

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: 118 (1976)

Heft: 10

Artikel: Die chemotherapeutische Wirksamkeit von Olaquinox bei Ferkeln mit experimenteller Colidiarrhöe und Colienterotoxämie

Autor: Bertschinger, H.U.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-592824>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 16.05.2025

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

Aus dem Veterinär-bakteriologischen Institut der Universität Zürich (Prof. Dr. E. Hess)

Die chemotherapeutische Wirksamkeit von Olaquinox bei Ferkeln mit experimenteller Colidiarrhöe und Colienterotoxämie

Von H.U. Bertschinger¹

Colienterotoxämie und Colidiarrhöe führen in der Schweinezucht auch heute noch zu bedeutenden Verlusten (Bertschinger). Für Prophylaxe und Therapie werden häufig antimikrobielle Substanzen eingesetzt, obwohl erst wenige wissenschaftliche Untersuchungen über ihre Wirksamkeit *in vivo* vorliegen. Experimentelle Arbeiten wurden vorerst durch den Umstand erschwert, dass künstliche Infektionen nur bei neugeborenen keimfreien Ferkeln regelmässig angingen. Erst Smith und Halls erarbeiteten die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Ansteckung von Absetzferkeln. Seither sind mehrere Berichte über die experimentelle Auslösung von Colidiarrhöe (Smith und Linggood 1971a, Smith und Linggood 1971b, Singh und Tanner, Porter et al.) und von Colienterotoxämie (Smith und Linggood 1971a) bei Tieren dieser Altersgruppe erschienen.

Bei Olaquinox handelt es sich um die neu entwickelte chemotherapeutisch wirksame Substanz 2-(N-2'-Hydroxyäthylcarbamoyl)-3-methyl-chinoxalin-1,4-dioxid. Es eignet sich sowohl zur parenteralen als auch zur oralen Anwendung. Aus dem Darm wird es rasch resorbiert und vor allem über die Nieren ausgeschieden. Auf Bakterien in der Wachstumsphase wirkt Olaquinox bakterizid, wobei sich Keime aus der Gruppe der Enterobakteriaceen als besonders empfindlich erwiesen haben (Metzger).

Olaquinox hat in klinischen Prüfungen unter anderem bei Durchfallerkrankungen des Jungschweines (Kuchenbecker) und bei puerperalen Erkrankungen der Sau (Düker, Güldenhaupt) eine günstige Wirkung gezeigt. Unter dem Namen Bayo-N-OX®² wird die Substanz beim Schwein als Wachstumsförderer eingesetzt (Bronsch und M.).

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über positive Ergebnisse mit Olaquinox in Modellversuchen bei Absetzferkeln mit experimentell induzierter Colidiarrhöe bzw. Colienterotoxämie. Es wurden verschiedene Dosierungen, die orale und die parenterale Einzelbehandlung sowie die prophylaktische und

¹ Adresse: Doz. Dr. H.U. Bertschinger, Winterthurerstr. 270, CH-8057 Zürich.

² Eingetragenes Warenzeichen der Bayer AG, Leverkusen, BRD.

die therapeutische Verabreichung im Futter geprüft. Zu Vergleichszwecken zogen wir Neomycinsulfat und Carbadox heran.

Material und Methoden

Versuchstiere

Insgesamt wurden 208 Edelschwein-Ferkel im Alter von 3½ bis 6 Wochen aus zwei Zuchtbetrieben angekauft, in denen spontane Coli-Infektionen auftraten. In jedem der neun Experimente waren die Versuchsgruppen bezüglich der Abstammung und des mittleren Körpergewichtes der Ferkel ausgeglichen. Wir hielten jede Versuchsgruppe in einem einzeln aufgestellten Ferkelaufzuchtkäfig mit Drahtgeflechtboden, Futtertrog und Nippeltränke. Die Tiere bekamen ein handelsübliches Alleinfutter für Ferkel in trockener Form zu unbeschränkter Aufnahme. Die Analyse der Gesamtnährstoffe (Forschungsanstalt für Agrikulturchemie, Liebefeld bei Bern) ergab folgende Zusammensetzung: Roh-eiweiss 18,6%, verdauliches Eiweiss ca. 15%, Rohfaser 3,5% und ca. 71 Stärkeeinheiten. Um spontane Coli-Infektionen zu unterdrücken, gaben wir in den ersten 4–5 Tagen nach dem Absetzen ein Futter mit 300 ppm Neomycinsulfat. Einen Tag vor der Inokulation stellten wir auf das gleiche Futter ohne antimikrobielle Zusätze um.

Inokulation

In den Experimenten 1 bis 7 verwendeten wir den Colistamm 1560/69 der Sero-gruppe 0147:K 89(B) 88a,c(L) aus dem Darm eines Absetzferkels mit Colidiarrhöe. In den Experimenten 8 und 9 arbeiteten wir mit dem Stamm 212/74 der Serogruppe 0141:K 85a,c(B) von einem Mastferkel mit Colienterotoxämie. Beide Stämme waren *in vitro* für Olaquinox empfindlich bei minimalen Hemmkonzentrationen von 16 bzw. 8 mcg/ml (Bayer AG). Jedes Ferkel erhielt ein bis zwei Stunden nach einer kräftigen Mahlzeit 2,0 ml einer Bouillonkultur (Trypticase Soy Broth BBL), d.h. etwa 1×10^9 koloniebildende Einheiten in die Maulhöhle.

Behandlung

Olaquinox stand für die orale Einzelbehandlung als 4,5prozentige ölige Suspension und für die intramuskuläre Injektion als 10prozentige ölige Suspension mit einem Zusatz von 66 000 internationalen Einheiten Benzathin-Penicillin G pro ml zur Verfügung. Für die Behandlungen über das Futter wurde in einem Kleinmischer ein Prämix mit 1% Olaquinox mit dem mehlförmigen Futter vermengt. Die Wirkstoffanalyse (Bayer AG) in drei Herstellungschargen ergab einen effektiven Gehalt zwischen 95,7 und 99,0% des Sollwertes. Weitere Angaben über die Dosierungen und über die Dauer der Behandlung finden sich in den Tabellen 1 bis 3.

Klinische Untersuchungen

Ein- bis dreimal täglich wurden die Ferkel beobachtet, wobei wir besonders auf die Beschaffenheit des Kotes achteten. Zur Bestimmung des Trockensubstanzgehaltes (Vet.-physiologisches Institut der Universität Zürich) wurden Proben des beim Wiegen spontan abgesetzten Kotes in einem ventilierten Trockenschrank bei +100°C während 18 Stunden getrocknet.

Bakteriologische Untersuchungen

Mit einem Wattetupfer wurde täglich von jedem Tier eine Kotprobe aus dem Rektum entnommen und in ca. 1 ml Bouillon aufgeschwemmt. Von dieser Suspension verimpften wir eine Öse voll auf eine Blutagarplatte. Nach Bebrütung über Nacht bei 37°C wurde die Zahl der coliartigen Kolonien geschätzt und der Anteil der Kolonien mit Hämolyse ermittelt. Von jeder Probe identifizierten wir mindestens eine verdächtige Kolonie serologisch. Für die semiquantitative Erfassung der Erregerausscheidung wurde eine Punktzahl wie folgt berechnet: die Gesamtzahl der coliartigen Kolonien wurde nach

Tab. 1 Experimente 1, 2 und 3 mit dem Colistamm 1560/69 (Serogruppe 0 147:K 89(B) 88(L))
Orale Einzelbehandlung, beginnend 12 Stunden nach der Inokulation

Behandlung								
Präparat	Dosis pro kg KGW	Inter- vall	Dauer	Anzahl Ver- suchsgruppen (Ferkel)	Mittlere Coli- ausscheidung* am 3. Tag p.i. (Extremwerte)	Ferkel mit Durchfall am 2. Tag p.i.	Ferkel mit Wachstums- stillstand 2 Tage p.i.	Mortalität 10 Tage p.i.
Unbehandelt	—	—	—	2 (10)	84 (35–100)	6 / 10	6 / 10	0 / 10
Wirkstofffreie Grundlage der Ola- quinox-Suspension	—	24 Std.	3 Tage	1 (5)	85 (48–100)	4 / 5	4 / 5	0 / 5
Olaquinox- Suspension 4,5%	15 mg	12 Std.	5 Tage	2 (10)	20 (0–75)	1 / 10	1 / 10	0 / 10
Olaquinox- Suspension 4,5%	7,5 mg	12 Std.	5 Tage	2 (10)	23 (0–56)	0 / 10	0 / 10	0 / 10
Olaquinox- Suspension 4,5%	15 mg	24 Std.	3 Tage	1 (5)	32 (3–88)	0 / 5	2 / 5	0 / 5
Olaquinox- Suspension 4,5%	30 mg	ein- malige	Behand- lung	1 (5)	18 (0–45)	0 / 5	0 / 5	0 / 5
Neomycinsulfat wässrige Lösung	12,5 mg	24 Std.	3 Tage	1 (5)	9 (1–30)	1 / 5	1 / 5	0 / 5

* Wachstum von schweinepathogenen E.coli in Kulturen von Mastdarmtupfern bewertet nach einer Skala von 0–100.

Tab. 2 Experimente 4, 5, 6 und 7 mit dem Colistamm 1560/69 (Serogruppe 0 147:K 89 (B) 88 (L))
und mit Behandlung über das Futter. Prophylaxe: Beginn 12 Stunden vor der Inokulation, Dauer
7–8 Tage. Therapie: Beginn 12 Stunden nach der Inokulation, Dauer 5–6 Tage.

Art der Behandlung	Substanz und Dosierung im Futter	Anzahl Ver- suchsgruppen (Ferkel)	Mittlere Coli- ausscheidung* am 3. Tag p.i. (Extremwerte)	Ferkel mit Durchfall am 2. Tag p.i.	Ferkel mit Wachstums- stillstand 2 Tage p.i.	Mortalität 10 Tage p.i.
Kontrolle	—	4 (23)	68 (0–100)	7 / 23	6 / 23	0 / 23
Prophylaxe	Olaquinox 200 ppm	1 (6)	0	0 / 6	0 / 6	0 / 6
	Olaquinox 100 ppm	2 (12)	1 (0–5)	0 / 12	3 / 12	0 / 12
	Olaquinox 50 ppm	1 (6)	17 (0–45)	0 / 6	0 / 6	0 / 6
	Carbadox 100 ppm	1 (6)	0	0 / 6	2 / 6	0 / 6
Therapie	Olaquinox 200 ppm	2 (11)	14 (0–63)	0 / 11	1 / 11	0 / 11
	Olaquinox 100 ppm	2 (11)	29 (0–75)	4 / 11	1 / 11	0 / 11
	Olaquinox 50 ppm	1 (6)	47 (5–100)	2 / 5	3 / 5	1 / 6
	Carbadox 100 ppm	1 (6)	51 (3–100)	3 / 6	3 / 6	1 / 6
	Neomycin- sulfat 300 ppm	1 (5)	34 (0–88)	nicht auswertbar wegen gestörter Wasseraufnahme		0 / 5

* Wachstum von schweinepathogenen E.coli in Kulturen von Mastdarmtupfern bewertet nach einer Skala von 0–100.

Tab. 3 Experimente 8 und 9 mit dem Colistamm 212/74 (Serogruppe 0 141:K 85a, c (B)) und mit 3maliger Einzelbehandlung im Abstand von 24 Stunden, beginnend 12 Stunden nach der Inokulation

Behandlung		Anzahl Versuchstiergruppen (Ferkel)	Mittlere Coli-ausscheidung* am 3. Tag p.i. (Extremwerte)	Ferkel mit Durchfall am 2. Tag p.i.	Ferkel mit Wachstumsstillstand 2 Tage p.i.	Mortalität 10 Tage p.i.
Präparat	Dosis pro kg KGW und Applikation					
Unbehandelt	— —	2 (12)	67 (10–100)	4 / 12	6 / 12	4 / 12
Wirkstofffreie Grundlage der 4,5%igen Olaquinox-Suspension	— oral	1 (6)	77 (50–100)	2 / 6	1 / 6	3 / 6
Olaquinox-Suspension 4,5%	30 mg oral	1 (6)	11 (0–30)	0 / 6	0 / 6	0 / 6
Olaquinox-Suspension 4,5%	15 mg oral	2 (12)	7 (0–60)	0 / 12	1 / 12	0 / 12
Olaquinox-Suspension 10% p.i. mit Penicillin G	15 mg i.m.	1 (6)	12 (1–50)	1 / 6	0 / 6	1 / 6
1. Tag Olaquinox-Susp. 10% p.i. mit Penicillin G	15 mg i.m.	1 (6)	37** (0–100)	0 / 6	0 / 6	1 / 6
2. und 3. Tag Olaquinox-Suspension 4,5%	15 mg oral					

* Wachstum von schweinepathogenen E.coli in Kulturen von Mastdarmtupfern bewertet nach einer Skala von 0–100.

** Bei 5 Tieren Spontaninfektion mit resistenten E.coli 0 139:K 82 (B).

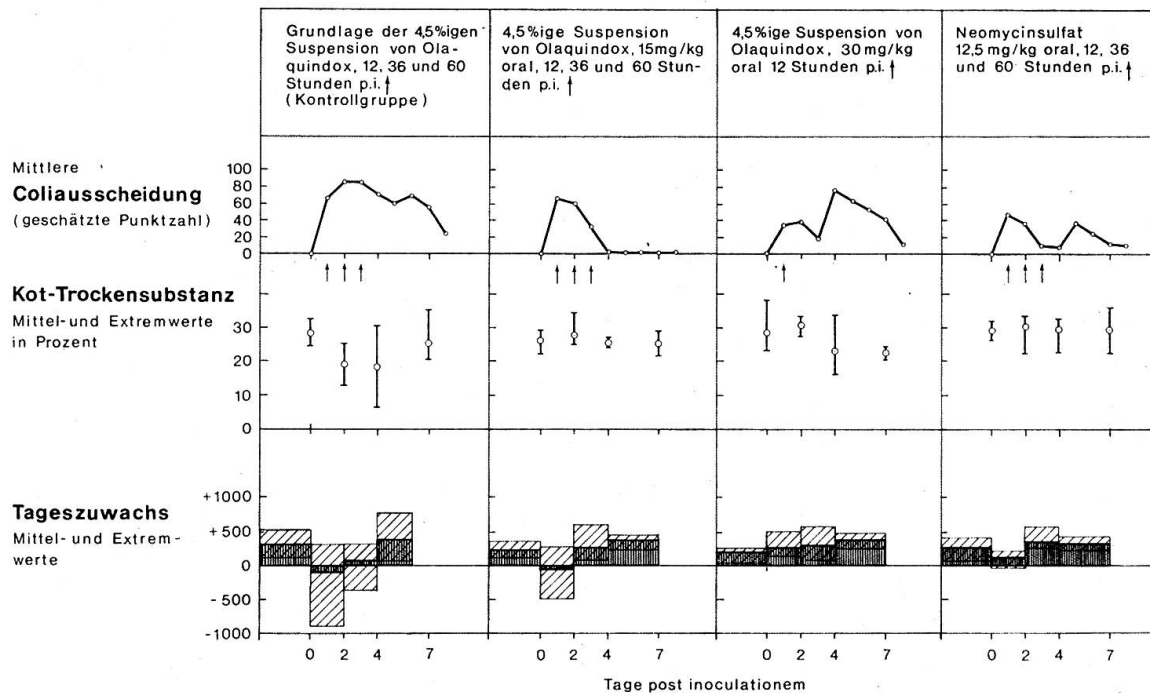
einer Skala von 0 (keine) bis 100 (massenhaft) bewertet und entsprechend der Prozentzahl der Kolonien mit Hämolyse korrigiert. In den Experimenten 3 bis 9 wurden ausserdem an einem oder mehreren Tagen Keimzählungen durchgeführt. Hierfür homogenisierten wir Kot mit einem Polytron-Gerät (Kinematica GmbH Luzern, Schweiz) in Peptonwasser und spatelten dezimale Verdünnungen auf Blutagarplatten aus. In den Experimenten 5 bis 9 gaben wir dem Medium zur Unterdrückung der Begleitflora 100 ppm Chloramphenicol zu, das in dieser Konzentration das Wachstum der beiden verwendeten Colistämme nicht beeinflusste. Für die Keimzahlbestimmungen im Darm wurden die vorher bestimmten Ferkel mit einem Barbitursäurepräparat narkotisiert und entblutet. Ohne Verzug entnahmen wir dem Dünndarm unmittelbar hinter der vorderen Gekröswurzel (oberes Jejunum), 250 cm weiter distal (unteres Jejunum) und bei der Ansatzstelle des Lig. ileocaecale (Ileum) je ein 10 cm langes Segment, das samt Inhalt verarbeitet wurde. Gleichzeitig gelangte auch Kot aus dem Colon descendens zur Untersuchung.

Wirkstoffspiegel in Körperflüssigkeiten

Die Konzentration von Olaquinox wurde im Blutserum, in der Galle und im Darminhalt in den oben genannten Lokalisationen mit einem mikrobiologischen Verfahren bestimmt (Bayer AG).

Ergebnisse

Die zur Inokulation verwendeten Colistämme wurden bei allen Versuchsferkeln im Kot nachgewiesen, wobei die Ausscheidung 2 bis 5 Tage nach der



Darstellung des zeitlichen Verlaufs eines Behandlungsversuches am Beispiel von Experiment 3 mit Vergleich zwischen der dreimaligen oralen Gabe von 15 mg/kg Olaquinox, der einmaligen oralen Gabe von 30 mg/kg Olaquinox und der dreimaligen oralen Behandlung mit 12,5 mg/kg Neomycinsulfat. Beginn der Therapie 12 Stunden nach der Inokulation mit dem Colistamm 1560/69 der Serogruppe 0147:K89(B)88(L). 5 Ferkel in jedem Verfahren.

Inokulation ihren Höhepunkt erreichte (Abb.). In den Experimenten 8 bzw. 9 kam es drei Tage nach bzw. zwei Tage vor der künstlichen Inokulation zu akzidentellen Infektionen mit den Serogruppen 0138:K 81(B) bzw. 0139:K 82(B).

Krankheitsverlauf bei den Kontrolltieren

Die ersten Symptome waren in den Experimenten mit beiden Colistämmen innerhalb von 5 bis 16 Stunden nach der Inokulation zu erkennen in Form einer Depression mit Anorexie und Durchfall. Erbrechen trat nur vereinzelt und nur während weniger Stunden auf. In den Experimenten 2 und 3 wurde Durchfall bei sämtlichen Ferkeln der Kontrollgruppe beobachtet, während in den übrigen Experimenten bis zu 4 Ferkel frei von Symptomen blieben. Die Intensität der Diarrhöen war individuell sehr verschieden. Vor der Inokulation schwankte der Trockensubstanzgehalt des Kotes zwischen 22% und 35%. In den ersten Tagen nach der Ansteckung fielen die Werte deutlich ab (Abb.). Als tiefster Trockensubstanzgehalt wurden 3,1% registriert.

Nach der Inokulation gingen die Gewichtszunahmen zurück (Abb.). Bei einem Teil der Ferkel kam es zu Gewichtsverlusten, die mehrmals über 10% und in einem Fall 26% des Körpergewichtes ausmachten. In den Experimenten

1 bis 7 verendete keines der Kontrollferkel. Der Durchfall hörte 3 bis 8 Tage nach der Inokulation auf. In unterschiedlicher Häufigkeit traten schon vor der Inokulation und nach Abklingen der Erregerausscheidung Durchfälle mit unbekannter Ätiologie auf. Die Symptome waren meist sehr mild, der Kot war von gelblicher bis brauner Farbe und das Allgemeinbefinden der Ferkel nicht gestört.

Erscheinungen von Colienterotoxämie wurden nur in den Experimenten 8 und 9 mit dem Stamm der Serogruppe 0141:K 85a,c(B) beobachtet, und zwar bei 8 der 18 Kontrollferkel. Die entsprechenden Symptome setzten erst nach Abheilung der Diarrhöe ein. Nach einer mittleren Überlebenszeit von 7,6 (Extremwerte 7–10) Tagen post inoc. starben 7 Ferkel oder wurden in extremis getötet. In allen Fällen liessen sich die für Colienterotoxämie charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen feststellen. Der Erregernachweis gelang am häufigsten im Inhalt von Ileum und Colon. Im Duodenum bzw. Jejunum waren bei 3 bzw. 2 Ferkeln keine pathogenen *E. coli* feststellbar. Bei einem Ferkel konnten die Erreger aus keinem der vier untersuchten Darmabschnitte isoliert werden.

Im Experiment 9 musste ein weiteres Kontrollferkel 23 Tage nach der Inokulation wegen ungenügender Entwicklung getötet werden. Auch dieses Ferkel war in den ersten Tagen an schwerer Colidiarrhöe erkrankt. Um den achten Tag wurde vorübergehend ein leichtes Lidödem gesehen, doch schien das Tier vorerst zu genesen. Bei der histologischen Untersuchung konnten an den Blutgefässen Veränderungen wie bei cerebrosponaler Angiopathie vom Typ Harding nachgewiesen werden (Bertschinger und Pohlenz).

Erfolg der medikamentösen Therapie und Prophylaxe

Die ölige Suspension von Olaquinox liess sich oral gut applizieren und wurde nicht erbrochen. Die therapeutische orale Einzelbehandlung führte innerhalb von 24 Stunden zu einer starken Reduktion der Zahl der pathogenen *E. coli* in den Kotproben und zum Verschwinden des Durchfalls. (Tabellen 1 und 3, Abb.). Obwohl mit der Behandlung erst 12 Stunden nach der Inokulation begonnen wurde, zeigten im Vergleich zur Kontrolle weniger Ferkel eine Störung der Gewichtszunahme. Es war kein Unterschied festzustellen zwischen der täglich zweimaligen Gabe von 7,5 bzw. 15 mg einerseits und der einmaligen Gabe von 15 bzw. 30 mg/kg Körpergewicht andererseits. Olaquinox (15 mg/kg) war in seiner Wirkung vergleichbar mit Neomycinsulfat (12,5 mg/kg). Eine Behandlungsdauer von 3 Tagen erwies sich in den Experimenten mit Stamm 1560/69 als genügend. Hingegen kam es 2 bis 3 Tage nach einer einmaligen Gabe von 30 mg/kg zu einem erneuten Anstieg der Ausscheidung von Erregern und zu Durchfall (Abb.). In den Experimenten mit Stamm 212/74 wurden in 4 von 5 Gruppen nach Abschluss der dreitägigen Behandlung Rückfälle mit teilweise schwerem klinischem Verlauf und letalem Ausgang beobachtet. In einer Versuchsgruppe trat zusätzlich eine spontane Infektion mit einem Ola-

Tab. 4 Mittlere Konzentration (Extremwerte) von Olaquinox in Serum, Galle und Darminhalt von je 4 Ferkeln 3 bis 4 Stunden nach der zweiten Behandlung mit 15 mg pro kg KGW im Abstand von 24 Stunden

Material	Konzentration von Olaquinox in mcg/ml				
	Orale Behandlung mit der 4,5%igen Suspension		i.m. Injektion der 10%igen Suspension mit Penicillin		Wirkstofffreie Grundlage der 4,5%igen Suspension oral (Kontrolle)
Serum	2,4	(0,6 - 4,8)	5,6	(2,4 - 9,6)	<0,25
Galle	5,9*	(1,2 -12,4)	10,2**	(6,8 -13,6)	<0,25
Oberes Jejunum	17,7	(11,4 -27,0)	4,9	(2,0 - 8,0)	<0,25
Mittleres Jejunum	12,5	(0,25 -32,0)	8,4	(6,7 - 9,6)	<0,25
Ileum	10,9*	(4,5 -22,8)	12,0	(0,8 -16,0)	<0,25
Colon	0,2	(<0,25- 0,42)	0,1*	(<0,25-0,42)	<0,25

* 3 Ferkel untersucht

** 2 Ferkel untersucht

Tab. 5 Zahl der pathogenen E.coli im Darm von Absetzferkeln 48 bzw. 36 Stunden nach der Inokulation mit Stamm 1560/69 bzw. 212/74 und nach oraler oder parenteraler Behandlung mit Olaquinox.

Experiment und Inokulum	Dosis von Olaquinox pro kg KGW	Ferkel Nr.	Keimzahl (log ₁₀) bezogen auf 1 cm Darm samt Inhalt			
			oberes Jejunum	unteres Jejunum	Ileum	Keimzahl (log ₁₀) in 1 g Kot
Experiment 2 Stamm 1560/69 0 147:K 89(B) 88(L)	0 mg	696 C	5,0	6,3	9,1	9,8
		698 C	6,8	9,6	9,7	10,6
		704 C	7,6	10,1	9,4	10,3
	15 mg oral*	696 A	4,4	4,1	4,8	4,2
		698 A	5,2	5,1	5,5	5,8
		704 A	4,8	4,5	5,5	7,5
Experiment 9 Stamm 212/74 0 141:K 85a, c (B)	0 mg (wirkstofffreie Suspensionsgrundlage oral)	12	5,0	7,0	8,6	8,6
		28	7,8	8,9	9,7	10,0
	15 mg oral**	32	4,4	5,1	4,9	8,1
		11	3,8	3,4	4,2	7,1
	15 mg mit Penicillin G i.m.**	14	2,7	2,5	3,0	8,2
		33	4,4	5,6	5,1	7,9

* Je eine Behandlung 12, 24 und 36 Stunden vor der Untersuchung.

** Je eine Behandlung 3 und 26 Stunden vor der Untersuchung.

quindox-resistenten Colistamm der Serogruppe 0139:K 82 (B) auf. Die Ausscheidung dieses Stammes liess sich durch die Behandlung nicht beeinflussen. Olaquinox war im Darminhalt nicht nur nach oraler, sondern auch nach parenteraler Applikation von 15 mg/kg nachweisbar (Tabelle 4). Bei 3 bis 4 Stunden nach der parenteralen Behandlung getöteten Ferkeln lagen die Wirkstoffspiegel im Blut und in der Galle höher und im oberen Dünndarm tiefer als nach oraler Gabe der gleichen Dosis. Bei einem der 6 nur parenteral behandelten Ferkel sank die Keimzahl im Kot nicht, und der Durchfall wurde nicht behoben, während bei oral oder kombiniert behandelten Ferkeln in jedem Fall ein Erfolg zu erzielen war (Tab. 3). Die Zahl der vermehrungsfähigen pathogenen *E. coli* im Darm wurde durch die Therapie mit Olaquinox um 2 bis 5 Zehnerpotenzen gesenkt, doch waren die Erreger auch bei den behandelten Ferkeln in jedem untersuchten Darmabschnitt nachweisbar (Tab. 5). Zwischen oraler und parenteraler Gabe waren bei den Keimzahlen im Darm keine Unterschiede festzustellen.

In den Therapieversuchen mit Medizinalfutter liess sich mit Olaquinox nur bei der Einmischung von 200 ppm ein eindeutiger Erfolg erzielen (Tab. 2). Ein Teil der Ferkel war schon zu Beginn der Behandlung so schwer erkrankt, dass bei den niedrigeren Dosierungen zu wenig Wirkstoff aufgenommen wurde. Daher ging die Erregerausscheidung nur ungenügend zurück, der Durchfall blieb bestehen, und zwei Ferkel starben. Demgegenüber wurden die Erreger bei prophylaktischer Gabe von Olaquinox oder Carbadox mit dem Futter nicht oder nur in geringer Zahl ausgeschieden, und es traten keine Colidiarrhöen auf (Tab. 2). Auch die tiefste geprüfte Dosierung von 50 ppm erwies sich noch als wirksam. Unerwarteterweise kam es nach Abbruch der Behandlung zu keinen Rückfällen. In einer der fünf prophylaktisch behandelten Gruppen wurden auch während der Behandlung gehäuft unspezifische Diarrhöen beobachtet.

Diskussion

Durch orale Inokulation mit Kulturen von pathogenen *E. coli* liessen sich bei Absetzferkeln die charakteristischen Krankheitsbilder der Colidiarrhöe und der Colienterotoxämie reproduzieren. Der Stamm 1560/69 der Serogruppe 0147:K 89(B) 88(L) erzeugte, ähnlich wie bei Porter et al. ein Stamm der Serogruppe 0149:K 91(B) 88(L) eine Colidiarrhöe. Die wesentlich kürzeren Inkubationszeiten in unseren Experimenten könnten mit dem grösseren zeitlichen Abstand zwischen Absetzen und Inokulation oder mit der Inokulation bei gefülltem Magen zusammenhängen. Die mit dem Colistamm 212/74 aus der Serogruppe 0141:K 85a,c(B) hervorgerufenen Krankheitserscheinungen stimmen gut überein mit den Beobachtungen von Smith und Halls, die mit einem Stamm der gleichen Serogruppe experimentierten. Auch in unseren Versuchen war eine erste Krankheitsphase mit Symptomen von Colidiarrhöe von einer zweiten mit Erscheinungen von Colienterotoxämie deutlich abzu-

grenzen. Ausserdem sahen wir eine dritte Phase mit cerebrospinaler Angiopathie (Bertschinger und Pohlenz). Es ist schwierig, Absetzferkel frei von akzidentellen Coliinfektionen zu halten. Dennoch ziehen wir für die vorliegende Fragestellung Absetzferkel neugeborenen Saugferkeln oder Gnotobioten vor, weil bei uns Coliprobeme nach dem Absetzen mehr Bedeutung haben und somit die Prüfbedingungen den Verhältnissen in der Praxis näher kommen.

Olaquinox zeigte eine sehr gute therapeutische Wirkung auf Coliinfektionen im Dünndarm des Ferkels. Die orale und die parenterale Gabe entsprechender Formulierungen ergaben bei gleicher Dosis denselben Effekt und führten zu vergleichbaren Wirkstoffspiegeln im Darminhalt. Für eine erfolgreiche Behandlung genügte die einmalige tägliche Gabe von 15 mg/kg Körpergewicht. Es ist als ein Vorteil zu werten, dass die Erreger auch bei höheren Dosierungen nicht völlig aus dem Darm verschwinden, weil dadurch die aktive Immunisierung begünstigt wird. Bei Infektionen mit dem Stamm 1560/69 kamen wir mit einer Behandlungsdauer von 3 Tagen aus. Hingegen führte die nur einmalige Gabe einer höheren Dosis zu Rückfällen. Demgegenüber war bei den mit Stamm 212/74 inokulierten Ferkeln die Behandlungsdauer von 3 Tagen eindeutig zu kurz. Olaquinox hatte eine gleich gute Wirkung wie Neomycin, das aufgrund der günstigen Beurteilung bei experimentell inokulierten Saugferkeln (Kenworthy, Kohler) als Vergleichspräparat gewählt worden war. Bei therapeutischer Anwendung von Olaquinox über das Futter trat die Wirkung später ein und war auch bei relativ hohem Wirkstoffgehalt unsicher, weil die aufgenommene Dosis von der noch vorhandenen Fresslust abhing. Demgegenüber erzielte man bei prophylaktischem Einsatz schon mit einer Zuzusatzung von 50 ppm zum Futter einen sehr guten Effekt. Zwischen Olaquinox und der verwandten Substanz Carbadox waren bei gleicher Dosierung keine wesentlichen Unterschiede zu erkennen.

Die Ergebnisse unserer Modellversuche lassen sich nicht ohne weiteres auf die Praxis übertragen. Zum einen weiss man von anderen antimikrobiellen Substanzen, dass bei prophylaktischem Einsatz die Erkrankung bis zum Abschluss der Behandlung hinausgeschoben, aber nicht verhindert wird (Wittig, Chopra u.M., Lutter). In den eigenen Experimenten hat die Inokulation mit Coli-Kulturen möglicherweise zur aktiven Immunisierung der Ferkel beigetragen. Unter Praxisbedingungen ist nach dem Entzug des Medikaments mit Krankheitsfällen zu rechnen. Zum anderen ist noch zu untersuchen, ob bei fortgesetztem Gebrauch von Olaquinox die bakterielle Resistenz zunehmen wird. Die schweinepathogenen *E. coli* neigen im allgemeinen zu einer raschen Resistenzentwicklung nicht nur gegen die meisten der klassischen antimikrobiellen Wirkstoffe (Barnum et al.), sondern auch gegen die Kombination Trimethoprim-Sulfadoxin (Overgoor). Das spontane Auftreten eines gegen Olaquinox *in vitro* und *in vivo* resistenten pathogenen Colistammes muss jedenfalls zur Vorsicht mahnen. Diese wesentlichen Fragen lassen sich nur durch weitere Versuche beantworten.

Zusammenfassung

In 9 Versuchen wurde Olaquinox, ein Chinoxalin-di-N-oxid bei 208 Absetzferkeln mit experimenteller enteraler Coliinfektion auf seine chemotherapeutischen Eigenschaften geprüft. Es hatte sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Gabe eine therapeutische Wirkung, die im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen zu einer Reduktion der Keimzahl im Darm, zum Verschwinden der Diarrhöe, zu einer schwächeren Depression des Wachstums und zu einer Senkung der Mortalität führte. Bei prophylaktischer Anwendung im Futter genügten schon 50 ppm zur Unterdrückung von klinischen Erscheinungen. Die Kontrollferkel erkrankten in 7 Versuchen mit einem Stamm der Sérogruppe 0147:K 89(B)88(L) an Diarrhöe, während sie in 2 Versuchen mit einem Stamm der Sérogruppe 0141:K 85a,c,(B) vorerst Symptome von Diarrhöe, dann von Enterotoxämie und endlich von cerebrospinaler Angiopathie zeigten. Es ist noch zu untersuchen, ob bei praxismäßigem prophylaktischem Einsatz von Olaquinox die gleichen Probleme auftreten wie bei anderen Chemotherapeutika.

Résumé

Au cours de 9 essais portant sur 208 animaux, on a testé les propriétés chimiothérapeutiques de l'Olaquinox, un di-N-oxide de quinoxaline, sur des porcelets sevrés, chez lesquels on avait provoqué une colibacillose intestinale. L'Olaquinox révéla aussi bien en application orale que parentérale un bon effet thérapeutique, qui se traduisit, comparativement aux contrôles non traités, par une réduction au niveau de l'intestin des germes inoculés, par un arrêt de la diarrhée, par une dépression moins forte de la croissance et par une diminution de la mortalité. Un dosage prophylactique de 50 ppm dans l'aliment suffit à empêcher l'apparition de symptômes cliniques. Chez les porcelets non traités, l'infection expérimentale par une souche du séro groupe 0147:K 89(B)88(L) provoqua la diarrhée lors de 7 essais. Dans 2 autres essais avec une souche du séro groupe 0141:K 85a,c(B), les contrôles présentèrent initialement les symptômes de la diarrhée colibacillaire, ensuite ceux de la maladie de l'œdème, et pour finir ceux de l'angiopathie cérébrospinale. Il reste à démontrer si l'emploi prophylactique de l'Olaquinox dans la pratique soulève les mêmes problèmes que ceux rencontrés par d'autres chimiothérapeutiques.

Riassunto

Nel corso di nove esperimenti si sono controllate le proprietà chemioterapeutiche dell'Olaquinox, un di-N-ossido di chinoxalina, su 208 suinetti nei quali era stata indotta sperimentalmente una colibacillosi intestinale. L'Olaquinox ha rivelato un buon effetto terapeutico sia per via orale che parenterale, portando, in confronto agli animali di controllo non sottoposti alla terapia, a riduzione del numero dei germi nel tratto intestinale, ad arresto della diarrea, a minore inibizione dello sviluppo e a diminuzione della mortalità. Una dose profilattica di 50 ppm nel mangime è stata sufficiente a prevenire sintomi clinici. In sette esperimenti con un ceppo del serogruppo 0147:K 89(B)88(L) gli animali di controllo hanno avuto diarrea, mentre in due esperimenti con un ceppo del serogruppo 0141:K 85a,c(B) si sono avuti dapprima sintomi di diarrea, poi di enterotossemia ed infine di angiopatia cerebrospinale. Resta da verificare se l'uso profilattico dell'Olaquinox nella pratica solleva gli stessi problemi riscontrati in altri chemioterapeutici.

Summary

The chemotherapeutic activity of Olaquinox, a chinoxaline-di-N-oxide was investigated in 9 experiments involving 208 pigs with experimental enteric colibacillosis. Oral and parenteral application were both therapeutically effective. In comparison with the untreated controls, there were lower bacterial counts in the intestine, disappearance

of diarrhoea, less depression of growth and lower mortality. When used prophylactically in the food, as little as 50 ppm prevented clinical symptoms. The controls in 7 experiments with a strain of serogroup 0147:K89(B)88(L) suffered from diarrhoea, whereas in 2 experiments with a strain of serogroup 0141:K85a,c(B) they showed symptoms first of diarrhoea, then of enterotoxaemia and finally of cerebrospinal angiopathy. The question of whether the prophylactical use of Olaquinox under field conditions will lead to the same problems as other chemotherapeutics, remains to be investigated.

Fräulein I. Hemlep danke ich für die sorgfältige Durchführung der bakteriologischen Arbeiten.

Literatur

- Barnum D. A., Glantz P. J. and Moon H. W.: Colibacillosis. Ciba Veterinary Monograph Series (1967). – Bertschinger H. U.: Zur Bakteriologie enteraler Infektionen mit *Escherichia coli* beim Schwein. Habilitationsschrift Juris Verlag Zürich 1973. – Bertschinger H. U. und Pohlenz J.: Cerebrospinale Angiopathie bei Absetzferkeln mit experimenteller Colienterotoxämie. Schweiz. Archiv Tierheilk. 116, 543–554 (1974). – Bronsch K., Schneider D. und Rigal-Antonelli F.: Olaquinox – ein neuer Wachstumspromotor in der Tierernährung. I. Mitteilung. Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. 36, 211–221 (1976). – Chopra S. L., Blackwood A. C. and Dale D. G.: Enteritis of early weaned pigs; I. Enteropathogenic *E. coli*. Canad. J. Comp. Med. Vet. Sci. 28, 239–247 (1964). – Düker E.: Prophylaktische intrauterine Behandlung der puerperalen Endometritis mit BAY Va 9391. Vet. med. Diss. Hannover 1973. – Güldenhaupt H.: Vergleichende Behandlungsversuche der puerperalen Septikämie und Toxämie der Sauen in alternierender Reihe mit praxisüblicher parenteraler Therapie und intrauteriner Infusion von BAY Va 9391. Vet. med. Diss. Hannover 1973. – Kenworthy R. and Crabb W. E.: The effect of neomycin-sulphate upon the intestinal flora of the young pig with special reference to *Escherichia coli*. Vet. Record 77, 1904 (1965). – Kohler E. M. and Bohl E. H.: Prophylaxis of diarrhea in newborn pigs. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 144, 1294–1297 (1964). – Kuchenbecker H.: Behandlungsversuche von Durchfallerkrankungen der Schweine mit dem neuartigen Chemotherapeutikum BAY Va 9391. Vet. med. Diss. Hannover 1971. – Lutter K.: Probleme und Erfahrungen bei der Bekämpfung der Kolienterotoxämie in industriemässig produzierenden Schweineaufzuchtanlagen. Monhft. Vet. Med. 29, 694–699 (1974). – Metzger K.: BAY Va 9391, a new antibacterial agent. 1st Intersect. Congr. Int. Assoc. Microb. Soc. Tokyo, Abstracts p. 75, 1974. – Overgoor G. H. A.: Pathogene *E. coli* 0149K91K88 bij biggen en trimethoprim-sulfadoxine. Tijdschr. Diergeneesk. 99, 533–534 (1974). – Porter P., Kenworthy R. and Allen W. D.: Effect of oral immunisation with *E. coli* antigens on post-weaning enteric infection in the young pig. Vet. Record 95, 99–104 (1974). – Singh J. N. and Tanner J. E.: Enteric colibacillosis. Vaccination in experimentally infected early weaned piglets. J. Med. Microbiol. 5, 75–89 (1972). – Smith H. W. and Halls S.: The production of oedema disease and diarrhoea in weaned pigs by the oral administration of *Escherichia coli*; Factors that influence the course of the experimental disease. J. Med. Microbiol. 1, 45–59 (1968). – Smith H. W. and Linggood M. A.: Observations on the pathogenic properties of the K88, Hly and Ent plasmids of *Escherichia coli* with particular reference to porcine diarrhoea. J. Med. Microbiol. 4, 467–485 (1971a). – Smith H. W. and Linggood M. A.: The effect of antisera in protecting pigs against experimental *Escherichia coli* diarrhoea and oedema disease. J. Med. Microbiol. 4, 487–493 (1971b). – Wittig W.: Untersuchungen zur Prophylaxe der Koli-Enterotoxämie der Schweine. Archiv Exp. Vet. Med. 18, 1151–1162, (1964).