

Fortschritte der Chemotherapie auf dem Gebiete der Veterinärmedizin.

Von Dr. med. vet. A. WOLLERSHEIM, Berlin.

(Eingeg. 19. Januar 1928.)

Die politischen und wirtschaftlichen Auswirkungen der Nachkriegszeit haben die deutsche Landwirtschaft vor besonders bedeutungsvolle volkswirtschaftliche Aufgaben gestellt; galt es doch, einerseits den Ernährungsanforderungen einer trotz Abtretung großer landwirtschaftlicher Gebiete wenig zurückgegangenen Bevölkerungsziffer gerecht zu werden, andererseits die durch Verlust und Feindbundlieferungen entstandenen Ausfälle wieder wettzumachen. Bei diesen Bestrebungen mußte man darauf hinzielen, aus der Landwirtschaft größere Werte herauszuwirtschaften und damit im Interesse unseres geschwächten Volksvermögens die Ausgaben für landwirtschaftlichen Import auf ein Minimum zu beschränken. Zur Verwirklichung dieser Ziele hat die Landwirtschaft eine wesentliche Stütze in der Chemie gefunden, und im Verein mit dieser hat sie in den Fragen der Bodenkultur bereits Wege beschritten, welche durch Verwertung der Errungenschaften auf dem Gebiete der Düngemittelchemie zur erheblichen Steigerung der Erträge und zur Unabhängigkeit von der ausländischen Einfuhr geführt haben. Im Hinblick darauf, daß insbesondere im jüngsten Zeitabschnitt die Landwirtschaft die größten Schädigungen durch Viehseuchen und seuchenartige Erkrankungen erfahren hat, hat sich die Chemie mit Hilfe der Veterinärmedizin auch auf diesem Gebiete in den Dienst der Sache gestellt, um große volkswirtschaftliche Werte zu erhalten und zu mehren. — Und es ist mit Genugtuung festzustellen, daß dort, wo Chemie und Veterinärmedizin in enge Zusammenarbeit getreten sind, nicht unerhebliche Fortschritte in der Chemotherapie der Viehseuchen und Tierkrankheiten gezeitigt wurden.

Die Anwendung chemotherapeutischer Mittel in der Veterinärmedizin erstreckt sich natürlicherweise und insbesondere auf Krankheitsgebiete, welche durch eine aktive oder passive Immunotherapie nicht mit Erfolg gefaßt werden können. Ein besonderes Interesse beanspruchen die *Trypanosen der Haustiere, die Brustseuche der Pferde, die Druse und das Petechialfieber der Pferde, die Aufzuchtkrankheiten, die infektiöse Bronchitis der Pferde, die infektiöse Gehirn-Rückenmarksentzündung* (Bornasche Krankheit), *die Leberegelseuche der Rinder und Schafe, die ansteckende Euterentzündung (Streptokokken-Mastitis)* der Kühe und vor allem die *Maul- und Klauenseuche*.

Von den *Trypanosen der Haustiere* hat in den ersten Nachkriegsjahren die Beschälseuche der Pferde in einigen Zuchtgebieten Deutschlands einen hemmenden Einfluß auf die Pferdezucht ausgeübt. Die Krankheit ist jedoch mit Hilfe veterinärpolizeilicher Maßnahmen erfolgreich bekämpft und recht bald ausgerottet worden. — In tropischen und subtropischen Gebieten haben die Trypanosen der Haustiere in keiner Weise an Bedeutung verloren, so insbesondere die Nagana in Zentral- und Ostafrika, die Surra in Ost- und Westindien sowie Nordafrika und das Mal de Caderas in Südamerika. Es ist deshalb verständlich, daß die Bestrebungen im jüngsten Zeitabschnitt, die Menschen-Trypanosen (Schlafkrankheit) erfolgreich zu bekämpfen, sich gleichzeitig gegen

die herrschenden Tier-Trypanosen richteten, zumal gerade diese Infektionen es ermöglichen, Versuche an den verschiedensten Tierarten, und dazu in großem Stile, durchzuführen. — Im hygienischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Berlin hat D a h m e n bei an Beschälseuche erkrankten Pferden vergleichende Versuche über die Wirksamkeit von Neo-Salvarsan, Silber-Salvarsan, Neosilber-Salvarsan und „Bayer 205“ angestellt¹⁾. In Vorversuchen wurde festgestellt, daß die Liquor- und meningeale Oberflächeninfektion der Wirkung der Präparate nur schwach zugänglich ist, da weder Neo-Salvarsan, Silber-Salvarsan, Neosilber-Salvarsan noch „Bayer 205“ als solche durch tierische Membranen diffundieren. Im Verlauf chronischer Prozesse gelangen die Trypanosomen bei Großtieren meist an solche Stellen, welche für die kolloidalen und nicht lipoidlöslichen Mittel nicht erreichbar sind. Die Großtierversuche konnten die an Kleintieren festgestellte Wirksamkeit nicht voll bestätigen. Mit Neo-Salvarsan, Silber-Salvarsan und Neosilber-Salvarsan konnte nicht in allen Fällen eine vollständige Heilung erzielt werden. Jedoch führte die Behandlung zu einer erheblichen Besserung des Habitus der Tiere. Mit „Bayer 205“ kamen insgesamt 10 Pferde zur Behandlung, und zwar 5 Pferde mit je 15 g, in Dosen von 4 g, 4 g, 4 g und 3 g, und ferner 5 Pferde mit je 20 g, in Dosen von 4 g, 4 g, 4 g, 3 g, 3 g und 2 g. Es wurden bei diesen 10 behandelten Pferden viermal klinische Rezidive und zweimal serologische Rezidive beobachtet. „Bayer 205“ vermag demnach in verträglichen Dosen die Beschälseuche der Pferde nicht zu heilen. Dagegen hat es sich nach N o c h t²⁾ beim Mal de Caderas, der südamerikanischen Pferde-Trypanose, sowie auch bei der Trypanose der Kamele gut bewährt. René von S a c e g h e m³⁾ konnte mit 5 g „Bayer 205“ pro 100 kg Körpergewicht Rinder, welche mit *Trypanosoma congolense* kurz darauf infiziert worden waren, nicht gegen die Infektion schützen. Seine Versuche führten selbst mit Dosen von 20 g bei erkrankten Tieren nur zu einer zeitweiligen Sterilisation. Auch bei Infektionen durch *Trypanosoma vivax* ergab die Behandlung mit „Bayer 205“ nur für kurze Zeit negative Reaktionen der serologischen Untersuchungsmethoden. Dosen von 15 g pro 100 kg Körpergewicht führten bereits zum tödlichen Ausgang. Dieser letzteren Feststellung gegenüber liegt die Dosis tolerata beim Rind nach Versuchen von H. B e r g⁴⁾ ziemlich hoch; subkutane Injektionen von 25,0 g auf einmal wurden ohne jeglichen Schaden vertragen. Durch prophylaktische, intravenös verabfolgte mehrmalige Injektionen von zusammen 32–55 g „Bayer 205“ konnte Trypanosomenfreiheit der Rinder erreicht werden. Da die Gefahr der Vergiftung bei diesen hohen Dosen immerhin eine sehr hohe war, versuchte man durch Zusatz von Brech Weinstein die Wirkung kleinerer Dosen zu erhöhen, und es gelang B e r g, durch prophylaktische Injektionen von 2,5 g „Bayer 205“ + 1,0 g Brech Weinstein pro 100 kg Körpergewicht — die Behandlung erfolgte alle 14 Tage —, den Rindviehbestand auf stark tsetseverseuchten Farmen in Zululand trypanosomenfrei zu halten. Durch therapeutische Injektionen von 4,0 g „Bayer 205“ + 1,0 g Brech Weinstein konnten nach

fünfmaliger Applikation Rinder, welche mit *Trypanosoma congolense* sich infiziert hatten, bakteriologisch und serologisch trypanosomenfrei gemacht werden. Bereits geringere Dosen führten zur Heilung von stark mit *Trypanosoma Brucei* infizierten Maultieren.

Nachdem von Rips die spezifische Heilwirkung des Salvarsans bei der sehr infektiösen *Brustseuche der Pferde* erkannt worden war und dies in den schweren Seuchengängen der Kriegszeit allgemeine Bestätigung gefunden hat, gingen die Bestrebungen der letzten Jahre dahin, die Ausfälle in der immunisatorischen Behandlung einer Reihe von ansteckenden Tierkrankheiten mit chemotherapeutischen Mitteln zu erfassen. Die *Druse* und das *Petechialfieber der Pferde* sowie insbesondere die in der Nachkriegszeit gehäuft auftretenden *Aufzuchtkrankheiten*, so die Fohlen- und Kälberlähme, Kälberpneumonie oder septischen Ferkelerkrankungen gaben ein reichliches Material zu chemotherapeutischen Versuchen. Rivanol und Yatren, Introcid und seine Derivate und neuerdings auch das Scheringsche Selectan ergaben in umfangreichen Versuchen in der Praxis, daß sie selbst in Erkrankungsfällen, welche durch stallspezifische Impfstoffe nicht beeinflusst werden konnten, wirksame Hilfsmittel im Kampfe gegen diese Krankheiten darstellen. Die *infektiöse Bronchitis* der Pferde konnte ebenfalls mit diesen Mitteln vielfach zur Heilung gebracht werden.

Die in verschiedenen Bezirken Süd- und Mitteldeutschlands auftretende, ansteckende *Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde* (die sogenannte Bornaische Krankheit) gab dem Württ. tierärztlichen Landesuntersuchungsamt Veranlassung, chemotherapeutische Versuche bei dieser Krankheit anstellen zu lassen^{10, 11}). Die Krankheit galt bis vor wenigen Jahren als unheilbar, und auf natürlichem Wege genasen nur vereinzelte Tiere, und zwar zu etwa 3–5%. Die Versuche wurden zunächst in sechs Bezirken Württembergs angestellt und hatten mit Urotropinjektionen recht günstige Ergebnisse. Hierauf wurde im Jahre 1925 durch das Württembergische Ministerium des Innern die Urotropintherapie bei der Behandlung der ansteckenden Gehirn- und Rückenmarksentzündung allgemein eingeführt. Die Einführung des Urotropins hat die Heilungsziffer von durchschnittlich 4% auf durchschnittlich 25% gebracht, bei deren Bewertung zu berücksichtigen ist, daß die in Heilung übergegangenen Verdachtsfälle nicht gerechnet werden, und daß die Diagnose sowohl klinisch als auch durch histologische Untersuchungen auf Einschußkörperchen einwandfrei festgelegt war.

Die Überschwemmungen der regenreichen Jahre 1924/25 hatten der Leberegelbrut und ihrem Zwischenwirt, der kleinen Süßwasserschnecke *Limnaea truncatula*, derartige günstige Ausbreitungsmöglichkeiten geschaffen, daß die Viehzucht in den betroffenen Flußgebieten durch die *Leberegelseuche*¹²) in Frage gestellt war und auch heute noch dauernd bedroht ist. Diese Verhältnisse veranlaßten die deutsche chemische Industrie, sich mit dem Problem der Leberegelkrankheit und deren chemischen Beeinflussung zu befassen. Zur Zeit obenangeführter Seuchengänge stand nur das ungarische Distol als wirksam bekanntes Leberegelpräparat zur Verfügung. Dieses enthält Rohfilicin in Benzol als Lösungsmittel und wird aus *Extractum Filicis* gewonnen, worin es zu 15–30% als dessen wirksamer Bestandteil vorkommt. An bemerkenswerten deutschen Produkten wurden in den drei letzten Jahren in die Bekämpfung der Seuche unter anderen folgende Mittel eingestellt: Filinol, Hepatol, Ecobol, Egelin, Filex nach

Prof. Nöller, Filex neu, Serapis SB 444, Neo-Serapis und Merck T 53. — Während Filinol, Hepatol und Filex nach Prof. Nöller im wesentlichen dem Distol analoge Rohfilicinpräparate darstellen, bauen sich die beiden Serapismittel auf in jüngerer Zeit vorgenommene Versuche mit chlorierten Kohlenwasserstoffen auf¹³). Deren Wirksamkeit auf Darmparasiten war von amerikanischen Forschern bereits früher geprüft worden, und es hatte sich dabei ergeben, daß Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachloräthylen und Hexachloräthan eine ergiebige vermicide Wirkung gegenüber Ankylostomen entfalteten. Von diesen drei Chlorverbindungen ergaben Versuche von Montgomerie^{14, 15}) die wirksame Verwendbarkeit von Tetrachlorkohlenstoff und Hexachloräthan bei der Leberegelkrankheit. — Serapis SB 444 enthielt nach der Analyse Nöllers ursprünglich Tetrachlorkohlenstoff mit Beigabe unwirksamer Harze und später 65% Tetrachlorkohlenstoff und 35% Paraffinöl. Seine Anwendung hatte vielfach selbst bei niedrigsten, noch gerade wirksamen Dosen tödliche Vergiftungen zur Folge. Neo-Serapis besteht nach Analyse Nöllers aus 23% Hexachloräthan, 56% Tetrachloräthylen, 13% technischem Benzol und 8% Terepentinöl. Die wirksame Komponente ist Hexachloräthan. Filex neu, Ecobol und Egelin bilden Kombinationen von Tetrachlorkohlenstoff und Filexextraktstoffen, während neuerdings das ausländische Distol als wirksamen Bestandteil Hexachloräthan übernommen hat. — Während die erwähnten Leberegelmittel alle in Form von Kapseln oder Einguß oral verabreicht werden, gingen die Versuche mit dem Merckschen Präparat T. 53 dahin, eine wirksamere Bekämpfung der Seuche durch Injektionen von Tetrachlorkohlenstoff in ölige Lösung in die Bauchhöhle zu erzielen. Trotzdem diese Versuche infolge der individuell verschiedenen Giftigkeit des Tetrachlorkohlenstoffs bei Rindern fehlgeschlagen sind, regen die Vorteile dieser Anwendungsweise immerhin an, in dieser Richtung weiter zu arbeiten, und zwar, weil die intraperitoneale Applikation im Gegensatz zur oralen eine genaueste Dosierung und eine sichere Kontrolle gestattet, sich weniger mühsam und zeitraubend gestaltet und insbesondere eine größere Wirksamkeit bei frischen Invasionen und während des Wanderstadiums der Leberegel erwarten läßt. Die bisherigen Versuche¹⁶) ergaben die Wirksamkeit von Tetrachlorkohlenstoff, Hexachloräthan und Distol in zweckmäßiger Lösung bei einmaliger intraperitonealer Injektion. Tetrachlorkohlenstoff mit Paraffinum liquidum als Lösungsmittel hat sich zur Behandlung von Schafherden gut bewährt, scheidet jedoch für die Behandlung von Rindern infolge der bereits erwähnten Giftigkeit aus. Hexachloräthan erwies sich ebenfalls als wirksam, jedoch bedeutend ungiftiger, und scheint, falls durch geeignete Lösungsmittel eine Geruchsbelästigung des Fleisches ausgeschaltet wird, für die Injektionstherapie bei Rindern wertvolle Anwendung finden zu können.

Die Beziehungen zwischen Chemie und Landwirtschaft sind auf keinem Gebiete in den letzten Jahren so gefördert worden wie auf dem der Milchwirtschaft. Und gerade hier war die Zusammenarbeit geleitet von dem Bestreben, den Inlandbedarf an Milch und Milchprodukten nach Möglichkeit aus eigener Kraft zu decken. Eine Gegenüberstellung der Eigenproduktionsziffern in den Jahren vor und nach dem Kriege (so beispielsweise 1913: 24 500 Millionen kg, 1922: 13 000 Millionen kg Milch) sowie die Tatsache, daß Deutschland im Jahre 1926 z. B. für rund 510 Millionen Mark Milcherzeugnisse des Auslandes einführen mußte, zeigen deutlich, daß hier alle Mittel angesetzt werden

mußten. Diese Bestrebungen mußten sich natürlicherweise gegen die Krankheiten richten, welche in erheblichem Maße die Milchproduktion alljährlich bedrohten, die ansteckende Euterentzündung und die Maul- und Klauenseuche.

Die *ansteckende Euterentzündung der Milchkuhe* (Mastitis), welche durch Streptokokken hervorgerufen wird und in landwirtschaftlichen Kreisen auch unter dem Namen „gelber Galt“ bekannt ist, hat erst in den Nachkriegsjahren eine deutliche produktionshemmende Ausbreitung in Deutschland erlangt. Die tierärztliche Milchkontrolle ist bestrebt, die Milch euterkrankter Tiere infolge der Gesundheitsschädlichkeit vom Konsum auszuschalten und die Krankheit durch Anordnung hygienischer Maßnahmen einzudämmen. Daß diese Bestrebungen allein nicht zum Ziel führten, haben die letzten Jahre deutlich gezeigt. — In Anbetracht dieser Tatsachen haben die in der Milchhygiene tätigen Tierärzte sich die Ergebnisse der biologisch-chemischen Forschung zunutze gemacht und sie zur Unterstützung ihrer Arbeiten zu verwerten gesucht. Die Beziehungen zwischen Jod und Milchproduktion, welche von Stiner und Scharrer¹²⁾ dargelegt wurden, zeigen sich im wesentlichen dadurch, daß die Anwendung jodierter Salze bei Kühen nicht allein den Milchertrag, sondern auch die Qualität der Milch steigerte. Ertragssteigerungen zeigten sich schon bei Gaben von 3,8 mg Jod durch eine langsamere Senkung der Milchmenge im Verlauf der Laktation an. Dosen von 76,5 mg wirkten sich in einer bedeutenden Mehrleistung aus, welche teilweise über 8% betrug und während der ganzen Versuchsdauer (1–2 Monate) anhielt. — Im Hinblick auf diese engen Beziehungen zwischen Jod und Milchdrüse lag es sehr nahe, Jodpräparate zur Behandlung der erkrankten Milchdrüsen heranzuziehen.

Im Verlauf der beiden letzten Jahre hat sich ein jodhaltiges Produkt heterocyclischer Natur, das *Selectan*, welches aus den Arbeiten von Binz und Rüh auf dem Gebiete der Pyridinreihe im chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin hervorgegangen ist, als ein spezifisches Chemotherapeuticum bei der Bekämpfung der ansteckenden Euterentzündung erwiesen¹³⁾. *Selectan* enthält das Jod in nicht ionogener Bindung, und es ist wahrscheinlich, daß das Jod in dieser Form eine besonders elektiv biologische Wirkung auf die Drüsenzellen des Euters entfaltet, und daß der Strukturwirkung des organischen Kerns hierbei eine besondere Bedeutung zukommt. — Die Frage, wieweit hierbei der antibakteriellen Wirkung des Präparates oder seiner etwaigen Umsetzungen eine Rolle zukommt, dürfte geeignet sein, die Beziehungen zwischen den rein chemotherapeutischen und immunisatorischen Vorgängen näherzubringen.

Den Jodpräparaten im allgemeinen scheint jedoch auch bei der *Maul- und Klauenseuche* eine nicht mindere Bedeutung zuzukommen. Zur Bekämpfung dieser Krankheit dienen in erster Linie veterinärpolizeiliche Maßnahmen, welche sich auf die Beschränkung und Überwachung des Viehverkehrs sowie auf die Anordnung der erforderlichen Desinfektion und Schutzimpfung erstrecken. Nach den Ergebnissen der Arbeiten von Waldmann und Trautwein¹⁴⁾ ist die Desinfektion bei der Maul- und Klauenseuche auf eine vollkommen neue Grundlage gestellt worden. Bei Anwendung der früher üblichen Desinfektionsmittel (insbesondere Phenol- und Chlorpräparate) brauchten die Lösungen mitunter Tage bis zu ihrer Wirkung. Bei neueren Desinfektionsversuchen in den Staatlichen

Forschungsanstalten Insel Riems erwiesen sich diese üblichen Desinfektionsmittel, insbesondere die Hypochlorit abspaltenden, zwar als sehr geeignet, pathogene Bakterien abzutöten, jedoch zeigten sie sich gegenüber dem Virus der Maul- und Klauenseuche als schlechte Desinfizienten. Umgekehrt verhält sich demgegenüber die schweflige Säure. Diese hat eine schwache Desinfektionskraft für pathogene Bakterien, jedoch äußert sie eine elektiv virulicide Wirkung gegenüber dem Virus der Maul- und Klauenseuche. An bevorzugter Stelle soll von den SO_2 abspaltenden Präparaten das Sulfoliquid stehen, weil es in viscoser Lösung sich durch einen lange Zeit gleichmäßigen SO_2 -Gehalt auszeichnen soll, und ist in der Seuchenbekämpfung allgemein eingeführt. — Ohne Zweifel hat auch das Impfverfahren mit Hochimmunserum der Insel Riems zu Fortschritten in der Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche geführt. Jedoch ist für die vollständige Bewertung dieser Maßnahmen zu berücksichtigen, daß die Impfung einen Schutz von nur 8–10 Tagen gewährt, und daß die Heilimpfung nur in seltenen Fällen eine sichtliche Wirkung entfaltet und vor allem keinen Einfluß auf die Nachkrankheiten, wie insbesondere die bösartigen Euterentzündungen, ausübt. Diese letzteren bringen jedoch der Landwirtschaft als solcher vielfach die größten wirtschaftlichen Schäden dadurch, daß die Tiere infolge Verödens ihrer Milchdrüsen der Milchproduktion verlorengehen. Es hat sich in zahlreichen Versuchen gezeigt, daß Jodpräparate bei diesen Nachkrankheiten der Maul- und Klauenseuche eine spezifische Wirkung entfalten konnten, welche sich unter Behebung der entzündlichen Zustände der Drüsenorgane in einer Steigerung der Milchleistung äußerte. — Es ist deshalb verständlich, daß von den mit der praktischen Tierheilkunde betrauten Stellen in stärkerem Maße das Einsetzen in ihrer Wirkung bekannter und bewährter chemotherapeutischer Methoden verlangt wird.

Im Interesse der Erhaltung eines Hauptzweiges unserer Volkswirtschaft, einer produktionsfähigen Landwirtschaft, ist allgemein zu wünschen, daß der Chemotherapie auch bei den der polizeilichen Seuchenbekämpfung vorbehaltenen Krankheiten die ihr gebührende Stellung eingeräumt wird; denn nur so dürfen wir erwarten, daß die beschrittenen Wege uns neue Ausblicke zur *Erhöhung der Milch- und Fleischproduktion durch Viehseuchenbekämpfung* gestatten. [A. 13.]

Literatur.

- 1) H. Dahmen: Zur Chemotherapie der Borchälseuche; Berl. tierärztl. Wchschr. 42, 85 [1926].
- 2) B. Nocht: Stand der Chemotherapie; Naturwiss. 14, 1059–64.
- 3) René Saceghem: Das „Bayer 205“ u. die Behandlung tierischer Trypanosomiasen; Compt. rend. soc. Biologie 91, 1452.
- 4) H. Berg: Die Eignung von „Bayer 205“ zur Bekämpfung der afrikanischen Haustiertrypanosen. Dtsch. tierärztl. Wchschr. 33, 561.
- 5) R. v. Ostertag: Neue Aussichten der Bekämpfung der ansteckenden Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde; Berl. tierärztl. Wchschr. 40, 705 [1924].
- 6) Grimm: Urotropin gegen die Kopfkrankeheit (Borna) der Pferde; Berl. tierärztl. Wchschr. 43, 153.
- 7) W. Nöller: Die Leberfäule (Leberegelkrankheit) unserer Haustiere; Jena 1925, Verlag Gustav Fischer.
- 8) A. Koegel: Die heutigen Heilmittel gegen Leberfäule; Münch. tierärztl. Wchschr. 78, 601 [1927].
- 9) R. F. Montgomerie: Carbon tetrachloride in liver rot of sheep; Journ. Comp. Path. Ther. 39, 113.
- 10) Derselbe: The efficiency of tetrachlorethylene in liver rot of sheep; Journ. Comp. Path. Ther. 39, 132.
- 11) W. Nöller u. F. Schmid: Vorversuche zur Bekämpfung des Leberegels, insbesondere mit parenteral zu verabreichenden Mitteln; Tierärztl. Rdsch. 33, 851 [1927].
- 12) Scharrer: Zur Biochemie des Jods, II.; Fortschr. d. Landwirtschaft. 1927, 249.
- 13) Dahmen: Selectan, ein neues Chemotherapeuticum; Berl. tierärztl. Wchschr. 43, 201 [1927].
- 14) Trautwein: Maul- und Klauenseuchedesinfektion mit schwefliger Säure; Arch. wiss. u. prakt. Tierheilkde. 54, 280.