

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: 6

Artikel: Über den toxikologischen Nachweis von Rattenvertilgungsmitteln auf Kumarinbasis in Futtermitteln

Autor: Kilchsperger, G.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-591734>

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: 16.03.2025

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

in experimentally infected ewes and fetuses. Amer. Journ. veter. Res. 23, 981-984 (1962). – [20] Paterlini, G.: Cura ormonale dell'aborto brucellare. Veter. ital. 11, 598-605 (1960). – [21] Renoux, G.: Etudes sur la brucellose ovine et caprine. XV. Du diagnostic sérologique de la brucellose individuelle des chèvres artificiellement infectées par *Br. melitensis*. Arch. Inst. Pasteur Tunis 34, 207-225 (1957). – [22] Renoux, G.; Alton, G. et Mahaffey, L.W.: Etudes sur la brucellose ovine et caprine. VI. Réactions sérologiques dans le sang de brebis récemment infectées par *Br. melitensis*. Arch. Inst. Pasteur Tunis 33, 3-41 (1956). – [23] Schoenaers, F. et Kaeckenbeeck, A.: A propos du diagnostic de la brucellose bovine. Ann. Méd. vétér. 102, no. 1, 3 (1958). Cit. in: Bull. Off. int. Epizoot. 51, 770-774 (1959). – [24] Siegrist, J.J.: De la brucellose des bovidés et de sa prophylaxie. Schweiz. Arch. Tierheilk. 100, 449-459 (1958). – [25] Smadel, J.E.: Q Fever; in Rivers, Th. M.: Viral and rickettsial infections in man, pp. 535. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1948. – [26] Stamp, J.T.; Watt, J.A.A. and Cockburn, R.B.: Enzootic abortion in ewes. Complement fixation test. Journ. comp. Path. 62, 93-101 (1952). – [27] Terzin, A.L.: Different types of serologic reactivity to *Bedsonia* (*Psittacosis* group) antigen in various hosts. Discussion of some related problems. Journ. Immunol. 85, 90-98 (1960). – [28] Volkert, M. and Christensen, P.M.: Two ornithosis complement-fixing antigens from infected yolk sacs. I. The phosphatide antigen, the virus antigen and methods for their preparation. Acta path. microbiol. scand. 37, 211-218 (1955). – [29] Volkert, M. and Matthiesen, M.: An ornithosis related antigen from a coccoid bacterium. Acta path. microbiol. scand. 39, 117-126 (1956). – [30] Watson, W.A.: Ovine abortion. Veter. Rec. 74, 1403-1408 (1962). – [31] Zerfass, H. und Fritsche, K.: Erfahrung bei der Bekämpfung der Schafbrucellose in Rheinland-Pfalz. Tierärztl. Umschau 9, 336-343 (1954).

Remerciements: Nous tenons à remercier ici très vivement le Dr M.M. Kaplan de l'OMS, du soutien précieux qu'il nous a apporté par ses conseils et ses critiques; le Dr G. Bijlenga de l'OMS, pour les nombreux renseignements qu'il nous a fournis; le Dr M. Leuenberger, vétérinaire cantonal, qui a bien voulu se charger des agglutinations brucelliques; ainsi que nos collaborateurs de la Section de Virologie et de l'Abattoir municipal.

Aus der mikrobiologischen Abteilung der Veterinaria AG, Zürich

Über den toxikologischen Nachweis von Rattenvertilgungsmitteln auf Kumarinbasis in Futtermitteln

Von G. Kilchsperger

Unter den Ursachen, die zum sogenannten Blutungssyndrom des Schweines führen, beansprucht wohl zurzeit die Intoxikation mit Rattenvertilgungsmitteln auf Kumarinbasis das größte Interesse. Solche Präparate sind zum Beispiel Ramor 1, Ramor 20, Ramor-Silo, Remurid, Sorex, Tomorin usw. Diese Vergiftung führt gelegentlich zu Schäden, die in einzelnen Betrieben 10 000 Fr. weit übersteigen können. Eine genaue toxikologische Abklärung der Verluste liegt vor allem im Interesse des Tierhalters, weil er doch oft Haftpflichtansprüche geltend machen kann.

Kumarine werden seit über 10 Jahren in ausgedehntem Maße als Ratten-

und Mäusegift verwendet. Als Antagonisten zum Vitamin K bedingen sie eine Blockierung der Prothrombinsynthese in der Leber und führen zu erhöhter Durchlässigkeit der Blutkapillaren. Nach mehrmaliger Aufnahme verlängert sich in der Folge die Blutgerinnungszeit. Sobald diese ein gewisses Maß erreicht hat, tritt das klinische und pathologisch-anatomische Bild des Blutungssyndroms ein, das schließlich zum Tode führt.

Was die Umstände der Intoxikation betrifft, beobachteten wir zunächst, daß das Gift in der Mehrzahl der Fälle durch Futtermittel aufgenommen wird, sei es dadurch, daß im Betriebe selbst Rattengifte verwendet werden und aus Unachtsamkeit ins Futter gelangen, oder dadurch, daß das zugekaufte Fertigfutter das Gift bereits enthält. Seltener kommt es vor, daß Schweine das Rattengift als solches aufnehmen und daran erkranken. In der Literatur wird sogar die Frage diskutiert, ob es möglich sei, daß Schweine durch Fressen vergifteter Ratten erkranken können. Während Mohr dies auf Grund allerdings unsicherer Beobachtungen bejaht, zeigte später Steininger experimentell, daß dies kaum möglich sein kann.

Einmalige Aufnahme von Kumarinen führt nur bei extrem hoher Dosierung zu Krankheitserscheinungen, während bei wiederholter Verabreichung bereits geringe Mengen zum Tode führen können. Nach Kubin verträgt ein Schwein von 30 kg Körpergewicht eine einmalige Gabe von 10 g Tomorin ohne sichtbare Krankheitssymptome, während gleichschwere Schweine bei einer täglichen Gabe von 0,2–0,5 g Tomorin innert 7 bis 18 Tagen erkranken und eingehen können. Wesentlich für das Zustandekommen einer Intoxikation ist daher die mehrmalige Aufnahme kleiner Mengen des Giftstoffes während einiger Tage. Da zurzeit genaue chemische Nachweismethoden für Kumarine fehlen, kann das Gift nur im Tierversuch nachgewiesen werden. Wir verwenden dazu das Kaninchen.

Methodik des biologischen Tierversuches

Für den Versuch eignen sich Kaninchen von 1,8 bis 2 kg Lebendgewicht. Nach einer Fastenzeit von 24 Stunden wird die Prothrombinzeit nach Quick bestimmt. Wir arbeiten mit der Mikromethode Geigy und verwenden dazu Thrombokinasen Geigy. Die normale Prothrombinzeit des Kaninchens mit dieser Methode beträgt durchschnittlich 6 bis 8 Sekunden, unterliegt jedoch individuellen Schwankungen von weiteren 1 bis 1,5 Sekunden nach unten und nach oben. Anfänglich wiederholten wir die Bestimmung des Normalwertes nach 24 Stunden, verzichteten jedoch später darauf, weil die Werte beim einzelnen Individuum sich nur unwesentlich unterscheiden. Nach der Bestimmung des individuellen Prothrombinwertes wird das Kaninchen täglich mit 50 g des fraglichen Futters gefüttert, daneben wird nur Wasser gegeben. Jede Beifütterung unterbleibt während der ganzen Versuchsdauer. Nach 6-, 12- und 18tägiger Fütterungsdauer wird wiederum die Prothrombinzeit bestimmt. Eine Erhöhung um 3 Sekunden und mehr ist als signifikant zu bezeichnen. Bei der praktischen Prüfung von Futtermitteln steigt jedoch die Prothrombinzeit im positiven Falle nach 12 Tagen meist auf über 20 Sekunden, ja oft sogar über 1 oder mehrere Minuten. Bei Kontrolltieren, die mit sicher negativer Futterprobe gefüttert werden, beträgt die Schwankung der Prothrombinzeit erfahrungsgemäß höchstens 1,3 Sekunden.

Um Grundlagen für den Kumarinnachweis zu erhalten, prüften wir zunächst die akute und chronische Toxizität. Wir arbeiteten dabei mit Tomorin-Geigy, das als Wirkstoff 1% Cumachlor enthält.

Zunächst wurden Kaninchen steigende Mengen Tomorin einmalig verabreicht, und zwar in der Menge von 30 bis 500 mg/Tier. Keines der Tiere erkrankte, alle zeigten lediglich 2 bis 4 Tage nach der Verabreichung eine vorübergehende Verlängerung der Prothrombinzeit. Bei 30 mg betrug diese 3,4 Sekunden, bei 100 mg 7 Sekunden und bei 500 mg 5,6 Sekunden.

Reiff und Wiesmann konnten auch mit 100 mg Cumachlor/kg (entspricht 10 g Tomorin) einmalig verabreicht beim Kaninchen kein hämorrhagisches Syndrom erzeugen, sondern sahen ebenfalls lediglich eine vorübergehende Verlängerung der Prothrombinzeit.

Bei täglicher Verabreichung von 5 mg Tomorin (0,05 mg Cumachlor) kann bei 2 kg schweren Kaninchen nach 6- bis 18tägiger Verfütterung immer eine signifikante Erhöhung der Prothrombinzeit erzielt werden. Mit der Dosis von 3 mg ist dies nur unregelmäßig und mit 1 bis 2 mg niemals der Fall. Der Grenzwert des Nachweises liegt somit bei 0,025 mg Cumachlor je kg Körpergewicht. Bis es zur klinischen Erkrankung und zum Tode zufolge Blutungssyndrom kommt, sind täglich 0,04 mg Cumachlor/kg notwendig.

Da die tägliche Verfütterung von 0,05 mg Cumachlor nach 6 bis 18 Tagen eine signifikante Verlängerung der Prothrombinzeit hervorruft und andererseits 2 kg schwere Kaninchen täglich ca. 50 g eines Schweinekraftfutters aufnehmen, kann errechnet werden, daß mittels der beschriebenen Versuchsanordnung mit laufender Bestimmung der Prothrombinzeit ein Cumachlorgehalt von wenigstens 1 mg/kg Futter noch festgestellt werden kann. Arbeitet man nicht mit der Bestimmung der Prothrombinzeit, sondern wartet den Tod des Versuchstieres ab, liegt die Empfindlichkeit des Nachweises bei 1,6 mg Cumachlor/kg Futter. Dieser Gehalt entspricht 100 bzw. 160 mg Tomorin/kg Mischfutter. Durch laufende Bestimmungen der Prothrombinzeit kann somit die Empfindlichkeit des Nachweises gesteigert werden. Zudem wird der Versuch ganz bedeutend abgekürzt, was folgendes Beispiel belegt:

Einem Kaninchen von 1,8 kg Gewicht wurde täglich ein Schweinemastfutter mit unbekanntem Gehalt an Tomorin verabreicht. Die Prothrombinzeit stieg in 6 Tagen von 8,6 Sekunden auf 12,7 Sekunden, nach 14 Tagen auf 38 Sekunden, nach 17 Tagen auf über 120 Sekunden. Der Tod zufolge Blutungssyndrom trat erst nach 23 Tagen ein. Das positive Untersuchungsergebnis stand mit Hilfe der Bestimmung der Prothrombinzeit aber bereits nach 6 Tagen fest.

Lammers hat darauf aufmerksam gemacht, daß Gewöhnung an das Gift möglich ist. Zu Beginn unserer experimentellen Arbeiten beobachteten wir bei der Zufütterung von Cumachlor in kleinen Mengen an Kaninchen, die schwerer als 2 kg waren, daß die Prothrombinzeit wohl verlängert wird, dann aber trotz weiterer Beifütterung wieder zur Norm absinkt.

Kaninchen	Gewicht	Quick vor Versuchs- beginn:	tägl. Cuma- chlormenge pro Tier	Quick am:				
				5. Tag	8. Tag	12. Tag	19. Tag	25. Tag
549	1800 g	7,7	0,01 mg	8,3	8,0	7,9	6,9	7,6
550	2300 g	7,6	0,03 mg	6,9	9,1	8,6	8,2	8,2
551	2400 g	7,7	0,05 mg	9,5	14,0	11,8	9,0	8,7
552	2500 g	7,9	—	7,2	7,1	7,8	7,8	7,3

Der Versuch zeigt deutlich, daß sich Kaninchen 551 an die tägliche Menge von 0,05 mg Cumachlor gewöhnt hat. Zudem unterstreicht er, daß geringe Mengen des Giftes nur durch laufende Bestimmung der Prothrombinzeit erfaßt werden können.

Mittels des biologischen Tierversuches haben wir in den letzten 2 Jahren 29 Futterproben aus 12 Beständen auf den Gehalt an blutgerinnungshemmenden Substanzen untersucht. Alle Proben stammten von Betrieben, in denen Fälle des hämorrhagischen Syndroms vorgekommen waren. Es stand jedoch keinesfalls fest, ob durch Fütterung oder auf andere Weise Kumarine aufgenommen wurden, oder ob der Erkrankung andere Ursachen (zum Beispiel Schimmelpilzvergiftung, Dürenerkrankung usw.) zu Grunde lagen. Von diesen 29 Proben waren 13, verteilt auf 9 Bestände, positiv, das heißt, sie verursachten beim Kaninchen eine deutliche Verlängerung der Prothrombinzeit. Es konnte somit in 9 von 12 untersuchten Beständen mit hämorrhagischem Syndrom genau geklärt werden, welches Futter bzw. welcher Futterbestandteil den Giftstoff enthielt. 16 Proben erwiesen sich nach 3- bis 4wöchiger Verfütterung als negativ. Der Nachweis dieser Giftstoffe ist nicht nur von Bedeutung für die Vermeidung weiterer Vergiftungen, sondern auch für die Abklärung der Haftpflicht. Deshalb muß der Probeentnahme alle Sorgfalt entgegengebracht werden. Diese hat unter Zeugen (Amtsperson, Tierarzt) zu geschehen. Dabei ist es zweckmäßig, je eine Probe aus dem gegenwärtig verwendeten Futter und gleichzeitig eine aus einem verschlossenen Originalsack des gleichen Herstellungssatzes zu entnehmen. Ein Haftpflichtfall, den wir begutachten mußten, konnte nur deshalb für den Tierhalter nicht befriedigend geregelt werden, weil die Probeentnahme sich auf das offene Futterfaß beschränkte und es versäumt wurde, auch Futter aus einem verschlossenen Originalsack zu entnehmen. Der Futtermittelfabrikant konnte mit Recht darauf hinweisen, daß die Anwesenheit von Gift im offenen Behälter nicht beweist, daß es im Originalfutter vorhanden war. Zur Untersuchung werden je Probe mindestens 2 kg Futter benötigt. Da oft eine ungleichmäßige Beimengung der Kumarine festgestellt wird, soll jede Probe Material aus verschiedenen Tiefen des Sackes enthalten. Wir konnten schon feststellen, daß eine Probe, in der oberen Hälfte des Sackes entnom-

men, Kumarine enthielt, während solche in der Tiefe des Sackes nicht nachgewiesen werden konnten. Auch Bouvier mißt der Probeentnahme große Bedeutung bei, verlangt aber pro Probe 5 bis 10 kg Material, was damit zusammenhängt, daß er von der Bestimmung der Prothrombinzeit absieht und den Tod der Versuchstiere abwartet, was natürlich mehr Futter benötigt.

Es stellt sich nun die Frage, ob der Kaninchenversuch in der beschriebenen Form eine genügend sichere Methode darstelle, um Intoxikationen beim Schwein, die durch kumarinhaltige Futtermittel verursacht werden, sicher zu erfassen. Dies wäre ohne weiteres der Fall, wenn Schwein und Kaninchen gegenüber Kumarinen, bezogen auf das kg-Körpergewicht, gleiche Empfindlichkeit aufwiesen. Was das Schwein anbetrifft, sind trotz dem häufigen Vorkommen solcher Vergiftungen in der Praxis nur spärlich Toxizitätsbestimmungen gemacht worden. Mohr beobachtete, daß ein Schwein nach 4maliger Aufnahme von 1 mg Cumachlor/kg Körpergewicht erkrankte und einging. Experimentell zeigte später Kubin, daß schon 0,17 mg Cumachlor/kg (0,5 kg Tomorin für ein Schwein von 30 kg) nach 7- bis 10tägiger Verfütterung zur Erkrankung und zum Tode führten, wogegen bei 0,07 mg Cumachlor/kg (0,2 g Tomorin für ein Schwein von 28 kg) nach 18 Tagen lediglich eine Verlängerung der Prothrombinzeit eintritt. 0,03 mg/kg während 17 Tagen beeinflussen auch die Prothrombinzeit nicht mehr.

Ein Vergleich der Empfindlichkeit von Schweinen und Kaninchen gegenüber Cumachlor ergibt somit was folgt:

	Keine Prothrombinzeitverlängerung nach 7- bis 18tägiger Verfütterung	Signifikante Prothrombinzeitverlängerung nach 7- bis 18tägiger Verfütterung	Tod an hämorrhagischem Syndrom
Schwein	0,03 mg/kg	0,07 mg/kg	0,17 mg/kg
Kaninchen	0,015 mg/kg	0,025 mg/kg	0,04 mg/kg

Wenn auch die Werte über die Toxizität beim Schwein nur auf spärlichen Angaben aus der Literatur beruhen, darf aus dem Vergleich geschlossen werden, daß das Kaninchen eher empfindlicher als das Schwein gegenüber Cumachlor ist.

Da die Mischfutteraufnahme beim Kaninchen und beim Schwein, auf die Gewichtseinheit bezogen, ungefähr gleich ist, dürfte daher der biologische Tierversuch genügend zuverlässig sein, um auch den kleinsten Gehalt an Cumachlor in Futtermitteln nachzuweisen, der beim Schwein noch zur Vergiftung führt.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen spricht selbstverständlich nicht gegen die Verwendung von Kumarinen zur Ratten- und Mäusebekämpfung. Zu diesem Zweck sind Kumarine zweifellos sehr wirksame und angemessene

Mittel. Dagegen zeigen unsere Untersuchungen, daß bei der Verwendung von Kumarinen Aufmerksamkeit und Vorsicht am Platze sind.

Zusammenfassung

Die Methodik des Nachweises blutgerinnungshemmender Substanzen (Kumarine) in Futtermitteln mittels biologischem Kaninchenversuch wird beschrieben.

Das Kaninchen ist eher empfindlicher auf Cumachlor als das Schwein. Dieses Versuchstier eignet sich daher recht gut zur Prüfung von Futtermitteln auf den qualitativen Gehalt an Kumarinen. Aus 12 Beständen, in denen bei Schweinen Fälle von hämorrhagischem Syndrom vorgekommen waren, prüften wir total 29 Proben von Kraftfutter oder die einzelnen Bestandteile desselben. In 9 Beständen konnten wir die Vergiftung eindeutig auf ein bestimmtes Futter oder einen bestimmten Futterbestandteil zurückführen.

Résumé

Description des différentes méthodes de dépistage de substances anti-coagulantes (Coumarine) dans des fourrages, au moyen de l'essai biologique sur le lapin. Le lapin est plus sensible au chlorure de coumarine que le porc. Cet animal de laboratoire se prête donc très bien au contrôle de fourrages quant à leur teneur qualitative en coumarine. Dans 12 effectifs où nous avons relevé un syndrome hémorragique chez des porcs, nous avons contrôlé 29 épreuves de fourrages concentrés ou leurs composants. Dans 9 effectifs, on a clairement pu déceler une intoxication due à un fourrage donné ou à une fraction de celui-ci.

Riassunto

Si descrive il metodo per dimostrare la presenza di sostanze che coagulano il sangue (le cumarine) nelle sostanze foraggere, mediante un esperimento biologico su conigli. Il coniglio è di solito più sensibile del suino al cumachloro. Questo animale da esperimento è quindi molto adatto allo scopo di provare i foraggi circa il contenuto qualitativo delle sostanze cumarie. Fra i 12 effettivi nei quali si erano osservati dei casi di sindrome emorragica, si eseguirono in tutto 29 prove di foraggio rinforzante, oppure le singoli parti di esso. In 9 effettivi potemmo ascrivere l'avvelenamento, in modo manifesto, a un determinato foraggio o ad una parte determinata di foraggio.

Summary

The methods of proving the presence of anticoagulates (cumarines) in animal feeding stuffs by means of laboratory tests on rabbits are described.

The rabbit is rather more susceptible to cumarines than the pig, so this laboratory animal is quite suitable for testing feeding stuffs for their qualitative coumarine content. In twelve piggeries in which cases of haemorrhagic syndrome had occurred we tested a total of 29 samples of food concentrates or their various ingredients. In nine piggeries we were able to trace the poisoning clearly back to a certain food concentrate or a certain ingredient.

Literatur

Bouvier G.: Intoxication des porcs par les anticoagulants utilisés pour la lutte contre les rongeurs, une maladie de plus en plus fréquente. Schweiz. Archiv für Tierheilkunde 104, 519 (1962). – Kubin G.: Zur Frage der Tomorinvergiftung der Schweine. Wiener Tierärztl. Monatsschr. 42, 304 (1955). – Lammers H.: Zur Toxizität der Rodenticide auf Cumarinbasis für den Hund unter besonderer Berücksichtigung des Tomorin (Geigy). Tierärztl. Umschau 16, 309 (1961). – Mohr F.: Vergiftung beim Schwein durch Rattengifte vom Cumarintyp. Tierärztl. Umschau 9, 43 (1954). – Reiff M. und Wiesmann R.: Untersuchungen über ein neues Rodentizid mit kumulativer Wirkung auf Basis der Cumarin-Derivate. Acta Tropica 8, 97 (1951). – Steiniger F.: Über die Gefährdung von Schweinen durch Rattengifte vom Cumarintyp. Deutsche Tierärztl. Wochenschr. 60, 245 (1953).