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

**Herausgeber:** Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

**Band:** 105 (1963)

**Heft:** 5

**Artikel:** Resistenzprüfung der Krankheitserreger gegen Chemotherapeutika

**Autor:** Janiak, Marian J.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-591289

**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:** 08.08.2025

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

così ammalate, si propone in prima linea di eliminare la possibilità di insulti statico-meccanici. Oltre allo sbrigliamento dell'ulcera, si deve praticare una lavorazione delle parti cornee circostanti, così che la pressione della capsula cornea diminuisca in modo uniforme intorno all'ulcera. Poi si deve impedire che delle parti rigide possano introdursi nel fondo della ferita (meccanismo delle unghie). Pure importante è indebolire l'appoggio che avviene sulla suola ammalata. Questo appoggio si può alleggerire, sia assottigliando questa suola cornea, sia applicando un ferro sull'unghia sana. Solo escludendo questi fattori (incarceramento delle parti podofillose infiammate con margini rigidi e pressione conseguente all'appoggio) si fondano le premesse per una rapida guarigione di queste manifestazioni doloranti e con ciò si effettua un intervento terapeutico efficace.

**Summary**

An account is given of foot disorders in cattle frequently arising in general practice, particularly of the traumatic plantar ulceration. Attention is drawn to the cause of this disorder, non-physiological pressure with contusion of the laminae leading to ulceration. As a principle for treatment it is recommended that any statical and mechanical affects should be eliminated as much as possible. Besides exposing the ulcer, the contiguous horn must be so treated that the pressure of the surrounding horn capsule lessens evenly towards the ulcer. Hard parts must also be prevented from penetrating the wound. Pressure on the damaged sole can be reduced partly by scaling off some of the horn and partly by shoeing the undamaged hoof. Only when these factors are eliminated is the way open for a quick healing of the painful condition and so for effective treatment with medicaments.

## Literatur

Büchelmann, E.: Ein Hufkeil bei Behandlung von Lahmheiten. Wien. tierärztl. Mschr. *114* (1948). – Moser-Westhues: Leitfaden der Huf- und Klauenkrankheiten. Stuttgart 1950. – Rusterholz: Das spezifisch-traumatische Klauensohlengeschwür des Rindes. Schw. Arch. Thlkde 1920. – Schwyter, H.: Der schweiz. Militär-Hufschmied. 1938. – Wichingen, H.: Der Büchelmannkeil bei der Behandlung von Lahmheiten der Rinder. Wien. tierärztl. Mschr. *431* (1957). – Wiessner, F. und W.: Ein orthopädischer Klauenbeschlag beim Rind. Wien. tierärztl. Mschr. *251* (1951).

Anschrift des Verfassers: Dr. H. Thomann, Höhestraße 45, Zollikon ZH

# Resistenzprüfung der Krankheitserreger gegen Chemotherapeutika[1]

Von Marian J. Janiak, Basel

Das Wirkungsspektrum der Chemotherapeutika beschränkt sich in den meisten Fällen auf eine begrenzte Zahl von Krankheitserregern. Aber auch innerhalb einer Bakterienspezies ist die Empfindlichkeit gegenüber einzelnen Chemotherapeutika nicht einheitlich.

Die Prüfung der Infektionserreger auf ihr Verhalten in vitro gegenüber den anzuwendenden Chemotherapeutika (Resistenzprüfung) ist demnach die Voraussetzung für eine optimale Therapie. Normalerweise wird die indirekte Resistenzprüfung mit reingezüchteten Bakterienstämmen durchgeführt. In dringenden Fällen jedoch, wenn das Schicksal des erkrankten

[1] Vortrag, gehalten an der Versammlung des Vereins der Tierärzte beider Basel und Umgebung am 6. Dezember 1962.

Tieres von der Wahl eines wirksamen Chemotherapeutikums abhängt, kann die Resistenzprüfung direkt mit dem Untersuchungsmaterial angesetzt werden. Dabei wird die Wirkung der Chemotherapeutika theoretisch auf die Gesamtflora untersucht. Voraussetzung für eine exakte Testmethode ist jedoch das Vorliegen einer genügend großen Keimzahl. Eine Nachprüfung im indirekten Verfahren, nach Isolierung der einzelnen Erreger, ist deshalb oft notwendig.

### *Testverfahren*

Die am häufigsten angewendeten Testverfahren sind der Agar-Diffusionstest und der Verdünnungstest.

### *Agar-Diffusionstest*

Die zu prüfende Bakterienkultur wird gleichmäßig auf einen agarhaltigen Nährboden geimpft. Modifikationen dieses Tests bestehen in der verschiedenartigen Beschickung der Agar-Platten mit dem geprüften Chemotherapeutikum:

1. Feste Form des geprüften Chemotherapeutikums:
   a) Das Chemotherapeutikum wird in ein im Agar gestanztes Loch gegeben.
   b) Ein mit dem Chemotherapeutikum imprägniertes Papierblättchen (Testblättchen) wird auf den Agar gelegt.
   c) Das Chemotherapeutikum wird in Form einer Tablette (Disc) auf den Agar gebracht.
2. Gelöste Form eines Chemotherapeutikums:
   a) Die Lösung eines Chemotherapeutikums kommt in ein im Agar ausgestanztes Loch oder in einen Graben.
   b) Ein mit der Chemotherapeutikum-Lösung gefüllter Glaszylinder wird auf den Agar gelegt.
   c) Man bringt einen Tropfen der Chemotherapeutikum-Lösung direkt auf die Agar-Oberfläche.

Heute verwendet man fast allgemein die im Handel erhältlichen Testblättchen aus Filterpapier. Durch die Diffusion der Chemotherapeutika von der Auftragsstelle aus in den Nährboden werden empfindliche Keime in ihrem Wachstum gehemmt, und so entsteht ein wachstumsfreier Hof. Infolge der Diffusion nimmt die Konzentration des Chemotherapeutikums mit der Entfernung vom Zentrum ab. Der Durchmesser des wachstumsfreien Hofs ist deshalb ein Maß für die Empfindlichkeit des untersuchten Keimes.

Genaue Aussagen können nur dann erfolgen, wenn ganz konstante Bedingungen bei der Arbeit mit dem Test eingehalten werden. Nach der Größe des Hemmhofes erfogt die Beurteilung der Empfindlichkeit: hoch empfindlich (+++), mäßig empfindlich (++), resistent (+), hochgradig resistent (0).

Um eine genaue Auskunft über die Resistenzprüfung zu erhalten, müssen folgende Bedingungen strikte eingehalten werden:

a) Die Vorkultur des Erregers sollte in Bouillon etwa 4 Stunden bebrütet werden. Diese Vorkultur ermöglicht die Einsaat der Bakterien in der Vermehrungsphase und sichert ein einigermaßen konstantes Inoculum.

b) Um eine gleichmäßige Schichtdicke der Agarplatten zu erhalten, muß das Gießen der abgemessenen Mengen in genormte, genau horizontal gestellte Petrischalen erfolgen.

c) Es sind nur Nährböden von konstanter Zusammensetzung zu verwenden.

Der Agardiffusionstest beruht auf der Differenz zwischen der Diffusionsgeschwindigkeit des Chemotherapeutikums und dem Wachstum der geprüften Krankheitserreger. Der Durchmesser des Hemmhofes kann demnach vergrößert werden, indem man die Diffusion begünstigt. Um diesen Effekt zu erreichen, legt man die beimpfte und mit dem Chemotherapeutikum beschickte Agarplatte vor der Bebrütung für einige Stunden in den Kühlschrank. Erfolgt aber zuerst die Bebrütung der beimpften Agarplatten und anschließend das Auftragen des Chemotherapeutikums, so wird umgekehrt das Wachstum begünstigt und die Diffusion des geprüften Chemotherapeutikums benachteiligt; in diesem Fall werden die Hemmhöfe kleiner. In Europa verwendet man meistens nur eine Konzentration des geprüften Chemotherapeutikums, und die Empfindlichkeit wird nach der Größe des Hemmhofes geschätzt. In den USA gebraucht man dagegen oft zwei oder drei Konzentrationen des geprüften Chemotherapeutikums, wobei zur Beurteilung die Konzentrationen und die Größe der Hemmhöfe herangezogen werden.

### *Verdünnungstest*

Für diesen Test verwendet man sowohl feste wie flüssige Nährböden, wobei stets eine Kontrolle (Nährböden ohne Chemotherapeutikum) als Vergleich dient. Zu einer Reihe Nährböden werden absteigende Konzentrationen des Chemotherapeutikums zugegeben. Nach Beimpfung und Bebrütung wird festgestellt, bei welchen Konzentrationen die geprüften Erreger noch wachsen. Dieser Test gibt genaue Resultate und ermöglicht, den Anteil resistenter Keime in einer Bakterienpopulation nachzuweisen. Dieser Test ist jedoch sehr zeitraubend und wird vor allem für exakte wissenschaftliche Zwecke verwendet.

### *Resistenzprüfung gegen Sulfa-Präparate*

Für die Resistenzprüfung gegen Sulfonamide dienen Nährböden, die kein Pepton enthalten und denen vorzugsweise Pferdeblut oder Glukose beigesetzt wird. Pepton antagonisiert bekanntlich die Wirkung der Sulfonamide, und somit sind die Resultate einer Resistenzprüfung wertlos.

### *Hinweise für eine Resistenzprüfung*

Eine Resistenzprüfung ist dort durchzuführen, wo auf Grund des Krankheitsbildes der Erreger nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden kann, oder wo eine bestimmte Erregerspezies unterschiedlich anspricht. Eine Resistenzprüfung ist also angezeigt bei Eiterungen, Sepsis, infektiösen Erkrankungen der Harn-, Luft- und Gallenwege sowie bei Darmerkrankungen junger Tiere. Eine Resistenzprüfung ist jedoch unnötig in all den Fällen, wo die Empfindlichkeit auf Grund des Krankheitsbildes oder des Erregernachweises gegeben ist. Bei Salmonellosen, Shigellosen, Corynebakterium-Infektion, Listeriosen und Milzbrand sind die Indikationen für eine Chemotherapeutikatherapie fest umrissen. Streptokokken der A-Gruppe, Pneumokokken und Meningokokken weisen unveränderte und konstante Empfindlichkeit gegen Sul-

fonamide bzw. Penicillin auf. Aber auch hier ist eine Überprüfung von Zeit zu Zeit zu empfehlen.

*Wahl der geeigneten Testsubstanz*

In der Regel erübrigt sich eine Testung aller verfügbaren Chemotherapeutika. Die Auswahl kann wie folgt vorgenommen werden:

*Gram-positive Erreger:* Sulfonamide, Penicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Erythromycin.

*Gram-negative Erreger:* Sulfonamide, Streptomycin, Chloromycetin, Tetracyclin, Neomycin, eventuell Nitrofurane.

Meist wird für die Testung nur ein Sulfonamid verwendet. Für die Wahl ist eine gute Diffusion und eine geringe Eiweißbindung des betreffenden Sulfonamides von Bedeutung.

Neue synthetische Penicilline mit Breitspektrum müssen als selbständige Antibiotika betrachtet und einzeln geprüft werden.

*Kombination mehrerer Chemotherapeutika*

Meistens genügt zur Behandlung der bakteriellen Infektionen ein Chemotherapeutikum allein. Zur Verhütung der Resistenzbildung, zum Beispiel bei Staphylokokken, sind aber Kombinationen der Chemotherapeutika indiziert. Eine echte synergistische chemotherapeutische Wirkung tritt bei der Enterokokken-Sepsis in Erscheinung.

Die Wirksamkeit von Chemotherapeutika-Kombinationen kann leicht im Verdünnungstest, dagegen nur mit spezieller Technik im Agar-Diffusionstest geprüft werden, die es erlaubt, die verschiedenen Diffusionsgeschwindigkeiten der einzelnen Chemotherapeutika zu berücksichtigen.

*Ergebnisse der Resistenzprüfung und adäquate Therapie*

Bei der Beurteilung der Brauchbarkeit eines Chemotherapeutikums sollte nicht der größte Hemmhof im Resistenztest ausschlaggebend sein, da dieser, wie bereits gesagt wurde, hauptsächlich durch die Diffusionsgeschwindigkeit des Chemotherapeutikums bestimmt wird. Für die Wahl als Therapeutikum eines in vitro aktiven Antibiotikums oder Sulfa-Präparates müssen pharmakodynamische Überlegungen ausschlaggebend sein wie:

1. Konzentration am Ort der Infektion,
2. Applikationsart,
3. Dosierung,
4. Toxizität,
5. Nebenwirkungen.

Grundsätzlich sollte eine Therapie wie folgt durchgeführt werden: Zuerst die klassischen Chemotherapeutika, wie Sulfonamide, Penicillin oder eines der Breitspektrum-Antibiotika; dann erst die sogenannten «minor antibiotics», die wegen ihrer größeren Toxizität nur bei ganz bestimmten Indikationen in Betracht gezogen werden dürfen.

Eine sorgfältig und vorschriftsmäßig durchgeführte Resistenzprüfung stimmt mit dem Ergebnis der Behandlung überraschend überein. Trotzdem werden nicht selten Divergenzen zwischen Resistenzprüfungsergebnissen und Therapieerfolgen festgestellt. Dies führt manchmal zu Differenzen zwischen Bakteriologen, Praktikern und Klinikern. Beim Versagen der Resistenzprüfung stellt sich die Frage, ob tatsächlich der für die Infektion verantwortliche Erreger geprüft wurde; aus diesem Grunde ist die sorgfältige Entnahme des Untersuchungsmaterials weitgehend bestimmend für den Wert der Resistenzprüfung. Die Vorbehandlung mit einem Chemotherapeutikum bei Patienten, deren Material auf Resistenz gegen Chemotherapeutika geprüft werden soll, kann den eigentlichen Erreger oft zum Verschwinden bringen. So ist es zum Beispiel leicht einzusehen, daß bei einer chronischen Bronchitis das Untersuchungsmaterial tief aus den Bronchien entnommen werden soll und daß der Speichel oder das eitrige Sekret aus dem Nasenrachenraum infolge der vielgestaltigen Bakterienflora kein geeignetes Untersuchungsmaterial darstellt. Weiterhin sollten Therapieversuche auf Grund von Resistenzprüfungen mit ungeeignetem Versuchsmaterial, wie Viren, Pilzen oder Protozoen, die nur Begleitflora, aber nicht eigentliche Erreger sind, ausgeschaltet werden. Eine fehlerhafte Technik, insbesondere bei der Resistenzprüfung gegen Sulfonamide, führt dazu, daß dieses wichtige Hilfsmittel bei der Wahl der Therapie wertlos wird. Für ein Versagen der Therapie, trotz Nachweis empfindlicher Bakterien, können ferner folgende zusätzliche Faktoren verantwortlich sein:

a) Pharmakodynamische Eigenschaften des untersuchten Chemotherapeutikums; hier wäre die orale Verabfolgung nicht oder schwer resorbierbarer Substanzen (zum Beispiel schwerlösliche Sulfonamide, Streptomycin usw.) oder dann auch eine ungenügende Dosierung zu erwähnen.

b) Anatomische Veränderungen, die eine genügende Chemotherapeutikakonzentration am Ort der Infektion verunmöglichen, wie zum Beispiel abgekapselte, gefäßlose Gebiete (zum Beispiel Lungenabszeß), abgekapselte, durch Corynebakterium pyogenes verursachte Abszesse, Veränderungen des Milchdrüsengewebes, insbesondere der Milchbläschen, Undurchgängigkeit der ausführenden Milchkanäle usw., bei Mastitiden, weiterhin auch Reinfektion infolge anatomischer Veränderungen bei chronischen Harnweginfektionen oder Milchdrüsenerkrankungen.

c) Inaktivierung der Chemotherapeutika durch Absorption an nekrotischen Geweben (Sulfonamide, Streptomycin) oder durch Entgiftungsprozesse im Organismus (Azetilierung von Sulfonamiden, Abbau von Chloramphenicol).

d) Selektion von resistenten Mutanten im Verlauf der Behandlung (zum Beispiel Staphylokokkeninfektionen).

e) Florawechsel durch Selektion einer resistenten Erregerspezies aus einer Mischflora oder durch Superinfektion.

In vitro-resistente Stämme können durch geeignete Behandlung günstig

beeinflußt werden, wenn es zum Beispiel gelingt, hohe Konzentrationen am Ort der Infektion zu erreichen. Einige Chemotherapeutika, wie zum Beispiel Penicillin oder gut verträgliche Sulfonamide, kann man hoch dosieren und somit eine hohe Konzentration des Chemotherapeutikums erreichen, wodurch eine erfolgreiche Therapie, ohne Gefahren für das behandelte Tier, ermöglicht wird.

Aus allen angeführten Überlegungen ergibt sich die grundlegende Frage, von welcher Konzentration an eine Erregerresistenz angenommen werden muß. Oft ist die Erregerresistenz im klinischen Fall nur eine scheinbare, und der Grund des Versagens eines Chemotherapeutikums liegt in der zu geringen Konzentration am Ort der Infektion. Gewisse Anhaltspunkte dafür gibt die Serum- und Gewebskonzentration. Sie ist sicher die obere Grenze, bei der noch von der Empfindlichkeit eines Erregers gesprochen werden kann. Praktisch liegt jedoch die Resistenzgrenze meist erheblich darunter, entweder, weil die Serum- und Gewebskonzentration für ein bestimmtes Chemotherapeutikum bei verschiedenen Individuen stark schwanken können, oder weil bestimmte Chemotherapeutika Eiweißbindungen eingehen, wodurch ihre Wirksamkeit vermindert wird. Weiterhin kann auch die mangelhafte Diffusion in gefäßlosen oder gefäßarmen Gebieten einen Konzentrationsabfall im Infektionsherd gegenüber dem Serum und dem Gewebe bedingen, wobei auch zum Beispiel Unterschiede im pH, nekrotisches Gewebe und so weiter als Ursachen zu nennen sind. Was bei der Resistenzprüfung heute als empfindlich oder resistent gewertet wird, beruht weitgehend auf Erfahrung und bedarf noch eingehender Vergleiche mit den Behandlungsergebnissen. Dies bedeutet jedoch nicht, daß die Resistenzprüfung der Krankheitserreger keine wertvolle Grundlage für eine rationelle und gezielte Therapie darstellt. Um vergleichbare Resultate zu erreichen, müssen die Tests mit einer standardisierten Technik durchgeführt werden, und stets sind dieselben Methoden zu verwenden. Auf diese Weise und unter Berücksichtigung der bestehenden Schwierigkeiten erlauben die Resistenzprüfungsergebnisse sowohl im Laboratorium wie in der Praxis eine sehr gut verwendbare Interpretation.

**Résumé**

La condition d'une chimiothérapie optimale consiste en un contrôle de la résistance, en ce sens que pour une méthode exacte de test, la présence d'une quantité suffisante de germes est déterminante. Les procédés les plus importants de tests sont ceux de diffusion-agar et de dilution. Exposé sur les différentes modifications du test de diffusion-agar. Pour être en mesure de se prononcer de façon précise, il y a lieu de respecter des conditions de travail constantes. Le test des préparations sulfamidées ne peut s'exécuter que par des milieux de cultures sans peptone. Le contrôle de la résistance n'est indiqué que lorsque, sur la base d'un tableau de la maladie, l'agent peut être prévu avec certitude. L'auteur évoque brièvement le choix des substances indiquées pour un test, puis le test des différentes substances d'une chimiothérapie combinée. On décrit dans le détail la signification d'un contrôle valable de la résistance, permettant de choisir une thérapeutique adéquate. Le choix d'un agent chimiothérapeutique dépend des considérations pharmacodynamiques suivantes: concentration sur le lieu de l'infection, genre d'application, dosage, toxicité, actions secondaires.

Si l'on veut obtenir des résultats positifs, les tests doivent être soumis à une technique standardisée et à une méthode invariable. Un contrôle de résistance exécuté correctement permettra d'accéder à une thérapeutique précise et efficace.

**Riassunto**

Premessa per una chemioterapia ottima è una prova di resistenza, nella quale, per un procedimento test esatto, è decisiva la presenza di un grande numero sufficiente di germi. Il test di diffusione all'agar e il test diluito sono i metodi test più importanti. Si mettono in discussione le diverse modificazioni del test di diffusione all'agar. Per ottenere delle asserzioni esatte, nella lavorazione occorrono delle condizioni assolutamente costanti, che si discutono in forma particolareggiata. Nella determinazione del test di preparati sulfa, i terreni colturali non possono contenere alcun peptone. La prova di resistenza è allora indicata, se sulla base del quadro morboso non si può identificare il germe in modo sicuro. La scelta delle sostanze adatte per il test è brevemente discussa, nella quale si esamina anche la reattività delle singole sostanze di una chemioterapia combinata. Si espone l'importanza di una prova sicura della resistenza per una terapia attiva ricca di esito, dalla quale dipende la scelta di un mezzo chemioterapico per le seguenti riflessioni farmacodinamiche: concentrazione sul posto dell'infezione, genere di applicazione, dosatura, tossicità, effetti accessori. Per ottenere dei reperti sfruttabili, i test vanno eseguiti con una tecnica standardizzata e con la stessa norma metodica. Con la giusta manipolazione, la prova della resistenza rende possibile una terapia conforme allo scopo ed efficace.

**Summary**

For optimal chemotherapy a resistance test is essential, and an exact method of testing can only be achieved with an adequate number of germs. The most important are the agar diffusion and the dilution tests. Various modifications of the agar diffusion test are discussed. Exact results can only be obtained when absolutely constant conditions are maintained, and these are discussed in detail. When testing sulphonamides the culture-media must not contain peptone. Resistance testing is required when the symptoms of the disease do not accurately indicate the nature of the germs. The choice of suitable testing substances is briefly discussed and testing of the different substances of a combined chemotherapy is mentioned. The importance of a reliable resistance test for a successful therapy is emphasized, and the choice of an active chemotherapeutic is shown to be dependant on the following pharmaco-dynamic factors: concentration on the site of the infection, mode of application, dosage, toxicity, side-effects.

To obtain useful results the tests must be carried out with constant and standardized techniques. Unter these conditions a specific and successful therapy can be obtained.

# Zur Melktechnik

Von Dr. Fritz Bürki, Stettlen

Am 6. Januar 1963 referierte Dr. Fritz Weber im Radio in der Bauernstunde über «Neue Wege in der Euterbeurteilung».

Seine äußerliche Beachtung des Verhältnisses Schenkelviertel und Bauchviertel, des festen oder weichen Eutergewebes (Fleischeuter) durch Palpation, die Größe, Entfernung und Stellung der Zitzen erscheint zutreffend.