

Zum serologischen Nachweis der Hepatitis contagiosa canis

Autor(en): **Brunner, K.T. / Scheitlin, M. / Stünzi, H.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **93 (1951)**

Heft 7

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592089>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

SCHWEIZER ARCHIV FÜR TIERHEILKUNDE

Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte

XCIII. Bd.

Juli 1951

7. Heft

Aus dem bakteriologischen Institut des Kantons St. Gallen
(Dir.: Dr. E. Wiesmann), dem Privattierasyl Dr. Scheitlin
und dem veterinär-pathologischen Institut der Universität Zürich
(Dir.: Prof. Dr. W. Frei)

Zum serologischen Nachweis der Hepatitis contagiosa canis

Zugleich Untersuchungen
über die Frequenz der Leptospirosen beim Hund

Von K. T. Brunner, M. Scheitlin und H. Stünzi

Seit der Veröffentlichung der grundlegenden Arbeit des schwedischen Pathologen Sven Rubarth (1947) über die Hepatitis contagiosa canis sind mehrere Arbeiten über diese bis 1947 offenbar unbekannte Viruskrankheit aus verschiedenen Ländern publiziert worden.

Während das Leiden in Schweden seit ungefähr 20 Jahren gelegentlich festgestellt und 1947 von Rubarth in einer umfassenden Arbeit als einheitliches Krankheitsbild dargestellt worden war, scheinen Fälle von ansteckender Leberentzündung in den übrigen Ländern in der Vorkriegszeit nicht vorgekommen oder wenigstens nicht diagnostiziert worden zu sein. In den letzten 3—4 Jahren wurden Fälle von Hepatitis contagiosa canis (H.c.c.) in folgenden Ländern festgestellt: Schweden (1945 und 1947, Rubarth), England (Innes, 1949; Emslie, 1950; Joshua, 1950; Montgomerie, 1950; Parry, 1950; Pay, 1950), in den Vereinigten Staaten von Amerika von Chaddock, 1947; Storm und Riser, 1947; Coffin, 1948; Siedentopf und Carlson, 1949; Davis und Anderson, 1950; Craige, 1950; in der Schweiz von Stünzi, 1950; Martinoni, 1950; in Italien von L. Nardelli, 1950; in Australien von Whitten und Blood, 1949; in Belgien von Florent und Leunen, 1949.

Es gehört zu den alten Erfahrungen der Medizin, daß die erstmalige Diagnose oft nicht das erstmalige Auftreten der betr.

Krankheit beweist. Die kurze und deshalb leicht übersehbare Geschichte der H.c.c. macht, wie Rubarth erwähnt, keine Ausnahme. So wurde beispielsweise von De Monbreun (1937) eine infektiöse Leberkrankheit des Hundes beschrieben, die er allerdings als atypische Staupe bezeichnet hatte.

Die starke zahlenmäßige Zunahme der Fälle von H.c.c. und ihr beinahe ubiquitäres Auftreten stellt uns vor die Frage, ob diese Infektionskrankheit in den ersten Nachkriegsjahren aus Skandinavien eingeschleppt wurde oder ob es sich evtl. um eine Modifikation des offenbar überall vorhandenen klassischen Staupevirus handelt. Es stellen sich somit ähnliche Probleme, wie sie in der kürzlich erschienenen Arbeit über die Hard Pad Disease (HPD) des Hundes von Scheitlin, Seiferle und Stünzi (1951) diskutiert worden sind. Gegen eine nahe Verwandtschaft des klassischen Staupevirus (Carré, resp. Laidlaw-Dunkin) mit dem Virus der HPD oder der H.c.c. sprechen gewisse immunbiologische Beobachtungen. So können beispielsweise gegen Staupe geimpfte Hunde oder solche, die eine Staupe durchgemacht haben, an HPD oder an H.c.c. erkranken.

Eine Stütze bei der Differenzierung der verschiedenen Krankheitserreger bietet die Serologie. E. Lehnert hat 1948 seine Untersuchungen mit der Komplementbindungsreaktion (KBR) bei hepatitis-kranken Hunden veröffentlicht. Schon Rubarth war es gelungen, in Zusammenarbeit mit E. Lehnert nachzuweisen, daß in Schweden ein ganz beträchtlicher Prozentsatz der Hunde Antikörper gegen die H.c.c. aufweisen. Den Anstoß zu diesen serologischen Untersuchungen hat die Beobachtung Rubarths gegeben, daß bei experimentellen Infektionen von Hunden mittleren und höheren Alters häufig keine Krankheit ausgelöst werden kann. I.d.R. gelang die künstliche Übertragung der H.c.c. auf Welpen, während ältere Hunde sich als resistent erwiesen. Die Annahme, diese älteren Tiere hätten durch Überstehen einer evtl. klinisch inapparenten Leberentzündung eine aktive Immunität erworben, lag daher nahe.

Anfangs 1950 wurde die H.c.c. erstmals in der Schweiz beobachtet und beschrieben (Stünzi). Seither wurden am Vet.-pathologischen Institut Zürich 16 Fälle von H.c.c. (etwa 5% der seziierten Hunde) diagnostiziert. Die Diagnose stützte sich dabei auf den pathologisch-anatomischen (insbesondere histologischen) Befund; die Symptomatologie ist bisher nur in den großen Zügen bekannt. Die diagnostischen Schwierigkeiten, mit denen der Kliniker bei der H.c.c. zu rechnen hat, veranlaßten uns, das Problem des serologischen Nachweises dieser Krankheit aufzugreifen, zumal Über-

tragungsversuche zu diagnostischen Zwecken wohl in den wenigsten Fällen in Betracht kommen dürften.

Die Hauptaufgabe unserer Arbeitsgemeinschaft bestand in der statistischen Untersuchung des Verseuchungsgrades unserer Hunde mit H. c. c. und — soweit möglich — in der Abklärung einiger epidemiologischen Fragen. Unser Untersuchungsmaterial bestand aus Blut- und Organproben von Hunden, die im Privattierasyl wegen verschiedener innerlicher oder äußerlicher Leiden vorgeführt oder im Veterinär-pathologischen Institut Zürich seziert wurden.

65 Blutproben stammten von klinisch gesunden Hunden, die z. T. aus Zwingern kamen, in denen letztes Jahr eine H. c. c. festgestellt worden war.

Technik der Komplementbindungsreaktion

Von den in Frage kommenden Methoden zum Nachweis von spezifischen H. c. c.-Antikörpern haben wir die von Lehnert und Rubarth mit Erfolg verwendete Komplementbindungsreaktion gewählt. Dabei werden die komplementbindenden Antikörper erfaßt, die nach experimentellen Ergebnissen von Lehnert bei künstlich infizierten Hunden bereits vom 7. Tag post inf. im Blut nachgewiesen werden können. Als Antigen verwendeten die genannten Autoren eine 10%ige Leberaufschwemmung eines mit Sicherheit an akuter H. c. c. erkrankten, bzw. experimentell infizierten Hundes.

Bei der Verbindung der Antigene mit Antikörpern und ihrer Demonstration in vitro durch die Komplementbindungsreaktion können als Antigen entweder eine Suspension der Viruselemente selbst oder spezifische gelöste Substanzen fungieren. Wenn es sich wie im beschriebenen Fall darum handelt, einen spezifisch reagierenden Organextrakt herzustellen, kann seine Aktivität in vitro entweder Viruspartikeln oder spezifischen gelösten Substanzen oder beiden in einem unbekanntem Verhältnis zugeschrieben werden. Unsere Versuche lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß es sich hauptsächlich um gelöste Substanzen handelt (klare, durch Seitz-EK-Filter filtrierbare Flüssigkeit).

Zur Frage der Spezifität der H. c. c.-Komplementbindungsreaktion hat Lehnert auf Grund seiner Versuche mit Seren und Antigenen von experimentell infizierten Hunden eine positive Grundlage geschaffen. Vom 7. Tag an bis 8 Monate nach der Infektion konnte er regelmäßig komplementbindende Antikörper im Serum nachweisen, während ein Antigen- und Antikörpernach-

weis bei gesunden oder mit anderen Krankheiten befallenen Kontrolltieren nicht gelang.

Bei unseren Versuchen verwendeten wir als sicher positive H.c.c.-Seren (mit komplementbindenden Antikörpern) solche, die mit dem Antigen eines klinisch, pathologisch-anatomisch und histologisch sicher diagnostizierten Falles positiv reagierten. Da wir keine Übertragungsversuche anstellten, konnten wir uns also nicht auf Seren und Antigen von experimentell infizierten Tieren stützen. Es zeigte sich aber dann, daß mit den positiven Seren (die auf Grund des zuerst hergestellten Antigens gefunden wurden), nur H.c.c.-Antigen in zwei weiteren pathologisch-histologisch sicher diagnostizierten Fällen nachgewiesen werden konnte. Bei neun Hunden mit verschiedenen Krankheiten, sowie bei zwei an akuter Hepatitis gestorbenen Katzen war die KBR negativ. Diese Ergebnisse bestätigen die Spezifität der KBR bei H.c.c.

In Anlehnung an die von Rubarth und Lehnert beschriebene Methodik wurde die KBR folgendermaßen ausgeführt:

1. Antigenherstellung

Leberstücke von an H.c.c. verendeten Hunden (mit typischen pathologischen Veränderungen und zahlreichen nukleären Einschlüßkörperchen) wurden in kleine Stücke zerschnitten und mit Quarzsand fein zerrieben, dann mit physiologischer Kochsalzlösung eine 10%ige Organaufschwemmung hergestellt und 0,5% Phenol zugesetzt. Die Aufschwemmung wurde 1—2 Tage im Eiskasten stehen gelassen, und dann im Tiefkühlraum (-20°C) eingefroren. Das Tiefkühlen der Organaufschwemmung erwies sich als besonders günstig gegenüber dem von Rubarth angegebenen bloßen Abzentrifugieren der großen Partikel, da beim Auftauen eine große Menge sonst fein verteilten Materials ausfällt und sich von selbst oder nach kurzem Zentrifugieren absetzt. Die überstehende Flüssigkeit ist dann vollständig klar und kann als Antigen verwendet werden. Es kann angenommen werden, daß das Tiefkühlen und wieder Auftauen zudem durch Sprengen der Zellen und eventuell ihrer Kerne spezifische Substanzen freisetzt.

Das somit gewonnene Antigen läßt sich ohne Verlust von Aktivität durch Seitz-EK-Filter filtrieren. Die von Lehnert angegebenen Aktivitätsverluste nach Filtration und durch Bildung von Niederschlägen nach längerem Stehenlassen wurden von uns nicht beobachtet.

Ein Erwärmen während 30 Minuten auf 56°C schädigt das Antigen nicht, während sich bei kurzem Aufkochen ein Niederschlag bildet und die komplementbindende Eigenschaft verlorenght.

Die 10%ige Organaufschwemmung kann wahrscheinlich sehr lange im Tiefkühlraum aufbewahrt werden; nach dem Auftauen und dem Abzentrifugieren der suspendierten Organteile kann die jeweils be-

nötigte Antigenmenge ohne Aktivitätsverlust während 3 Wochen (evtl. länger) im Kühlschrank gehalten werden. Ein Gefriertrocknen des Antigens bietet verschiedene Vorteile, kann aber so umgangen werden.

2. Komplementbindungsreaktion

Zur KBR wurden 0,5 cc Antigen (unverdünnt), 0,1 cc zu untersuchendes Serum (inaktiviert), 0,5 cc Komplement (Meerschweinchen-serum, Titerdosis vollständiger Hämolyse) und 0,4 cc physiologische Kochsalzlösung verwendet, dazu 0,5 cc hämolytisches System (4% Hammelblutkörperchen + Kaninchenhämolysin mit Titerdosis vollständiger Hämolyse).

Als Kontrollproben wurden Eigenhemmung (0,9 cc phys. NaCl-Lösung, 0,1 cc Serum, 0,5 cc Komplement) und Eigenlyse (0,9 cc phys. NaCl-Lösung, 0,1 cc Serum und 0,5 cc Antigen) für jedes zu untersuchende Serum mitgenommen, dazu bei jedem Versuch ein sicher positives und ein sicher negatives Serum.

Als Inkubationszeit nach Komplementzusatz wurde 1 Stunde bei 37° C gewählt (nach Lehnert). Nach Zusatz des hämolytischen Systems verblieben die Proben während weiterer zwei Stunden im Brutschrank, und wurden dann vor dem endgültigen Ablesen einige Stunden (evtl. bis am nächsten Morgen) bei Zimmertemperatur gehalten. Die Resultate wurden 1 Stunde, 2 Stunden und etwa 5 Stunden nach Zusatz des hämolytischen Systems abgelesen. Vollständige Bindung wurde mit + + +, und teilweise Bindung mit + + bis ± bezeichnet.

Da es sich für uns hauptsächlich darum handelte, einen Überblick über positiv und negativ reagierende Seren normaler Hunde zu gewinnen, verzichteten wir auf ein Austitrieren der Seren.

Die Eigenhemmung (Komplementbindung ohne Antigen), die von Lehnert bei 14% der Versuche angetroffen wurde, beobachteten wir nur zweimal.

Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion auf H. c. c.

Unter 300 Blutproben von gesunden oder mit irgendwelchen Krankheiten behafteten Hunden wurden in 136 Fällen komplementbindende Antikörper nachgewiesen. In 111 Fällen trat vollständige, in 12 Fällen teilweise und bei 13 Blutproben mäßige, aber noch deutliche Bindung ein.

Eine eindeutige Geschlechtsdisposition ließ sich in diesem Versuchsmaterial nicht feststellen, der Prozentsatz der positiv reagierenden Rüden lag etwas höher als derjenige der Hündinnen. Die Unterschiede sind aber zu gering (etwa 5%), um statistisch verwendet werden zu können.

Wie die nachstehende Tabelle zeigt, konnten hauptsächlich bei Hunden im mittleren Lebensalter komplementbindende Antikörper nachgewiesen werden.

Alter	Total der untersuchten Seren	davon positiv in %
3—6 Monate	31	10
7—12 Monate	67	32
1—2 Jahre	65	49
2—5 Jahre	94	63
5—9 Jahre	21	33
über 10 Jahre	22	27

Da wir nicht wissen, wie lange die KBR nach der Infektion positiv bleibt, können aus diesen Angaben selbstverständlich keine Rückschlüsse auf eine Altersdisposition für die Infektion gezogen werden. Wenn wir als Vergleichsbasis die im veterinär-pathologischen Institut seziierten 16 Fälle von histologisch nachgewiesener akuter H.c.c. heranziehen, so fällt auf, daß die an H.c.c. gestorbenen Hunde ein Durchschnittsalter von rund 1 Jahr aufgewiesen haben. Die Diskrepanz zwischen dem Durchschnittsalter der an H.c.c. gestorbenen Hunde und demjenigen mit dem größten Prozentsatz von serologisch positiven Tieren fällt auf. Es ist anzunehmen, daß die Infektion in der frühen Jugend häufiger zum Tode führt als im mittleren Lebensalter.

Bei 27 Tieren wurde in einem Intervall von 2 Wochen bis 4½ Monaten eine zweite Blutprobe entnommen. Von diesen 27 Kontrolluntersuchungen zeigten 24 dasselbe Resultat wie vorher, bei 2 Hunden konnten nach 2 resp. 3 Monaten erst bei der zweiten Blutuntersuchung komplementbindende AK nachgewiesen werden. Es muß hier angenommen werden, daß innerhalb dieser Zeit eine Infektion mit dem Virus der H.c.c. stattgefunden hat. Eine weitere, ursprünglich positive Probe wurde nach 3 Monaten negativ, d. h. die ursprünglich vorhandenen Antikörper sind während dieser 3 Monate verschwunden. Unter 13 bei der Sektion entnommenen Leberproben konnten in 3 Fällen serologisch Antigene nachgewiesen werden. Bei diesen 3 Hunden handelt es sich um junge Tiere, die das pathologisch-anatomische Bild der akuten H.c.c. gezeigt hatten. Die übrigen Leberproben enthielten weder H.c.c.-Antikörper noch Antigene. Bei den negativen Fällen wurde klinisch und

pathologisch-anatomisch eine chronische HPD (4 Fälle), eine subakute Staupe oder eine Leptospirose (3 resp. 1 Fall) diagnostiziert. Die restlichen 2 Organproben stammten von 2 jüngeren Katzen, die an einer akuten Hepatitis gestorben waren. Bei beiden Katzen konnten weder Antigene noch Antikörper festgestellt werden. Da die Reaktion aber nur mit sicher positiven Hundeseren ausgeführt werden konnte, bleibt die Frage offen, ob die Tiere mit einem serologisch verschiedenen Hepatitisvirus infiziert waren, d. h. ob es sich bei den Katzen um einen andern Virustyp gehandelt hat (vgl. Lehnert).

Von Interesse ist die Tatsache, daß bei akuter H. c. c. auch in andern Organen (z. B. Milz, Nieren), im Kot und in der Galle Antigene nachgewiesen werden konnten.

Pathologische Anatomie

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind schon von verschiedener Seite (Rubarth, Pay, Stünzi, Nardelli, Coffin, Chaddock u. a.) beschrieben worden, so daß es sich erübrigt, hier auf das pathologisch-anatomische Bild der akuten H. c. c. einzugehen.

Besondere Beachtung schenken wir denjenigen Sektionsfällen, die eine positive KBR aufwiesen, klinisch aber keine Hepatitis-Symptome hatten. Es handelt sich um 5 Hunde, die an verschiedenen Krankheiten (Leptospirosen, Urämie, HPD, Staupe) starben oder getötet worden waren. In keinem dieser seziierten Fälle waren in der Anamnese Anhaltspunkte für Hepatitis vorhanden.

Merkwürdigerweise konnten nie irgendwelche Residuen einer durchgemachten Hepatitis gefunden werden. Das Fehlen von Einschlußkörperchen, von zirrhotischen Strukturveränderungen u. a. m. deuten u. E. auf eine Infektion hin, bei der morphologische Läsionen nicht oder nur in geringerem Umfange entstanden sein konnten, so daß eine Restitutio ad integrum möglich war. Es besteht somit eine große Diskrepanz im histologischen Bild zwischen den perakuten, offenbar fast stets letal verlaufenden Fällen und den stummen Infektionen.

Diskussion

Diese statistisch-serologischen Untersuchungen verlangen eine Diskussion, soweit eine solche in Anbetracht des heterogenen Versuchsmaterials möglich ist. Aus der Fülle der sich aufdrängenden Probleme wollen wir folgende Fragen herausgreifen:

1. Ist die H.c.c. in der Zentral- und Ostschweiz selten? Ist die Morbidität und Letalität hoch?

Die überraschend große Zahl von positiv reagierenden Hunden zwingt zur Feststellung, daß die Infektion mit dem Virus der H.c.c. in unserer Gegend häufig auftritt. In unserem Versuchsmaterial wurde bei 136 Tieren, d. h. bei 45% eine positive KBR erzielt.

Bis jetzt wurden u. W. lediglich in Schweden entsprechende serologische Untersuchungen veröffentlicht. Rubarth erwähnt, daß er unter 100 Hunden 70 Reagenten festgestellt habe. Lehnert (1948) hat unter 229 Hunden 103 positive Fälle (45%) gefunden. Der Verseuchungsgrad dürfte demnach in Stockholm und Umgebung demjenigen unserer Gegend entsprechen.

Die Morbidität läßt sich in unserem oft dem Zufall unterworfenen Versuchsmaterial nicht zuverlässig eruieren. Da wir noch nicht wissen, wie lange die KBR nach der Infektion positiv bleibt, können wir, abgesehen von Junghunden aus einigen uns näher bekannten Zuchtbeständen, keine Angaben über den Zeitpunkt der Infektion machen. Mit Sicherheit können wir die Feststellung machen, daß spontane Infektion häufig ohne irgendwelche sichtbare Krankheitserscheinungen überstanden wird. Wir haben in Jungtierbeständen, aus denen Tiere mit typischer H.c.c. seziert werden konnten, Welpen gesehen, die nie sichtbar krank gewesen sind, aber eine positive KBR aufwiesen. Wenn auch die anamnестischen Angaben der Tierbesitzer nur in beschränktem Maße verwendet werden können, so dürfen wir doch die Schlußfolgerung ziehen, daß die Morbidität klein sei.

Wenn wir bei der statistischen Bestimmung der Letalität und Mortalität das Sektionsmaterial des Veterinär-pathologischen Institutes Zürich als Basis benützen dürfen, so muß die Mortalität bei der H.c.c. mit ungefähr 5% angegeben werden. Unter etwa 300 seziierten Hunden wurden in den letzten fünf Vierteljahren 16 Fälle von akuter H.c.c. festgestellt. Nehmen wir an, daß unter den 300 seziierten Hunden des Veterinär-pathologischen Institutes ebenfalls etwa 45% eine H.c.c.-Infektion durchgemacht haben, so berechnet sich die Letalität auf rund 12%. Von diesen 300 seziierten Hunden wären 135 (45%) mit dem Virus der H.c.c. infiziert gewesen, wovon 16 Tiere der Infektion erlegen wären. Diesen Zahlen darf selbstverständlich kein endgültiger Charakter zugemessen werden, da die statistische Basis zu eng und das Sektionsmaterial bekanntlich immer gewissen Schwankungen unterworfen ist.

In unserem Versuchsmaterial aus dem Privattierasyl haben wir am Sektionstisch nur 3mal eine akute H.c.c. als Todesursache eruiert. Diese drei Hunde wurden als Antigenlieferanten in unsern Untersuchungen verwendet. Bei diesen drei nach 12—24stündiger Krankheit gestorbenen Tieren wurden in den innern Organen, speziell in der Leber, zahlreiche intranukleäre Einschlusskörperchen festgestellt. Bei diesen 3 perakuten Fällen ließen sich mit der KBR Antigene, nicht aber Antikörper nachweisen. Die Tiere waren offenbar gestorben, bevor im Serum Antikörper in nachweisbaren Mengen auftraten. Nach Lehnert (1948) treten Antikörper erst am 7. Tag post inf. in nachweisbarer Menge auf.

2. Können grundsätzlich klinische Symptome und pathologisch-anatomische Veränderungen bei den positiv reagierenden Hunden festgestellt werden?

Unser Versuchsmaterial umfaßt junge und alte Hunde, bei denen eine positive KBR erzielt werden konnte. Der jüngste positiv reagierende Hund war etwa 6 Monate, der älteste etwa 14 Jahre alt. Bei einem Teil der Reagenten, bei denen eine einigermaßen zuverlässige Anamnese erhältlich war, wurde eine „unspezifische“ Magendarmstörung gemeldet, resp. vom Tierarzt beobachtet. In vielen Fällen wurden aber überhaupt nie irgendwelche Symptome festgestellt. Unter 20 ältern Hunden, die seit Jahren an einem chronischen Ekzem leiden, haben wir 15mal eine positive KBR verzeichnen können. Eine pathologisch-anatomische Untersuchung solcher Hunde war uns nicht möglich; es wäre interessant, ob bei diesen Fällen eine chronische Leberaffektion festzustellen wäre, die auf eine chronische, hepatogene Stoffwechselstörung hinweisen würde.

Rückschlüsse auf die Symptomatologie der H.c.c. lassen sich nur dann ziehen, wenn die erste serologische Untersuchung negativ, die zweite positiv ist. Wird bei einem Hund die KBR bei der wiederholten Untersuchung nach Krankheitserscheinungen plötzlich positiv, so dürfen die betr. Symptome auf eine H.c.c.-Infektion zurückgeführt werden. Obgleich sich unsere Untersuchungen auf einen Zeitraum von etwa 5 Monaten erstreckten, haben wir nur zwei Fälle feststellen können, bei denen die zweite, positive Reaktion auf eine Infektion während der Beobachtungszeit hinwies. Wenn wir hier kurz auf das klinische Bild dieser beiden Patienten eingehen, so sind wir uns der Unvollständigkeit dieser Angaben bewußt, zumal beide Tiere keineswegs übereinstimmende Symptome gezeigt hatten. Der eine Fall glich einer leichten

Staupe mit sekundärer Keratitis. Nach 14 Tagen „Prodromie“ trat unerwartet völlige Genesung ein. Beim zweiten Fall wurden schwere Magendarmstörungen mit Nachhandschwäche und hohem Fieber konstatiert. Nach drei Tagen trat völlige Genesung ein. Es handelt sich hier im zweiten Fall um ein Krankheitsbild, das leicht als beginnende Leptospirose gedeutet werden könnte. Dieser Fall bestätigt unsere Vermutung, daß H.c.c. und Leptospirose im Anfangsstadium leicht miteinander verwechselt werden können.

3. Ist das Virus der HPD mit demjenigen der H.c.c. identisch?

In der kürzlich erschienenen Arbeit über klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der HPD haben Scheitlin, Seiferle und Stünzi (1951) auf Grund einiger pathologisch-anatomischer und epidemiologischer Feststellungen die Vermutung geäußert, es könnte eine Verwandtschaft zwischen HPD und H.c.c. bestehen. Um dieser Frage nachzugehen, haben wir 42 Fälle von chronischer HPD serologisch untersucht und dabei feststellen können, daß — abgesehen von 10 Fällen — keine positive KBR auf H.c.c. erzielt wurde. Trotz einer gewissen Übereinstimmung im pathologisch-anatomischen Bild besteht keine nahe Verwandtschaft zwischen den beiden „neuen“ Krankheiten. Beide können im gleichen Jungtierbestand nebeneinander auftreten. Ob es sich um grundsätzlich verschiedene Viren handelt, vermögen wir nicht zu entscheiden (vgl. auch Goret, Joubert und Buffet, 1950).

4. Verläuft die H.c.c. endemisch?

Aus einem Zürcher Zuchtbestand konnten 1950 zwei plötzlich umgestandene Welpen seziiert werden. Bei beiden Hunden wurde typische, akute H.c.c. festgestellt. Einige Monate später wurden die Geschwistertiere des betr. Wurfes mit der KBR auf H.c.c. untersucht. Sämtliche uns zur Verfügung stehenden überlebenden Junghunde reagierten positiv. Von den 4 älteren Zuchthündinnen, die während der Endemie im Zwinger waren, reagierten 2 positiv. Die später geborenen Welpen wiesen eine negative KBR auf. Ähnliche Beobachtungen konnten auch aus andern Zwingern gemacht werden. Die H.c.c. kann endemisch verlaufen; die Seuche scheint aber oft in kurzer Zeit wieder zu erlöschen. Die Kontagiosität ist nicht besonders hoch. Merkwürdigerweise werden, wie bereits Rubarth betont hat, gut genährte, kräftige Hunde eher häufiger befallen als Tiere von mittlerer Kondition. Diese Beob-

achtung, die auch wir bestätigen möchten, dürfte wohl kaum befriedigend erklärt werden können. Vielleicht sind dispositionelle Faktoren bei der Empfänglichkeit mitbeteiligt (Verwurmung, Störung der Darmflora und -fauna, unsachgemäße Ernährung der Jungtiere u. dgl.) zusammen mit einer vorübergehenden Virulenzsteigerung des Erregers.

Die große Zahl von serologisch positiven Hunden deutet darauf hin, daß in letzter Zeit eine Hepatitisepidemie durch unser Land gegangen ist, wobei allerdings nur ein kleiner Teil der Tiere erkrankt ist und nur wenige gestorben sind. Die meisten, aber nicht alle Reagenten unseres Versuchsmaterials stammen aus Städten.

5. Hat die Komplementbindungs-Reaktion eine praktische Bedeutung für die Diagnostik der H.c.c.?

Da sich in letzter Zeit die Fälle von sog. atypischer Staupe häufen, ist es wünschenswert, den Sammelbegriff „Staupe“ nach Möglichkeit zu analysieren. Die klinische Differentialdiagnose stößt häufig auf Schwierigkeiten. Es ist wünschenswert, auf serologischem Wege wenigstens die H.c.c. vom Staupebegriff abzutrennen, da eine kausale Therapie grundsätzlich auf einer möglichst genauen Diagnose aufgebaut werden muß. Mit der KBR ist es möglich, eine Infektion mit dem Virus der H.c.c. nachzuweisen. Nach den Untersuchungen Lehnert's ist die Spezifität dieser Reaktion genügend sichergestellt.

Da heute sowohl in Schweden als auch in der Schweiz ein sehr großer Verseuchungsgrad (45%) besteht, wird man allerdings oft H.c.c.-Antikörper von einer früheren Infektion her feststellen, so daß es im gegebenen Falle nicht immer möglich sein wird, auf Grund einer einzigen serologischen Untersuchung des Blutes die bestehende Krankheit als H.c.c. anzusprechen. Es ist deshalb bei dieser Krankheit wichtig, durch wiederholte serologische Untersuchungen einen Titeranstieg zu erfassen. Durch Entnahme einer Blutprobe zu Beginn der Krankheit und einer weiteren nach etwa 10 Tagen wird es mit der KBR möglich sein, die H.c.c. von einer „Staupe“ abzugrenzen.

Serologische Untersuchungen über Leptospirose

Neben serologischen Untersuchungen auf H.c.c. haben wir gleichzeitig die Agglutination mit Leptospiren der Typen Canicola und Icterohaemorrhagiae vorgenommen. Auch hier handelt es sich um ein Versuchsmaterial, das einen guten Eindruck

vom durchschnittlichen Verseuchungsgrad in unserer Gegend bietet, denn es enthält nur vereinzelt Seren von Hunden, bei denen klinisch Leptospirose-Verdacht bestand. Es wurden Titer von 1:100 und höher als positiv bezeichnet.

Von 302 mit Leptospiren untersuchten Seren konnten bei 103 (= 34%) Agglutinine gegen *L. canicola*, *L. icterohaemorrhagiae* oder gegen beide Typen (Mitagglutination) nachgewiesen werden. Bei 60 Seren war der Titer gegen *L. icterohaemorrhagiae* niedriger oder fehlend, bei 32 Seren war er gegen *L. canicola* niedriger oder fehlend und bei 11 Proben waren identische Titer zu verzeichnen. Von den 103 positiven Seren entfallen somit 58% auf *L. canicola*, 31% auf *L. icterohaemorrhagiae*, 11% mit identischer Titerhöhe gehören vermutlich zu *L. canicola*. Der Verseuchungsgrad beträgt 34%, wobei der Anteil der positiven Reaktionen auf *L. canicola* mit 71 Fällen rund 23% ausmacht.

Diese Zahlen passen in den Rahmen der Angaben von Raven (1941), wonach in den verschiedenen Ländern der Verseuchungsgrad mit *L. canicola* zwischen 3,6 (Italien) und 44% (Belgien) variiert.

Unter den 136 Seren mit komplementbindenden Antikörpern auf H.c.c. enthielten 50 gleichzeitig Agglutinine gegen Leptospiren. 52% der Leptospirose-positiven Blutproben wiesen auch H.c.c.-Antikörper auf. Wir können somit feststellen, daß häufig beide Infektionen nebeneinander vorkommen.

Fräulein L. Peter und Fräulein M. Wiesmann (St. Gallen) sind wir für ihre Hilfe bei den serologischen Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung

Um die Häufigkeit der Infektion mit dem Virus der H.c.c. Rubarth bei den Hunden aus der Ost- und Zentralschweiz zu erfassen, haben wir Blutproben von 300 Hunden verschiedenen Alters mit der von Rubarth und Lehnert verwendeten Komplementbindungsreaktion untersucht. Das dabei verwendete Antigen wurde durch Tiefkühlen und Wieder-Auftauen einer 10prozentigen Lebersuspension von an akuter H.c.c. gestorbenen Hunden gewonnen. Die Blutproben stammten z. T. von gesunden, z. T. von kranken Hunden. Zur letzten Gruppe gehören Tiere, die wegen verschiedener äußerlicher (Räude, Ekzeme, Verletzungen usw.) oder innerlicher Leiden (Staupe, Hard Pad Disease, Leptospirose, Gastroenteritiden u. a. m.) behandelt werden mußten. Die größte Zahl der

serologisch untersuchten klinisch gesunden Hunde stammte aus Zuchtbeständen, aus denen gelegentlich Fälle von akuter H. c. c. seziert worden waren. Unter diesen 300 Tieren reagierten 136, d. h. 45% positiv, so daß wir in der Schweiz einen Verseuchungsgrad haben, der demjenigen von Stockholm entspricht. Morbidität und Letalität sind nach unseren Erfahrungen klein, die Mortalität muß, gestützt auf das Sektionsmaterial des Veterinär-patholog. Institutes Zürich mit ungefähr 5% (16 Fälle auf 300 sezierte Hunde) angegeben werden. Nahe Beziehungen mit der HPD sind serologisch nicht nachgewiesen worden, es können beide Krankheiten nebeneinander in den gleichen Zwingern vorkommen.

Die wiederholte serologische Untersuchung ermöglicht es, die H. c. c. aus dem Begriff der atypischen Staupe abzutrennen. Mit der KBR können sowohl Antigene als auch Antikörper nachgewiesen werden. Bei akuter H. c. c. können Antigene in Blut, Leber, Milz und Nieren, in Blasengalle und Darminhalt nachgewiesen werden, dagegen gelingt in diesen akuten Fällen ein Antikörpernachweis nicht.

Neben den Untersuchungen auf H. c. c. wurden gleichzeitig 302 Seren auf Agglutinine gegen die beiden Haupttypen der Leptospirose des Hundes untersucht. Unter den 103 positiven Fällen (34%) entfallen 71 (69%) auf *L. canicola* und 32 (31%) auf *L. icterohaemorrhagiae*.

Résumé

Dans le but de déterminer la fréquence de l'infection par le virus de l'hépatite contagieuse du chien (Rubarth) chez des sujets provenant de la Suisse orientale et centrale, nous avons examiné le sang de 300 chiens d'âge différent selon la réaction de déviation du complément utilisée par Rubarth et Lehnert. L'antigène employé à cet effet a été obtenu par congélation et décongélation d'une suspension colloïdale de foies de chiens morts d'hépatite contagieuse aiguë. Le sang a été prélevé en partie sur des sujets sains et en partie sur des chiens malades. Ces derniers avaient dû être traités soit pour des affections externes (gale, eczémas, blessures etc.) soit pour des maladies internes (Maladie de Carré, Hard Pad Disease, leptospirose, gastroentérites, etc.). La plupart des chiens ayant été soumis à un examen sérologique et reconnus cliniquement sains provenaient d'élevages dont quelques sujets, autopsiés, avaient été déclarés atteints d'hépatite contagieuse aiguë. Sur ces 300 animaux, 136, soit 45%, ont réagi positivement. La Suisse présente ainsi un degré d'infection correspondant à celui

de Stockholm. La morbidité et la mortalité sont, selon nos expériences, peu élevées. D'après les données de l'Institut de pathologie vétérinaire de Zurich, la mortalité atteint environ 5% (16 cas sur 300 chiens autopsiés). Il n'a pas été possible d'établir de relations sérologiques étroites avec la Hard Pad Disease; les 2 maladies peuvent être simultanées dans les mêmes chenils.

Les examens sérologiques répétés nous ont permis de différencier l'hépatite c. c. de la maladie de Carré atypique. La réaction de déviation du complément permet de déceler aussi bien la présence d'antigènes que celle d'anticorps. Lors d'H. c. c. aiguë, des antigènes peuvent se présenter dans le sang, le foie, la rate et les reins, dans la bile vésiculaire et le contenu intestinal. En revanche, il n'est pas possible, dans ces cas aigus, de découvrir d'anticorps. Parallèlement à ces recherches sur l'H. c. c., 302 sérums et agglutinines contre les types principaux de la leptospirose ont été examinés. Sur 103 cas positifs (34%), 60 (58%) concernent *L. canicola* et 32 (31%) *L. ictero-haemorrhagiae*. Le reste, soit 11%, n'a pas pu être identifié.

Riassunto

Per individuare la frequenza dell'infezione col virus della H. c. c. Rubarth nei cani della Svizzera orientale e centrale, abbiamo esaminato le prove del sangue in 300 cani di diverse età, mediante la reazione della legatura del complemento, sfruttata da Rubarth e Lehnert. L'antigene usato fu ottenuto congelando a bassa temperatura e poi scongelando di nuovo una sospensione al 10% di fegato preso da cani periti di H. c. c. acuta. Le prove sanguigne provennero in parte da cani sani ed in parte da cani ammalati. All'ultimo gruppo appartengono animali che dovettero essere curati per diverse malattie esterne (rogna, eczemi, ferite ecc.) o interne (cimurro, Hard Pad Disease, leptospirosi, gastroenteriti e altre). Il maggior numero dei cani clinicamente sani e visitati sierologicamente proveniva da canili presso i quali erano stati sezionati occasionalmente dei cani affetti da H. c. c. acuta. Fra questi 300 animali ne reagirono 136, cioè con un risultato positivo del 45%, in modo che nella Svizzera abbiamo un grado d'infezione corrispondente a quello di Stoccolma. Secondo le nostre esperienze, la morbilità e la letalità sono lievi: sulle basi del materiale di autopsia dell'Istituto veterinario patologico di Zurigo, la mortalità deve essere indicata circa del 5% (16 casi su 300 cani sezionati). Sierologicamente non sono state accertate delle strette relazioni

con l'HPD; le due malattie possono manifestarsi insieme negli stessi canili.

L'esame sierologico ripetuto rende possibile di separare l'H. c. c. dal concetto del cimurro atipico. Con la reazione della legatura del complemento si può accertare la presenza tanto degli antigeni che degli anticorpi. Nella H. c. c. acuta gli antigeni possono essere individuati nel sangue, nella milza, nei reni, nella bile della vescica e nel contenuto intestinale; in questi casi acuti, invece, la dimostrazione di anticorpi non riesce.

Contemporaneamente alle ricerche sulla H. c. c., furono esaminati 302 sieri sulle agglutinine contro i due tipi principali della leptospirosi canina. Fra i 103 casi positivi (34%), 60 (58%) si riferiscono a *L. canicola* e 32 (31%) a *L. icteroemorragica*. Gli altri 11 casi non hanno potuto essere classificati (altezza del titolo identica).

Summary

In order to recognize the frequency of infections with the virus of hepatitis contagiosa canis Rubarth (h. c. c.) in the eastern and central parts of Switzerland, the complement fixation according to Rubarth and Lehnert was performed with blood samples of 300 dogs of different age. The antigen was prepared from a frozen and re-thawed 10% liver suspension of a dog which had died of acute h. c. c. The blood samples were taken from normal dogs or from animals treated in the hospital for mange, hard pad disease, eczema, leptospirosis, gastroenteritis etc. The majority of the serologically tested healthy dogs came from kennels, wherein cases of h. c. c. occasionally had been observed. 136 of the 300 tested animals, i. e. 45% were positive, about the same percentage like at Stockholm. Morbidity and letality are low. The mortality amounts to about 5% according to the observations of the veterinary pathological institute Zurich (16 of 300 post mortems). There appeared no close relation with hard pad disease. Both diseases may be present in one kennel at the same time. Repeated serological tests allow the separation of h. c. c. from the so-called atypical distemper. In acute cases of h. c. c. antigens may be detected in blood, liver, spleen, kidneys, bile and in the contents of the intestines, but no antibodies. Simultaneously with the serological investigations of h. c. c. 302 sera were tested for the two main types of canine leptospirosis. Out of 103 positive cases (34%) 60=48% proved to be *L. canicola* and 32 = 31% *L. icterohaemorrhagiae*. The remainder 11 cases could not be identified.

Literaturverzeichnis

Chaddock: *Vet.Med.* 42, 475, 1947. — Coffin: *J.A.V.M.A.* 112, 355, 1948. — Craige: *Vet.Med.* 45, 81, 1950. — Davis und Anderson: *Vet.Med.* 45, 435, 1950. — DeMonbreun: *Am. J. Path.* 13, 187, 1937. — Emslie: *Vet.Rec.* 62, 126, 1950. — Florent und Leunen: *Ann. Méd. Vét.* 93, 225, 1949. — Goret, Joubert und Buffet: *Bull. de l'Ac. vét.* 23, 305, 1950. — Innes: *Vet. Rec.* 61, 173, 1949. — Joshua: *Vet. Rec.* 38, 599, 1950. — Lehnert: *Skand. Veterinärtidskr.* 38, 94, 1948. — Martinoni: *Schweiz. Arch. f. Tierheilkde.* 92, 655, 1950. — Montgomerie: *Vet. Rec.* 62, 114, 1950. — Nardelli: *Zooprofilassi* 5, 1950. — Parry: *Vet. Rec.* 38, 555, 1950. — Pay: *Vet. Rec.* 38, 551, 1950. — Raven: *J. Inf. Dis.* 69, 131, 1941. — Rubarth: *Acta Path. et Microbiol. Scand. Suppl.* LXIX, 1947. — Scheitlin, Seiferle und Stünzi: *Schweiz. Arch. f. Tierheilkde.* 93, 91, 1951. — Siedentopf und Carlson: *J.A.V.M.A.* 115, 109, 1949. — Stünzi: *Schweiz. Arch. f. Tierheilkde.* 92, 354, 1950. — Whitten und Blood: *Aust. Vet. J.* 25, 166, 1949.

Aus dem Veterinär-Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. Hans Graf)

Beiträge zur Pharmakologie der Herba Sabinae mit besonderer Berücksichtigung der motorischen Wirkung am isolierten Uterus des Rindes¹⁾

Von Dr. Karl Hartmann, Zürich

I.

Herba Sabinae gilt als wesentliches Mittel gegen Nichtabgang der Nachgeburt und damit verbundene Komplikationen: man strebt die „Reinigung des Uterus“, d. h. den Abgang haftender Eihäute und metritischer Inhaltmassen bis zur Regeneration der Uterusschleimhaut an. Größere Arbeiten von Andres [1] und Wyßmann [2] behandeln nähere Anwendung und ihre klinischen Erfolge.

II.

Ein durch Hb. Sabinae, bzw. dessen ätherisch-ölige Substanzen pharmakologisch bedingter Abgang von Nachgeburtstücken und Uterusinhalt läßt sich durch motorische Mitwirkung des Uterus erklären. Dabei kommen in Betracht 1. die Uteruskontraktion als Teilwirkung der pharmakologischen Belastung des ganzen

¹⁾ Gekürzte Fassung der gleichbetitelten Dissertation 1950.