

Auswirkungen von N-desacetyl-thiocolchicin auf das Blutbild beim Hund

Autor(en): **Ruckstuhl, B.**

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): **117 (1975)**

Heft 1

PDF erstellt am: **11.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-588885>

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.

Aus der Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie
der Haustiere mit Ambulatorium der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. M. Berchtold)

Auswirkungen von N-desacetyl-thiocolchicin auf das Blutbild beim Hund

von B. Ruckstuhl¹

A. Einleitung

Untersuchungen von Thiersch [78] und Berchtold [8] haben ergeben, dass das N-desacetyl-thiocolchicin (NDTC) bei der Hündin mit Erfolg als Abortivum angewendet werden kann. Da die bisherigen chirurgischen [7, 63] und medikamentellen [4, 10, 17, 42, 47, 83, 84] Verfahren zur Unterbrechung der Trächtigkeit bei unerwünscht gedeckten Hündinnen nicht zu befriedigen vermochten, verdient diese Alternative eine besondere Aufmerksamkeit.

Bevor das NDTC jedoch zur allgemeinen Anwendung in der Praxis empfohlen werden kann, ist es unerlässlich, Art, Ausmass und Dauer von eventuellen Nebenwirkungen eingehend zu studieren.

Da Colchicin und Colchicinderivate wegen ihrer mitosehemmenden Effekte [2, 13, 20, 21, 54, 56] als Zytostatikum bei tumorösen Erkrankungen, u. a. Leukämie [3, 50, 61, 68, 73, 92], angewandt wurden, schien es vor allem wichtig zu überprüfen, ob bei der beabsichtigten Verwendung eines Colchicinderivates als Abortivum bei der Hündin nicht mit irreversiblen Schädigungen des hämatopoetischen Systems zu rechnen sei.

B. Literatur

1. Allgemeines

Colchicin, ein N-haltiges Phenantren-Derivat, wird als natürlicher Bestandteil der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*) sowie anderer Lilienarten gefunden. Es kann heute auch synthetisch hergestellt werden. Pharmakologisch wird es zu den Alkaloiden gerechnet [36, 46, 89].

Extrakte aus der Herbstzeitlose wurden schon vor Jahrhunderten als Heilmittel verwendet.

Seit langem ist auch die abortive Wirkung bzw. die Beeinflussung des Geschlechtsapparates durch Colchicin bekannt [18, 22, 25, 27, 32, 45, 49, 62].

¹ Adresse: Dr. B. Ruckstuhl, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich.

1934/35 beschrieben Lits und Dustin [20,54] die zytostatische Wirkung des Alkaloides. Colchicin hemmt die Spindelbildung in der sich teilenden Zelle. Der Wirkungsmechanismus war Gegenstand zahlreicher theoretischer Betrachtungen [21, 29, 36, 46, 57, 58, 76, 90], konnte jedoch nicht restlos abgeklärt werden.

Die Erwartungen der Humanmedizin, in Colchicin eine antitumoröse Substanz mit grosser therapeutischer Breite gefunden zu haben, bestätigten sich leider nicht. Heute findet es seine Anwendung nur noch beim akuten Gichtanfall des Menschen und für experimentelle Zwecke in der Medizin und Botanik.

2. Toxizität und Nebenwirkungen

Die LD_{50} von Colchicin liegt beim Warmblüter bei etwa 1 mg/kg KGW. Zwischen den Arten bestehen aber beträchtliche Unterschiede [15, 24, 30, 64]. Die Toxizität wird in Verbindung mit anderen Pharmaka [24, 37] oder durch Kumulation von subletalen Dosen bei Patienten mit Nieren- oder Herzleiden oder Verdauungsstörungen [35, 36, 82, 91] stark erhöht.

Eine dauernde somatische Schädigung durch Colchicin in einmaliger therapeutischer Dosis konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Ebenso ist ein kanzerogener Effekt des Alkaloides nicht bekannt [28]. Unbestritten ist dagegen die teratogene Wirkung des Colchicins [25, 28, 49, 66].

Die auffälligsten klinischen Erscheinungen nach Colchicin-Applikation bzw. -Intoxikation sind am Verdauungstrakt zu beobachten. Vergiftungserscheinungen gehen einher mit Übelkeit, vermehrter Salivation, Schwindelgefühlen, Erbrechen und schweren Durchfällen. Bei gravierenden Intoxikationen kommt es im weiteren Verlauf zu blutiger, choleraähnlicher Diarrhöe, Blasenentzündungen und eventuell Hämaturie. Es folgt eine aufsteigende Lähmung. Todesursache sind Atemstillstand und Kreislaufversagen [23, 24, 26, 33, 46].

Pathologisch-anatomisch kann in der Regel nur eine schwere Magen-Darm-Entzündung festgestellt werden [31, 53, 74]. Die Therapie bei Colchicin-Vergiftungen erfolgt rein symptomatisch [35, 37, 91].

3. Auswirkungen von Colchicin auf das Knochenmark und das periphere Blut

Colchicin zeigt an Geweben mit hoher Zellteilungsfrequenz eine ausserordentlich starke Wirkung. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass das blutbildende System, insbesondere das Knochenmark, durch das Alkaloid stark beeinträchtigt wird.

Untersuchungen über die Wirkung von Colchicin auf das Knochenmark sind vor allem vom Menschen und kleinen Versuchstieren her bekannt. Unterschiede zwischen den Tierarten und dem Menschen sind praktisch nur quantitativer Art.

Schädigungen des Knochenmarkes durch Zytostatika sind dosisabhängig [44]. Colchicin, parenteral appliziert oder per os aufgenommen, bedingt inner-

halb weniger Stunden eine signifikante Hemmung der Mitosen aller blutzelligen Anteile im Knochenmark. Gehäuft treten Vorstufen der Granulozyten und Erythrozyten auf. Nach kleinen Mengen Colchicin verschwinden diese Erscheinungen sehr rasch [85, 87, 88]. Gravierende Vergiftungen führen zu Protoplasmaveränderungen und Karyolyse, und es sind pathologische Formen der Vorstufen der Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten zu beobachten. Es kommt zu einer fortschreitenden Degeneration des roten Knochenmarkes [37, 38, 85, 88].

Wie im Knochenmark sind auch die Veränderungen im peripheren Blut weitgehend von der aufgenommenen Menge Colchicin abhängig. *Kleine Dosen* führen zu einer fakultativen, kurzfristigen Leukopenie mit nachfolgender deutlicher Leukozytose. In den ersten Stunden sind Normoblasten im peripheren Blut zu beobachten. Die Leukopenie und die Leukozytose sind hauptsächlich durch die Variation der Granulozyten bedingt [5, 48, 52, 55, 85, 86, 87, 88].

Grosse Dosen bewirken vorerst eine kurze leukopenische Phase, der eine etwas länger dauernde Leukozytose folgt. Sie wird abgelöst von einer zunehmenden Leukopenie, die entsprechend der Schwere der Intoxikation zu einer Panmyelopenie oder Panleukopenie führen kann [33, 36, 37, 38, 85]. Bei Erholung des Patienten tritt nach einiger Zeit eine Reparationsphase auf, mit überschüssiger Produktion im myeloischen System [38].

Die zu Beginn im peripheren Blut auftretende Leukopenie und die anschliessende kurzfristige Leukozytose sind vor allem durch die Ab- bzw. Zunahme der Granulozyten und eventuell deren Vorstufen bedingt. Diese Veränderungen dürften auf eine Störung des zentralnervösen Zentrums der Leukozytenregulation zurückzuführen sein [37, 38, 85]. Die in der Folge auftretende Leukopenie muss als Ausdruck der zytostatischen Wirkung des Alkaloides gewertet werden. In dieser Phase tritt – entsprechend der Schwere der Intoxikation – auch eine Reduktion der Thrombozyten, Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen in Erscheinung. Eine grosse «Resistenz» gegenüber Colchicin ist bei den Erythrozyten zu beobachten. Hingegen zeigen die Retikulozyten ein ähnliches Verhalten wie die Granulozyten [16, 33, 37, 38, 85].

Änderungen blutchemischer Werte (Transaminasen GOT, GPT, Dehydrogenase GLDH, alkalische Phosphatase, Harnstoff, Blutzucker) nach Colchicinvergiftungen sind vom Menschen und Versuchstier bekannt. Umfassende Untersuchungen liegen nicht vor [14, 16, 70, 89].

II. N-desacetyl-thiocolchicin

1954 wurde von Velluz und Muller [80, 81] das N-desacetyl-thiocolchicin synthetisiert.

Bei gleichbleibender qualitativer Wirkung zeigt das NDTC im Gegensatz zu Colchicin eine grössere therapeutische Breite [12, 41].

Eingesetzt wurde das Präparat vor allem bei der chronisch-myeloischen Leukose, der Gicht und bei gewissen Hauttumoren des Menschen [11, 39, 40, 67, 68].

Verschiedentlich wurde sein Einfluss auf die Gonaden und seine abortive Wirkung bei der Ratte und dem Hund untersucht [1, 77, 78].

Die Letaldosis von NDTC liegt im Vergleich zu Colchicin um ein Vielfaches höher. So wurden für die Ratte Werte von 37-175 mg/kg KGW gefunden [12, 41]. Angaben für den Hund fehlen. Bei qualitativ gleichbleibender Wirkung muss nach Applikation von NDTC grundsätzlich mit denselben Nebenwirkungen wie bei Colchicin gerechnet werden [12, 21, 39, 59, 68].

Bedingt durch den Indikationsbereich, fand die Wirkung des NDTC auf das blutbildende System entsprechende Beachtung. Untersuchungen liegen beim Menschen und kleinen Versuchstieren vor. Bedingt durch die grössere therapeutische Breite, sind die Auswirkungen auf das Knochenmark und das periphere Blut nach NDTC-Behandlung weniger gravierend. Prinzipiell sind aber dieselben Erscheinungen wie nach Colchicin zu erwarten [12, 40, 41, 59, 77].

Eigene Untersuchungen

I. Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden bei 10 nicht graviden Hunden und 5 trächtigen Hündinnen verschiedener Rassen durchgeführt. Das Alter der Tiere variierte zwischen 1 und 10 Jahren (Durchschnitt 2,9 Jahre), das Gewicht zwischen 11 und 35 kg (Durchschnitt 18,4 kg). Alle Tiere waren klinisch gesund und parasitenfrei.

Da zwischen männlichen und nicht graviden weiblichen Tieren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Reaktion auf das NDTC beobachtet werden konnten, wurden sie bei der Auswertung der Daten zu einer einheitlichen Gruppe unter der Bezeichnung «Nicht gravide Hunde» zusammengefasst.

Als Ausgangswerte für die Beurteilung der Blutveränderungen dienten die Mittelwerte von 3 Blutproben, die innerhalb von 10 Tagen vor der Applikation des NDTC, jeweils um 9.00 Uhr, vor der Fütterung der Tiere, entnommen worden waren.

Alle Tiere erhielten nach 12 Stunden Futterentzug 2 mg NDTC² pro kg KGW, als 0,3%ige Lösung, langsam i.v. Bei den nicht graviden Tieren wurden in Abständen von 6, 24 und 48 Stunden sowie 5, 7, 20, 34, 48 und 62 Tage nach der Medikation weitere Blutproben entnommen. Bei den trächtigen Hündinnen erfolgten die Blutentnahmen nach 6, 24 und 48 Stunden sowie nach 3, 5, 7, 14, 21 und 36 Tagen. Folgende Parameter wurden untersucht und statistisch ausgewertet:

Erythrozyten, Retikulozyten, Hämatokrit, Thrombozyten, Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten, Gesamtzahl der Leukozyten, Differentialblutbild, Prothrombinzeit (Quick-Test), Harnstoff (Urastrat nach Warner-Chil-

² Thio-colciran, les laboratoires Roussel, Paris.

cott), Transaminasen GOT, GPT (spektralphotometrisch nach Boehringer), alkalische Phosphatase (kolorimetrisch nach Boehringer).

II. Ergebnisse

1. Klinische Beobachtungen

Die klinisch wahrnehmbaren Veränderungen, über die gesondert ausführlich berichtet wird [69], waren in den ersten 6 Stunden gekennzeichnet durch deutlich gestörtes Allgemeinbefinden, Speicheln, vermehrte Wasseraufnahme, häufigen Kotabsatz. Nach weiteren 18 Stunden trat bei allen Tieren starker, profuser, wässriger und übelriechender Durchfall auf. Innerhalb von 24 Stunden verbesserte sich das Allgemeinbefinden zusehends. Die Fresslust blieb unbeeinträchtigt.

Am 2. Tag post medicationem hatte sich das Allgemeinbefinden bei 14 von 15 Hunden weitgehend normalisiert. Auffällig waren nur noch die vermehrte Wasseraufnahme, das häufige Absetzen von Harn und das zum Teil noch unkontrollierte Absetzen von dünnbreiigem Kot.

Ein Tier mit stark gestörtem Allgemeinbefinden (blutiger Durchfall, keine Futteraufnahme, zunehmende Apathie) wurde während 4 Tagen intensiv symptomatisch behandelt (Dauertropfinfusionen mit Elektrolyt-Lösungen, NaCl, Glucose; perorale Verabreichung von Styptika, parenterale Applikation von Antibiotika).

Bis zum 4. Tag besserte sich das Allgemeinbefinden aller Tiere weiterhin. Am 5. Tag post medicationem konnte bei 9 Tieren einzig noch ein relativ weicher Kot beobachtet werden.

8 Tage (14 Tiere) bzw. 10 Tage (1 Tier) nach der Applikation des NDTC konnten bei den Hunden keine besonderen Veränderungen mehr beobachtet werden.

Von den 5 Hündinnen, die 40–53 Tage gravid waren, abortierten 4 innerhalb von 15–40 Stunden nach der Applikation des NDTC komplikationslos. Eine 5. Hündin, die 41 Tage trächtig war, wies mumifizierte Früchte auf. In diesem Fall blieb der Abort aus. Der Sexualzyklus wurde durch den induzierten Abort nicht gestört. 4 Hündinnen, die in der folgenden Läufigkeit gedeckt werden konnten, konzipierten und gebaren nach normaler Gravidität 4 bis 9 gesunde Welpen.

2. Hämatologische Veränderungen

a) Nicht gravide Hunde

Die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchungen (Mittelwerte und Standardabweichung) sind in den Tab. 1 und 2 zusammenfassend dargestellt.

Die *Erythrozyten* zeigten, abgesehen von einer kurzfristigen Zunahme in den ersten 6 Stunden, während der gesamten Untersuchungszeit eine nur geringgradige Schwankung. In keinem Fall wurde die physiologische Grenze überschritten.

Tab. 1 Rotes Blutbild, Thrombozyten und Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten nach intravenöser Applikation von 2 mg N-desacetyl-thiocolchicin/kg KGW bei 10 nicht graviden Hunden.

(A = Ausgangswert, B = niedrigster und höchster Wert in der Beobachtungsperiode vom 7. bis 62. Tag p.inj.)

Kriterium	A	Std. p. inj.				B 7 - 62
		6	24	48	120	
Erythrozyten Mio./ mm ³ ± s _{x̄}	7,4 0,2	8,8 0,2	7,5 0,1	7,0 0,2	6,7 0,2	6,6 - 7,4
Haemoglobin g % ± s _{x̄}	17,6 0,4	20,8 0,5	18,0 0,4	17,0 0,5	16,2 0,5	16,1 - 17,4
Haematokrit Vol. % ± s _{x̄}	50,2 0,8	57,2 1,8	50,8 1,2	46,7 0,8	45,1 1,2	45,2 - 48,9
Retikulozyten o/oo ± s _{x̄}	8,5 1,3	15,5 2,1	7,4 1,9	2,1 0,5	5,7 1,9	4,6 - 11,7
Thrombozyten 10 ³ / mm ³ ± s _{x̄}	226 20	235 27	202 20	177 20	194 25	214 - 241
Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten 1 ^h 2 ^h	1,0 1,9	0,9 1,7	1,4 2,1	1,4 2,0	1,8 4,0	0,9 - 1,3

Die *Hämoglobinwerte* verliefen analog zu den Erythrozytenzahlen. Anhaltspunkte für eine Störung der Hämoglobinsynthese waren nicht zu finden.

Das leichte Ansteigen des *Hämatokrits* in den ersten 6 Stunden, synchron mit der Zahl der Erythrozyten, war vermutlich die Folge einer Dehydration, bedingt durch Erbrechen und Durchfall.

Besonders auffällig war die Veränderung der *Retikulozyten*, deren relativer Anteil sich in den ersten 6 Stunden praktisch verdoppelte und 48 Stunden p.inj. ein Minimum erreichte. Bereits ab dem 5. Tag lagen die Werte jedoch wieder im normalen Variationsbereich.

Bemerkenswert war auch das Auftreten von *Normoblasten* im peripheren Blut bis zu 2 Tagen p.inj. Höchstwerte von 30% wurden 6 Stunden p.inj. beobachtet.

Die Zahl der *Thrombozyten* schwankte während der gesamten Versuchsdauer nur geringgradig zwischen 177 000/mm³ (Tiefstwert 2 Tage p.inj.) und 241 000/mm³ (Höchstwert am 20. Tag p.inj.).

Die ausgeprägtesten Veränderungen liessen sich im weissen Blutbild nachweisen. Die Gesamtzahl der *Leukozyten* stieg in den ersten 24 Stunden von rund

Tab. 2 Weisses Blutbild nach intravenöser Applikation von 2 mg N-desacetyl-thiocolchicin/kg KGW bei 10 nicht graviden Hunden.

(A = Ausgangswert, B = niedrigster und höchster Wert in der Beobachtungsperiode vom 7. bis 62. Tag p.inj.)

Kriterium	A	Std. p. inj.				B 7 - 62
		6	24	48	120	
Leukozyten / mm ³ ± s _{x̄}	9130 610	13170 1480	15270 980	8390 710	6660 800	9050 - 10860
Stbk. Neutr. Granulozyten % ± s _{x̄}	3,0 0,5	3,7 0,9	6,5 1,1	3,0 0,5	3,5 0,7	2,1 - 3,2
Segk. Neutr. Granulozyten % ± s _{x̄}	60,8 2,9	71,8 1,6	82,5 2,1	73,4 3,2	52,1 3,0	61,3 - 63,9
Eosin. Granulozyten / mm ³ ± s _{x̄}	196 59	14 11	21 8	95 29	72 22	39 - 149
Lymphozyten % ± s _{x̄}	20,9 1,5	17,9 1,7	7,8 1,3	16,4 1,9	28,9 3,6	20,0 - 25,3
Monozyten % ± s _{x̄}	6,2 0,3	4,1 0,6	2,5 0,4	2,4 0,5	8,3 0,8	5,4 - 6,6

9000/mm³ auf 15 000/mm³, sank anschliessend bis zum 5. Tag unter die Norm (Durchschnittswert von 10 Tieren: 6700/mm³) und pendelte sich ab dem 7. Tag auf rund 10 000/mm³ ein. Die kurzfristige Leukozytose war vor allem bedingt durch die Zunahme der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten (Abb. 1).

Der relative Anteil der *Lymphozyten* sank in den ersten 24 Stunden von 21% auf 8% und erreichte erst vom 5. Tag an wieder die Ausgangswerte. Einen analogen Verlauf zeigte der prozentuale Anteil der *Monozyten*.

Die *eosinophilen Granulozyten*, deren Ausgangswert rund 200/mm³ betrug, verschwanden in den ersten 24 Stunden p.inj. fast vollständig aus dem zirkulierenden Blut. Nach einer kurzfristigen «Erholung» nahmen sie synchron mit der allgemeinen Leukopenie wieder ab. Erst von der 3. Woche an erreichten sie erneut Werte von über 100/mm³.

Der prozentuale Anteil der *Plasmazellen* und der *basophilen Granulozyten* im peripheren Blut blieb während der gesamten Versuchsdauer annähernd konstant. Vorstufen der Myelozyten oder der Metamyelozyten oder gar pathologische Formen der weissen Blutkörperchen waren zu keinem Zeitpunkt nachweisbar.

Auch die *Blutsenkung* änderte sich kaum durch die Applikation des NDTC.

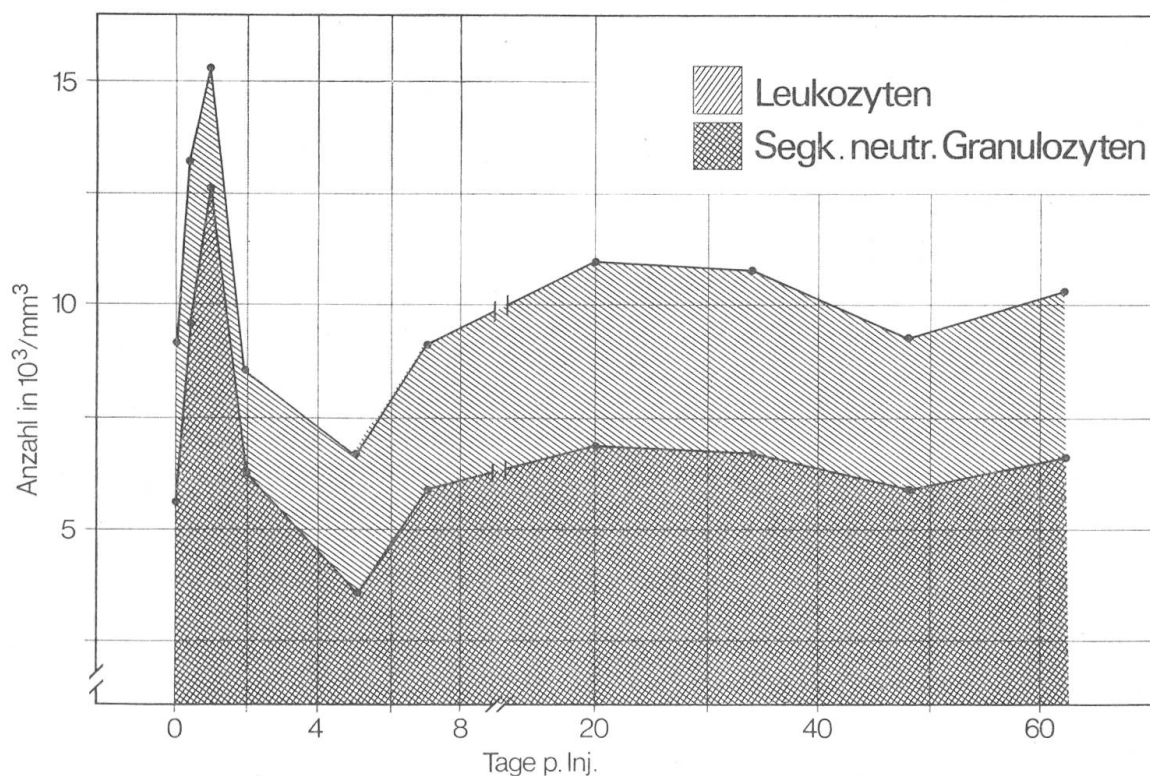


Abb. 1 Leukozyten und segmentkernige Granulozyten nach intravenöser Applikation von 2 mg N-desacetyl-thiocolchicin/kg KGW bei 10 nicht graviden Hunden.

Tab. 3 Biochemische Blutwerte nach intravenöser Applikation von 2 mg N-desacetyl-thiocolchicin/kg KGW bei 10 nicht graviden Hunden. - (A = Ausgangswert, B = niedrigster und höchster Wert in der Beobachtungsperiode vom 7. bis 62. Tag p. inj.)

Kriterium	A	Std. p. inj.				B 7 - 62
		6	24	48	120	
Harnstoff mg% ± s _{x̄}	38,8 2,7	39,1 3,2	34,3 2,3	43,4 2,7	33,7 2,5	35,3 - 40,5
GOT mU ± s _{x̄}	8,6 0,8	87,7 38,6	50,5 15,7	11,0 2,7	13,2 2,4	8,0 - 10,0
GPT mU ± s _{x̄}	10,4 1,1	42,0 24,3	28,4 11,3	18,6 2,7	14,2 1,8	9,3 - 11,9
AP mU ± s _{x̄}	29,6 4,3	36,4 5,1	70,3 7,4	59,7 6,8	42,6 4,8	21,0 - 38,4
Prothrombinzeit sec. ± s _{x̄}	8,1 0,5	8,8 0,4	9,0 0,5	7,8 0,7	7,6 0,3	7,6 - 8,0

Die Ergebnisse der biochemischen Blutuntersuchungen sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Abweichungen der *Prothrombinzeit* von der Norm konnten nicht beobachtet werden.

Der *Blutharnstoff* als Parameter für die Nierenfunktion unterlag nur geringfügigen Schwankungen und ergab keinerlei Hinweis für eine Störung der Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen.

Auch die Durchschnittswerte der untersuchten *Fermente* unterschieden sich während der gesamten Versuchsdauer nicht wesentlich vom Ausgangswert. Es ist aber doch auffällig, dass sowohl die GOT als auch die GPT und in geringerem Masse die Alkalische Phosphatase in den ersten 6 bis 24 Stunden p.inj. deutlich anstiegen, wobei die Vergrößerung der Standardabweichung darauf hindeutet, dass einzelne Tiere offenbar empfindlicher auf das NDTC reagierten.

b) Gravide Hündinnen

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen nach Applikation von NDTC bei graviden Hündinnen sind in den Tab. 4 bis 6 und in der Abb. 2 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 4 Rotes Blutbild, Thrombozyten und Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten nach intravenöser Applikation von 2 mg N-desacetyl-thiocolchicin/kg KGW bei 4 graviden Hündinnen. (A = Ausgangswert, B = niedrigster und höchster Wert in der Beobachtungsperiode vom 7. bis 36. Tag p.inj.)

Kriterium	A	Std. p. inj.					B 7 - 36
		6	24	48	72	120	
Erythrozyten Mio. / mm ³ ± s _x	5,8 0,2	6,5 0,2	5,5 0,3	5,2 0,1	4,8 0,2	4,9 0,2	4,9 - 6,6
Haemoglobin g % ± s _x	14,9 0,7	16,4 0,7	13,2 1,0	12,2 0,4	11,1 0,5	12,2 0,7	11,9 - 16,7
Haematokrit Vol. % ± s _x	41,9 1,9	48,2 2,1	36,6 2,5	33,9 0,9	32,3 1,3	35,2 1,6	33,9 - 46,3
Retikulozyten o/oo ± s _x	10,3 1,8	22,5 3,3	11,0 2,9	6,0 0,6	4,8 1,3	9,3 4,0	10,0 - 19,8 2,1 - 4,5
Thrombozyten 10 ³ / mm ³ ± s _x	472 28	471 91	350 52	481 69	426 86	373 43	415 - 471
Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten 1 ^h 2 ^h	5,7 11,0	2,3 4,0	4,3 10,0	10,5 19,8	24,3 40,8	14,3 26,3	1,3 - 5,8

Die Ausgangswerte der *Erythrozyten* ($5,8 \text{ Mio/mm}^3$) lagen an der unteren Grenze des in der Literatur beschriebenen Normbereiches [65, 72, 79]. Es ist jedoch bekannt, dass bei der trächtigen Hündin die Erythrozytenzahl nach dem ersten Drittel der Gravidität abnimmt [19]. Nach einem kurzfristigen Anstieg in den ersten 6 Stunden p.inj. nahmen die Erythrozyten kontinuierlich ab. Der niedrigste Durchschnittswert ($4,8 \text{ Mio/mm}^3$) wurde am 3. Tag p.inj. beobachtet (Blutungen, bedingt durch den Abort). Werte von über 6 Mio pro mm^3 traten erst ab dem 14. Tag auf.

Einen parallelen Verlauf wiesen auch das *Hämoglobin* und der *Hämatokrit* auf. Wieweit die kurzfristige Erhöhung dieser Blutparameter durch eine absolute Zunahme der im peripheren Blut zirkulierenden Erythrozyten bedingt war oder ob es sich um die Folge einer geringgradigen Dehydratation (Speicheln, Erbrechen) handelte, liess sich nicht entscheiden.

Der Anteil der *Retikulozyten* verdoppelte sich wie bei den nicht graviden Tieren innerhalb der ersten 6 Stunden. Anschliessend kam es zu einem kontinuierlichen Absinken bis zum 3. Tag. Ab dem 5. Tag waren die Ausgangswerte wieder erreicht, zum Teil leicht überschritten.

Normoblasten traten bereits in den ersten 24 Stunden nach Applikation des NDTC auf, mit einem maximalen Anteil von 25%. Im Unterschied zu den nicht trächtigen Tieren liessen sie sich jedoch bis zum 5. Tag p.inj. nachweisen.

Tab. 5 Weisses Blutbild nach intravenöser Applikation von 2 mg N-desacetyl-thiocolchicin/kg KGW bei 4 graviden Hündinnen. (A = Ausgangswert, B = niedrigster und höchster Wert in der Beobachtungsperiode vom 7. bis 36. Tag p.inj.)

Kriterium	A	Std. p. inj.					B
		6	24	48	72	120	
Leukozyten / mm^3 $\pm s_{\bar{x}}$	16539 304	20090 4118	9370 1238	8140 1477	6858 1429	9730 2260	11780 - 13350
Stbk. Neutr. Granulozyten % $\pm s_{\bar{x}}$	6,7 1,3	12,6 1,0	18,8 4,6	14,0 1,3	12,0 3,5	14,4 4,2	6,6 - 8,6
Segk. Neutr. Granulozyten % $\pm s_{\bar{x}}$	54,9 1,3	56,4 3,0	52,1 1,7	30,5 6,9	27,1 4,8	23,1 3,2	42,0 - 51,5
Eosin. Granulozyten / mm^3 $\pm s_{\bar{x}}$	689 77	1039 31	499 87	877 130	641 137	828 207	640 - 1001
Lymphozyten % $\pm s_{\bar{x}}$	25,5 3,2	21,6 2,7	19,0 5,2	28,9 3,0	39,4 7,1	38,8 9,5	31,0 - 36,3
Monozyten % $\pm s_{\bar{x}}$	4,0 1,3	5,3 1,7	6,6 2,2	10,8 4,5	13,1 5,0	18,0 6,6	4,0 - 5,8

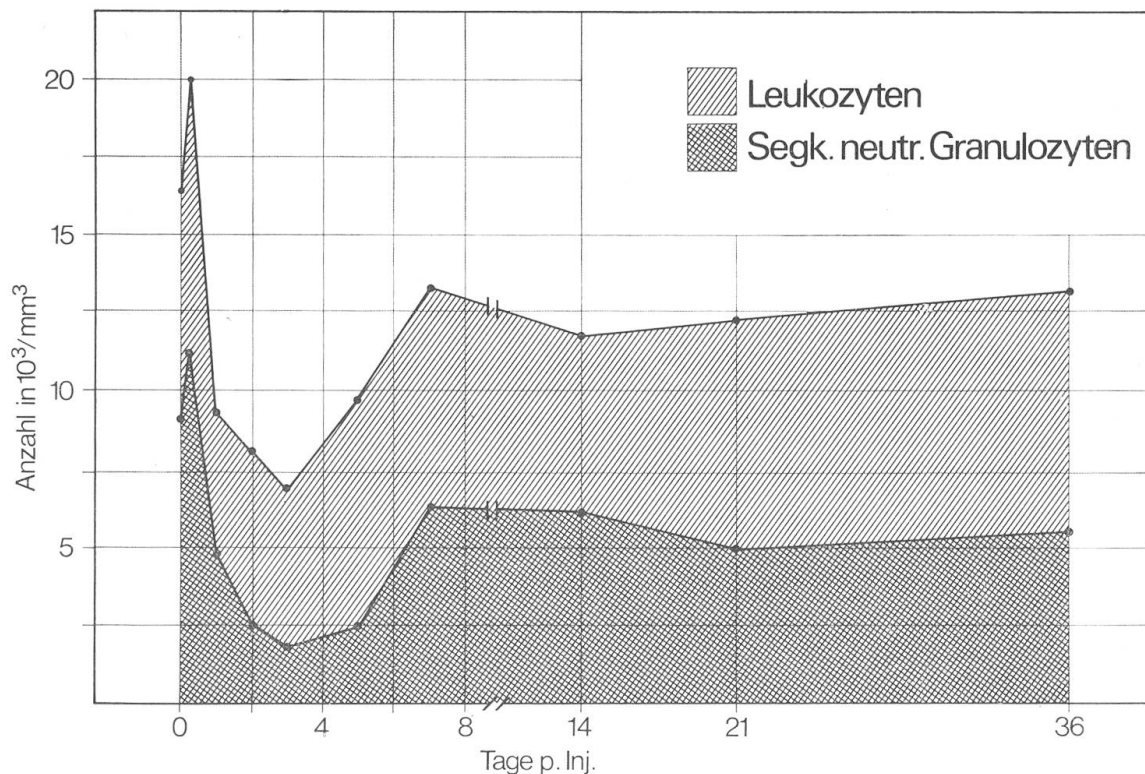


Abb. 2 Leukozyten und segmentkernige Granulozyten nach intravenöser Applikation von 2 mg N-desacetyl-thiocolchicin/kg KGW bei 4 graviden Hündinnen.

Die Zahl der *Thrombozyten* war annähernd doppelt so gross wie bei den nicht trächtigen Tieren. Die Mittelwerte schwankten nur geringfügig zwischen 370 000/mm³ und 470 000/mm³. Ein Einfluss des NDTC war nicht erkennbar.

Bei den *Leukozyten* traten die analogen Veränderungen auf wie bei den nicht graviden Tieren, jedoch in stärkerem Ausmasse. Die Ausgangswerte lagen mit 16 500/mm³ der Gravidität entsprechend hoch [75]. Während der ersten 6 Stunden stiegen sie auf 20 000/mm³ an, fielen innerhalb von 24 Stunden auf ca. 9 000/mm³ und anschliessend während 2 Tagen auf ca. 6 900/mm³. Die Werte normalisierten sich nach 1 Woche.

Der Anteil der *neutrophilen Granulozyten* zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die Gesamtzahl der Leukozyten mit dem Unterschied, dass das Maximum des Anstieges 6 Stunden p.inj. auftrat.

Wie bei den nicht trächtigen Hunden war die Verlaufskurve der Leukozyten zur Hauptsache dadurch bedingt, dass die neutrophilen Granulozyten in den ersten 6 Stunden zunahm und anschliessend stark abnahm (Abb. 2).

Der relative Anteil der *Lymphozyten* nahm in den ersten 24 Stunden von 25% auf 19% ab und stieg bis zum 3. Tag p.inj. auf fast 40% an. Berechnet man jedoch die absolute Zahl der Lymphozyten, so ergibt sich zunächst eine geringfügige Zunahme, anschliessend eine Abnahme bis zum 7. Tag und dann ein er-

neutes Ansteigen auf die Ausgangswerte. Während der gesamten Versuchsdauer lagen die Durchschnittswerte der Zahl der Lymphozyten jedoch nicht unter der Norm.

Der Anteil der *Monozyten* stieg bis zum 5. Tag p.inj. kontinuierlich von 4% auf 18% an, sank in den folgenden 2 Tagen auf 6% ab und schwankte anschliessend nur noch zwischen 4,0% und 5,4%.

Die bei den nicht graviden Hunden in den ersten 24 Stunden nach der Applikation von NDTC beobachtete hochgradige Eosinopenie trat bei den graviden Tieren nicht in Erscheinung. Von dem bereits über der Norm liegenden Ausgangswert ($700/\text{mm}^3$) stieg die Zahl der *eosinophilen Granulozyten* in den ersten 6 Stunden zunächst sogar deutlich an auf rund $1000/\text{mm}^3$ und erreichte erst nach 24 Stunden ein Minimum ($500/\text{mm}^3$). Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wies die Zahl der eosinophilen Leukozyten erhebliche Schwankungen auf.

Tab. 6 Biochemische Blutwerte nach intravenöser Applikation von 2 mg N-desacetyl-thiocolchicin/kg KGW bei 4 graviden Hündinnen. (A = Ausgangswert, B = niedrigster und höchster Wert in der Beobachtungsperiode vom 7. bis 36. Tag p.inj.)

Kriterium	A	Std. p. inj.					B 7 - 36
		6	24	48	72	120	
Harnstoff mg% ± s \bar{x}	41,0 1,0	37,5 2,2	33,4 3,4	42,9 5,4	32,1 3,1	34,8 3,5	34,8 - 46,8
GOT mU ± s \bar{x}	10,0 1,1	35,7 7,2	17,7 4,7	10,9 0,8	11,6 2,5	10,5 2,6	8,6 - 12,1
GPT mU ± s \bar{x}	9,0 0,8	14,6 3,9	7,3 0,5	7,5 0,8	8,0 0,8	8,6 1,2	8,1 - 15,6
AP mU ± s \bar{x}	35,8 8,4	45,7 9,0	55,6 2,5	46,1 9,4	55,7 6,5	45,6 3,1	14,8 - 34,7
Prothrombinzeit sec. ± s \bar{x}	6,3 0,1	6,6 0,2	7,1 0,6	6,6 0,7	6,4 0,5	6,5 0,8	7,2 - 8,1

Die *Blutsenkungsgeschwindigkeit*, die vor Versuchsbeginn leicht erhöht war, nahm in den ersten 6 Stunden geringgradig ab, stieg anschliessend wieder an und blieb bis zu 14 Tagen über der Norm. Ab der 3. Woche lagen wieder normale Werte vor.

Bei den *Plasmazellen* und den *basophilen Granulozyten* liessen sich im Verlauf der Untersuchungen keine signifikanten Veränderungen nachweisen.

Die Veränderungen der *Prothrombinzeit* blieben innerhalb enger Grenzen.

Die *Fermentbestimmungen* ergaben in den ersten 6 Stunden eine Verdreifachung der Ausgangswerte bei der GOT, beinahe eine Verdoppelung bei der GPT und ein nur geringfügiges Ansteigen der Alkalischen Phosphatase. Bereits nach 48 Stunden waren jedoch wieder die Ausgangswerte erreicht.

Auch die Bestimmung des *Blutharnstoffes* ergab nur geringfügige Schwankungen innerhalb des physiologischen Bereiches.

D. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen haben die Erfahrungen anderer Autoren bestätigt, wonach es möglich ist, durch intravenöse Verabreichung von N-desacetyl-thiocolchicin in einer Dosierung von 2 mg/kg KGW bei der trächtigen Hündin einen Abort auszulösen. Dabei verlaufen die Geburt und das Puerperium normal. Die nachfolgende Konzeptionsbereitschaft wird nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der Anwendung von NDTC bei unerwünscht gedeckten Hündinnen, die in der tierärztlichen Praxis zur Unterbrechung der Gravidität vorgestellt werden, sind jedoch auch die mit der Applikation verbundenen Nebenwirkungen bedeutungsvoll.

Die klinisch wahrnehmbaren Veränderungen sind gekennzeichnet durch eine markante Störung des Allgemeinbefindens, Speicheln, Erbrechen, profusen, übelriechenden Durchfall, vermehrte Wasseraufnahme. Diese Erscheinungen, die bei trächtigen und nicht trächtigen Hunden weitgehend parallel verlaufen, verschwinden in der Regel innerhalb von 5 bis 8 Tagen ohne Behandlung.

Die im peripheren Blut beobachteten Veränderungen waren bei den nicht graviden Hunden in den ersten 6 bis 24 Stunden charakterisiert durch eine hochgradige Reduktion der eosinophilen Leukozyten um 50% oder mehr, eine Abnahme der Lymphozyten und eine kurzfristige Zunahme der neutrophilen Granulozyten. Diese Veränderungen entsprechen weitgehend denjenigen nach einer Stresseinwirkung bzw. nach exogener Zuführung von Cortison [6, 9, 71].

Bei den graviden Hündinnen zeigten die neutrophilen Granulozyten und die Lymphozyten einen ähnlichen Verlauf, jedoch weniger ausgeprägt. Dagegen fehlte die für eine Stress-Situation charakteristische Reduktion der eosinophilen Granulozyten. Da die Blutwerte nur 6 und 24 Stunden p.inj. erhoben wurden, ist es nicht ausgeschlossen, dass die maximalen Auswirkungen des NDTC auf das Blutbild übersehen wurden. Möglicherweise unterscheidet sich aber auch die endokrine Reaktionslage bei graviden Tieren, so dass deswegen die Veränderungen des Blutbildes schwächer bzw. verschieden ausfallen.

Das anschließende Absinken der neutrophilen Granulozyten sowie das bei einzelnen Tieren fast vollständige Verschwinden der Retikulozyten aus dem peripheren Blut ist möglicherweise die Folge einer zytostatischen Wirkung des NDTC auf das Knochenmark. Diese Veränderungen sind jedoch aufgrund folgender Beobachtungen als reversibel zu interpretieren: kein Auftreten von Vor-

stufen der Granulozyten oder von pathologischen Blutzellen, keine wesentliche Veränderung der Zahl der Erythrozyten, rasche Normalisierung des Blutbildes und in der Folge überschüssende Bildung bzw. Mobilisierung von Granulozyten.

Die während mehrerer Tage nach einem Abort beobachteten erhöhten Leukozytenwerte stehen vermutlich in Zusammenhang mit der puerperalen Uterusinvolution.

Die in den ersten 48 Stunden p.inj. beobachteten erhöhten Konzentrationen der GOT, GPT und Alkalischen Phosphatase sind zweifellos Ausdruck von Zellirritationen, wie sie anhand der beschriebenen klinischen Störungen vor auszusehen sind [34, 43]. Die Erhöhung dieser Parameter innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite [51, 60, 75] und die rasche Normalisierung lassen jedoch eine hochgradige Zellschädigung ausschliessen.

Eine zusammenfassende Beurteilung der nach Applikation von NDTC beobachteten Veränderungen erlaubt folgende Schlüsse:

1. NDTC löst mit grosser Sicherheit bei der graviden Hündin einen Abort aus.
2. Die im Blutbild sich manifestierenden Veränderungen und die klinischen Nebenerscheinungen sind vollständig reversibel, lassen jedoch eine stationäre Behandlung als wünschenswert erscheinen.
3. Die Fruchtbarkeit von behandelten Hündinnen muss als normal angesehen werden.
4. Da die langfristigen Auswirkungen bei der nächstfolgenden Generation noch nicht untersucht wurden, kann die Anwendbarkeit des Präparates in der Praxis noch nicht endgültig beurteilt werden.

Zusammenfassung

Das als Abortivum bei unerwünscht gedeckten Hündinnen beschriebene N-desacetylthiocolchicin wurde bezüglich seiner Wirkung und insbesondere der Nebenwirkungen überprüft.

Bei 4 Hunden mit normaler Trächtigkeit führte die intravenöse Applikation von 2 mg NDTC/kg KGW innerhalb von 15 bis 40 Stunden zum Abort. Bei einem Tier mit mumifizierten Früchten blieb der Abort aus. Sexualzyklus und Fruchtbarkeit wurden nicht beeinträchtigt.

Als klinische Nebenwirkungen traten Diarrhöe und Vomitus auf. Eine medikamentelle Behandlung erübrigte sich.

Die Veränderungen im Blutbild wurden bei den gleichen Hunden und zusätzlich bei 10 nicht graviden Tieren nach Applikation von 2 mg NDTC/kg KGW untersucht. Das NDTC führte in den ersten 24 Stunden im wesentlichen zu einem Stressblutbild, das sich vor allem bei den nicht graviden Tieren deutlich manifestierte. Anzeichen einer befürchteten zytostatischen Wirkung konnten nur andeutungsweise beobachtet werden. Alle Veränderungen erwiesen sich als vollständig reversibel.

Résumé

La N-desacetyl-thiocolchicine recommandée pour pratiquer l'avortement chez la chienne après un accouplement non désiré a été contrôlée quant à ses effets et en particulier quant à ses effets secondaires.

L'application intraveineuse de 2mg NDTC/kilo poids corporel a conduit à un avortement en l'espace de 15 à 40 heures chez 4 chiennes en état de gestation. L'avortement n'a pas eu lieu chez une chienne avec des fœtus momifiés. Le cycle sexuel et la fécondité n'ont pas été influencés.

Les effets cliniques secondaires se sont présentés sous forme de diarrhée et de vomissements. Un traitement médicamenteux ne fut pas nécessaire.

Les modifications de la formule hématologique ont été examinées après l'application de 2 mg NDTC/kilo poids corporel chez les mêmes chiennes et en outre chez 10 autres chiennes non portantes. La NDTC a conduit dans les premières 24 heures à une formule hématologique de stress, qui se manifestait nettement chez les chiennes non portantes. Des signes d'un effet cytostatique alarmant n'ont pu être observés que sous forme d'indices. Toutes les modifications sont complètement réversibles.

Riassunto

Il farmaco N-desacetil-tiocolchicina, usato come abortivo per gravidanze indesirabile di cagne, è stato provato per la sua azione e particolarmente per i suoi effetti collaterali. A 4 cagne in normale gestazione venne somministrata per via endovenosa una dose di 2 mg di NDTC per Kg di peso corporeo, e tutte abortirono nel giro di 15-40 ore dopo la inoculazione. Non abortì una cagna con fœti mummificati. Non furono compromessi nè il ciclo sessuale nè la fertilità. Come effetti clinici collaterali furono osservati diarrea e vomito ma non è stato necessario un conseguente trattamento terapeutico. Le modificazioni del quadro ematico sono state esaminate sia nelle cagne suddette che in 10 animali non gravidi che avevano pure ricevuto una dose di 2 mg di NDTC per Kg di peso corporeo. Durante le prime 24 ore l'NDTC determinò uno stress generale del quadro ematico, che fu particolarmente evidente negli animali non gravidi. Si manifestò appena qualche segno dell'effetto citostatico che era stato previsto. Tutte le modificazioni osservate si dimostrarono completamente reversibili.

Summary

N-desacetyl-thiocolchicin, used as an abortifacient for inadvertently served bitches, was tested for its effect and in particular for its side-effects. 4 bitches with normal pregnancy were given 2 mg of NDTC per kg body-weight intravenously, and all aborted between 15 and 40 hours after the injection. One bitch with mummified foetuses did not abort. Neither the sexual cycle nor fertility was affected.

As clinical side-effects diarrhoea and vomiting were observed, but treatment was not necessary. The changes in the blood-picture were examined in the same bitches and also in 10 non-gravid animals which also received 2 mg of NDTC per kg body-weight. During the first 24 hours the NDTC led to a general stress-type blood-picture, which was particularly manifest among the non-gravid animals. Scarcely any sign appeared of the cytostatic effect which had been anticipated. All changes proved to be completely reversible.

Literatur

[1] Adams E., Hay M. F. and Lutwak-Mann C.: The action of various agents upon the rabbit embryo. *J. Embryol. exp. Morph.* 9, 468-490 (1961). - [2] Albrecht M. und Boll I.: Untersuchungen über die Einwirkung von Colchicin, arseniger Säure, Stickstofflost und Äthylurethan auf menschliches Knochenmark. *Ärztl. Wschr.* 5, 485-489 (1950). - [3] Amoroso E.C.: Colchicine and tumor growth. *Nature (Lond.)* 135, 266-267 (1935). - [4] Baier W., Kalich J. und Taxacher J.: Über Pathogenese und Behandlung der Endometritis bei der Hündin. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 24, 397-403 (1953). - [5] Beck A.: Beitrag zur Wirkung des Colchicins. *Arch. exp. Path. Pharm.* 165, 208-216 (1932). - [6] Begemann H. und Harwerth H.G.: *Praktische Hämatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971. - [7] Benesch F.: *Lehrbuch*

der tierärztlichen Geburtshilfe und Gynäkologie. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1957. – [8] Berchtold M.: Zum Problem der Trächtigkeitsunterbrechung bei der Hündin. Tagung über Kleintierkrankheiten, 8.10., Wien 1970. – [9] Berchtold M., Uhl H. und Bostedt H.: Untersuchungen über die Nebennierenfunktion bei Rindern nach geburtshilflichen Laparatomien. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 83, 212–214 (1970). – [10] Börnfors St., Kerstin O. und Asheim A.: Antikonzeptionelle Behandlung beim Hund mit östrogenen Hormonen. Medlemsbl. Sveriges Veterinärförbund 11, 113–117 (1959). – [11] Bousser J. et Christol D.: Essais de chimiothérapie de la Leucémie myéloïde par 3 corps nouveaux Démécolcie – Thiocolcicine – Myleran. Presse méd. 63, 1229–1231 (1955). – [12] Branceni D., Peterfalvie M. et Jequier R.: La N-desacetyl-thiocolchicine, étude expérimentale des propriétés antimittotiques. Arch. Int. Pharmacodyn. 107, 150–158 (1956). – [13] Brues A. M. and Cohen A.: Effects of colchicine and related substances on cell divisions. Biochem. J. 30, 1363–1368 (1936). – [14] Bruns B. J.: Colchicine Toxicity. Aust. Ann. Med. 17, 341–344 (1968). – [15] Cardinali G., Cardinali G., Handler A. H. and Agrifoglio M. F.: Comparative effects of colchicine and Vincalcolchicine on bone marrow mitotic activity in Syrian Hamster. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 107, 891–892 (1961). – [16] Carr A. A.: Colchicine Toxicity. Arch. intern. Med. 15, 29–33 (1965). – [17] Christoph H. J.: Klinik der Hundekrankheiten. Gustav Fischer Verlag, Jena 1973. – [18] Didock K., Jackson D. and Robson J. M.: The action of some nucleotoxic substances on pregnancy. Brit. J. Pharmacol. 11, 437–441 (1956). – [19] Doxey D. L.: Cellular changes in the blood as an aid to diagnosis. J. small. Anim. Pract. 7, 77–89 (1966). – [20] Dustin A. P.: Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. C. R. Soc. Biol. (Paris) 115, 1421–1423 (1934). – [21] Dustin P. jr.: New aspects of the pharmacology of antimittotic agents. Pharmacol. Rev. 15, 449–480 (1963). – [22] Egert G. und Lendle L.: Reversibilität der Schädigung weiblicher Gonaden durch Cytostatica. Arzneimittel-Forsch. 19, 1–5 (1969). – [23] Ellwood M. G.: Self-poisoning with colchicine. Postgrad. Med. J. 47, 129–131 (1971). – [24] Ferguson F. C. jr.: Colchicine. I. General Pharmacology. J. Pharmacol. exp. Ther. 106, 261–270 (1952). – [25] Ferm V. H.: Colchicine teratogenesis in Hamster embryo. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 112, 775–778 (1963). – [26] Fréjaville J. P., Bismuth C., Crabié P., Gervais P. et Pebay-Peyroula F.: Etude critique des troubles de l'hémostase lors des intoxications massives avec diarrhée aiguë. Rev. méd. Suisse rom. 91, 855–876 (1971). – [27] Fritz M. und Mey R.: Zytostatika und Gravidität. Deutsch. med. Wschr. 85, 931–935 (1960). – [28] Frohberg H.: Derzeitiger Stand der Arzneimittel-Toxikologie. Münch. med. Wschr. 112, 1532–1543 (1970). – [29] Galzigna L.: Sul meccanismo di azione della colchicina. N. Giorn. Bot. Ital. 68, 224–227 (1961). – [30] Garner R. J.: Veterinary Toxicology. Baillière, Tindall and Cox, London 1957. – [31] Garner R. J.: Garners Veterinärmedizinische Toxikologie. Gustav Fischer Verlag, Jena 1968. – [32] McGaughey R. W. and Chang M. C.: Inhibition of fertilisation and production of heteroploid in eggs of mice treated with colchicine. J. exp. Zool. 171, 465–480 (1969). – [33] Gaultier M., Kanfer A., Bismuth C., Crabié P. et Fréjaville J. P.: Données actuelles sur l'intoxication aiguë par la colchicine. Ann. intern. Med. 120, 605–618 (1970). – [34] Gerber H.: Aktivitätsbestimmungen von Serumenzymen in der Veterinärmedizin. Schweiz. Arch. Tierheilk. 106, 85–121 (1964). – [35] Gessner O.: Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa. Carl Winter Universitätsverlag, Heidelberg 1953. – [36] Goodman L. S. and Gilman A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. The Macmillan Company, London-Toronto 1970. – [37] Hitzig W. H. und Illig R.: Colchicumvergiftung bei einem Kleinkind. Helv. paediat. Acta 13, 117–130 (1958). – [38] Hitzig W. H.: Colchicumvergiftung bei einem Kleinkind. Acta haemat. (Basel) 21, 170–186 (1959). – [39] Huant E.: Action anti-tumorale d'un dérivé hypotoxique de la colchicine. La N-desacetyl-thiocolchicine. Thérapie 10, 448–456 (1955). – [40] Huguenin R., Truthaut R. et Saracino R.: Premiers résultats de l'utilisation en chimiothérapie anticancéreuse d'un dérivé de la colchicine la N-desacetyl-thiocolchicine. Bull. Ass. franç. Cancer 42, 308–325 (1955). – [41] Jequier R., Branceni D. et Peterfalvi M.: Activité antimittotique et toxicité de quelques dérivés de la colchicine et de la thiocolchicine. Arch. Int. Pharmacodyn. 103, 243–255 (1955). – [42] Jöchle W.: Corticosteroid induced parturition in domestic animals. Mechanism of action and economic importance. Folia Veterinaria Latina, Vol. 1, No. 2 (1971). – [43] Kammermann-Lüscher B.: Zur Behandlung von Lebererkrankungen beim Kleintier. Schweiz. Arch. Tierheilk. 114, 561–572 (1972). – [44] Keiser G.: Panmyelopathien – aplastische Anämie. Ther. Umsch. 30, 777–784 (1973). – [45] Kerr T.: On the effect of colchicine treatment of mouse embryo. Proc. Zool. Soc. Lond. 116, 551–566 (1947). – [46] Krantz J. C. and Carr C. J.: The pharmacologic principles of medical practice. The Williams + Wilkins Company, Baltimore 1969. – [47] Küst D. und Schätz F.: Fortpflanzungsstörungen bei den Haustieren. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1971. – [48] Landolt R. F.:

Über die Wirkung des Colchicins auf das normale und leukämische Blutbild und Knochenmark. Dtsch. Arch. Klin. Med., 379–398 (1944). – [49] Lauro V., Giornelli C. e Fanelli A.: Antiplastici e fertilità: ricerche spermimentali. Archivio di Ostetucia e Ginecologia 68, 327–341 (1963). – [50] Lessmann E. M. and Sokal J. E.: Conception and pregnancy in a patient with chronic myelotic leukemia under continuous Colcemid therapy. Ann. intern. Med. (USA) 50, 1512–1518 (1959). – [51] Lettow E.: Zur Diagnose der Lebererkrankungen des Hundes. Experimentelle und klinische Untersuchungen. Zbl. Vet. Med. 9, 75–108, 109–157, 978–988 (1962). – [52] Levison W.: Über die Wirkung von Colchicin auf das Blutbild des Menschen. Z. ges. exp. Med. 76, 567–570 (1931). – [53] Lewin L.: Gifte und Vergiftungen. Verlag von Georg Stilke, Berlin 1929. – [54] Lits F. J.: Recherches sur les réactions et lésions cellulaires provoquées par la colchicine. Arch. Int. Méd. Exp. 11, 891–901 (1934). – [55] Lits F. et Dustin A. P.: Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. C. R. Soc. Biol. (Paris) 115, 1421–1423 (1934). – [56] Ludford R. J.: The action of toxic substances upon the division of normal and malignant cells in vitro and in vivo. Arch. exp. Zellforsch. 18, 411–438 (1936). – [57] Luketic G. C., Santini R. jr. and Butterworth C. E. jr.: Depression of whole blood folate activity by colchicine. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 120, 13–16 (1965). – [58] Malawista St. E.: Colchicine: A common mechanism for its anti-inflammatory and anti-mitotic effects. Arthr. and Rheum. 11, 191–197 (1968). – [59] Marson P.: Intérêt de la leucopénie avec granulopénie au cours du traitement par la N-desacetyl-thiocolchicine. Thérapie 15, 501–506 (1960). – [60] Möhler Ch.: Enzymatische Untersuchungen im Serum von Pferd, Rind und Hund. Vet. Diss., München 1968. – [61] Möschlin S.: Die heutige Anwendung von Zytostatika in Klinik und Praxis. Med. Klin. 60, 1185–1191 (1965). – [62] Nicholson H. O.: Cytotoxic drugs in pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75, 307–312 (1968). – [63] Niemand H. G.: Praktikum der Hundeklinik. Paul Parey Verlag, Berlin-Hamburg 1972. – [64] Orsini M. W. and Pansky B.: The natural resistance of the Golden Hamster to colchicine. Science 115, 88–89 (1952). – [65] Osbaldiston G. W.: Cytology of the blood of domestic animals. The numbers of blood elements in normal animals. Veterinarian 5, 33–42 (1968). – [66] Pfeifer C. H.: Some effects of colchicine in the mouse. Diss. St. Louis, Mo., 1971. – [67] Ravina A. et Pestel M.: Médications cytotatiques et tumeurs malignes. Press. méd. 66, 313–314 (1958). – [68] Ravina A. et Eloy Ph.: Etat actuel de la chimiothérapie anticancéreuse de N-desacetyl-thiocolchicine. Presse méd. 69, no 13 (1961). – [69] Ruckstuhl B.: Über die Brauchbarkeit des N-desacetyl-thiocolchicin zur Trächtigkeitsunterbrechung bei der Hündin. Kleintier-Prax., im Druck (1975). – [70] Santavy F.: Glucose du sang chez les chiens intoxiqués par la colchicine. C. R. Soc. Biol. 126, 633–634 (1937). – [71] Schalm O. W.: Interpretation of leukocyte responses in the dog. J. Amer. vet. med. Ass. 142, 147–153 (1963). – [72] Schalm O. W.: Veterinary Haematology. Lea & Febiger, Philadelphia 1965. – [73] Schär B., Loustalot P. und Gross F.: Ein neues aus Colchicin autumale isoliertes Alkaloid mit starker antimittotischer Wirkung. Klin. Wschr. 32, 49–57 (1954). – [74] Shanbrom E. and Rapoport L.: Gastrointestinal complications of colchicine therapy in gout. Ann. intern. Med. 48, 655–660 (1958). – [75] Stevens W.: Serum Transaminase levels in Beagle dogs burdened with Plutonium-239. Radiat. Res. 23, 420–429 (1964). – [76] Temple R., Williams J. A., Wilber J. F. and Wolff J.: Colchicine and hormone secretion. Biochem. biophys. Res. Commun. 46, 1454–1461 (1972). – [77] Thiersch J. B.: Effect of N-desacetyl-thiocolchicine (TC) and N-desacetyl-methyl-colchicine (MC) on rat fetus and litter in utero. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 98, 479–485 (1958). – [78] Thiersch J. B.: Abortion of the bitch with N-desacetyl-thiocolchicine. J. Amer. vet. med. Ass. 151, 1470–1473 (1967). – [79] Von Schaewen: Normwerte hämatologischer Merkmale beim Hund. Vet. Diss., Berlin 1969. – [80] Velluz L. et Muller G.: La thiocolchicine par Léon Velluz et Georges Muller. Bull. Soc. chim. Fr. 21, 755–758 (1954). – [81] Velluz L. et Muller G.: La thiocolchicine II. Bull. Soc. chim. Fr. 21, 1072–1075 (1954). – [82] Walaszek E. J., Le Roy G. and Geiling E. M. K.: Renal excretion of radioactive colchicine in patients with and without neoplastic disease. Fed. Proc. 13, 413–414 (1954). – [83] Whitney L. F.: The effect of Malucidin on canine pregnancy. Vet. Med. 54, 25–29 (1959). – [84] Whitney L. F.: Further studies on the effect of Malucidin on pregnancy. Vet. Med. 55, 57–65 (1960). – [85] Widmann H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Colchicins in letalen und subletalen Dosen auf Blut und Knochenmark. Arch. exp. Path. Pharmak. 207, 218–242 (1949). – [86] Widmann H.: Leukopenie, eine Voraussetzung der Leukozytose? Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung kleiner Colchicindosen auf das weisse Blutbild. Ärztl. Forsch. 3, 86–92 (1949). – [87] Widmann H.: Die Erzeugung leukämoider Veränderungen durch Colchicin bei der weissen Maus. Z. ges. exp. Med. 117, 227–236 (1951). – [88] Widmann H. und Gruner P.: Zur Klinik der Colchicinvergiftung unter besonderer Berücksichtigung der Leukopoese. Z. Klin. Med. 151, 51–64

(1953). – [89] Wiesner E.: Ernährungsschäden der landwirtschaftlichen Nutztiere. Gustav Fischer Verlag, Jena 1970. – [90] Williams J. A. and Wolff J.: Possible role of microtubules in thyroid secretion. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 67, 1901–1908 (1970). – [91] Wirth W., Hecht G. und Gloxhuber Ch.: Toxikologie-Fibel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967. – [92] Zwetschke O. und Neuwirtova R.: Schwangerschaft und Leukämie behandelt mit Demecolcin. *Z. inn. Med. (D)* 12, 974–977 (1957).

PERSONELLES

Professor Diedrich Küst †, Giessen

Am 14. Juli 1974 verstarb in Giessen 86jährig Prof. Dr. Dr.h.c. Diedrich Küst, ehemaliger Direktor der Geburtshilflichen Klinik der Veterinär-medizinischen Fakultät an der Justus-Liebig-Universität Giessen. Professor Küst wurde 1928 an die damalige Ludwigs-Universität Giessen berufen, und 1931 wurde er ordentlicher Professor und Direktor der Geburtshilflichen Klinik. Dieses Amt versah er bis zu seiner Emeritierung im Jahre 1956. Nach dem Ende des letzten Weltkrieges war er einer der ersten, die sich unter schwierigsten Umständen für den Wiederaufbau der zerstörten Fakultät einsetzten, und in der Tat war seine Klinik der erste Neubau, der bezogen werden konnte. Der Universität Giessen diente er als Prorektor, seiner Fakultät stand er zweimal als Dekan vor. Professor Küst orientierte die Richtung seiner Interessen und Arbeiten stets nach den Bedürfnissen der Praxis, und über den hessischen Raum hinaus ist ihm die deutsche Landwirtschaft zu grossem Dank verpflichtet, was in zahlreichen Ehrungen Ausdruck fand. Er war es, der in der Rinderzucht Hessens die künstliche Besamung einführte, und tierärztlich-geburtshelferische und gynäkologische Tätigkeit sah er vor allem im Rahmen der tierzüchterisch-praktischen Gegenwartsprobleme. Gerade in der heutigen Zeit starker landwirtschaftlicher und tierärztlicher Umstrukturierungen kann man seinem Weitblick nur höchste Anerkennung zollen. Wenn D. Küst auch als Professor alten Schlages gegolten haben mag, so war er doch persönlich ein bescheidener und liebenswürdiger Mensch. Der Schreibende, damals ein namenloser junger Assistent, hat ihn als väterlichen Kollegen, frei von allem professoralen Dünkel kennengelernt. Auch in der Schweiz, wo jedem Tierarzt die «Fortpflanzungsstörungen der Haustiere» von Küst und Schätz ein Begriff sind, wird man Professor Küst in ehrendem Andenken behalten.

R. F., B.

Professor Ewald Berge †, Giessen

Am 27. Juli 1974, also keine zwei Wochen nach Professor Küst, verstarb in seinem 83. Lebensjahr Professor Dr. Dr. h.c. Ewald Berge, der international bekannte Veterinärchirurg. E. Berge wurde am 15. November 1891 in Zittau geboren, wo er aufwuchs, bis er 1911 das Studium der Veterinärmedizin in Dresden begann. Dort approbierte und promovierte er 1919, nachdem er den Ersten Weltkrieg vom ersten bis zum letzten Tag im Feld mitgemacht hatte. 1920 wurde er Assistent an der Dresdener Kleintierklinik, mit welcher er 1923 an die neue Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig umsiedelte. Dort wurde er I. Assistent an der chirurgischen Tierklinik, habilitierte sich 1925, wurde 1927 zum ausserordentlichen Professor ernannt und 1930 auf den Lehrstuhl seines Lehrers Oskar Röder berufen, unter Beförderung zum Ordinarius. Nach 9 Jahren intensivster Tätigkeit als Chirurg, Hochschullehrer und Forscher ging er 1939 wieder ins Feld bis zum