Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 13 (1957)

Heft: 5-6

Artikel: Beitrag zum Problem der Resistenz- und Sensibililtätsprüfung gegen Antibiotika und Sulfonamide

Autor: Fust, B. / Böhni, E.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307349

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: 09.12.2025

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

D. K. 615.778:615.779:576.8

Aus der Medizinischen Forschungsabteilung der
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel

Beitrag zum Problem der Resistenz- und Sensibilitätsprüfung gegen Antibiotika und Sulfonamide

Von **B. Fust** und **E. Böhni**

1. Theoretischer Teil

Mit der Auffindung von Chemotherapeutika und Antibiotika, die in der Klinik bei Infektionen wirksam sind, welche durch leicht kultivierbare Erreger verursacht werden, hat sich der Aufgabenkreis des Bakteriologen erheblich erweitert. Der Arzt erwartet vom Bakteriologen nicht nur fachtechnische Hilfe zur Abklärung der Ätiologie, sondern auch Anhaltspunkte für eine optimale, gezielte, individuelle Therapie. Darin besteht der primäre Zweck der Sensibilitäts- und Resistenzprüfungen. Ferner erlauben derartige Untersuchungen eine bakteriologische Kontrolle des Therapieverlaufes und eventuell die Aufklärung von Versagern. Mit der Zunahme der therapeutisch induzierten Resistenz der Erreger gegenüber Chemotherapeutika und Antibiotika wächst die Bedeutung der Sensibilitäts- bzw. Resistenzproben mehr und mehr. Es dürfte daher angebracht sein, sich einmal mit dem Problem dieser Prüfungen auseinanderzusetzen.

Sensibilitäts- und Resistenzproben können in vivo oder in vitro ausgeführt werden. Die Tierexperimente sind umständlich und kostspielig und werden infolgedessen nur selten und dann meist nur zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragen herangezogen. Zur Hauptsache bedienen sich die Bakteriologen kultureller Verfahren. Diese liefern nur dann brauchbare Resultate, wenn die Nährmedien keine Antagonisten enthalten und wenn die Mikroorganismen keine Antagonisten produzieren, welche den Effekt der eingesetzten Chemotherapeutika oder Antibiotika paralysieren. Geübt werden zwei prinzipielle Methoden in diversen Modifikationen:

1. Inkorporations- oder Dilutionsteste und
2. Diffusionsverfahren.

Bei den *Inkorporations-* oder *Dilutionstesten* wird eine Reihe von flüssigen oder festen Nährmedien, welchen der Wirkstoff in sinkenden

Konzentrationen inkorporiert wurde, gleichmäßig mit Krankheitserregern beimpft und die geringste Wirkstoffmenge ermittelt, welche imstande ist, das Wachstum innerhalb einer bestimmten Bebrütungsperiode völlig oder partiell zu unterdrücken.

Die Inkorporationsverfahren erfordern einen wesentlich größeren Aufwand an Zeit und Material als die einfacheren Diffusionsteste; sie liefern aber auch genauere Resultate, *Resultate, welche direkt mit klinischen Verhältnissen in Beziehung gesetzt werden dürfen*, z. B. mit den durch therapeutische Dosen erreichbaren Konzentrationen eines Wirkstoffes in Blut, Liquor, Galle, Urin, Pleura-, Peritonäal- und Gelenksexsudat usw. oder auch mit Gewebsspiegeln, soweit wir über diese überhaupt hinlänglich orientiert sind.

Zu den *Diffusionsverfahren* werden ausschließlich feste Nährmedien herangezogen, deren Oberfläche gleichmäßig mit Krankheitserregern beimpft ist. Die Wirkstoffe kommen in diesem Falle *lokal* auf den Nährmedien zur Anwendung, entweder als Lösungen in kleinen Glas-, Porzellan- oder Stahlzylindern oder in Vertiefungen, die vorher aus dem Nährboden ausgestanzt worden sind oder in Form imprägnierter Papierblättchen (Disks), in Gestalt kleiner Tabletten, oder ganz primitiv einfach als Substanzhäufchen. Von diesen lokalen Zentren aus diffundieren die Wirkstoffe in das Nährmedium hinein. Voraussetzung für die Funktion der Diffusionsteste ist die von physiko-chemischen Eigenschaften abhängige Diffusibilität der Wirkstoffe, deren Konzentration und Wirkung im Nährmedium naturgemäß mit zunehmender Entfernung vom Wirkstoffzentrum abnimmt.

Bei den Diffusionstesten bestehen a priori keine direkten Beziehungen zu den erwähnten klinischen Verhältnissen. Infolgedessen müssen bei der Ausarbeitung von Diffusionstesten die Bedingungen so gewählt werden, daß die Teste Resultate liefern, welche praktisch mit den Ergebnissen der Inkorporationsverfahren in den meisten Fällen wenigstens *sinngemäß* übereinstimmen.

Um Sensibilitäts- bzw. Resistenzprüfungen sachgemäß durchführen zu können, muß der Bakteriologe orientiert sein:

1. über die Natur und den vornehmlichen Sitz der Erkrankung,
2. über die in Aussicht genommene Behandlungsart.

Es ist durchaus nicht gleichgültig, ob eine Allgemeinbehandlung oder eine Lokalbehandlung vorgesehen ist, weil die örtlich erreichbaren Konzentrationen sowie die individuellen Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse u. a. von der Applikationsart abhängig sind.

3. Über die Eigenschaften der Wirkstoffe, insbesondere über Resorption, Verteilung und Ausscheidung beim Menschen,

4. über die biologischen Eigentümlichkeiten der Krankheitserreger,

5. über die Auswirkungen technischer Details, welche das Ergebnis der Prüfungen maßgeblich beeinflussen können, wie die Art und Zusammensetzung der Nährmedien, die Inoculumsgröße, die Bebrütungstemperatur und ihre Dauer, die Ablesungart und die Interpretation der Befunde.

Um Arbeit, Zeit und Geld zu sparen, werden bei den Diffusionstesten von vorneherein schon automatisch einige dieser Faktoren vernachlässigt. In der Regel wird jeder Wirkstoff nur in einer einzigen Konzentration eingesetzt. Nur in den Vereinigten Staaten von Nordamerika beginnen sich in der jüngsten Zeit Disks einzubürgern, die mit 2 oder 3 verschiedenen Konzentrationen desselben Wirkstoffes imbibiert sind. Ihre Anwendung führt aber bereits zur Verdoppelung oder Verdreifachung des Arbeitsaufwandes und des Nährbodenverschleisses und macht somit einen Teil der den Diffusionstesten nachgerühmten Vorteile wieder illusorisch.

Nach unserer Meinung muß gerade der Test mit Hilfe vorfabrizierter Disks oder Tabletten unter einfachsten Verhältnissen immer noch Resultate liefern, die mit dem Verhalten des Patienten gegenüber dem Medikament übereinstimmen. Da solche Untersuchungen nicht nur in gut eingerichteten Instituten, sondern häufig auch in kleinen Laboratorien ausgeführt werden, kommen nur allgemein gebräuchliche, leicht herstellbare Nährmedien und mit dem Routinebetrieb vereinbare Ablesezeiten in Betracht. Außerdem müssen die Methoden für alle gebräuchlichen Chemotherapeutika und Antibiotika dieselben sein, so daß auf dem gleichen Nährmedium simultan verschiedene Wirkstoffe, z. B. Sulfonamide und Antibiotika, eingesetzt werden können. Gerade darin besteht ja der Vorteil des Blättchentests. Bei der Ausarbeitung von Testblättchen oder -tabletten muß man sich daher bemühen,

1. eine Wirkstoffmenge zu wählen, welche in spezifischer Weise Sensibilität oder Resistenz der Mikroorganismen erkennen läßt und

2. gleichzeitig wachstumsfreie Höfe ergibt, deren Durchmesser annähernd demjenigen simultan eingesetzter anderer aktiver Präparate entspricht. Wir fordern somit *Spezifität* und *Wirkungsgleichheit*.

Dem zweiten Postulat wird am besten im Rahmen eines *Besteckes* Rechnung getragen, dessen einzelne Bestandteile in bezug auf ihre Wirkungsintensität aufeinander abgestimmt sind. Im Handel sind verschiedene derartige Bestecke erhältlich, die unter Standardbedingungen für sich allein der aufgestellten Forderung entsprechen, aber zu Fehlinterpretationen Anlaß geben können, sobald Bestandteile aus Bestecken verschiedener Provenienz auf dem gleichen Nährmedium zum Einsatz

kommen. Mit anderen Worten, die verschiedenen Bestecke sind nicht gleichwertig. In Anbetracht der praktischen Bedeutung der Sensibilitäts- und Resistenzprüfungen drängt sich eine internationale Standardisierung auf, und es wäre bestimmt nicht abwegig, wenn sich die Weltgesundheitsorganisation mit diesem Problem beschäftigen würde.

Besondere Schwierigkeiten bereitet die Sensibilitäts- bzw. Resistenzprüfung gegenüber *Sulfonamiden*. Diese antibakteriellen Wirkstoffe haben sich im Tierexperiment und in der Klinik gut bewährt. Sie sind aber im Reagenzglas im Vergleich zu den meisten Antibiotika verhältnismäßig wenig wirksam. Sie bewirken nur in relativ hohen Konzentrationen Bakteriostase und Baktericidie. Zudem wird ihre Aktivität durch p-Aminobenzoesäure und verwandte Verbindungen antagonistisch aufgehoben. Solche Antagonisten werden von einigen Mikroorganismen produziert und sind unter anderem auch in bestimmten Komponenten von Nährmedien, z. B. in Peptonen, enthalten. Für die Sensibilitätsprüfung mit Sulfonamiden werden vor allem peptonfreie Nährmedien empfohlen, so das Stärkenährmedium nach *Mueller-Hinton* (1) oder der Trypticase-Soy-Agar der Baltimore Laboratories, denen für die Kultur anspruchsvoller Mikroorganismen 10% hämolysiertes Pferdeblut zugesetzt werden muß. Pferdeblut soll speziell die p-Aminobenzoesäure und ihre Analogen neutralisieren. Der Anhäufung von p-Aminobenzoesäure wird weiter erfolgreich begegnet durch eine möglichst große Verdünnung des Inoculums und durch Reduktion der Bebrütungsdauer auf ein Minimum. Alle diese Bedingungen sind für einen Routinebetrieb recht kompliziert und werden daher meistens nicht eingehalten. Häufig kommen die Sulfonamide mit Antibiotika auf der gleichen Platte zum Einsatz, deren Untersuchung keine speziellen Kautelen erfordert. Unter diesen Umständen ist es nicht verwunderlich, daß die geprüften Keime meistens als Sulfonamid-resistent bezeichnet werden, obschon die Patienten auf Sulfonamide oft gut reagieren. Diese Diskrepanz zum Verhalten in der Klinik kann nur in der Anwendung unzureichender Testbestecke und -methoden begründet sein. Sie ist mitschuldig an einer gewissen unmotivierten Diskreditierung der Sulfonamide.

2. *Experimenteller Teil*

Wir untersuchten den Einfluß der Wirkstoffkonzentration, der Inoculumsgröße, verschiedener Nährmedien und der Bebrütungsdauer auf das Ergebnis von Sensibilitätsprüfungen mit Sulfisoxazol* als Tablettendisks. Unter ausgewählten Bedingungen wurden diese Tablettendisks

* Markenname Gantrisin Roche

mit D-Cycloserin als selbstverfertigte Papierdisks und verschiedenen Antibiotika-Disks des Sebas-Tests* der Firma Wild verglichen.

Methodik

Als Testkeime wählten wir 5 Bakterienpopulationen, die im Tierexperiment auf Sulfisoxazol ansprechen und eine Population, einen Enterokokkenstamm, der im Tierexperiment sich nicht durch das Sulfonamid beeinflussen läßt. Diese Populationen wurden bei 37° C 21 Stunden ihren nutritiven Bedürfnissen entsprechend auf gewöhnlicher Nährbouillon, Brain-Heart-Infusion oder Tarozzi-Bouillon vorkultiviert. Für die Resistenzprüfungen verwendeten wir unverdünnte und verdünnte Vorkulturen, um den Einfluß der Inoculumsgröße auf das Ergebnis zu ermitteln. Die Verdünnungen der Kulturen wurden mit sterilem destilliertem Wasser hergestellt. Wir übergossen die Nährmedien in Normalpetrischalen mit je 2 ml Keimsuspension, pipettierten den Überschuß mit einer feinen Kapillare vollständig ab, ließen die Keime während 1 Stunde bei Zimmertemperatur gut antrocknen und legten dann die Tabletten- und Papierdisks auf. Untersucht wurden Tablettendisks mit 1, 2, 5, 10, 15, 20 und 25 mg Sulfisoxazol und Papierdisks mit 50 und 100 γ D-Cycloserin. Als Nährböden verwendeten wir Peptonfreien Difco-Blood-Base-Agar mit Tryptose und 10% defibriniertem Kaninchenblut, Mueller-Hinton-Agar und Mueller-Hinton-Agar mit 10% haemolysiertem Pferdeblut (6). Es ist wichtig, daß nicht ganz frisch hergestellte, sondern während mindestens 24 Stunden abgelagerte Plattenagare verwendet werden, die unmittelbar vor der Beimpfung während 2 Stunden im Brutschrank vorgetrocknet worden sind. Wir bebrüteten die Plattenkulturen 14 Stunden bei 37° C und massen dann den Durchmesser der *vollkommen* wachstumsfreien Zonen.

Ergebnisse

In Tabelle 1 werden die Durchmesser der Hemmzonen von Sulfisoxazol-Tablettendisks in ihrer Abhängigkeit von Wirkstoffkonzentration, Nährmedium und Inoculumsgröße dargestellt.

Der Durchmesser der Hemmzonen wächst bei *sensiblen* Populationen eindeutig mit der *Wirkstoffkonzentration*. Mengen von weniger als 20 mg Sulfisoxazol pro Tablettendisk verursachen keine oder nur kleine Hemmzonen und lassen Sensibilität oft nicht erkennen. Für uns sind Hemmzonendurchmesser von 14–17 mm Ausdruck mäßiger, solche von mehr als 17 mm Ausdruck guter Empfindlichkeit. Von den geprüften Ta-

* Markenname

Tabelle 1

Hemmzonen von Sulfisoxazol-Tablettendisks in Abhängigkeit von Wirkstoffkonzentration, Nährmedien und Inoculumsgröße

Mikroorganismen	Medium	Inoculumsverdünnung	ø Hemmzonen in mm mg Sulfisoxazol pro Tablettendisk (ø 9 mm)						
			1	2	5	10	15	20	25
A. *Im Tierexperiment Sulfisoxazol-empfindlich*									
Pneumococcus Typ I	BA	1 : 1	18	17	17	17	19	20	24
	MHBA	1 : 1	9	9	9	9	9	9	9
Streptococcus haemolyticus 15	BA	1 : 1	9	9	9	9	9	9	9
		1 : 10	14	14	14	15	15	17	21
	MHBA	1 : 10	9	9	9	9	9	9	9
Staphylococcus aureus haemolyticus Schoch	BA	1 : 1	9	9	9	9	9	9	9
		1 : 500	9	9	9	9	9	9	16
		1 : 2000	10	10	10	12	14	17	21
	MHA	1 : 500 1 : 2000	Hemmzonen undeutlich, konzentrischer Ring von Kolonien in geringer Entfernung v. Disk						
Escherichia coli B 1346	BA	1 : 1	9	9	9	9	9	9	12
		1 : 500	9	9	13	16	17	17	20
		1 : 2000	9	9	16	18	18	20	22
	MHA	1 : 500	9	9	9	9	9	9	20
		1 : 2000	9	9	13	15	18	22	25
Salmonella typhi murium Breslau	BA	1 : 1	9	9	9	9	9	9	9
		1 : 2000	9	9	9	9	9	9	9
		1 : 20 000	9	9	9	14	15	22	24
	MHA	1 : 2000	9	9	9	9	9	9	9
		1 : 20 000	9	9	9	17	26	27	31
B. *Im Tierexperiment Sulfisoxazol-resistent*									
Enterococcus haemolyticus III	BA	1 : 1	9	9	9	9	9	9	9
		1 : 2000	9	9	9	9	9	9	9
	MHBA	1 : 2000	9	9	9	9	9	9	9

BA = Blut-Agar 10%
MHA = Mueller-Hinton-Agar
MHBA = Mueller-Hinton-Agar + 10% lysiertes Pferdeblut

blettendisks betrachten wir nur diejenigen mit 25 mg Sulfisoxazol als praktisch brauchbar.

Von den verwendeten *Nährmedien* erwies sich Blutagar für alle 5 sensiblen Populationen als am besten geeignet. Auf Mueller-Hinton-Agar mit 10% hämolysiertem Pferdeblut hemmten die Tablettendisks Pneumokokken und Streptokokken nicht so am Wachstum, daß eine

völlig kolonienfreie Zone meßbar gewesen wäre. Die Testung von Staphylokokken auf Mueller-Hinton-Agar ohne Blut lieferte ein ähnlich unbefriedigendes Resultat (Abb. 4). Die Hemmzonen waren undeutlich, und schon in geringer Entfernung von den Tablettendisks hatte sich ein konzentrischer Ring von Mikrokolonien gebildet. Dagegen bewährte sich der Mueller-Hinton-Agar bei der Testung von Escherichia coli (Abb. 8) und Salmonella typhi murium etwas besser als Blutagar. Doch sind die Hemmzonen selbst bei diesen Testkeimen nicht so scharf abgesetzt wie auf Blutagar und infolgedessen schwierig zu messen. Wir haben diese Verhältnisse bei E. coli in Abb. 1 und 2 illustriert. Daraus geht hervor, daß auf beiden Nährmedien die Zone der absoluten Hemmung praktisch gleich groß ist. Daran schließt sich auf Blutagar ein schmaler ringförmiger Bereich relativ gehemmten Wachstums, der abrupt von ungehemmtem Wachstum abgelöst wird. Infolgedessen erscheint der gehemmte Bezirk scharf ausgestanzt, und sein Durchmesser kann leicht gemessen werden. Auf Mueller-Hinton-Agar dagegen ist die ringförmige Zone der relativen Wachstumshemmung außerordentlich breit, und mit wachsender Entfernung vom Disk nimmt die Größe der Kolonien ganz allmählich zu, so daß die Zone relativ gehemmten Wachstums fließend in den Bereich ungehemmten Wachstums übergeht. Bei oberflächlicher Betrachtung erscheinen die Höfe auf Mueller-Hinton-Agar größer als auf Blutagar. Beim Versuch, den Durchmesser zu bestimmen, bereiten die unscharfen Grenzen Schwierigkeiten, und Ablesung sowie Interpretation fallen individuell verschieden aus. Dazu kommt der Umstand, daß der Mueller-Hinton-Agar fast gleich gefärbt ist wie der Bakterienrasen, während auf Blutagar der Farbunterschied die Ablesung wesentlich erleichtert. Diese Feststellungen erklären die Empfehlungen der Befürworter des Mueller-Hinton-Agars, man solle die Hemmzonen überhaupt nicht messen, sondern nur auf das Vorhandensein oder das Fehlen eines wachstumsgehemmten Ringes abstellen und die Testung mit 3 Wirkstoffkonzentrationen vornehmen.

Die *Größe des Inoculums* ist entscheidend. Selbst bei Verwendung von Blutagar ist die Inoculumsgröße für den Ausfall des Ergebnisses ausschlaggebend. Nur im Falle von Pneumokokken ergab das unverdünnte Inoculum ein brauchbares Resultat. Die Vorkultur von Streptokokken mußte im Verhältnis 1:10, jene von Staphylokokken und E. coli im Verhältnis von 1:2000 und diejenige von S. typhi murium sogar im Verhältnis von 1:20000 verdünnt werden.

Unter Einhaltung dieser Kautelen hemmen die Tablettendisks mit 25 mg Sulfisoxazol beispielsweise das Wachstum von E. coli auch bei Verlängerung der Bebrütungsdauer von 14 auf 18 bzw. 24 Stunden

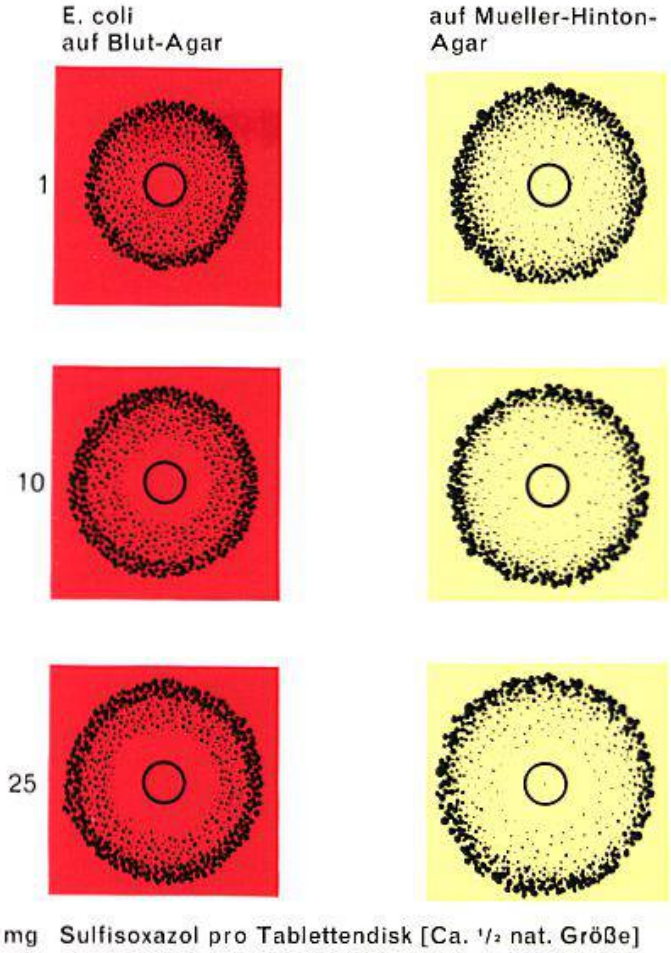

Abb. 1. Typus der Hemmzonen.

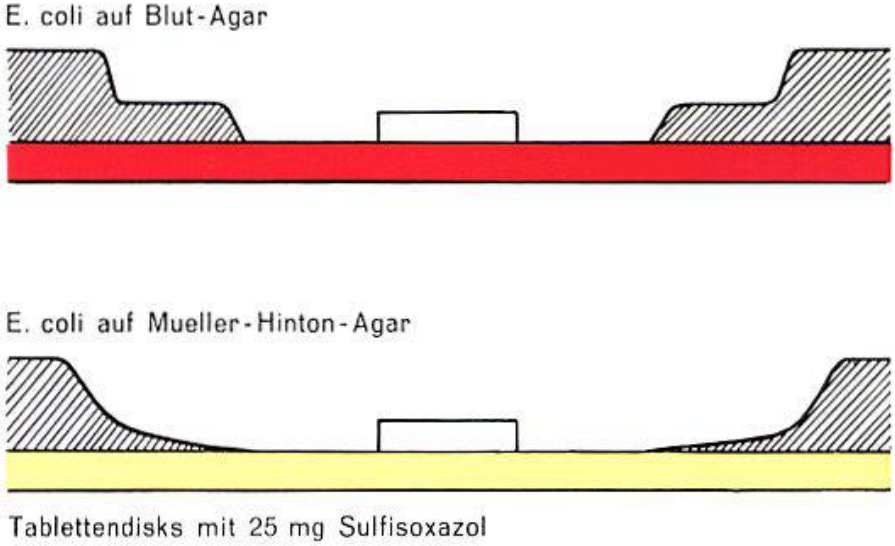

Abb. 2. Aspekt des bakteriellen Wachstums und der Hemmzonen im Schnitt.

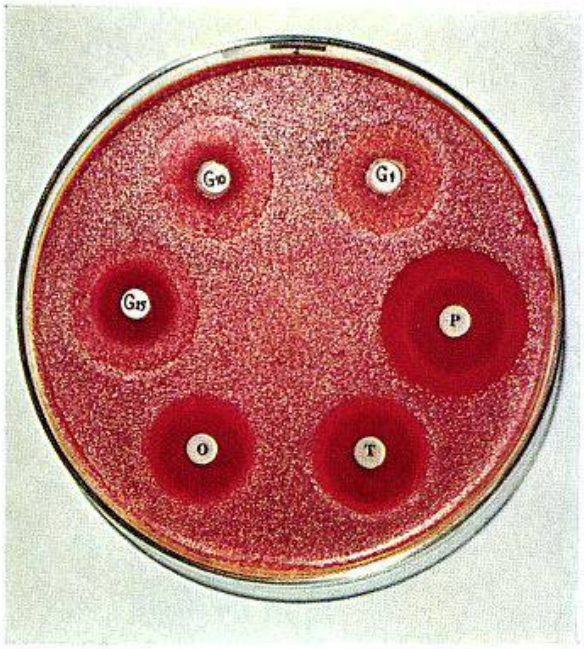

Abb. 3. Staphylococcus aureus haemolyticus auf Blutagar.

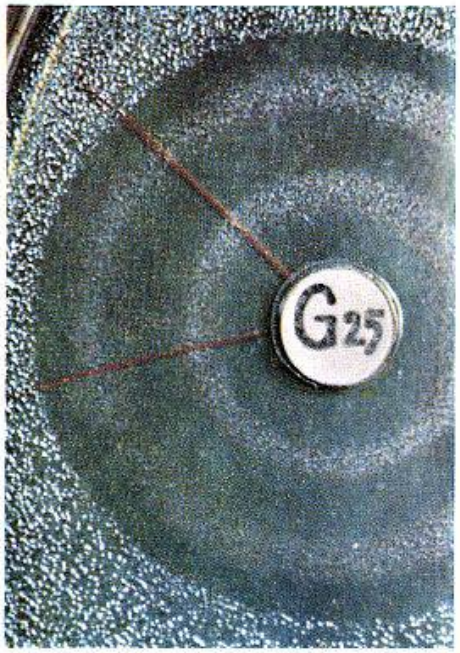

Abb. 4. Staphylococcus aureus haemolyticus auf Mueller-Hinton-Agar.

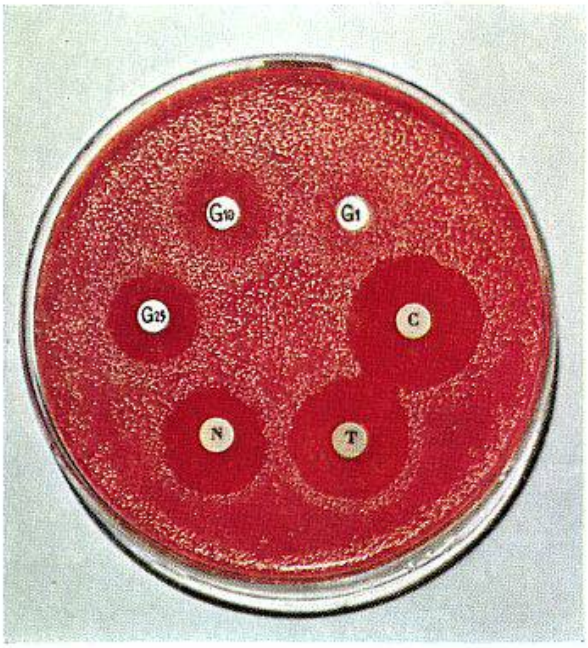

Abb. 5. Salmonella typhi murium auf Blutagar.

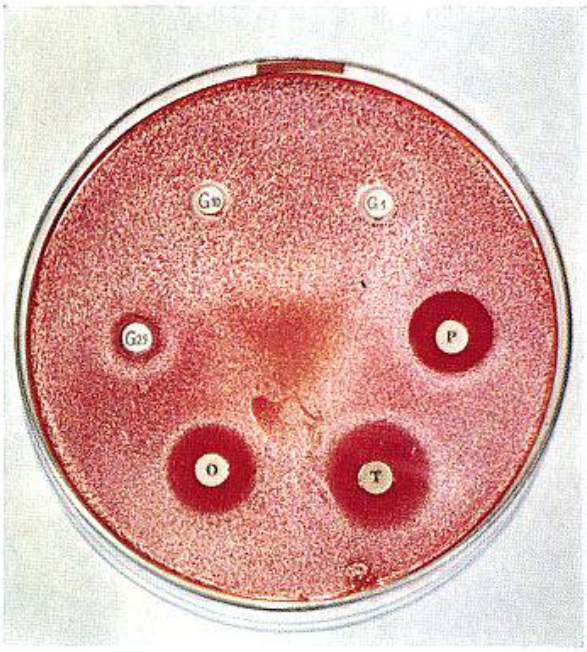

Abb. 6. Enterococcus auf Blutagar.

Abb. 3–6. G_1, G_{10}, G_{25} Tablettendisks mit 1, 10, 25 mg Sulfisoxazol.
C, N, O, P, T Papierdisks des Sebas-Tests.
C Chloromycetin; N Neomycin; O Oleandomycin;
P Penicillin; T Terramycin.
Ca. $^1/_{10}$ nat. Größe.

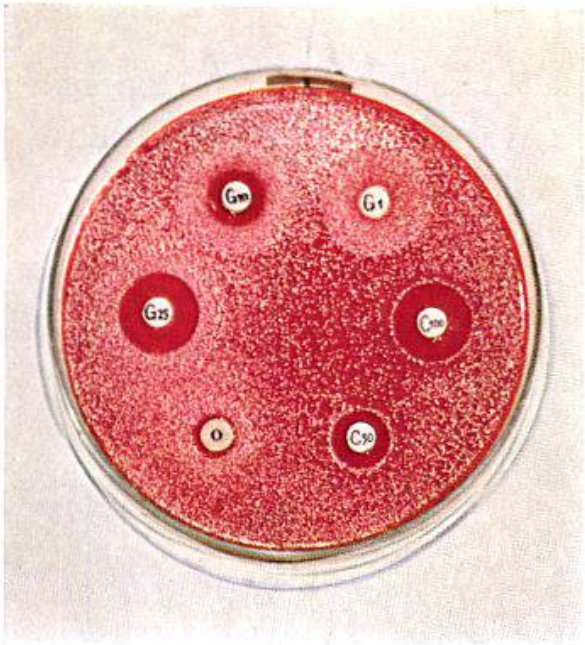

Abb. 7. E. coli auf Blutagar.

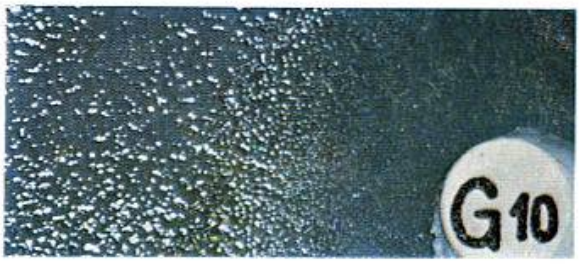

Abb. 8. E. coli auf Mueller-Hinton-Agar.

Abb. 7–8.
G_1, G_{10}, G_{25} Tablettendisks mit 1, 10, 25 mg Sulfisoxazol. C_{50}, C_{100} Papierdisks mit 50 bzw. 100 γ D-Cycloserin. O Papierdisk des Sebas-Tests mit Oleandomycin. Ca. $^1/_{10}$ nat. Größe.

immer noch in gleichem Ausmaß. Ihre Anwendung ist somit in diesem Falle weitgehend unabhängig von der *Bebrütungsdauer*.

Der im Tierexperiment gegenüber Sulfisoxazol *resistente* Stamm von Enterokokken erwies sich unter sämtlichen Versuchsbedingungen auch bei der Sensibilitätsprüfung als resistent.

Die Tablettendisks mit 25 mg Sulfisoxazol sind daher zur spezifischen Unterscheidung von sensiblen und resistenten Populationen geeignet.

In Tabelle 2 werden die Hemmzonen von Tablettendisks mit 1, 10 und 25 mg Sulfisoxazol mit Papierscheibchen des Sebas-Test-Besteckes verglichen, die mit Penicillin, Terramycin oder Oleandomycin imprägniert sind. Die geprüften Populationen von Pneumokokken, Streptokokken und Staphylokokken sind im Tierexperiment chemotherapeutisch beeinflußbar durch Sulfisoxazol, Penicillin, Terramycin* und Oleandomycin. Die Tablettendisks mit 25 mg Sulfisoxazol erzeugten distinkte Hemmzonen mit einem Durchmesser von 20–23 mm. Die Antibiotika-Blättchen erwiesen sich als wirksamer, indem sie Hemmzonen mit Durchmessern von 26–43 mm verursachten (Abb. 3). Unser Postulat auf Wirkungsgleichheit von Sulfonamiden und Antibiotika konnte also nicht ganz erfüllt werden. Es wäre aber durch Reduktion des Antibiotikagehaltes in den Papierblättchen realisierbar. Testbestecke für Antibiotika mit geringerem Wirkstoffgehalt als die Blättchen des Sebas-Tests sind im Handel.

* Markenname

Tabelle 2

Hemmzonen von Sulfisoxazol-Tablettendisks im Vergleich zu Antibiotikadisks

Mikroorganismen	Inoculumsverdünnung auf Blut-Agar	ø Hemmzonen in mm					
		Tablettendisks mit mg Sulfisoxazol			Papierdisks des Sebas-Tests «Wild»*		
		1	10	25	Penicillin	Terramycin*	Oleandomycin
A. *Im Tierexperiment empfindlich auf* Sulfisoxazol, Penicillin, Terramycin*, Oleandomycin							
Pneumococcus Typ I	1 : 1	16	17	20	43	33	31
Streptococcus haemolyticus 15	1 : 10	15	15	20	36	29	26
Staphylococcus aureus haemolyticus Schoch	1 : 2000	11	11	23	38	29	29
B. *Im Tierexperiment resistent* gegen Sulfisoxazol, *empfindlich* auf Penicillin, Terramycin*, Oleandomycin							
Enterococcus haemolyticus III	1 : 2000	9	9	11	28	26	22

* Markenname

Der im Tierexperiment gegen Sulfisoxazol resistente, jedoch auf Penicillin, Terramycin und Oleandomycin empfindliche Enterokokkenstamm sprach im Disk-Test, wie erwartet, auf die Antibiotika, nicht aber auf das Sulfonamid an (Abb. 6).

Im Tierexperiment auf Sulfisoxazol und D-Cycloserin empfindliche, aber gegen Oleandomycin resistente Colibazillen erwiesen sich im Disk-Test als gleich sensibel gegen Sulfisoxazol und Cycloserin und als resistent gegenüber Oleandomycin. Auch im Falle von Salmonella typhi murium ergab die Sensibilitätsprüfung gegen Sulfisoxazol, Terramycin, Chloromycetin und Neomycin Resultate, die der chemotherapeutischen Beeinflußbarkeit im Tierexperiment parallel liefen. Der Durchmesser der Hemmzonen war bei allen 4 Wirkstoffen praktisch gleich (Tabelle 3, Abb. 5, Abb. 7).

Diskussion

Wir glauben, daß die Ergebnisse unserer Untersuchungen uns zur Annahme berechtigen, daß die Tablettendisks mit 25 mg Sulfisoxazol

Tabelle 3

Hemmzonen von Sulfisoxazol-Tablettendisks im Vergleich zu Antibiotikadisks

Mikroorganismen	Inoculumsverdünnung auf Blut-Agar	o Hemmzonen in mm								
		Tablettendisks mit mg Sulfisoxazol			Papierdisks des Sebas-Tests « Wild »*				Papierdisks mit γ D-Cycloserin	
		1	10	25	Terramycin*	Oleandomycin	Chloromycetin*	Neomycin	50	100
A. *Im Tierexperiment empfindlich* auf Sulfisoxazol, D-Cycloserin, *resistent* gegen Oleandomycin										
Escherichia coli B 1346	1 : 2000	9	17	23		10			20	23
B. *Im Tierexperiment empfindlich* auf Sulfisoxazol, Terramycin*, Chloromycetin* und Neomycin										
Salmonella typhi murium Breslau	1 : 20 000	9	16	25	26		28	21		

* Markenname

bei Einhaltung der beschriebenen Versuchsbedingungen sich auch in der Praxis der Sensibilitäts- und Resistenzprüfungen bewähren werden. Diese Tablettendisks können gleichzeitig mit Antibiotikadisks des Handels auf derselben Blutagarplatte eingesetzt werden. Die Herstellung der nach Keimart variierenden Inoculumsverdünnungen scheint uns auch Routinebetrieben zumutbar. Jedenfalls sind mit diesen Disks brauchbarere Resultate zu erwarten als mit Papierscheiben oder Tabletten wesentlich geringeren Wirkstoffgehaltes (2–14). Wieweit diese Vermutung zutrifft, werden im Gange befindliche Sensibilitätsprüfungen unter klinischen Verhältnissen lehren.

Zusammenfassung

1. Es wird das Problem der Sensibilitäts- bzw. Resistenzbestimmungen gegen Chemotherapeutika und Antibiotika diskutiert und insbesondere auf die oft unbefriedigenden Resultate der Testung gegen Sulfonamide hingewiesen.

2. Am Beispiel von Tablettendisks mit Sulfisoxazol wird demonstriert, daß der Ausfall von Sensibilitätsprüfungen gegenüber Sulfonamiden von der Wirkstoffkonzentration, den verwendeten Nährmedien und vor allem von der Inoculumsgröße abhängig ist. Als spezifisch und brauchbar erwiesen sich unter klar definierten Bedingungen Tablettendisks mit 25 mg Sulfisoxazol.

3. Diese ergeben bei einigen Testkeimen fast gleich große, distinkte und gut meßbare Hemmzonen wie Papierdisks mit 50 oder 100 γ D-Cycloserin oder Papierblättchen des Sebas-Tests, die mit Neomycin, Chloromycetin, Oleandomycin oder Terramycin imprägniert sind. Penicillin-Disks des Sebas-Tests geben im allgemeinen größere Höfe.

4. Die Ergebnisse der Sensibilitäts- bzw. Resistenzprüfungen der untersuchten Populationen stimmten in allen Fällen mit der tierexperimentell festgestellten chemotherapeutischen Beeinflußbarkeit überein.

Résumé

1. Le problème de la détermination de la sensibilité resp. de la résistance vis-à-vis des agents chimiothérapiques et des antibiotiques est présenté avec discussion détaillée des résultats si souvent défavorables des tests avec les sulfamidés.

2. A l'aide de disques de sulfisoxazol en comprimés, il a été démontré que le résultat de l'épreuve de sensibilité vis-à-vis des sulfamidés dépend de la concentration de la substance active, du milieu de culture et surtout de la densité de l'ensemencement. Des comprimés contenant 25 mg de sulfisoxazol ont donné, dans des conditions bien déterminées, des résultats spécifiques qui les rendent parfaitement utilisables.

3. Ces disques donnent, avec certains germes étudiés, des zones d'inhibition bien définies et mesurables, semblables à celles obtenues avec les disques de papier contenant 50 ou 100 γ de D-cyclosérine ou les disques des tests Sebas, imprégnés de néomycine, de Chloromycétine, d'oléandomycine ou de Terramycine. Les disques de Sebas imprégnés de pénicilline donnent en général des zones d'inhibition plus grandes.

4. Les résultats des épreuves de sensibilité resp. de résistance des souches examinées, concordent, dans tous les cas, avec le comportement des germes vis-à-vis des agents chimiothérapiques chez l'animal.

Riassunto

1. Si discute il problema delle prove di resistenza e di sensibilità con i chemioterapici e gli antibiotici ed in particolare si acenna ai risultati spesso non soddisfacenti delle prove con i sulfamidici.

2. Mediante esperienze con discoidi di sulfisossazolo si dimostra che il risultato delle prove di sensibilità con i sulfamidici dipende dalla concentrazione della sostanza attiva, dai terreni di coltura e specialmente dalla quantità dell'inoculo. In condizioni sperimentali nettamente definite i discoidi da 25 mg di sulfisossazolo dimostrarono un'attività specifica e tale da giustificarne l'impiego.

3. Tali discoidi forniscono nelle prove con alcuni germi di controllo

zone d'inibizione quasi altrettanto grandi, distinte e ben misurabili di quelle che si ottengono con dischetti di carta impregnati di 50 o 100 γ di D-Cicloserina o foglietti di carta del Sebastest impregnati con Neomicina, Cloromicetina, Oleandomicina o Terramicina. I discoidi alla Penicillina del Sebastest forniscono in generale aloni d'inibizione più grandi.

4. Le risposte delle prove di resistenza e rispettivamente di sensibilità dei ceppi sottoposti ad esame corrispondevano in tutti i casi a quelle ottenute sugli animali da esperimento mediante terapia.

Summary

1. The problem of determining sensitivity and resistance to chemotherapeutics and antibiotics is discussed and special emphasis is laid on the frequently unsatisfactory results with sulfonamide tests.

2. It is demonstrated, with the example of sulfisoxazol tablet discs, that the outcome of tests of sensitivity towards sulfonamides is dependant on the concentration of the active substance, on the culture medium used, and above all on the size of the inoculum. Tablet discs with 25 mg sulfisoxazol proved to be specific and useful under clearly defined conditions.

3. These discs showed with some test bacteria almost as large, distinct and measurable zones of inhibition as paper discs with 50 or 100 γ D-cycloserine or Sebas test discs impregnated with neomycin, Chloromycetin, oleandomycin or Terramycin. Penicillin discs of the Sebas test generally give larger zones.

4. The results of the sensitivity and resistance tests of the populations investigated agree in all cases with the chemotherapeutic effects obtained in animal experiments.

1. *Mueller, J. H.*, und *Hinton, J.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **48,** 330 (1941). – 2. *Farlane, J. C. W.:* Reprinted from Great Ormond Street Journal, Nr. 2, Dez. 1951. – 3. *Lund, E.:* Acta path. microbiol. scand. **33,** 278 (1953). – 4. *Parmala, M. E.:* Ann. Med. exp. Biol. Fenn. **31,** 267 (1953). – 5. *Noojin, R. O., Osment, L. S., Winkler, C. H.:* Arch. Derm. Syph. (Chicago) **70,** 222 (1954). – 6. *Fairebrother, R. W.*, und *Rao, A.:* J. clin. Path. **7,** 69 (1954). – 7. *Scherr, G. H.:* Antibiot. and Chemother. **4,** 1007 (1954). – 8. *Wahba, A. H.:* J. Egypt. med. Assoc. **38,** 19 (1955). – 9. *Burdette, R. I., Plank, L. E.*, und *Clapper, W. E.:* Antibiot. and Chemother. **5,** 392 (1955). – 10. *Clapper, W. E., Burdette, R. I.*, und *Plank, L. E.:* Bact. Proc. **1955,** 80. – 11. *Resemann, G.:* Z. Kinderheilk. **77,** 61 (1955). – 12. *Lund, E.:* Acta path. microbiol. scand. **36,** 431 (1955). – 13. *Twiss, J. R., Berger, W. V., Aronson, A. R.*, und *Siegel, L.:* Antibiot. Med. **2,** 99 (1956). – 14. *Linzenmeier, G.:* Dtsch. med. Wschr. **81,** 965 (1956).