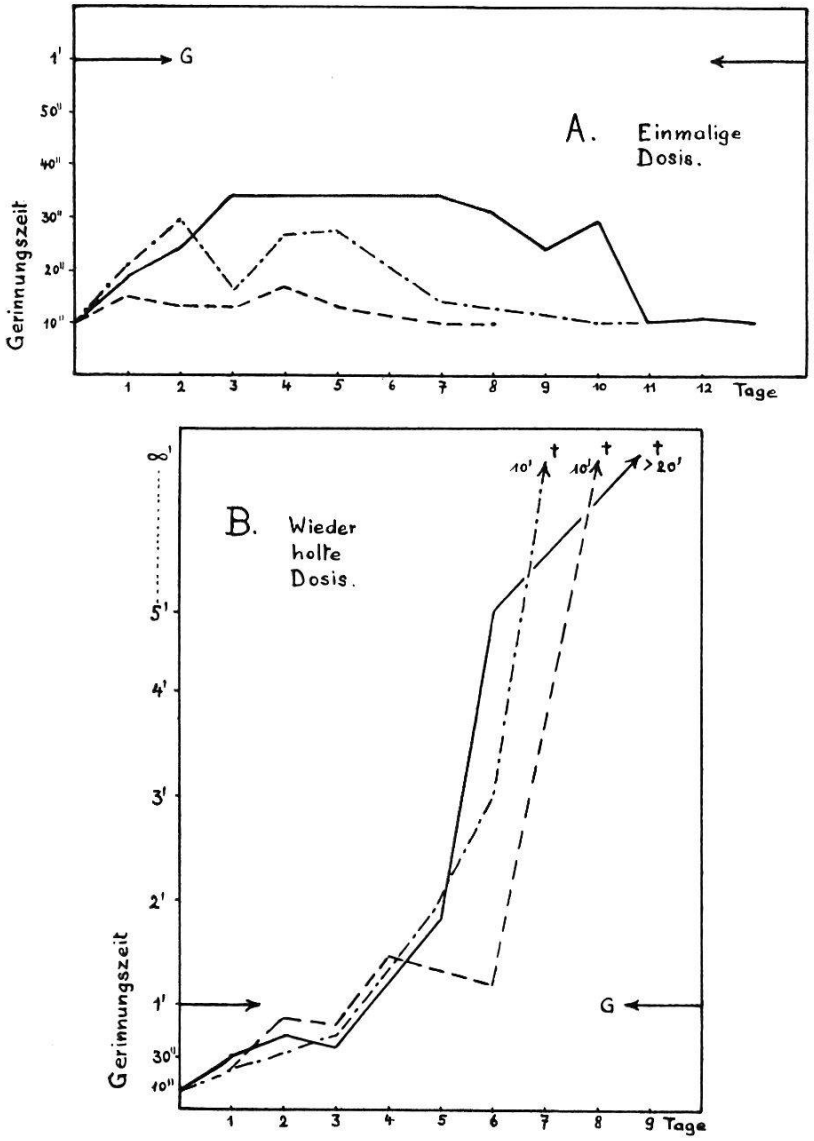


Fig. 4. Registrierung der Blutgerinnungszeit beim Kaninchen nach Eingabe der Substanz 23 133 unter verschiedenen Versuchsbedingungen. A: einmalige Verabfolgung von ····· 10 mg/kg, –·–·– 50 mg/kg, —— 100 mg/kg. B: ····· tägliche Eingabe von 25 mg/kg, –·–·– jeden 2. Tag 25 mg/kg, —— jeden 3. Tag 25 mg/kg. G bedeutet Gefahrenzone, wenn die Gerinnungszeit über 1 Minute liegt.

---

[5] Wir verdanken diese Untersuchungen den Herren Dr. *Pulver* und Dr. *Montigel,* Abteilung physiologische Chemie der J. R. Geigy A.G., Basel.

nungszeit an. 10 mg einmal eingegeben, beeinflußt den Prothrombinspiegel nur unwesentlich. Bei 50 mg/kg ist die Wirkung während 6—7 Tagen registrierbar, bei 100 mg wird die Gerinnung deutlicher gehemmt, denn erst bei 11 Tagen werden wieder normale Werte erreicht.

Die Normalwerte dieses Blutgerinnungstestes liegen mit der von uns verwendeten Thrombokinase bei etwa 10 Sekunden. Wirkungen der beschriebenen und noch wesentlich höheren Giftdosen bergen für das Tier noch keine merklichen Nachteile oder Gefahren, solange die Gerinnungszeiten nicht über eine Minute steigen.

Einen grundsätzlich anderen Verlauf zeigen die Gerinnungszeiten des Blutes, wenn die Substanz 23 133 *wiederholt* eingegeben wird. Fig. 4 B gibt die registrierten Werte für Versuche mit 25 mg/kg wieder. Besonders interessant ist dabei, daß die Gerinnungszeiten in den 3 Versuchsserien sehr nahe beieinanderliegen, unabhängig davon, ob die Substanzgabe täglich, jeden 2. oder jeden 3. Tag erfolgt. Dies ist dadurch zu erklären, daß schon nach *einer* Dosis ein anhaltender Prothrombinmangel auftritt, doch kann durch zusätzliche Eingaben in den ersten 3 Tagen die Gerinnungszeit nicht wesentlich stärker erhöht werden. Vom 4. Tage an wird aber — ungeachtet ob durch kontinuierliche Gifteingaben jeden Tag oder mit Unterbrüchen von 1—2 Tagen — die bei ca. 1 Minute Gerinnungszeit liegende Gefahrenzone überschritten, und anschließend daran steigen die Zeitwerte so rapid an, daß keine Erholung mehr möglich wird. Aus dieser Tatsache verstehen wir nun auch die Beobachtungen in den Seite 119 mitgeteilten Versuchen mit fraktionierter Giftaufnahme. Im Endzustand der Vergiftung können bei den Kaninchen Gerinnungszeiten von 10 bis 20 und mehr Minuten festgestellt werden.

Bei Ratten und Mäusen lassen sich periodische Blutuntersuchungen nicht einwandfrei durchführen, da diese Tiere ein zu geringes Blutvolumen aufweisen. Nach KALISS (14) enthält eine weiße Maus von 20 g Lebendgewicht total ca. 2 ccm Blut. Dies ist der höchste registrierte Wert. Andere Autoren geben nur 1—1,5 ccm Blutvolumen an. Aus diesem Grunde war es uns nur möglich, Blutgerinnungszeiten für den Endzustand der Vergiftung bei Mäusen und Ratten zu erhalten, wobei die Tiere jeweils ½ bis 1 Tag vor dem Tode in Numalnarkose geöffnet und das Blut durch Herzpunktion entnommen wurde. Einige Werte sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Sie zeigen eine ziemliche Variationsbreite, doch weisen sie darauf hin, daß auch bei den Ratten kurz vor dem Tode die Blutgerinnungszeiten sehr stark angestiegen sind. Die Verhältnisse in der Endphase liegen also ganz ähnlich wie beim Kaninchen.

TABELLE 3.

Normalwerte in Sekunden	Werte bei vergifteten Ratten in Sekunden
10, 12, 14, 15, 17, 17	105, 240, 270, 480, 660, 1350, 1600

Gerinnungszeiten des Blutes von vergifteten Ratten, ½—1 Tag vor dem Tode.

Wenn unter dem Einfluß der Substanz 23 133 während einiger Zeit ein starker Prothrombinmangel herrscht, treten in der Folge oft ausgedehnte *Kapillarblutungen* auf. Dabei ist theoretisch jedes Kapillarsystem gefährdet, und nur Konstitutionsverschiedenheiten und momentane physiologische Stimmungslagen entscheiden über die zufällige Verteilung der Blutungen im Organismus der vergifteten Nager.

Die Kapillarblutungen sind, wie dies aus histologischen Schnittbildern hervorzugehen scheint, auf einen Bruch der Kapillarwände zurückzuführen. Abb. 6, S. 119 kann als Erläuterung der Erscheinungen am Beispiel des Pankreas dienen. Zu gleichen Schlüssen kamen wir auf Grund von Tuscheinjektionen (postmortal) in kleine Blutgefäße in der Nähe von diffusen Blutungen. Die injizierte Tusche tritt in gleicher Weise wie das Blut aus den geschädigten Kapillaren in das umliegende Gewebe aus.

Wie bereits angetönt, besitzen Ratten und Mäuse im Verhältnis zum Tiergewicht ein geringes Blutvolumen. Treten nun die beschriebenen Blutungen auf, so nehmen die daraus resultierenden Sekundärerscheinungen sehr bald fatal verlaufende Form an. Vor allem ist die Sauerstoffversorgung der Gewebe sofort stark reduziert. An das innere Verbluten reiht sich also noch ein inneres Ersticken. Außerdem verändern sich durch den Blutverlust die Druckverhältnisse im ganzen Kreislaufsystem, und es tritt sehr wahrscheinlich gegen Ende der Vergiftung noch eine Schockwirkung hinzu.

Aus all diesen Tatsachen ergibt sich, daß Ratten und Mäuse auf Anticoagulantien mit anhaltender kumulierender Wirkung besonders stark ansprechen.

Selbstverständlich darf man das Präparat nicht als spezifisches Nagergift taxieren. Jeder Warmblüterorganismus würde auf eine genügende Substanzdosis mit ähnlichen Symptomen, wie sie hier beschrieben werden, reagieren. Einerseits jedoch lassen die geringe akute Toxizität und die chemisch-physikalischen Qualitäten des Präparates eine Unfallgefahr bei einmaliger Aufnahme als sehr gering erscheinen. Andererseits schützt der geringe Wirkstoffgehalt und eine sich an die elementarsten Vorsichtsmaßnahmen haltende Applikationsmethode vor den Gefahren einer chronischen Einwir-

kung. So sind z. B. während der gesamten Ausarbeitungszeit sämtliche Personen, die der Einwirkung von 23 133 hätten ausgesetzt sein können, periodisch auf den Prothrombinspiegel untersucht worden, ohne daß auch nur kleine Normabweichungen hätten festgestellt werden können.

In den bisherigen ausgedehnten Praxiserfahrungen zeigte es sich, daß in Ausnahmefällen einzig für Katzen oder Schweine eine gewisse Gefahr besteht, die sich durch einfache Maßnahmen auf ein Minimum reduzieren läßt. Eine Vergiftung kann auftreten, wenn diese Haustiere im Uebermaß erkrankte oder verendete Mäuse und Ratten verzehren. Aber auch die direkte Anwendung des Präparates in den Schweineställen und speziell auf den Wänden der Boxen ist gefährlich, da die Ratten regelmäßig gewisse Mengen des Mittels in die Futtertröge mitschleppen oder hinunterwischen. Es folgt daraus, daß in Schweineställen selbst das Präparat nicht ausgestreut werden soll. Dennoch ist auch in solchen Fällen eine Rattenbekämpfung möglich, indem die außerhalb der Ställe liegenden Teile der Wechsel ausfindig gemacht und bestreut werden.

Literatur.

1. *Becker, K.* Wirkt «Musal» anlockend auf Ratten? Desinfekt. & Schädl.bek. 41, B.Nr. 4/5, S. 80, 1949
2. *Burstein, M.* La coagulation du sang. Masson & Co., Paris, 1949.
3. *Crabtree, D. G.* Raticidal Potentialities of WARF 42, Soap and San. Chem. 26, Nr. 2, p. 131, 1950.
4. *Dubois, K. P., Cochran, K. W., & Thomson, J. F.* Rodenticidal Action of Castrix. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 67, p. 169, 1948.
5. *Dykstra, W. W.* A Review of the History, Ecology and Economic Importance of House Mice. Pest Control 18, Nr. 8, p. 9, 1950.
6. *Giban, M.* Méthodes actuelles de luttes contre les rats. C. R. Acad. Agri. France 36, Nr. 13, p. 537, 1950.
7. *Gresham, W. B.* 42, 497, 1080 Figure in Recent Successful Florida PCA Meet. Pest Control 18, Nr. 2, p. 20, 1950.
8. *Hamilton, W. J.* Destructive Rodents Eliminated by Chemical Controls. Agri. Chem. 2, Nr. 12, p. 25, 1947.
9. *Hayes, W. J., & Gaines, T. B.* Control of Norway Rats with Residual Rodenticide Warfarin. Publ. Hlth. Rep. 65, Nr. 47, p. 1537, 1950.
10. *Hebb, D. O.* Behavior of the Rat in the Field Orientation. J. comp. Psychol. 25, p. 333, 1938.
11. *Hediger, H.* Wildtiere in Gefangenschaft. Benno Schwabe & Co., Basel, 1942.
12. *Holden, F.* The Use of α-naphtylthiourea («Antu») as a Rodenticide. Pharmaceut. Jour. 158, p. 312, 1947.
13. *Hüter, F.* Moderne Nagetiervertilgungsmittel. Anz. f. Schädl.kde. 23, S. 49, 1950.
14. *Kaliss, N., & Pressman, D.* Plasma and Blood Volumes of Mouse Organs, as Determined with Radioactive Jodoproteins. Proc. Soc. Biol. & Med. 75, Nr. 1, p. 16, 1950.
15. *Kemper, H.* Ist die Rattenplage mehr als wirtschaftlich oder mehr als gesundheitlich wichtig anzusehen? Schädl.-Bek. 42, H. 1, S. 2, 1950.

16. *Kemper, H.* Ueber die Problematik der Rattenbekämpfung. Schädl.-Bek. 42, H. 5/6, S. 106, 1950.
17. *Kleinschmidt, A.* Beobachtungen & Zuchterfahrungen an der wilden Hausratte. Schädl.-Bek. 42, H. 5/6, S. 138, 1950.
18. *Krieger, C. H.* Compound No. 42, A new Anticoagulant as a Rodenticide. Pest Control 17, Nr. 5, p. 24, 1949.
19. *Krumbiegel, J.* Eurasische Mäuse als Seuchenüberträger. Beitr. Hyg. & Epidem. H. 3, 1948.
20. *Lee, C. C., Trevoy, L. W., Spinks, J. W. T., & Jaques, L. B.* Dicumarol Labelled with C^{14}. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 74, Nr. 1, p. 151, 1950.
21. *Leemann, J.* Effect of Coumarin and Dicoumarin derivates on the Prothrombin level. The Lancet, p. 458, 1943.
22. *Mässing, W.* Ueber den relativen Köderwert alter und neuartiger Rattengifte. Anz. f. Schädl.kde. 22, S. 84, 1949.
23. *Mohr, E.* Haus- und Dachrattenfragen. Biol. Zentralbl. 67, H. 7/8, S. 367, 1948.
24. *Neuhaus, W.* Ueber das Riechvermögen der Ratten. Schädl.-Bek. 42, H. 5/6, S. 108, 1950.
25. *O'Connor, J. A.* The Use of Blood Anticoagulants for Rodent Control. Research 1, Nr. 7, 334, 1948.
26. *Overman, R. S., Stahmann, M. A., Sullivan, W. R., Huebner, C. F., Campbell, H. A., & Link, K. P.* Hemorrhagic Sweet Clover Disease. VII. The Effect of Dicoumarol on the Prothrombin Time of the Plasma of Various Animals. J. Biol. Chem. 142, p. 941, 1942.
27. *Peters, H.* Ergebnisse der Rattenbekämpfung in Stuttgart 1944—1948. Marquardt & Co., Stuttgart, 1948.
28. *Peters, H.* Zur Verbreitung der Ratten auf dem Dorfe. PWS, Praxis und Wissenschaft der Schädl.bek. Stuttgart, 1950.
29. *Quick, A. J., Stanley, Brown & Bancroff, F.* A Study of the Coagulation Effect in Haemophylia and in Jaundice. Amer. J. med. Sci. 190, p. 501, 1935.
30. *Saling, Th.* Zur Köderfrage bei Rattengiften. Desinf. & Schädl.bek. 41, B., Nr. 1, S. 2, 1949.
31. *Schaerffenberg, B.* Rattenbekämpfung auf biologischer Grundlage. Anz. f. Schädl.-Bek. 23, S. 124, 1950.
32. *Schander, R., & Goetze, R.* Ueber Ratten und Rattenbekämpfung. Zentralbl. Bakt. II. Abtg. 81, S. 260/335/481, 1930.
33. *Scheel, L. D., Wu, D., & Link, K. P.* 4-Hydroxycoumarin Anticoagulants. Abstr. of Papers, 116th Meeting. Amer. Chem. Soc. Atlantic City, N.Y., Sept. 1949, p. 71.
34. *Schein, M. W.* Field Test of the Efficiency of the Rodenticide. Comp. WARF 42, Publ. Health. Rep. 65, Nr. 11, p. 368, 1950.
35. *Steiniger, F.* Biologische, insbesondere tierpsychologische Beobachtungen an Wanderratten. Höfchen Briefe 2, H. 1, S. 1, 1949.
36. *Steiniger, F.* Beitrag zur Musalfrage. Schädl.-Bek. 42, H. 3, S. 67, 1950.
37. *Steiniger, F.* Anwendungsmethoden des α-Naphthylthioharnstoffs in der Nagetierbekämpfung. Nachr.-Bl. d. Pfl.schutzd. 2, Nr. 7, S. 102, 1950.
38. *Steiniger, F.* Beiträge zur Soziologie und sonstigen Biologie der Wanderratte. Zschr. Tierpsych. 7, H. 3, S. 356, 1950.
39. *Twinn, C. R.* Report on the Newer Chemicals. Pest Control 16, Nr. 6, p. 28, 1948.
40. *Ward, J. C.* Rodent Control with 1080, Antu and other War-Developed Toxic Agents. Amer. J. Publ. Health Nr. 12, 1946.
41. *Whiteaker, N. G.* How we ran Toronto's Rodent Control Program. Pest Control 17, Nr. 6, p. 6, 1949.

Résumé.

1⁰ Le dérivé de la Coumarine, le G 23 133, dont la substance active est le 3-(α-p-chlorophényl-β-acétyléthyl)-4-hydroxy-coumarine, forme la base d'un nouveau rodenticide qui est employé comme produit pour épandage.

2⁰ Le présent exposé traite du principe biologique de la lutte contre les rats et les souris. Il décrit les différentes méthodes d'examen de la nouvelle substance qui furent mises à l'épreuve pour ce travail spécifique et donne un aperçu des résultats d'élaboration.

3⁰ En étudiant la biologie des rongeurs des lieux habités, on doit absolument tenir compte, non seulement des points de vue écologiques généraux (répartition des espèces et des races, etc.), mais aussi des propriétés physiologiques des sens (odorat et goût) tout particulièrement bien développés chez ces rongeurs, ainsi que de leurs réactions sociologiques et psychiques (la faculté d'apprendre, la hiérarchie, la répartition du territoire, etc.). Des observations plus précises y sont encore données sur l'habitude qu'ont les rats et les souris de marquer leur parcours, leur territoire (chapitre 2).

4⁰ En se basant sur les données de la biologie des rongeurs nuisibles, on peut fixer les exigences que demande une préparation rodenticide réellement efficace. Au point de vue physiologique, le poison (la substance employée) doit être indifférent aux sens et ne doit pas mener à une accoutumance. Les rats intoxiqués doivent mourir en présentant les symptômes d'une mort physiologique normale, ceci afin de ne pas alerter les autres. L'emploi d'un produit pour épandage permet une meilleure absorption de la substance par la bête. Contrairement aux appâts, le produit pour épandage s'adapte parfaitement au milieu naturel des rongeurs. Le produit qui adhère au pelage des rongeurs est régulièrement absorbé lorsque les rats procèdent à leur toilette habituelle durant laquelle ils se grattent et se lèchent instinctivement. Il est ainsi ingéré (chapitre 3).

Les combinaisons, avec effet chronique-cumulatif comme les anticoagulants, répondent à toutes ces exigences. Les recherches visèrent dès le début à la préparation d'un produit pour épandage. Il fut, par conséquent, nécessaire de procéder à des essais répétés de contact, au cours desquels les animaux furent placés 3 minutes journalièrement sur une couche du produit pour épandage. Grâce d'une part aux qualités exceptionnelles de la substance active et d'autre part aux produits inertes, on a réussi à obtenir un produit à base de 1 % de substance active bien adhérent, supportant l'humidité et pouvant être conservé indéfiniment (chapitres 4 et 5).

5⁰ Dans le chapitre 5, on décrit les propriétés rodenticides de la nouvelle substance. Les différentes séries d'essais furent effectuées en prenant tout particulièrement en considération les conditions naturelles. A cet effet, on s'est abstenu d'employer la sonde œsophagienne pour appliquer le produit. Ce dernier fut donc pris tout naturellement suivant l'état de santé de l'animal.

Des essais prolongés d'ingestion, pendant lesquels on donna aux animaux du fourrage contenant de faibles doses de la dite substance, ont permis de déterminer que la dose minime toujours efficace est de 0,002 %. Dans le test normal, fait au moyen de fourrage contenant ¼-½ pour mille de substance active, les rats ingèrent en moyenne 65, respectivement 127 mg. par kg. de rat. La mort survient dans les 6-7 jours.

Pour les essais de contact, la limite minimum de substance active efficace est de 0,1 %. Le produit est pris avec plus de continuité que dans les essais d'ingestion. En supposant que 20 % du produit qui adhère au pelage soit absorbé par voie buccale, on obtient des valeurs moyennes de la dose complète de 40, respectivement 23 mg. par kg. de rat et cela en travaillant avec des concentrations

normales de 1 %, soit 0,5 % de substance active dans le produit pour épandage. La mort survient ici également dans les 6-7 jours.

Les doses complètes pour les souris correspondent aux relations de grandeurs variées et sont donc plus importantes que celles observées pour les rats.

Les essais effectués sur des rats sauvages ont donné, comparés à ceux faits sur des rats de laboratoire, des résultats du même ordre. Jusqu'à présent, aucun signe d'accoutumance n'a pu être obtenu. Lorsqu'il y a application chronique durant 2-3 semaines, une dose journalière de 0,1-1 mg. par kilo a pu être déterminée comme DL 50. Par contre la toxicité aiguë est très faible, étant donné que les rongeurs supportent jusqu'à 900 mg./kg. en une seule dose.

6⁰ Le mécanisme d'action de la substance (chapitre 6) est similaire à celui des applications d'anticoagulants en doses massives. Par manque de prothrombine, la coagulation du sang est empêchée. On a registré, au dernier stade d'intoxication, une durée de coagulation dépassant 20 minutes. Les essais d'une seule ou de plusieurs applications répétées effectuées sur des lapins ont nettement prouvé l'action du produit sur le taux de la prothrombine du sang. La coagulation du sang considérablement retardée provoque dans les différents tissus une hémorragie interne, causant ainsi la rupture des capillaires. Ces hémorragies internes affaiblissent les rats et souris d'autant plus que le volume de leur sang est relativement minime. Les symptômes secondaires qui en résultent (manque de O_2, état de choc) conduisent à la mort.

Summary.

1. The coumarine derivative G 23 133, the active substance of which is 3-(α-p-chlorophenyl-β-acetylethyl)-4-hydroxycoumarin, is a highly active rodenticide. It forms the basis of a new rodenticide which is applied as a dusting preparation.

2. The present paper is concerned with the biological fundamentals of rat and mouse control, it gives the test methods which were necessary for the particular work with the new substance and gives a review of the results obtained.

3. Apart from the general ecology (species and division of races, etc.) in the biology of destructive rodents in the household and farm, also the physiological achievements of the senses (particularly the highly developed senses of smell and taste) the sociological and physical modes of behaviour (capability to learn, the different social hierarchy, division of territory, etc.) must be very carefully taken into consideration. Also more exact observations on the habits by which rats and mice mark their passages are described (chapter 2).

4. The demands to be made of a rodenticide preparation with an absolutely sure action can be deduced from the information on the biology of the destructive rodents. The poison to be used must be indifferent to the senses, it must not lead to tolerance and the poisoned rodents should appear to the rest of the rodent community as if they were dying a normal death. Absorption of the substance by the animals is best ensured by the use of a dusting preparation as, in contrast to the poisoned bait type of rodenticide, it can be freely adapted to the natural habit of the rodents and so removed from the body and taken per os when the rats and mice instinctively scratch and clean themselves (chapter 3).

The chronic cumulative effects of compounds such as the anticoagulants fulfil the requirements made by all these facts. From the beginning the goal of our research was a dusting agent, as called for by the particular method of repeated contact tests, in which the animals were exposed to the dust coating for 3 minutes daily. Because of the favourable qualities of the active substance

given under 1. and of the inert materials a preparation could be developed containing 1% active ingredient which adhered well, was not sensitive to damp and was completely durable (chapters 4 and 5).

5. The rodenticidal properties of the new active substance are discussed in chapter 5. Special regard to natural conditions was paid in each series of tests made. For this reason the substance was not administered to the animals by artificial feeding but was taken up by the animal in the normal way according to its state of health at the time.

In the *continuous food test* when slightly poisoned food was given daily, the lowest active concentration was found to be 0·002%. In the normal test with ¼-½ pro mille active substance in the food an average total dose of 65 or 127 mg/kg of rat was taken. On the average death occurred on the 6th-7th days in this test.

In *contact tests* the lowest active concentration was attained in a 0·1% preparation. The absorption of the substance was more continuous than in the food test. If it is assumed that 20% of the substance adhering to the fur is taken per os when the animal cleans itself, then a total dose of on the average 40 or 23 mg/kg of rat is obtained when a normal concentration of 1% or 0·5% active substance is used in the dusting agent. In this test also death occurred on the 6th to 7th days.

In view of the difference in size of the two animals the total dose required for mice is, in proportion, larger than that required for rats. Death, however, occurs within the same time. Tests with wild rats gave the same results as tests with laboratory rats.

Up to now no signs of tolerance have been seen.

On *chronic* application to rats, the DL 50 is a daily dose of 0·1 to 1 mg/kg for 2 to 3 weeks. In contrast to this, the *acute* toxicity is very slight as the rodents can tolerate up to 900 mg/kg.

6. The mode of action (chapter 6) is the same as for massive doses of anticoagulants. Coagulation of the blood is restricted by lack of prothrombin. In the last stages of poisoning, coagulation times of over 20 minutes have been recorded. Tests on rabbits have clearly shown the effect on the prothrombin level on single and repeated administration.

If the coagulation of the blood is very much delayed, diffuse hemorrhages in the various tissues occur as a result which are due to breaches in the capillary walls.

These internal hemorrhages make the animals very weak, particularly rats and mice which have a relatively small volume of blood. The secondary effects resulting therefrom (lack of O_2, shock condition) lead to death.