

Sonderdruck

aus „DEUTSCHE TIERÄRZTLICHE WOCHENSCHRIFT“
103. Jahrgang, Heft Nr. 1/1996, Seiten 14–16

Verlag M. & H. Schaper, Borsigstraße 5, 31061 Alfeld (Leine)
Druck: Dobler-Druck GmbH & Co. KG, Alfeld (Leine)

Pharmakokinetik und Verträglichkeit eines oral verabreichten Kombinationspräparates mit den Inhaltsstoffen Phenylbutazon und Prednisolon beim Hund

M. KIETZMANN, Andrea MEYER-LINDENBERG, Andreas ENGELKE und I. NOLTE

Pharmakokinetik und Verträglichkeit eines oral verabreichten Kombinationspräparates mit den Inhaltsstoffen Phenylbutazon und Prednisolon beim Hund

Von M. KIETZMANN*, Andrea MEYER-LINDENBERG, Andreas ENGELKE und I. NOLTE

Aus der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover und dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig*

KIETZMANN, M., A. MEYER-LINDENBERG, A. ENGELKE und I. NOLTE (1995): **Pharmakokinetik und Verträglichkeit eines oral verabreichten Kombinationspräparates mit den Inhaltsstoffen Phenylbutazon und Prednisolon beim Hund.**

Dtsch. tierärztl. Wschr. 103, 14–16

Zusammenfassung

In einer Untersuchung an insgesamt 18 Hunden (Beagles) wurden Verträglichkeit und Pharmakokinetik einer Kombination von Phenylbutazon und Prednisolon (Tabletten) untersucht. Die über zwei Wochen zweimal täglich vorgenommene orale Applikation von 3,33 mg/kg Phenylbutazon und 0,1 mg/kg Prednisolon (Verminderung der Dosis nach einer Woche auf die Hälfte) führte wie auch die Behandlung mit der dreifachen Dosis nicht zu Unverträglichkeitsreaktionen der Hunde. Im Plasma wurden mit der einfachen Dosis binnen 1 bis 2 Stunden Konzentrationen um 10 µg/ml Phenylbutazon erreicht, während die Prednisolonkonzentration unterhalb von 2 ng/ml lag. Tierexperimentell konnte zudem ein synergistischer Effekt von Phenylbutazon und Prednisolon gezeigt werden.

Die vorliegenden Daten belegen für das Kombinationspräparat neben der klinischen Wirksamkeit (ENGELKE et al., 1995) somit auch eine gute Verträglichkeit.

KIETZMANN, M., A. MEYER-LINDENBERG, A. ENGELKE und I. NOLTE (1995): **Pharmacokinetics and tolerance of an orally administered combination of phenylbutazone and prednisolone in dogs.**

Dtsch. tierärztl. Wschr. 103, 14–16

Summary

Tolerance and pharmacokinetics of a combination of phenylbutazone and prednisolone (tablets) were studied in Beagle dogs. For two weeks, the drug was administered orally (3.33 mg/kg phenylbutazone combined with 0.1 mg/kg prednisolone and 6.66 mg/kg phenylbutazone combined with 0.3 mg/kg prednisolone twice daily). The dosage was reduced to 50 per cent after one week. No signs of intolerance were found.

After treatment with 3.33 mg/kg phenylbutazone, a plasma concentration of 10 µg/ml was reached within 1 to 2 hours. No prednisolone concentration above 2 ng/kg was measured.

Additionally, a synergistic antiinflammatory effect of the two ingredients was obvious (hind paw dextran edema in rats).

In addition to results of ENGELKE et al. (1995) who studied the clinical efficacy of the combination, the presented data demonstrate a good tolerance.

Der Einsatz steroidaler und nicht-steroidaler Antiphlogistika ist bei der Behandlung entzündlicher Gelenkserkrankungen oft vom Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen begleitet, die im Einzelfall einen Abbruch der Behandlung erforderlich machen können (UNGEMACH, 1994). Es besteht daher für den Einzelfall stets die Zielstellung, einerseits durch die Erkrankung gegebenes Leiden und Schmerzen weitestgehend zu lindern, andererseits jedoch die therapiebegleitenden unerwünschten Wirkungen – wie zum Beispiel Magen-Darm-Ulzera, Blutbildveränderungen oder Nierenschäden – zu verhindern. Mit in jüngster Zeit eingeführten nicht-steroidalen Antiphlogistika wurde hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen offenbar nicht der erhoffte Durchbruch erzielt, wie eine kürzlich vorgenommene notwendige Änderung der Packungsbeilage eines neuen Antiphlogistikums belegt.

Aus einer Untersuchung an insgesamt 100 Hunden mit entzündlichen Gelenkserkrankungen ist bekannt, daß eine Behandlung mit niedrig dosiertem Phenylbutazon in Kombination mit ebenfalls in niedriger Dosis verabreichtem Prednisolon einer alleinigen Behandlung mit Phenylbutazon überlegen ist (ENGELKE et al., 1995). Während im Schrifttum für den Hund Tagesdosierungen von 40 mg/kg (verteilt auf drei Behandlungen) angegeben werden (UNGEMACH, 1994), wurden in der Untersuchung von

ENGELKE et al. (1995) lediglich 6,66 mg/kg Phenylbutazon in Kombination mit 0,2 mg/kg Prednisolon (verteilt auf zwei Einzeldosen) verabreicht.

In der vorliegenden Arbeit wird in Ergänzung zu den von ENGELKE et al. (1995) vorgelegten Ergebnissen der klinischen Untersuchung über die Verträglichkeit der verwendeten Tabletten und die Pharmakokinetik der Inhaltsstoffe Phenylbutazon und Prednisolon berichtet.

Methodik

Tiere

Insgesamt wurden in der Studie 18 gesunde Hunde (je neun weibliche und männliche Beagles) eingesetzt. Die randomisiert in drei Gruppen eingeteilten Hunde waren zwischen 2 und 14 Jahren alt; sie wogen 11,5 bis 19 kg. Alle Tiere, die dem Bestand der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover entstammten, waren bei Versuchsbeginn gesund. Im Versuchsverlauf zeigten sich keinerlei Anzeichen von Erkrankungen.

Arzneimittel

Es wurden in der Studie Phenylbutazon-Prednisolon-Tabletten zur oralen Anwendung mit jeweils 50 mg Phenylbutazon und 1,5 mg Prednisolon verwendet. Die bestimmungsgemäße Dosis beträgt 1 Tablette pro 15 kg Körpergewicht. Die Zerfallszeit der Tabletten beträgt 410 Sekunden. Das Versuchsmuster wurde von der Firma CP Pharma, Burgdorf, zur Verfügung gestellt.

Verträglichkeit

Zwei Gruppen von jeweils sechs Hunden wurden über zwei Wochen mit der Phenylbutazon-Prednisolon-Kombination behandelt. Die verbleibenden sechs Hunde der Gruppe 3 blieben als Kontrolle unbehandelt. Die Tiere der Gruppe 1 erhielten in der ersten Behandlungswoche zweimal täglich 3,33 mg Phenylbutazon und 0,1 mg Prednisolon (Tagesdosis 6,66 mg Phenylbutazon und 0,2 mg Prednisolon). In der zweiten Woche wurde die Behandlung mit der halben Dosis fortgesetzt. Die Hunde der Gruppe 2 erhielten die dreifache Dosis, zweimal täglich 9,99 mg Phenylbutazon und 0,3 mg Prednisolon pro Einzelbehandlung (Tagesdosis 19,98 mg Phenylbutazon und 0,6 mg Prednisolon). In der zweiten Woche wurde die Behandlung ebenfalls mit halbiertem Dosis fortgesetzt. Im gesamten Versuchsverlauf wurden die Tiere hinsichtlich des Auftretens klinischer Veränderungen untersucht. Vor der ersten Behandlung sowie am Ende der ersten und der zweiten Behandlungswoche sowie eine Woche nach der letzten Behandlung wurden bei den Tieren mit Einmalkanülen Blutproben aus der Vena cephalica antebracli entnommen. Die Blutproben wurden in mit Lithium-Heparinat versetzten Röhrchen aufgefangen. Das Blut beziehungsweise daraus gewonnenes Plasma diente der Bestimmung der Leukozyten-, Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits, der Harnstoffkonzentration sowie der Aktivität der Alanin-Aminotransferase, der Alkalischen Phosphatase und der Glutamathydrogenase. Die Erythrozyten- und Leukozytenzahl sowie der Hämoglobingehalt und der Hämatokritwert wurden im Blut mit einem Sysmex Micro Cell Counter F-800 ermittelt. Die enzymatischen Untersuchungen wurden mit Hilfe eines Analysenautomaten (Hitachi 704) durchgeführt. Tabelle 2 listet den laboreigenen Referenzbereich für die untersuchten Parameter (Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover) auf.

Pharmakokinetik

Sechs Hunden wurden Phenylbutazon-Prednisolon-Tabletten über insgesamt fünf Tage morgens und abends (Dosierungsintervall 12 Stunden) oral eingegeben (eine Tablette pro 15 kg Körpergewicht). Die Einzeldosis betrug 3,33 mg/kg Phenylbutazon und 0,1 mg/kg Prednisolon pro Einzelbehandlung (Tagesdosis 6,66 mg/kg Phenylbutazon und 0,2 mg/kg Prednisolon).

Direkt vor der Applikation der Prüfmuster sowie 1, 1½, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 Stunden nach der ersten Behandlung sowie jeweils 2 und 12 Stunden nach den morgendlichen Wiederholungsbehandlungen wurden bei den Tieren mit Einmalkanülen Blutproben aus der Vena cephalica antebracli entnommen und in mit Lithium-Heparinat versetzten Röhrchen aufgefangen. Das aus dem Blut gewonnene Plasma lagerte bis zur Untersuchung bei –20 °C.

Nachweis von Phenylbutazonen und Prednisolon im Plasma

Phenylbutazon wurde aus dem Plasma mit Chloroform extrahiert und anschließend mittels HPTLC auf Kieselgelschichten mit Fluoreszenzindikator (Merck) nachgewiesen. Als Laufmittel diente ein Gemisch von Aceton und Hexan im Verhältnis von 7/3. Die quantitative Auswertung der Chromatogramme erfolgte mittels Remissionsmessung bei 215 nm (PMQ-3, Zeiss). Die Phenylbutazonkonzentration im Plasma wurde anhand der Peakflächen mit Hilfe der Funktion der Eichkurve errechnet. Phenylbutazon-Konzentrationen oberhalb von 0,25 µg/ml Plasma wurden mit der beschriebenen Methode nachgewiesen.

Prednisolon wurde aus dem Plasma durch Festphasenextraktion (Octadecylsäulen, Baker, Groß-Gerau, FRG) mit Methanol extrahiert und anschließend mittels HPLC (System Gold, Beckman, München; Säule: Ultrasphere Gold ODS 5 µm, 4,6×150 mm; Fließmittel: Acetonitril/Wasser/Methanol (1/3/1); Fluß: 1 ml/Minute; Detektion: UV 240 nm) nachgewiesen. Die Prednisolonkonzentration wurde anhand der Peakflächen mit Hilfe der Funktion der Eichkurve errechnet. Prednisolon-Konzentrationen oberhalb von 2 ng/ml Plasma können mit der beschriebenen Methode nachgewiesen werden.

Für jeden Meßzeitpunkt wurden aus den vorliegenden Daten Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Pharmakokinetische Daten wurden für jedes einzelne Tier mit nichtlinearer Regression (Programm TopFit 2.0, Springer, Berlin, FRG) errechnet.

Tabelle 1: Referenzbereiche der untersuchten Laborparameter für den Hund

Parameter	Referenzbereich
Leukozytenzahl	6-12 * 1000/ μ l
Erythrozytenzahl	6-9 * 10 ⁶ / μ l
Thrombozytenzahl	150-500 * 10 ³ / μ l
Hämoglobin	15-19 g/100 ml
Hämatokrit	40-55
Harnstoff	20-40 mg/100 ml
Alanin-Aminotransferase	bis 50 U/l
Alkalische Phosphatase	bis 190 U/l
Glutamatdehydrogenase	bis 6 U/l

Ergebnisse

Verträglichkeit

Das Allgemeinbefinden der Tiere der drei Gruppen war im gesamten Versuchszeitraum ungestört. Auch bei der Untersuchung der klinisch-chemischen Parameter zeigten sich keine Hinweise auf behandlungsbedingte Veränderungen. Es bestanden keine Abweichungen der gemessenen Enzymaktivitäten (Alanin-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Glutamatdehydrogenase) und der Plasmakonzentration von Harnstoff vom Referenzbereich (Tab. 1). Der Hämoglobingehalt, der Hämatokrit sowie die Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl wiesen ebenfalls keine Abweichungen vom Referenzbereich auf.

Phenylbutazon- und Prednisolonkonzentration im Plasma

Ein bis zwei Stunden nach der oralen Behandlung wurden bei den einzelnen Hunden maximale Phenylbutazonkonzentrationen von 6,42 bis 15,38 μ g/ml Plasma erreicht. Die Plasmakonzentration nahm mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 1,3 Stunden ab. Nach zwölf Stunden lag die Konzentration bei 0,3 μ g/ml Plasma (Abb. 1, Tab. 2). Zwei Stunden nach den Wiederholungsbehandlungen wurden Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 6,47 bis 10,17 μ g/ml Plasma gemessen. Die Behandlung mit Prednisolon führte nicht zu meßbaren Plasmaspiegeln. Die Konzentration des Glukokortikoids lag damit stets unterhalb von 2 ng/ml.

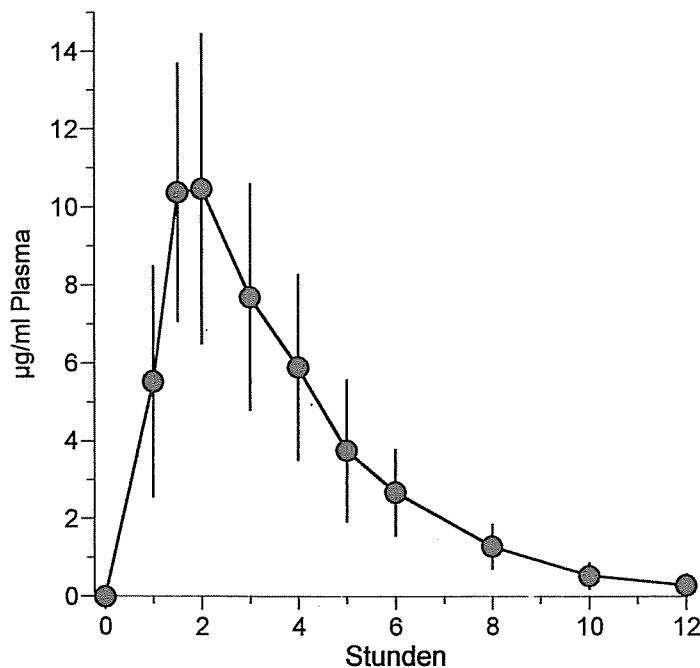


Abb. 1: Phenylbutazonkonzentration im Plasma (μ g/ml) von Hunden nach oraler Behandlung mit einem Phenylbutazon-Prednisolon-Kombinationspräparat (Tabletten) (3,3 mg/kg Phenylbutazon; 0,1 mg/kg Prednisolon), Angabe von Mittelwert und Standardabweichung von jeweils sechs Hunden.

Diskussion

Der klinisch nachgewiesene Erfolg einer kombinierten Behandlung schmerzhafter Gelenkerkrankungen des Hundes mit einer Kombination des nicht-steroidalen Antiphlogistikums Phenylbutazon mit dem Glukokortikoid Prednisolon, welche - verteilt auf zwei Einzelgaben - in Tagesdosierungen von 6,66 und 0,2 mg/kg Phenylbutazon und Prednisolon verabreicht wurden, ist durch eine Untersuchung von ENGELKE et al. (1995) belegt. Die Kombination der Wirkstoffe erwies sich in der Untersuchung einer alleinigen Behandlung mit entsprechend niedrig dosiertem Phenylbutazon deutlich überlegen. Auch belegen Daten einer eigenen tierexperimentellen Untersuchung (s. Abb. 2) einen synergistischen antiphlogistischen Effekt der Wirkstoffe, wobei die zur Erzielung einer antiinflammatorischen Wirkung notwendige Dosierung von Phenylbutazon (Hemmung der Ödembildung im Dextran-Pfotenödem-Test bei der Ratte) bei kombinierter Gabe mit Prednisolon auf die Hälfte reduziert werden konnte (Abb. 2). Beide Inhaltsstoffe leisten einen Beitrag zur Gesamtwirkung, so daß mit deutlich niedrigeren Dosierungen als bei einer jeweiligen Monotherapie behandelt werden kann.

Die bei bestimmungsgemäßer Applikation des Kombinationspräparates verabreichte Dosis von Phenylbutazon liegt mit 6,66 mg/kg deutlich unter einer von UNGEMACH (1994) angegebenen Tagesdosis von 40 mg/kg, wie sie bei einer alleinigen Therapie mit Phenylbutazon verwendet wird. Über eine vergleichsweise gute Verträglichkeit von Phenylbutazon, welches allein in dieser deutlich höheren Dosis gegeben wird, wird berichtet. Dennoch muß im Einzelfall stets mit für nicht-steroidale Antiphlogistika typischen unerwünschten Wirkungen (insbesondere Blutbildveränderungen, Ulzeration im Magen-Darm-Trakt) gerechnet werden. HAZLETON et al. (1953) berichten, daß Hunde, die über 90 Tage 10 und 100 mg/kg Phenylbutazon erhielten, keine Anzeichen einer toxischen Wirkung oder Unverträglichkeit zeigten. In der vorliegenden Studie wurde die Verträglichkeit der kombinierten Behandlung mit sehr

Tabelle 2: Pharmakokinetische Kenndaten für Phenylbutazon (1-Kompartiment-Modell) nach oraler Behandlung mit einem Phenylbutazon-Prednisolon-Kombinationspräparat (Tabletten) (3,3 mg/kg Phenylbutazon; 0,1 mg/kg Prednisolon); Angabe von Mittelwert und Standardabweichung der für sechs Tiere errechneten Daten

Parameter		$\bar{x} \pm s$
C_{max}	(μ g/ml)	11.9 \pm 3.2
t_{max}	(h)	1.6 \pm 0.4
K_{el}	(l/h)	0.78 \pm 0.46
t_{50}	(h)	1.3 \pm 0.7
$AUC_{0-\infty}$	(μ g/ml * h)	33.1 \pm 18.1
MRT	(h)	3.3 \pm 1.2

C_{max} = maximale Plasmakonzentration; t_{max} = Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration; K_{el} = Eliminationskonstante; t_{50} = Halbwertszeit; $AUC_{0-\infty}$ = Fläche unter der Plasmaspiegelkurve; MRT = „mittlere Verweildauer“ (mean residence time)

niedrig dosiertem Phenylbutazon und Prednisolon geprüft, wobei neben der bestimmungsgemäß niedrigen Dosierung mit der dreifachen Dosis auch die halbe Dosis der von UNGEMACH (1994) für die Phenylbutazon-Monotherapie angegebenen Dosierung verabreicht wurde. In Anbetracht der Angaben von HAZLETON et al. (1953) überrascht es nicht, daß die klinische Untersuchung und die labordiagnostischen Parameter keine Hinweise auf Unverträglichkeitsreaktionen des Kombinationspräparates ergaben. Dies findet ebenfalls Bestätigung in der an 100 Hunden angestellten Studie zur klinischen Wirksamkeit, in der keinerlei unerwünschte Effekte augenfällig waren (ENGELKE et al., 1995).

Die therapeutische Breite von Prednisolon ist auch im Vergleich zu Hydrocortison sehr groß; als Cushing-Schwellendosis werden für Prednisolon 7,5-10 mg/kg angegeben (AMMON, 1995). Diese liegt damit deutlich über der mit dem Kombinationspräparat verwendeten Dosis von 0,1 mg/kg. In Anbetracht der niedrigen

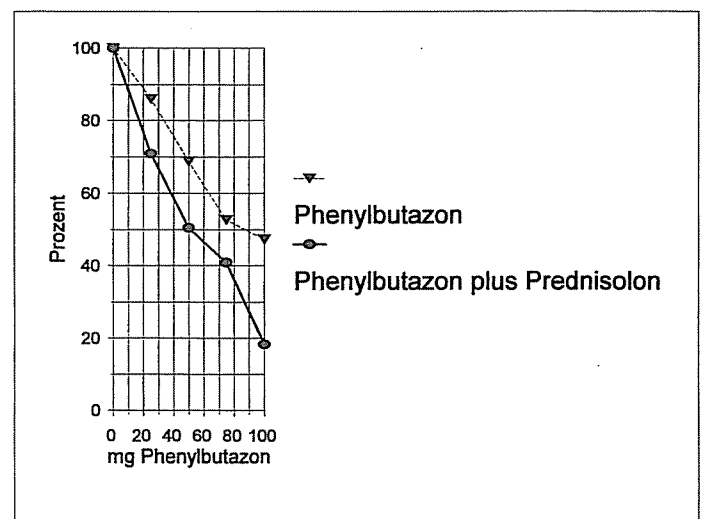


Abb. 2: Zunahme des Pfotenödemvolumens bei Ratten nach subplantarer Injektion von Dextran in Prozent eines bei unbehandelten Tieren gemessenen Anstieges (= 100 %); Vorbehandlung (intraperitoneal) mit Phenylbutazon (0, 25, 50, 75 und 100 mg/kg) allein und in Kombination mit Prednisolon (0,5 mg/kg) über vier Tage vor der Dextran-Applikation; Angabe des Mittelwertes von sechs Tieren. Aus der kombinierten Applikation von Phenylbutazon mit Prednisolon resultiert eine gegenüber den Einzelsubstanzen signifikant gesteigerte antiinflammatorische Wirkung (eigene unveröffentlichte Untersuchung).

zu verabreichenden Menge von 0,2 mg/kg pro Tag ist damit eine sehr hohe Sicherheit bei der Anwendung der Kombination gegeben, so daß selbst bei dreifacher Überdosierung des Präparates keine Unverträglichkeitsreaktionen auftraten.

Als eine die Verträglichkeit einschränkende Wechselwirkung von nicht-steroidalen Antiphlogistika und Glukokortikoiden wird von UNGEMACH (1994) auf ein vermehrtes Auftreten gastrointestinaler Ulzerationen hingewiesen. Wie die vorliegenden Ergebnisse jedoch belegen, war mit den niedrigen Dosierungen der beiden Inhaltsstoffe des Kombinationspräparates bei keinem der behandelten Hunde ein Hinweis auf eine entsprechende unerwünschte Wirkung festzustellen. Die für den bei der Monobehandlung üblichen Dosierungsbereich (40 mg/kg Phenylbutazon und 1–3 mg/kg Prednisolon pro Tag) geltende Aussage bezüglich eines vermehrten Auftretens gastrointestinaler Blutungen und Ulzerationen gilt daher nicht für die hier verwendeten, im Vergleich zur Monotherapie sehr niedrigen Dosierungen von Phenylbutazon und Prednisolon.

Die mit Phenylbutazon erreichten Plasmakonzentrationen liegen geringgradig oberhalb von 10 µg/ml. In der vorliegenden Studie nahm die Konzentration mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 1 bis 2 Stunden ab. Aus dem pharmakokinetischen Verhalten des nicht-steroidalen Antiphlogistikums darf kein Rückschluß auf dessen Wirkungsdauer erfolgen, da von einer Anreicherung im entzündlichen Exsu-

dat auszugehen ist (LEES und HIGGINS, 1985). Die Wirkungsdauer – insbesondere der analgetische Effekt, der mit allein verabreichtem Phenylbutazon bereits bei Plasmakonzentrationen von etwa 10 µg/ml nachweisbar ist, ist somit länger, als nach dem pharmakokinetischen Verhalten im Plasma zu vermuten wäre. Die erreichte Wirkstoffkonzentration ist offensichtlich für eine analgetische Wirkung bereits ausreichend, während ein antiphlogistischer Effekt durch Phenylbutazon allein erst mit höheren Konzentrationen erreicht werden kann. Hier bietet die Kombination mit Prednisolon, mit dem keine Plasmakonzentrationen oberhalb von 2 ng/ml erreicht werden, in Anbetracht der Ergebnisse der klinischen Studie von ENGELKE et al. (1995) offenbar einen entscheidenden Vorteil, dessen Ursache in einer synergistischen antiinflammatorischen Wirkung der Stoffe zu sehen ist.

Die Kombination von Phenylbutazon und Prednisolon bietet bei oraler Applikation der zweimal täglich verabreichten Dosis von 3,33 mg/kg Phenylbutazon und 0,1 mg/kg Prednisolon (Tagesdosis 6,66 mg/kg Phenylbutazon und 0,2 mg/kg Prednisolon) bei einer zuverlässigen klinischen Wirkung den Vorteil einer offensichtlich sehr guten Verträglichkeit. Damit stellt die niedrig dosierte kombinierte Gabe von Phenylbutazon und Prednisolon sowohl aus klinischer als auch aus sicherheitspharmakologischer Sicht einen bedeutsamen Vorteil gegenüber anderen derzeit angewendeten nicht-steroidalen Antiphlogistika dar.

Literaturverzeichnis

- AMMON, H. P. T. (1995): Pharmaka zur Behandlung von Funktionsstörungen der endokrinen Organe. In: ESTLER, C. J. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie. Schattauer, Stuttgart, New York, 416–508. – ENGELKE, A., A. MEYER-LINDENBERG, M. KIETZMANN, W. LEHMACHER und I. NOLTE (1995): Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Phenylbutazon-Prednisolon im Vergleich zum Monopräparat Phenylbutazon bei Erkrankungen des Bewegungsapparates beim Hund. Kleintierpraxis 40, 669–679. – HAZLETON, L. W., T. W. TUSING und E. G. HOLLAND (1953): Acute and chronic toxicity of butazolidin. J. Pharmacol. exp. Therap. 109, 387–392. – LEES, P., und A. J. HIGGINS (1985): Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. Equine vet. J. 17, 83–96. – UNGEMACH, F. R. (1994): Pharmakologische Beeinflussung von Entzündungen. In: LÖSCHER, W., F. R. UNGEMACH und R. KROKER (Hrsg.): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. P. Parey, Berlin, 2. Auflage, 313–353.

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. M. KIETZMANN, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, Zwickauer Straße 55, D-04103 Leipzig.