

# Behandlung einer chronischen Kupfervergiftung mit oralem Ammoniummolybdat und Natriumsulfat bei Milchschaafen

J. Kupper<sup>1</sup>, A. Bidaut<sup>2</sup>, A. Waldvogel<sup>2</sup>, B. Emmenegger<sup>3</sup>, H. Naegeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, <sup>2</sup>Institut für Tierpathologie der Universität Bern, <sup>3</sup>Tierarztpraxis am Rössliplatz AG, Dagmersellen

## Zusammenfassung

Vier Wochen nach dem Einsatz eines neuen Futtermittels traten bei insgesamt 20 Auen einer Milchschaafherde aus dem Schweizer Mittelland zunehmend Apathie, Inappetenz, Milchrückgang, Anämie, Hämoglobinurie und Festliegen auf. Innerhalb von wenigen Tagen mussten 17 Todesfälle verzeichnet werden. Aufgrund der Untersuchung des Futters, der Sektionsbefunde sowie der toxikologischen Analyse des Lebergewebes wurde eine chronische Kupfervergiftung diagnostiziert. Die Behandlung der Auen erfolgte mit Ammoniummolybdat und Natriumsulfat, die als preiswerte Variante zum Chelatbildner D-Penicillamin auch bei Herdenproblemen eingesetzt werden können. Die Kombination von Ammoniummolybdat und Natriumsulfat verhindert die weitere Kupferresorption und fördert die Entleerung der bestehenden hepatozellulären Kupferspeicher. Therapiebegleitend wurde bei 21 Tieren der Blutkupfergehalt überwacht.

Schlüsselwörter: Kupfervergiftung, Ammoniummolybdat, Natriumsulfat, Schafe

## Treatment of chronic copper poisoning with oral application of ammonium molybdate and sodium sulphate in milk sheep

Four weeks after the introduction of a new ration, a herd of sheep in the Swiss midland area was affected by depression, anorexia, decreased milk production, anemia, hemoglobinuria and frequent recumbency. Seventeen ewes died within a few days. A diagnosis of chronic copper poisoning was based on the results of feed analysis, histopathological findings and the toxicological examination of liver tissue. The remaining sheep were treated with oral ammonium molybdate and sodium sulfate, which together provide an inexpensive alternative to the chelator D-penicillamine. This combination not only prevents further copper intake, but also supports its elimination from the hepatocellular storage compartments. Serum copper levels have been determined to monitor the mobilization of copper following this antidote therapy.

Keywords: copper poisoning, ammonium molybdate, sodium sulphate, sheep

## Einleitung

Die wiederholte Aufnahme nicht akut toxischer Kupfermengen führt beim Schaf infolge einer Kumulation in den Leberzellen zu chronischen Kupfervergiftungen (Tontis et al., 1980; Humphreys, 1988). Dabei wird das Kupfer an Metallothionein gebunden und in Lysosomen eingelagert. Diese anfängliche Verlaufsphase ist klinisch unauffällig und wird deshalb leicht übersehen (Ross, 1970; Ishmael et al., 1972). Sind jedoch die Kupferspeicher der Leber gefüllt, kommt es durch Hepatozytenzerfall zum plötzlichen Übertritt von Kupfer in die Blutbahn. Begünstigt wird diese hämolytische Phase durch Stressfaktoren wie Schur, Transport und Entwurmung. Ferner kann der akute Schub einer Kupfervergiftung durch Trächtigkeit,

Geburt oder schlechte Futterqualität ausgelöst werden. Die freigesetzten  $\text{Cu}^{++}$ -Ionen schädigen über Lipidperoxidation die Erythrozytenmembran und führen somit zu massiven intravasalen Hämolysen. Die charakteristischen Symptome der Kupfervergiftung sind Anämie, Ikterus und Hämoglobinurie. In der Gegenwart freier Kupferionen wird das Hämoglobin oxidiert, wobei die für Methämoglobinämie typische Braunfärbung von Blut und Schleimhäuten auftritt. Der Tod erfolgt meistens innerhalb von zwei Tagen wegen Gewebshypoxie und akutem Nierenversagen (Tontis et al., 1980; Humann-Ziehank et al., 2001).

Zu den Ursachen einer chronischen Kupferbelastung gehören die Kontamination des Futters oder Wassers durch kupferhaltige Präparate wie zum Beispiel Kupfervitriol (aus Klauenbädern) sowie zu hohe Kupferzusätze in Milchaustauschern, Futter- oder Mineralstoffgemischen (Humphreys, 1988; Plumlee, 2003). Der tägliche Kupferbedarf beträgt für Schafe höchstens 0.1 mg/kg Körpergewicht, was etwa einem Kupferangebot von 10 ppm (bezogen auf die Trockensubstanz) in der Gesamtration entspricht. Die maximal tolerierte Kupferkonzentration in Futtermitteln für Schafe beträgt 15 ppm (Trockensubstanz), wobei ein Gehalt von 10 ppm anzustreben ist (Lorgue et al., 1987; Jeroch et al., 1999). In Milchaustauschern für Lämmer darf die Kupferkonzentration 9 ppm (Trockensubstanz) nicht überschreiten. Weil Molybdän die Bioverfügbarkeit des Kupfers reduziert, können bei Molybdänmangel die Grenzkonzentrationen für Kupfer weiter absinken. Um Vergiftungen, bedingt durch Kupfer-Molybdän-Imbalancen, zu verhindern, wird daher ein Verhältnis von Kupfer zu Molybdän von 4:1 bis höchsten 10:1 empfohlen (Plumlee, 2003). Die hohe Empfindlichkeit der Schafe für eine Kupfervergiftung wird damit begründet, dass bei dieser Spezies die Kupferausscheidung über die Galle, im Vergleich zu anderen Haustierarten, vermindert ist (Gooneratne et al., 1989a).

Früh wurde erkannt, dass die Kombination von oral verabreichtem Ammoniummolybdat und Natriumsulfat nicht nur die Bioverfügbarkeit von Kupfer vermindert, indem im Pansen unlösliche Kupfer-Komplexe gebildet werden (Smith et al., 1968; Gooneratne et al., 1981), sondern auch die Entfernung des bereits akkumulierten Kupfers aus der Leber fördert. Dabei wird das Kupfer selektiv vom Metallothionein entfernt (Harker, 1976; Suttle und Field, 1983; Hidioglou et al., 1984; Ogra et al., 1996) und in Form inaktiver Komplexe in die Galle und den Blutkreislauf ausgeschieden (Sugawara et al., 1994; Ogra und Suzuki, 1998). Die Behandlung der chronischen Kupfervergiftung mit einer oralen Kombination von Ammoniummolybdat und Natriumsulfat wurde im vorliegenden Fallbericht bei einer Herde von 130 Milchschaafen angewendet.

## Tiere und Anamnese

Die hier dokumentierte Kupfervergiftung betrifft eine Schafherde der Rasse Lacaune auf einem Milchschafbetrieb im Schweizer Mittelland. Gefüttert wurden die Tiere mit betriebseigenem Heu und Gras sowie einem zugekauften Fertigfutter, das nicht mehr als 12 ppm Kupfer enthielt. Vor der Deckphase erhielten die Schafe eine einmalige Dosis von 50 g eines Mineralsalzgemisches, das zwischen 17.5 und

28.2 ppm Kupfer aufwies, und zusätzlich ein neues Fertigfutter mit einem vermeintlichen Kupfergehalt von maximal 15 ppm Kupfer. Vier Wochen nach dem Einsatz dieses neuen Fertigfutters traten zunehmend Apathie, Inappetenz, Milchrückgang, Anämie, Hämoglobinurie und Festliegen auf. Drei der erkrankten Auen wurden an die Tierspitäler Bern und Zürich geschickt. Insgesamt mussten 17 Todesfälle registriert werden.

## Klinische Befunde

Schaf Nr. 1 (6-jährig, 96 kg) zeigte bräunlich verfärbte Schleimhäute, Hämoglobinurie, eine Temperatur von 38.0°C, sowie normalen Puls und Atmung. Beim Schaf Nr. 2 (3-jährig, 55.5 kg) wurden blass-graue Konjunktiven, Hämoglobinurie, eine Temperatur von 38.5°C und ein Puls von 140 beobachtet. Die Untersuchung von Schaf Nr. 3 (4-jährig, 84 kg) ergab blass-ikterische bis bräunliche Schleimhäute, Tympanie, pathologisch verstärkte Lungengeräusche, Dehydratation und eine verlängerte Blutungszeit (Referenzbereich 2–3 Minuten) aus der Punktionsstelle nach Blutentnahme. Dieses Schaf wies eine Temperatur von 38.9°C und einen Puls von 96 auf. Wegen des sehr schlechten Allgemeinzustandes wurden alle drei Tiere euthanasiert.

## Sektionsbefunde

Bei der makroskopischen Betrachtung von Schaf Nr. 1 fiel vor allem die dunkelrot bis schwarze Verfärbung der Nieren auf. Die Harnblase enthielt 10 ml dunkelbraunen Harn. Die Leber war hellbraun, Farbe und Konsistenz der übrigen Organe waren ohne Befund. Die histologische Untersuchung der Nieren ergab eine massive hämoglobinurische Nephrose. Fast alle Tubuli im Nierenkortex und in der Medulla waren dilatiert und mit eosinophilen Zylindern gefüllt (Abb. 1). Dieser Inhalt liess sich mit dem Spezialverfahren für Hämoglobin nach Okajima (Romeis et al., 1989) bestätigen. Ähnliche eosinophile Tropfen befanden sich im glomerulären Raum und im Zytoplasma der Tubulusepithelzellen. Ferner waren die Nierentubuli durch Degeneration, Nekrose und Desquamation der Epithelzellen gekennzeichnet. In der Leber war die Degeneration auf vereinzelte Hepatozyten beschränkt und wies eine zentrolobuläre Verteilung auf. Zudem enthielten die Leberzellen und die Kupffer'schen Zellen ein grau-blaues, feinkörniges Material, das mit einer spezifischen Kupfer-Färbung (Rubeanwasserstoff; Thaler, 1982) positiv reagierte (Abb. 2). Die Befunde von Schaf Nr. 2 waren denen des ersten Tieres sehr ähnlich. Abweichend war, dass eine Kongestion der Niere vorlag und dass die

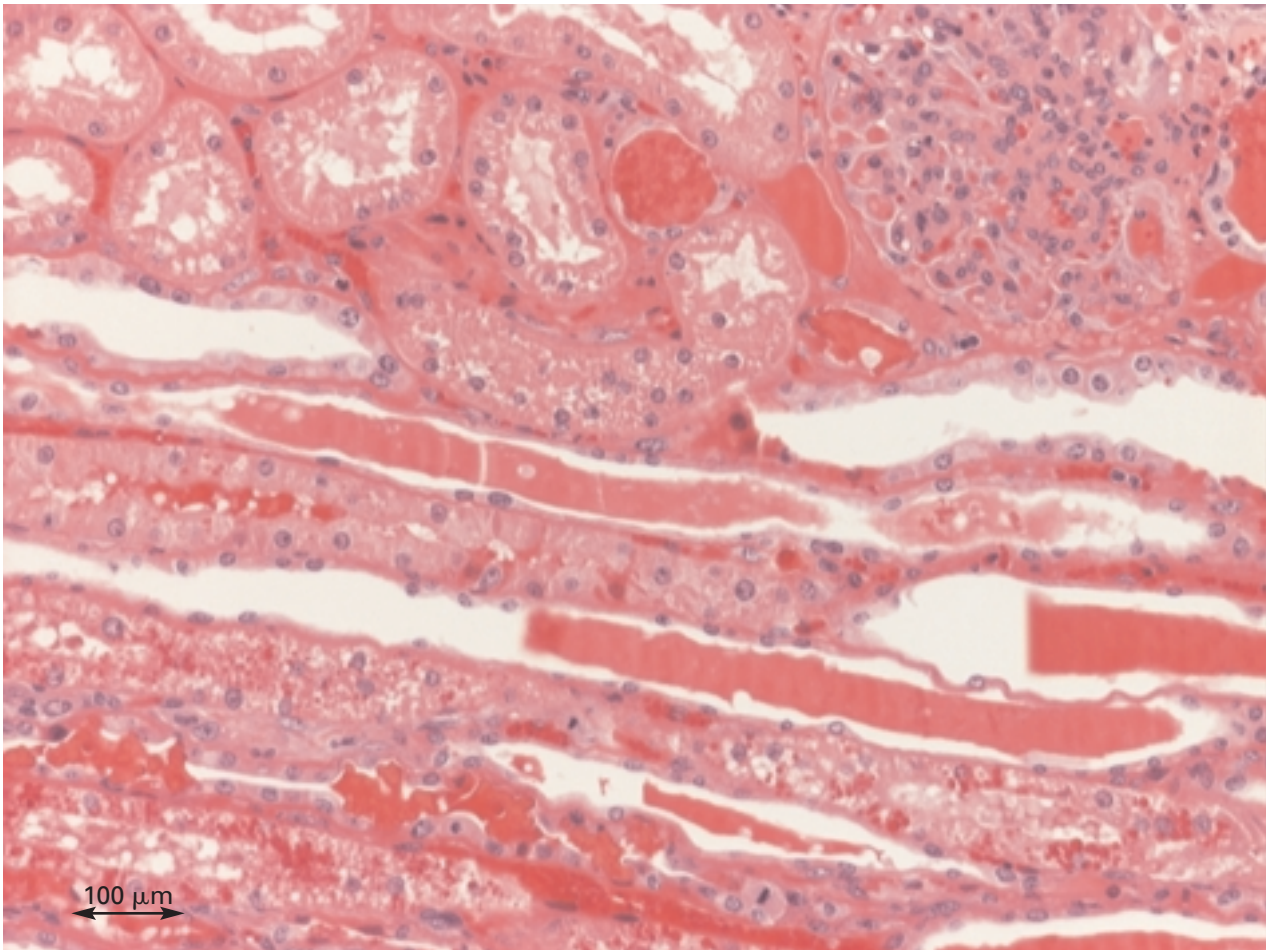


Abbildung 1: Histologie der Niere mit HE-Färbung. Die dilatierten Tubuli sind mit hämoglobinreichen Zylindern gefüllt. Die Tubulusepithelzellen sind degeneriert und enthalten zahlreiche hämoglobinreiche Eiweisstropfen (Bild: Universität Bern).

hämoglobinurische Nephrose nur minimal und herdförmig ausgebildet war. Feinkörniges Material, das mit Rubeanwasserstoff angefärbt werden konnte, war nicht nur in der Leber sondern auch in vielen Tubulusepithelzellen angereichert. Bei der Sektion von Schaf Nr. 3 fielen, neben den dunkelrot bis schwarzen Nieren, die grünlich verfärbte Leber und die schwarze Gallenblase auf. Die Harnblasenwand war ödematös und der Harn dunkelrot gefärbt. Die Histologie der Nieren und Leber war ähnlich wie in den beiden anderen Fällen. Zusätzlich wurde in der Leber eine hochgradige Cholestase mit Ansammlung kupferhaltiger Makrophagen gesehen. Bedingt durch die Hämolyse trat in Lunge und Milz eine hochgradige Hämosiderose auf.

### Toxikologische Untersuchung

Futter- und Mineralsalzproben wurden nach Posieux in die Eidgenössische Forschungsanstalt für Nutztiere und Milchwirtschaft (ALP) zur Untersuchung gesandt, wo die Kupfer-Bestimmung mittels Atomabsorptionsspektrometrie erfolgte. Das zugekaufte Fertigfutter enthielt 50 ppm Kupfer. Nach

Rücksprache mit der Futtermühle war klar, dass es sich um einen Herstellungsfehler handelte, da dem Produkt eine falsche Vormischung zugesetzt worden war.

Zur weiteren Bestätigung der Verdachtsdiagnose wurde der Kupfergehalt der Leber von Schaf Nr. 3 in den UFAG-Laboratorien in Sursee, wiederum mittels Atomabsorptionsspektrometrie, bestimmt. Die Kupferkonzentration in der untersuchten Leberprobe betrug 446 ppm, bezogen auf das Nassgewicht (Referenzbereich: bis zu 150 ppm). Wegen dieses massiv angestiegenen Wertes wurde auf eine Untersuchung weiterer Organe verzichtet. Nach Eintreten der hämolytischen Anämie könnte an Stelle der Leber auch eine Analyse der Nieren für die Diagnosesicherung herangezogen werden (Gooneratne et al., 1989b).

### Behandlung und weiterer Verlauf

Die adulten Schafe der gesamten Herde wurden mit Ammoniummolybdat (250 mg/Tier/Tag) und Natriumsulfat (500 mg/Tier/Tag) während 23 Tagen



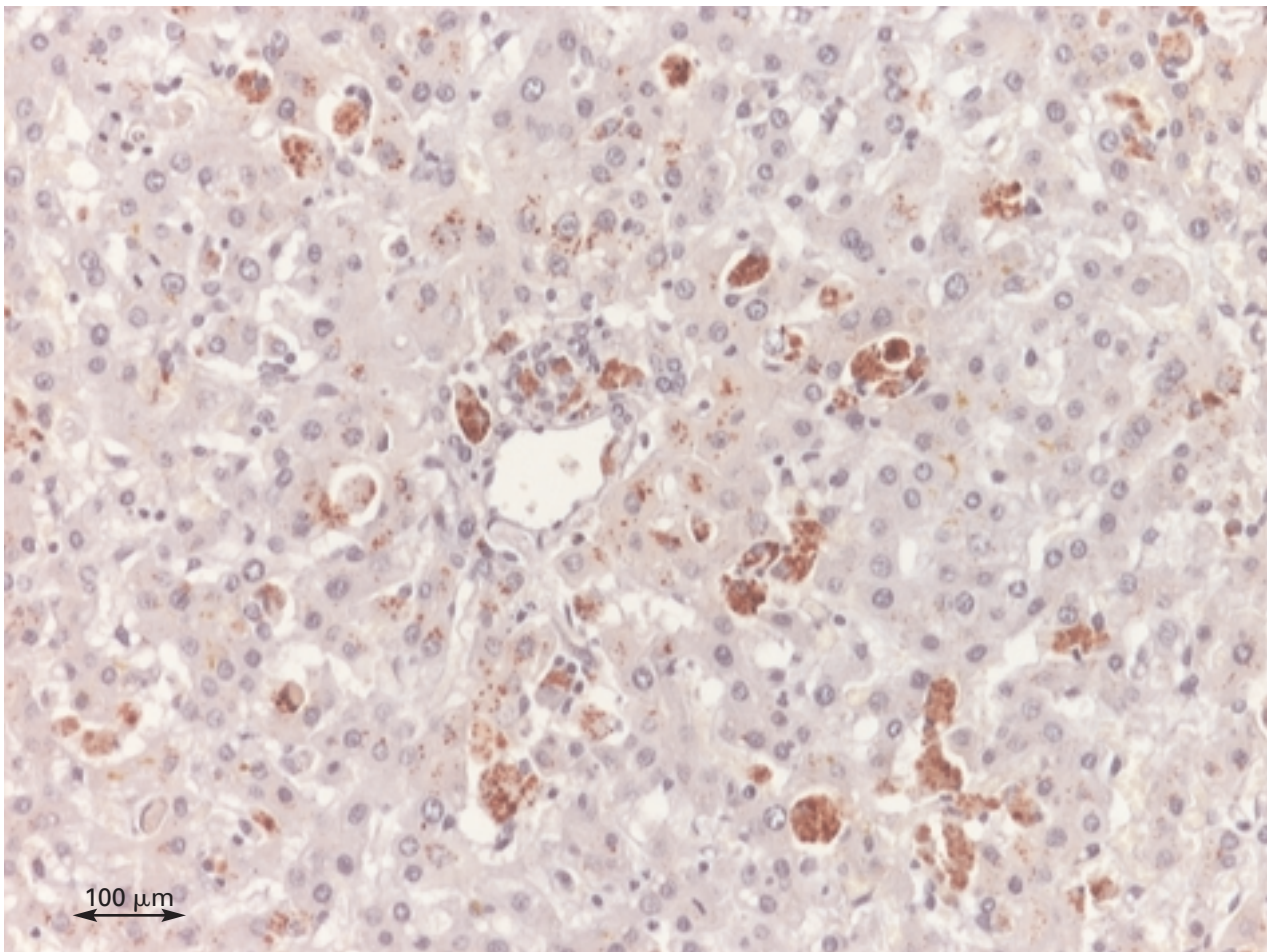


Abbildung 2: Histologie der Leber mit Kupfer-Färbung: Die Hepatozyten und die Kupfer'schen Zellen enthalten multifokal und hochgradig ein fein-granuläres Material, das sich mit Rubeanwasserstoff rot-braun anfärbt (Bild: Universität Bern).

behandelt. Die Mischung (Streuli & Co. AG, Uznach) wurde mit 10 ml Wasser aufgeschwemmt und jeweils morgens im Melkstand oral verabreicht. Vor Beginn und nach Abschluss der Therapie wurde bei einer zufällig gewählten Gruppe von 21 Auen (3–6 Jahre alt, laktierend, 2 klinisch krank, 19 ohne Symptome) eine Blutprobe zur Kupferbestimmung entnommen. Die zweite Blutentnahme wurde 23 Tage später an denselben, noch lebenden Tieren ausgeführt. Die Untersuchung dieser Blutproben wurde vom Labor DIAVET in Bäch übernommen.

Die Kupferkonzentration im Serum lag vor Beginn der Behandlung mit 4–8  $\mu\text{mol/l}$  generell unterhalb des Referenzbereiches (8–22  $\mu\text{mol/l}$  gemäss DIAVET). Die Ausnahme stellten zwei Schafe mit Werten von 22 und 39  $\mu\text{mol/l}$  (Abb. 3). Das erste Tier lebte noch 2 Tage, danach verstarb es mit den charakteristischen Symptomen der Kupfervergiftung. Das zweite Schaf (Nr. 3) befand sich zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits in der hämolytischen Phase und wurde danach euthanasiert. Bei den überlebenden Tieren wurde die Blutuntersuchung am letzten Behandlungstag wiederholt. Es stellte sich heraus, dass die Kupferkonzentrationen im Vergleich zur ersten

Analyse ausnahmslos angestiegen waren. Bei mehreren Tieren lag die Kupferkonzentration im Serum sogar über dem Referenzbereich und erreichte Werte von bis zu 30  $\mu\text{mol/l}$  (Abb. 3). Trotz des hohen Blutkupferspiegels blieben diese 19 Tiere aber symptomfrei.

## Diskussion

Die klinischen, pathologischen und histologischen Befunde der untersuchten Schafe stimmen mit dem Bild einer Kupfervergiftung überein. Spezifisch für die Kupfervergiftung war der histochemische Nachweis von Kupferpartikeln in den Leber- und Nierenzellen mittels Rubeanwasserstoff. Beweisend waren die chemische Analyse der Kupferkonzentration im Lebergewebe mittels Atomabsorptionsspektrometrie, die bezogen auf das Nassgewicht weit über dem Normbereich von maximal 150 ppm lag (Roder, 2001) und die Untersuchung des Futters, das aufgrund eines Mischfehlers gegenüber der Empfehlung von maximal 15 ppm einen beinahe 4-fach überhöhten Kupfergehalt aufwies.

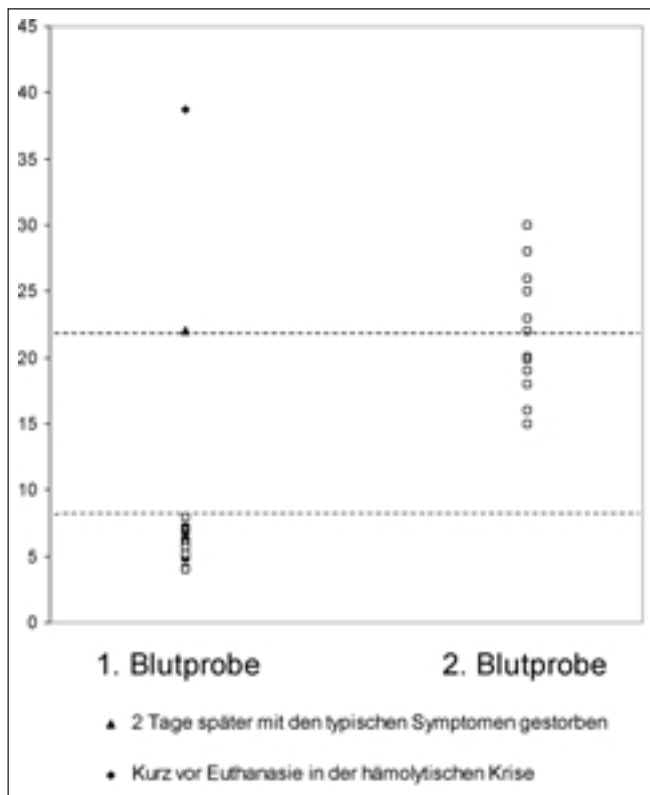


Abbildung 3: Kupferbestimmung im Serum von Schafen mit chronischer Kupfervergiftung vor der ersten Behandlung (21 Tiere) und am letzten Behandlungstag (19 Tiere). Die schraffierten Linien stellen den Referenzbereich von 8–22 µmol/l dar.

Mit dem Einsatz von Komplexbildnern wie Tetrathiomolybdat kann bei einer chronischen Kupfervergiftungen der Kupfergehalt der Leber um bis zu 50% reduziert und dadurch die Mortalität drastisch vermindert werden (Pierson und Aanes, 1958; Ross, 1970). Da im Milieu des Magen-Darm-Traktes Molybdän in Anwesenheit von Schwefel zu Tetrathiomolybdat umgewandelt wird, hat eine orale Verabreichung von Ammoniummolybdat und Natriumsulfat dieselbe Wirkung wie das parenteral verwendete Tetrathiomolybdat (Hidiroglou et al., 1984). Dies zeigte sich auch mit der erfolgreichen Behandlung unserer Schafe, da nur noch zwei Tiere, die sich bereits vor Behandlungsbeginn in der hämolytischen Phase der Vergiftung befanden, verendeten. Um eine genügende Wirkung zu erzielen, wird eine Behandlung mit bis zu 500 mg Ammoniummolybdat und 1 g Natriumsulfat täglich und pro Tier über drei Wochen empfohlen. Aufgrund von möglichen Nebenwirkungen auf Knochenmark und Skelett wird davon abgeraten, für die Zucht bestimmte Jungtiere mit Molybdänpräparaten zu behandeln (Gooneratne et al., 1989a). Eine neue Langzeitstudie (Haywood et al., 2004) zeigt zudem, dass wiederholte intravenöse und subkutane Injektionen von Ammoniumtetrathio-

molybdat nach 2–3 Jahren zu einer Atrophie oder Degeneration der Adenohypophyse, Nebennierenrinden, Hoden und Ovarien führen können.

Gemäss einer Studie von Humann-Ziehank et al. (2001) liegen die Kupferserum-Konzentrationen in der klinisch latenten Verlaufsphase während der Einnahme von hohen Kupfermengen im Normalbereich oder sind sogar erniedrigt. Erst unmittelbar vor Ausbruch der hämolytischen Phase kommt es zu einem bedeutenden Anstieg der Kupferkonzentration im Serum (Gooneratne et al., 1981). Auch die Kupferserum-Werte bei den klinisch unauffälligen Tieren unserer Fallstudie waren vor der Behandlung trotz erhöhter Kupferexposition ausgesprochen tief. Wie in verschiedenen Studien beschrieben (Suttle und Field, 1983; Hidiroglou et al., 1984; Sugawara et al., 1994; Ogra und Suzuki, 1998) führt die Behandlung mit Tetrathiomolybdat, beziehungsweise Ammoniummolybdat und Natriumsulfat, zu einem markanten Anstieg der Blutkupferspiegel mit Werten deutlich über dem Referenzbereich. Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass neben dem direkten Ausscheidungsweg über die Galle auch eine Elimination des Kupfers über die Blutbahn und Nieren erfolgt, was sich mit einer temporär erhöhten Kupferkonzentration im Blut manifestiert (Gooneratne et al., 1989a). Dabei erscheint das Kupfer in Form von Tetrathiomolybdat-Komplexen, die keine oxidierende Wirkung auf die Erythrozyten entfalten und daher keine Hämolyse hervorrufen. Erhöhte Blutkupferspiegel während der Behandlung müssen daher nicht als Zeichen einer bevorstehenden hämolytischen Krise gedeutet werden. Im Gegenteil, der Anstieg des Kupfers im Blut kann als Parameter für die Ansprechbarkeit der Tiere auf die Antidottherapie gedeutet werden. Zur Diagnose einer Kupfervergiftung an lebenden Tieren dürfen die Kupferserumwerte jedoch nicht verwendet werden. Hier sind erhöhte Leberenzyme (vor allem die Glutamat-Dehydrogenase) oder besser eine Leberbiopsie aussagekräftiger. Gemäss Humann-Ziehank et al. (2001) können verdächtige Kupferwerte (> 150 ppm Feuchtgewicht) allerdings erst vier Wochen nach Beginn einer erhöhter Exposition gemessen werden. Wegen des dramatischen Verlaufs einer Kupfervergiftung wird die Diagnose aber oft erst post mortem gestellt.

## Dank

Herrn Dr. med. vet. Lino Camponovo für die Durchsicht des Manuskriptes.

## Literatur

- Gooneratne S.R., Howell J.M., Gawthorne J.M.: Intravenous administration of thiomolybdate for the prevention and treatment of chronic copper poisoning in sheep. *Brit. J. Nutrition* 1981, 46: 457–467.
- Gooneratne S.R., Chaplin R.K., Trent A.M., Christensen D.A.: Effect of tetrathiomolybdate administration on the excretion of copper, zinc, iron and molybdenum in sheep bile. *Brit. Vet. J.* 1989a, 145:62–72.
- Gooneratne S.R., Howell J.M., Gawthorne J.M., Kumaratilake J.S.: Subcellular distribution of copper in the kidneys of normal, copper-poisoned, and thiomolybdate-treated sheep. *J. Inorg. Biochem.* 1989b, 35: 23–36.
- Haywood S., Dincer Z., Jasani B., Loughran M.J.: Molybdenum-associated pituitary endocrinopathy in sheep treated with ammonium tetrathiomolybdate. *J. Comp. Path.* 2004, 103: 21–31.
- Harker D.B.: The use of molybdenum for the prevention of nutritional copper poisoning in housed sheep. *Vet. Rec.* 1976, 99: 78–81.
- Hidiroglou M., Heany D.P., Hartin K.E.: Copper poisoning in a flock of sheep. Copper excretion patterns after treatment with Molybdenum and Sulfur or Penicillamine. *Can. Vet. J.* 1984, 25: 377–382.
- Humann-Ziehank E., Coenen M., Ganter M., Bickhardt K.: Long-term observation of subclinical chronic copper poisoning in two sheep breeds. *J. Vet. Med.* 2001, 48: 429–439.
- Humphreys D.J.: Chronic copper poisoning. In: *Veterinary Toxicology*. Baillière Tindall, London, 1988, 38–39.
- Ishmael J., Gopinath C., Howell J.M.: Experimental chronic copper toxicity in sheep; Biochemical and haematological studies during the development of lesions in the liver. *Res. Vet. Sci.* 1972, 13: 22–29.
- Jeroch H., Drochner W., Simon O.: Ernährung landwirtschaftlicher Nutztiere. Verlag Ulmer Eugen, Stuttgart, 1999, 87.
- Lorgue G., Lechenet J., Rivière A.: Précis de Toxicologie Clinique Vétérinaire. Edition du Pont Vétérinaire, Maisons-Alfort, 1987, 77.
- Ogra Y., Ohmichi M., Suzuki K.T.: Mechanisms of selective copper removal by tetrathiomolybdate from methallothionein in LEC rats. *Toxicology*, 1996, 106: 75–83.
- Ogra Y., Suzuki K.T.: Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1998, 70: 49–55.
- Pierson R.E., Aanes W.A.: Treatment of chronic copper poisoning in sheep. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1958, 307–311.
- Plumlee K.H.: Copper. In: *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby, St. Louis, 2003, 195–197.
- Roder J.D.: Copper. In: *Veterinary Toxicology*, Butterworth-Hainemann, Woburn, 2001, 129–134.
- Romeis B., Böck P., Denk H., Künzle H., Plenck jr. H., Rüschoff J., Sellner W.: Romeis Mikroskopische Technik. Hrsg. P. Böck, Urban und Schwarzenberg, München, 1989, 486.
- Ross D.B.: The effect of oral ammonium molybdate and sodium sulphate given to lambs with high liver copper concentrations. *Res. Vet. Sci.* 1970, 11:295–297.
- Smith B.S.W., Field A.C., Suttle N.F.: Effect of intake of copper, molybdenum and sulphate on copper metabolism in the sheep. *J. Comp. Path.* 1968, 78: 449–461.
- Sugawara N., Li D., Sugawara C.: Removal of copper from the liver of Long-Evans Cinnamon (LEC) rats by tetrathiomolybdate (TTM) injection: the main excretion route is via blood, not bile. *Research Communications in Molecular Pathology & Pharmacology*, 1994, 85: 217–226.
- Suttle N.F., Field A.G.: Effects of dietary supplements of thiomolybdates on copper and molybdenum metabolism in sheep. *J. Comp. Pathol.* 1983, 93: 379–389.
- Thaler H.: Der Morbus Wilson (hepatolenticuläre Degeneration). In: *Leberkrankheiten*. Springer-Verlag, Berlin, 1982, 243–247.
- Tontis A., König H., Luginbühl H.: Zur Pathologie der chronischen Kupfervergiftung beim Schaf: Beobachtungen an 14 Spontanfällen. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 1980, 122: 107–116.

## Korrespondenzadresse

J. Kupper, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich;  
E-Mail: jacqueline.kupper@vetpharm.unizh.ch

Manuskripteingang: 28. August 2004  
Angenommen: 6. Januar 2005