

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Band: 87 (1945)

Heft: 4

Artikel: Chemotherapeutische Versuche mit Sulfanilamiden bei der Geflügelcholera- und Rotlaufinfektion der weissen Maus

Autor: Frei, W. / Jezierski, A.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-588739>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

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. [Voir Informations légales.](#)

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. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 17.11.2024

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

IV. Erachten.

Aus den vorstehenden Darlegungen ergeben sich folgende Resultate:

1. Eine nach den heute gültigen Vorschriften in allen Teilen lege artis durchgeführte intrakutane Tuberkulinprobe besitzt einen sehr hohen Grad von Zuverlässigkeit.
2. Positive Proben sprechen mit praktisch genügend großer Sicherheit für eine Infektion mit dem Rinder-Tuberkelbazillus.
3. Positive und fragliche Reaktionen in sonst tuberkulosefreien Beständen sind durch Nachimpfungen und eventuell durch Impfungen mit Human- oder Geflügeltuberkulin bezüglich ihrer Natur abzuklären.
4. Bei der Beurteilung fraglicher Reaktionen hilft neben der Nachimpfung und der Vergleichsimpfung die Kenntnis des Verseuchungsgrades im betreffenden Rinderbestand.
5. Die metrisch ermittelte Hautdickenzunahme darf für die Bewertung einer Probe nicht ausschlaggebend sein. Wichtiger sind die Lokalreaktion der Impfstelle und der Umgebung, sowie die eventuellen Allgemein-Reaktionen.
6. Alle tuberkulinisierten Tiere müssen ohne Rücksicht auf das Impfresultat genau klinisch untersucht werden.
7. Es besteht vorläufig keine Veranlassung, die heute gültige eidgenössische Vorschrift über die Durchführung der intrakutanen Tuberkulinprobe abzuändern oder zu ergänzen.

Zürich, im März 1945.

Andres.

Chemotherapeutische Versuche mit Sulfanilamiden bei der Geflügelcholera- und Rotlaufinfektion der weißen Maus.

Von W. Frei und A. Jezierski.

Der Anwendung eines Chemotherapeutikums in der Praxis gehen ausgedehnte biologische Laboratoriumsversuche voraus, welche sich auf den Einfluß des Medikamentes auf die Mikroorganismen im Glas sowie auf Toxizitäts- und Heilversuche an kleinen Versuchstieren erstrecken. Zahlreiche Untersuchungen sind auch gemacht worden, um dem Wesen, d. h. dem Chemismus

der Wirkung näher zu kommen. Das gilt insbesondere für die seit einigen Jahren in sehr großer Zahl hergestellten (ca. 3000) Sulfanilamide, von denen aber nur eine sehr kleine Zahl sich in der Praxis bewährt hat. Für den biologischen Chemiker ist das Hauptziel die Erforschung der Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und der chemotherapeutischen Wirkung im infizierten Organismus. In Verfolgung dieses Zieles versucht er auch das Anwendungsgebiet der Sulfanilamide zu erweitern. Denn diese Präparate wirken *in vivo* nur auf eine ziemlich bescheidene Anzahl von Mikroorganismen therapeutisch durchschlagend, insbesondere auf Kokken und einige wenige Bakterienarten.

Wenn auch die Sulfanilamide *in vitro* eine direkte, wenn auch nicht tötende, sondern nur bakterio-statische, d. h. die Bakterienproliferation hemmende Wirkung entfalten, so braucht nichtsdestoweniger keine genaue Proportionalität zu bestehen zwischen der Intensität der Bakterio-stase und der therapeutischen Wirkung.

Die seit einigen Jahren im veterinär-pathologischen Institut angestellten Untersuchungen über die Wirkung einiger Sulfanilamide *in vitro* und *in vivo* an Geflügelcholera- und Rotlaufbakterien ergaben außer Bakterio-stase auch eine Hemmung aerober und anaerober Oxydationsvorgänge dieser (und auch anderer) Bakterienarten (W. Frei, W. Frei und A. Jezierski), so daß eine Relation zwischen Oxydationshemmung einerseits und Wachstumshemmung und chemotherapeutischer Wirkung andererseits vermutet werden mußte. Außer den bei der Oxydation beteiligten Enzymen und sonstigen Wirksubstanzen sind natürlich für das Leben der Bakterien noch andere Enzyme wichtig, z. B. Desamidasen für Aminosäuren, Dekarboxylasen (welche Kohlensäure abspalten) u. a. Vorversuche haben in der Tat ergeben (W. Frei), daß Sulfanilamide außer der Oxydation auch die Desamidierung und die Dekarboxylierung hemmen. Demnach spitzt sich die Erforschung der Wirkung der Sulfanilamide auf die Schädigung gewisser Bakterienfermente zu.

Für die Zellteilung, die eben bei der Bakterio-stase unterdrückt wird, ist die Oxydation von fundamentaler Wichtigkeit. Eine Zellvermehrung geht natürlich einher mit Eiweißsynthese und diese hinwiederum ist ein endothermer Prozeß, welcher des Energiezuschusses bedarf. Dieser wird geliefert durch Oxydation. Wir können also sagen, daß ohne Oxydation eine Zellvermehrung unmöglich sei. Aus diesen Überlegungen ergibt sich das

Interesse an der Beeinflussung der bakteriellen Oxydation durch Sulfanilamide.

Die von uns untersuchten Sulfanilamide hemmen die aerobe und anaerobe Oxydation des Geflügelcholera-bazillus sehr viel stärker als die des Rotlaufbazillus. Hiermit in Übereinstimmung ist die die Vermehrung der Rotlaufbazillen in Bouillon vollständig hemmende Konzentration von Cibazol ein Mehrfaches derjenigen bei Geflügelcholera-bazillen.

Die folgende Mitteilung berichtet über die Heilwirkung von Cibazol, Dagénan und Irgafen bei den mit den beiden genannten Bakterienarten infizierten Mäusen. Es sei gleich vorweggenommen, daß die Ergebnisse in Übereinstimmung sind mit den Glasversuchen: die Geflügelcholerainfektion kann mit allen drei Sulfanilamiden geheilt werden, die Rotlaufinfektion aber nicht. M. a. W., wenn man in der rotlaufinfizierten Maus eine die Bakterienentwicklung hemmende Konzentration erzielen wollte, müßte man letale Dosen verwenden. Der Organismus erweist sich als empfindlicher als die Bakterien.

Die klinische Erfahrung der Sulfanilamidtherapie beim Menschen hat ergeben, daß zur Erzielung eines Erfolges ein Medikamentstoß appliziert werden muß, d. h. es müssen gleich am Anfang große Dosen gegeben werden, damit der Blut- und Gewebstitel des Medikamentes möglichst rasch auf die bakteriostatisch wirksame Höhe gebracht werde. Eine zögernde Therapie mit kleinen Dosen ist vom Übel. Hiermit in Übereinstimmung sind die Ergebnisse der in unserem Institut durchgeführten Oxydationsversuche, welche ergaben, daß die Oxydationsprozesse bei Geflügelcholera- und Rotlaufbakterien durch sehr kleine Konzentration des Sulfanilamids gefördert und erst durch größere gehemmt wird. Dabei sind die Förderungskonzentrationen für den Rotlaufbazillus wiederum sehr viel höher als für den Geflügelcholera-bazillus. Die Oxydation bei Rotlaufbakterien kann durch Konzentrationen gefördert werden, welche bei Cholera hemmen.

Bei unseren Versuchen begann die Behandlung gleichzeitig mit der Infektion. Das Medikament wurde z. T. einmal, z. T. zweimal täglich intramuskulär injiziert. Zunächst mußten die toxischen Grenzen festgestellt werden. Sie sind in der folgenden Tab. 1 enthalten.

Tabelle 1.

Toxizitätsversuche.

Cibazol ¹⁾	2 × 0,125 mg/g ²⁾ täglich = nicht toxisch
	2 × 0,25 mg/g täglich = nicht toxisch
	1 × 0,5 mg/g täglich = nicht toxisch
	2 × 0,5 mg/g täglich = nicht toxisch
	1 × 1 mg/g täglich = zum Teil toxisch

Angaben der Ciba: 1 mg/g i. v. bei der Maus = noch zu ertragen.

Dagénan	1 × 0,25 mg/g täglich = nicht toxisch
	1 × 0,5 mg/g täglich = nicht toxisch
	2 × 0,5 mg/g täglich = nicht toxisch
	1 × 1 mg/g täglich = nicht toxisch
	1 × 2 mg/g täglich = toxisch

Angaben der Specia: Dosen von 10 mg/g bei der Maus nicht toxisch
(Art der Applikation nicht angegeben).

Irgafen ¹⁾	1 × 0,25 mg/g täglich = nicht toxisch
	1 × 0,5 mg/g täglich = nicht toxisch
	2 × 0,5 mg/g täglich = ungünstig
	1 × 1 mg/g täglich = toxisch

Angaben der Geigy A.-G.: 1,25 mg/g 2 × täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen an der Maus per os: keine Schädigung.

Die Toxizität der drei Präparate ist ähnlich.

Tabelle 2.

Geflügelcholera.

Behandlung täglich:	Anzahl der Mäuse	Tote	Über- lebende
2 × 0,0001 mg/g Cibazol	3	3	—
2 × 0,001 mg/g Cibazol	9	4	5
2 × 0,025 mg/g Cibazol	4	2	2
2 × 0,05 mg/g Cibazol	4	1	3
2 × 0,5 mg/g Cibazol	30	7	23
Kontrollen ohne Behandlung	34	27	7
2 × 0,25 mg/g Dagénan	4	—	4
2 × 0,5 mg/g Dagénan	7	—	7
Kontrollen ohne Behandlung	12	8	4
2 × 0,1 mg/g Irgafen	6	—	6
2 × 0,25 mg/g Irgafen	10	1	9
Kontrollen ohne Behandlung	18	14	4

¹⁾ Wir möchten der Gesellschaft für chemische Industrie für die Überlassung von Cibazol und der Firma J. R. Geigy, Basel, für Irgafen zur Durchführung dieser Versuche unseren Dank aussprechen.

²⁾ mg pro g Körpergewicht.

Ergebnis. Schon 0,001 mg Cibazol pro g Körpergewicht haben eine günstige Wirkung, indem bei dieser Dosis eine Anzahl von Mäusen gerettet wird. Bessere Resultate ergeben zweimal täglich 0,5 mg pro g. Wir befinden uns mit dieser Dosis noch im subtoxischen Gebiet. Vielleicht könnte man noch etwas bessere Resultate erzielen mit zweimal 0,75 mg pro g täglich. Dagegen ist einmal 1 mg pro g täglich an der toxischen Grenze.

Die Erfolge mit Dagénan sind ähnlich, vielleicht (wenn eine größere Zahl von Versuchstieren verwendet worden wäre) sogar noch besser. Irgafen hat sehr gute Wirkung. Von 16 mit 0,1 mg bzw. 0,25 mg pro g 2mal täglich behandelten Mäusen überlebten 15.

Tabelle 3.

Rotlauf.

Behandlung täglich:	Anzahl der Mäuse	Tote	Über- lebende
2 × 0,5 mg/g Cibazol	7	5	2
1 × 1 mg/g Cibazol	10	5	5
Kontrollen ohne Behandlung	10	8	2
2 × 0,25 mg/g Dagénan	4	4	—
2 × 0,5 mg/g Dagénan	9	9	—
1 × 0,5 mg/g Dagénan	4	4	—
Kontrollen ohne Behandlung	9	9	—
2 × 0,1 mg/g Irgafen	3	2	1
2 × 0,25 mg/g Irgafen	7	6	1
2 × 0,5 mg/g Irgafen	4	4	—
Kontrollen ohne Behandlung	18	14	4

Die bei Cholera therapeutisch wirksame Dosis von täglich 2 × 0,5 mg/g Cibazol hat eine sehr geringe Heilwirkung bei Rotlauf. Das Resultat mit einmal täglich 1mg Cibazol ist besser, indem die Hälfte der Mäuse überlebt. Wie wir in der Einleitung sagten, befindet sich diese Dosis aber bereits an der toxischen Grenze. Infolgedessen können wir nicht behaupten, daß die fünf gestorbenen Mäuse an Rotlauf allein umkamen oder vielmehr durch eine Kombination von Rotlauf + Cibazol. Von den 5 überlebenden Tieren kann man sagen, daß für sie die angewandte Cibazoldosis nicht oder nicht sehr toxisch war, während die Rotlaufbazillen an der Entwicklung gehemmt wurden, so daß sie (und das ist die allgemeine Auffassung bei der Wirkung der Sulfanilamide) in geschädigtem Zustand den Abwehrvorrichtungen des Organismus (Antikörper, Phagozyten) zum Opfer fielen.

Dagénan ist bei der Rotlaufinfektion eindeutig wirkungslos. Die bei Geflügelcholera wirksamen Dosen von zweimal täglich 0,25 mg bzw. 0,5 mg pro g haben bei Rotlauf (obgleich sie absolut nicht toxisch sind) gar keine Heilwirkung.

Das Resultat mit Irgafen ist ähnlich: von 14 Mäusen, welche mit subtoxischen und bei Cholera wirksamen Dosen behandelt wurden, starben 12 und nur 2 überlebten, wobei zu berücksichtigen ist, daß von den 18 Kontrollen 4 überlebten.

Ergebnis. Die Rotlaufinfektion der weißen Maus läßt sich durch die Sulfanilamide Cibazol, Dagénan und Irgafen nicht heilen.

Für einige Bakterienarten ist die p-Aminobenzoesäure ein obligater Wuchsstoff, sozusagen ein Vitamin. Die Heilung durch Sulfanilamide, insbesondere von Kokkeninfektionen wird durch relativ große Dosen von p-Aminobenzoesäure in Frage gestellt bzw. unterdrückt. Man erklärt sich die Heilwirkung der Sulfanilamide folgendermaßen: sowohl das Medikament wie die p-Aminobenzoesäure haben Affinität zu gewissen Bestandteilen der Bakterien. Wenn sie beide gleichzeitig einwirken, konkurrenzieren sie sich gegenseitig mit Bezug auf Bindung an das Bakterienprotoplasma, d. h. die p-Aminobenzoesäure sucht das Sulfamid und dieses die Säure zu verdrängen. Das Sulfamid wirkt schädlich, indem es den Wuchsstoff p-Aminobenzoesäure verdrängt. Andererseits schädigt die Säure die Sulfanilamidwirkung, weil sie das Medikament aus den Bakterien wegdrängt. In einigen Versuchen haben wir die Wirkung der p-Aminobenzoesäure bei der Behandlung von Geflügelcholera bei der weißen Maus mit zwei Sulfanilamiden untersucht.

Tabelle 4.

Sulfanilamid + p-Aminobenzoesäure bei Geflügelcholera.

Behandlung täglich:	Anzahl der Mäuse	Tote	Über- lebende
2 × 0,25 mg/g p-Aminobenzoesäure	10	10	—
2 × 0,25 mg/g p-Aminobenzoesäure + 2 × 0,5 mg/g Cibazol	11	9	2
2 × 0,25 mg/g p-Aminobenzoesäure + 2 × 0,25 mg/g Irgafen	5	5	—
Kontrollen ohne Behandlung . . .	34	27	7

Eine Kombination von 2 × täglich 0,25 mg p-Aminobenzoesäure + 2 × 0,5 mg Cibazol ergibt ein sehr schlechtes therapeutisches Resultat. Die behandelten Tiere sterben, als ob

sie überhaupt kein Cibazol erhalten hätten. Die Heilwirkung des Cibazols ist demnach durch die Aminobenzoessäure vollständig aufgehoben worden. Das Ergebnis mit Irgafen ist dasselbe. Während zweimal täglich 0,25 mg/g Irgafen von 10 Mäusen 9 heilen (Tab. 2), hat die Kombination dieser Dosis mit derselben Menge p-Aminobenzoessäure gar keine Heilwirkung.

Zusammenfassung.

Die Sulfanilamide Cibazol, Dagénan und Irgafen sind imstande, die Geflügelcholerainfektion der weißen Maus in einem sehr hohen Prozentsatz der Fälle zu heilen, sofern die Behandlung mit dem Moment der Infektion beginnt. Dieselben Präparate in denselben Dosen und in derselben Weise appliziert, vermögen die Rotlaufinfektion der weißen Maus in keiner Weise günstig zu beeinflussen. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den Wachstumshemmungsversuchen mit den beiden Bakterienarten in der Bouillonkultur, wo die Wirkung gegenüber dem Geflügelcholera-bazillus bedeutend stärker ist als gegenüber dem Rotlaufbazillus. Ebenso besteht Übereinstimmung mit den an anderer Stelle publizierten Versuche der Wirkung der drei genannten Sulfanilamide auf die aerobe und anaerobe Oxydation der beiden Bakterienarten. Die Oxydationshemmung ist bei Geflügelcholera bedeutend stärker als beim Rotlaufbazillus. Daraus geht hervor, daß die Beeinflussung der bakteriellen Oxydation durch die Sulfamide in Zusammenhang steht mit ihrer entwicklungshemmenden und Heilwirkung *in vitro* bzw. *in vivo*. Damit soll nicht behauptet werden, daß dies die einzige Möglichkeit der Bakterien-schädigung durch diese Medikamente ist. Es bleibt noch der Antagonismus gegenüber der p-Aminobenzoessäure, welche vielleicht auch für den Geflügelcholera-bazillus eine Wuchssubstanz ist. Immerhin wären hierüber noch besondere Versuche anzustellen.

Rückblick auf Vergiftungsfälle bei Tieren.

Von Ernst Wyssmann, Neuenegg-Bern.

In seiner Toxikologie für Tierärzte unterscheidet E. Fröhner zwischen Vergiftungen, die durch mineralische, pflanzliche und tierische Gifte hervorgerufen werden, wobei er sich hauptsächlich von praktischen Gesichtspunkten leiten läßt. Auch