

# Cumarinvergiftung bei Hund und Katze

Autor(en): **Kammermann-Lüscher, 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): **120 (1978)**

PDF erstellt am: **21.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591695>

## **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 Veterinär-Medizinischen Klinik der Universität Zürich  
(Direktor: Prof. Dr. W. Leemann)

## Cumarinvergiftung bei Hund und Katze<sup>1</sup>

von B. Kammermann-Lüscher<sup>2</sup>

### I. Einleitung

Die Cumarin-Anticoagulantien werden weltweit als Rodenticide eingesetzt, und die Schädlinge – nämlich Ratte und Maus – gehen an Verbluten zugrunde. Toxische Organwirkung haben die Cumarine keine. Gelegentlich tritt beim Menschen Haar- ausfall auf [12] und als seltene, allerdings schwere Komplikation der antithrombotischen Therapie Hautnekrose [39]. Einen vergleichbaren Fall haben wir bei einer Katze beobachtet. Sonst aber sind die einzigen Auswirkungen einer Cumarinvergiftung Blutungen.

Die Verdachtsdiagnose liegt auf der Hand, wenn Blutungen gut sichtbar sind oder wenn nach Injektionen subkutane Blutergüsse entstehen. Aber schon Zahnfleischblutungen, vor allem aber Blutungen in die Lungen oder in die grossen Körperhöhlen sowie subkutane und intramuskuläre Blutergüsse werden oft übersehen, unrichtig interpretiert oder entziehen sich der Beobachtung.

Es kommt noch ein zweiter Umstand erschwerend hinzu: seit den fünfziger Jahren wird beobachtet, dass Ratten und auch Hausmäuse [16, 22] eine zunehmende Resistenz gegen Cumarine entwickeln. Diese Erfahrung hat dazu geführt, dass dem Köder ausser den Anticoagulantien oft noch ein zweites Gift, nämlich  $\alpha$ -Chloralose, beigefügt wird in der Hoffnung, damit einen potenzierenden Effekt zu erzielen. Das ist aber nicht der Fall.  $\alpha$ -Chloralose ist ein dem Chloralhydrat verwandtes Narkotikum. Bei Maus und Ratte bewirkt es bei Temperaturen unter 4 °C Tiefschlaf [16]; die Schädlinge gehen an Unterkühlung zugrunde. Mit  $\alpha$ -Chloralose vergiftete Hunde und Katzen zeigen zentralnervöse Störungen, beispielsweise unkoordinierte Gehbewegungen und Taumeln, eventuell auch Tremor und Mydriase [41], und der Untersucher läuft Gefahr, nicht an die *später* in Erscheinung tretenden Auswirkungen des Cumarinanteils zu denken.

Fast stets ist zum Zeitpunkt der Untersuchung eine ausgeprägte Anämie vorhanden. Wer sich zur Regel macht, bei jedem Patienten eine Allgemeinuntersuchung vorzunehmen, wird auch die Maulhöhle inspizieren und die Blässe der Schleimhaut nicht übersehen können. Dann ist der Weg bis zur Verdachtsdiagnose nicht mehr weit und ist es auch leichter, die Krankheitserscheinungen richtig zu interpretieren.

In einem Zeitraum von 5 Jahren – nämlich von Frühjahr 1972 bis 1977 – haben wir 46 Patienten (41 Hunde und 5 Katzen) mit Cumarinvergiftung behandelt.

In dieser Arbeit sollen die Pathogenese, die Symptomatologie, die Untersuchungsmöglichkeiten und die Therapie besprochen werden.

<sup>1</sup> Nach einem Vortrag, gehalten an der Jahrestagung der GST in Appenzell, 1.10.1977.

<sup>2</sup> Adresse: Dr. B. Kammermann-Lüscher, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich.

Tab. 1 In der Schweiz gebräuchlichste Cumarin-Rodenticide.

Bezeichnung des Präparates	Wirkstoff	Köder	Farbe
Ramor-Silo <sup>®</sup> , Maag, Dielsdorf	Warfarin 0,025%	Flocken, z. T. pulverisiert	rosa
Tomorin <sup>®</sup> , Ciba-Geigy, Basel	Cumachlor 0,025%	Flocken	teilweise ungefärbt, teilweise rosa
Zirat <sup>®</sup> , Siegfried, Zofingen, mit Prolin*	Warfarin 0,025%	Flocken	bunt (rosa, grün, ungefärbt)
Sorex <sup>®</sup> , Ketol AG, Dielsdorf	Warfarin 0,025% Warfarin 0,075%	Flocken	violett
Racumin <sup>®</sup> , Bayer	Cumatetralyl 0,0345%	Haferflocken	blau
ACP, Rentokil, Zürich	Warfarin 0,05%	Hafermehl Zucker	violett

\* Prolin: bakteriostatisches Sulfonamid. Sterilisiert Darm → die durch Darmbakterien in Gang gehaltene Vitamin-K-Synthese fällt aus → verstärkte Wirkung des Cumarins.

## II. Zu den Cumarinen

Ihre Entdeckung geht auf den Winter 1921/22 zurück, als auf den Prärien Nord-Dakotas und in Kanada grosse Viehbestände an einer mysteriösen Krankheit zugrunde gingen, die sich in tödlich verlaufenden Gewebeblutungen äusserte.

Erst 20 Jahre später konnte mit der Identifikation und Synthese des Cumarins [38] der Beweis erbracht werden, dass das todbringende Agens ein im Süssklee vorhandener Duftstoff ist, der unter Einwirkung von Schimmelpilzen zu Dicumarol oxydiert wird und nur in dieser Verbindung Giftwirkung besitzt [6, 17, 29, 34]. Dicumarol verhindert u. a. die Bildung von Prothrombin und greift damit hemmend in den Gerinnungsvorgang ein.

Im Laufe der Jahre sind viele verwandte Substanzen auf ihre gerinnungshemmenden Eigenschaften hin untersucht worden [17]. Die beiden für uns wichtigsten – weil sie in fast allen in der Schweiz gebräuchlichen Rodenticiden vorkommen – sind Warfarin und Cumachlor, beides Hydroxycumarine (Tab. 1).

Der Wirkungsmechanismus ist für alle derselbe und beruht auf der Ähnlichkeit der chemischen Struktur von Vitamin K und Cumarinen [16, 23]. Dass sie sich dennoch in ihrer biologischen Wirksamkeit, z. B. in ihrer Toxizität, unterscheiden, ist allein bedingt durch ihre pharmakokinetischen Eigenschaften wie enterale Resorptionsrate, Bindungsfähigkeit an Plasma-Eiweiss, Metabolisierung und Ausscheidungsmechanismus [14, 27].

Die Aktivierung der Thrombokinasen ist der aufwendigste Teil des komplizierten Blutgerinnungssystems [8, 37]. Thrombokinasen ermöglichen die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin und dieses endlich die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Dieser Vorgang kann aber nur ungestört ablaufen in Anwesenheit von Vitamin K.

Überzeugende Versuchsergebnisse haben bewiesen [23], dass bei Vitamin-K-Mangel das Prothrombin – und übrigens noch die 3 weiteren Faktoren VII, IX und X – als Vorstufen gerinnungs-inaktiv bleiben. Den Platz des Vitamins K – allerdings ohne seine gerinnungsaktiven Eigenschaften – können die Cumarine einnehmen. Man nennt einen derartigen Vorgang «kompetitive Hemmung» – nach dem Prinzip: «der Nachschlüssel passt ebensogut wie das Original» [16].

Die Cumarine gehören nicht zu den sog. Akutgiften, deren Wirkung unmittelbar nach Aufnahme eintritt. Der Zeitpunkt ihrer Manifestation ist in erster Linie abhängig von der Halbwertszeit der betroffenen Faktoren. Die Schwere der Gerinnungsstörung wird bestimmt durch Dosis und Verweildauer des Anticoagulans im Organismus. Weil viele der Gerinnungshemmer langsam abgebaut werden, kommt es nach wiederholter Aufnahme zur Kumulation und damit zu einer wesentlich intensiveren Wirkung [15, 16, 20, 38]. Es ist anzunehmen, dass man aus diesem Grunde in der Literatur [24, 25] oder auf Packungsprospekten immer wieder den Hinweis findet, die Präparate seien bei einmaliger Aufnahme praktisch ungiftig. Wie die Erfahrung lehrt, trifft dies für den Hund nicht zu. Es bestehen aber sowohl Species- wie individuelle Empfindlichkeiten den Cumarinen gegenüber [15, 16, 32, 42].

Gefährlich am Vorgang der Cumarinwirkung ist eigentlich nicht die Verzögerung des Gerinnungsvorgangs, sondern der Umstand, dass es zusätzlich zur Gefäßwandschädigung [3, 15, 16, 19, 20, 28] und damit zu Blutaustritten kommt. Je nach Schwere und Lokalisation der Blutung kann früher oder später der Tod eintreten.

Cumarine werden gegen Hausmäuse, Haus- und Wanderratten ausgelegt. Als Köder dienen Getreideflocken, die teilweise Puderzucker enthalten. So etwas wird speziell von Hunden gerne gefressen. Vermutlich nehmen Katzen Köder nicht freiwillig auf, sondern vergiften sich durch Vertilgen umgestandener oder sterbender Mäuse. Auf jeden Fall ist bekannt, dass Hunde [4] und auch Schweine [11] auf diese Art zugrunde gehen können.

### III. Eigene Beobachtungen

Bei 9 unserer 46 Patienten hatte der Besitzer die Giftaufnahme beobachtet und sein Tier umgehend zur Behandlung gebracht. Damit fallen diese 9 für die Aufschlüsselung der Symptome weg. Für die restlichen 37 stellen sich vor allem zwei Fragen:

1. Wie lange nach Giftaufnahme treten die Blutungen bzw. die ersten Krankheitszeichen auf?

Nach Aussagen der Besitzer, die rückblickend den Tatbestand rekonstruieren konnten, sind es 3–5 Tage, selten mehr (d. h. 7–10). Zur Verifizierung dieser Aussagen haben wir 6 Hunden je 45 g Tomorin<sup>®</sup> bzw. Ramor-Silo<sup>®</sup> verfüttert, was einer Giftmenge von ca. 0,5–1 mg pro Kilo Körpergewicht entspricht. Bei dem für den Hund offensichtlich weniger toxischen Warfarin<sup>®</sup> (eigene Beobachtung und [42]) fielen die Quickwerte nur bis zum 3. Tag auf max. 20% ab und erreichten schon am 6. Tag ihren normalen Stand wieder. Mit dem sehr toxischen Cumachlor<sup>®</sup> hingegen zeigten sich ab 4.–5. Tag – bei Quickwerten unter 10% – deutliche Zeichen von Organblutungen, die bei einem der 6 Hunde zu einem lebensbedrohlichen Zustand mit Hämothorax und schwerer Dyspnoe führten.

2. Die zweite Frage bezieht sich auf die Symptomatologie. Sie ist für den behandelnden Arzt die entscheidende; er steht in jedem Falle vor dem Problem: «wie komme ich vom Symptom her zur richtigen Diagnose?»

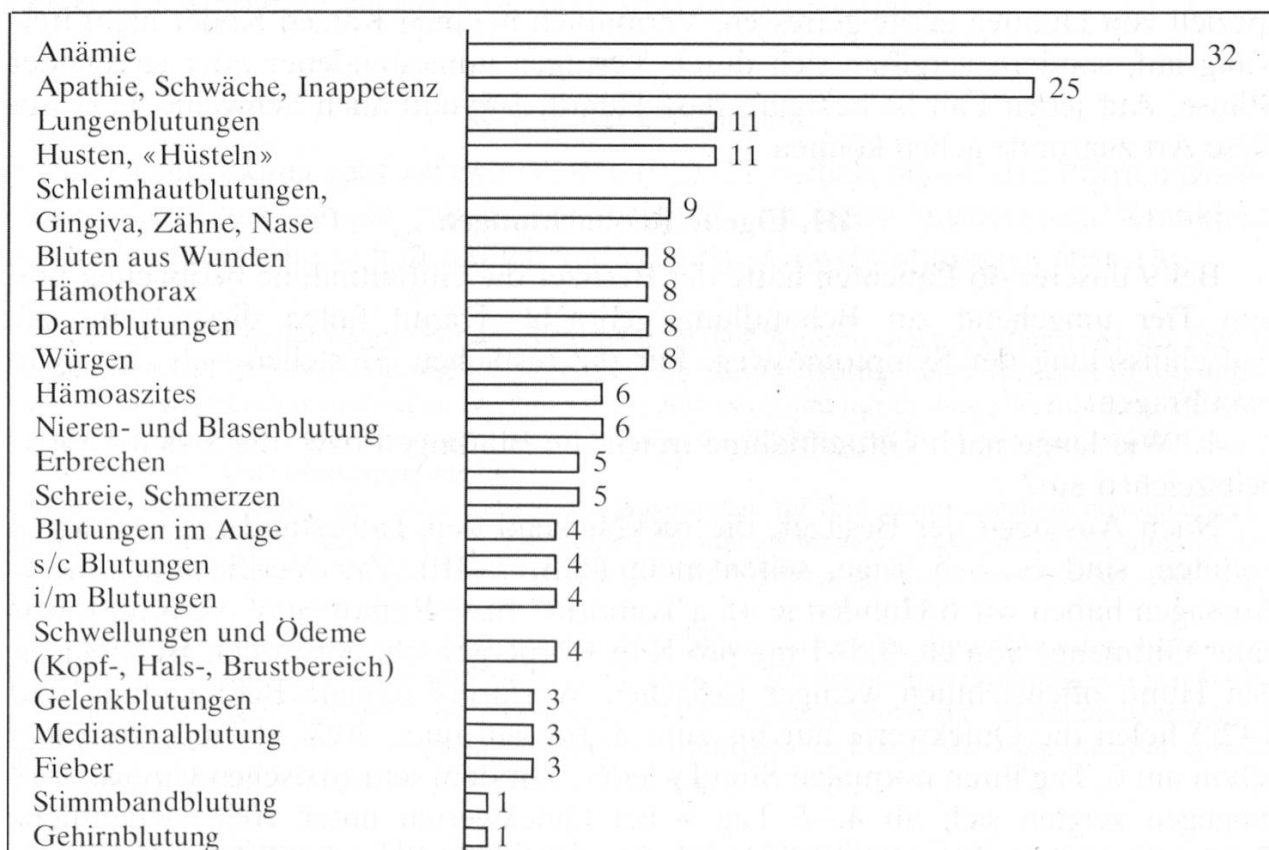
Von unseren 37 Tieren sind 3 ad exitum gekommen, und zwar 1 Hund, weil wir nur 1mal Vitamin K injizierten und uns der Besitzer später nicht mehr über die Verschlechterung des Zustandes informierte. Eine Autopsie unterblieb. Die 2 anderen waren Katzen; eine davon starb schon auf dem Untersuchungstisch, die andere musste wegen einer um sich greifenden Hautnekrose euthanasiert werden.

Wie schon erwähnt, kennt man diese Erscheinung als schwere Komplikation vom Menschen her [39]. Eine 1½-jährige Siam-Kätzin mit Sklerablutung und unstillbarer Wundblutung wies eine Prothrombinzeit von mehr als 10 Minuten auf sowie eine an Grösse und Tiefe zunehmende, therapeutisch unbeeinflussbare Hautnekrose am linken Hinterschapel. Die Therapie mit Vitamin K konnte – wie das bekannt ist – den Prozess nicht stoppen. Das Tier musste eingeschläfert werden.

Die Aufschlüsselung der Symptome bezieht sich auf die restlichen 34 Tiere.

Aus Tab. 2 ist ersichtlich, wo Blutungen speziell anzutreffen sind oder welche Erscheinungen sie verursachen. Im einzelnen sei Folgendes dazu bemerkt: die Anamnese ist in der Regel eher eintönig. Wenn der Besitzer nicht selber Blutungen entdeckt hat, so lautet sie meistens: zunehmende Apathie, Fressunlust, eventuell Husten und Würgen. Hie und da wird auf einen geschwollenen Kopf oder Hals oder auf Schmerzscreie aufmerksam gemacht.

Tab. 2 Cumarinvergiftung bei Hund und Katze (34 Tiere).



Anämie, und zwar hochgradige, zeigten bis auf 2 Patienten alle. Blasse Schleimhäute und im Zusammenhang damit ein harter, frequenter Puls, Müdigkeit und auch Appetitmangel sind die Begleitzeichen dieser Blutarmut. Lungenblutungen haben wir 11mal nachgewiesen. Sie äusserten sich in feuchtem Hüsteln wie bei Staupe oder schweren Hustenanfällen mit Würgen und Aushusten oder Erbrechen von blutigem Schleim. Die Atmung war bei allen Patienten vertieft oder sogar ausgesprochen pumpend.

Schleimhautblutungen aus Zahnfleisch oder Nase hatte meist schon der Besitzer beobachtet oder wurden bei der Allgemeinuntersuchung entdeckt.

Bei leichter Blutung fand sich ein brauner, aasig riechender Belag auf den Zähnen, der abwischbar war. Der Kot dieser Patienten war vom abgeschluckten Blut schwarz gefärbt. Blüten aus Wunden oder nach Injektionen hat 8mal zur Diagnose «Cumarinvergiftung» geführt.

Dass das abtropfende Blut auf dem Untersuchungstisch gerinnt oder z. B. Blutkoagula aus Harnröhre oder Scheide ausgestossen werden, spricht nicht gegen eine Cumarinvergiftung [9]: der Grad der jeweiligen Gerinnungsstörung ist ja von Fall zu Fall verschieden, und ein gerinnbares, aber eben verzögert gerinnendes Blut kann *doch* Ursache für Blutungen sein.

Als Beispiel diene ein 10 Monate alter Deutscher Schäferhund, der wegen massiver Blutungen aus der Harnröhre in fast moribundem Zustand eingeliefert wurde. Auf die Behandlung hin erholte sich das Tier schnell, zeigte aber plötzlich starke Bauchschmerzen und die Symptome einer Urämie: ein riesiges Blutkoagulum hatte sich in der Blase gebildet, das jeden Harnzufluss aus den Nieren in die prall gefüllte Harnblase verunmöglichte und durch Harnrückstauung eine Urämie verursachte. Obwohl wegen Prothrombinmangels eine Blutung vermutlich in den Nieren stattgefunden hatte, war es verzögert doch noch zur Gerinnung gekommen. Der Hund konnte nur durch Cystotomie gerettet werden (Abb. 1).

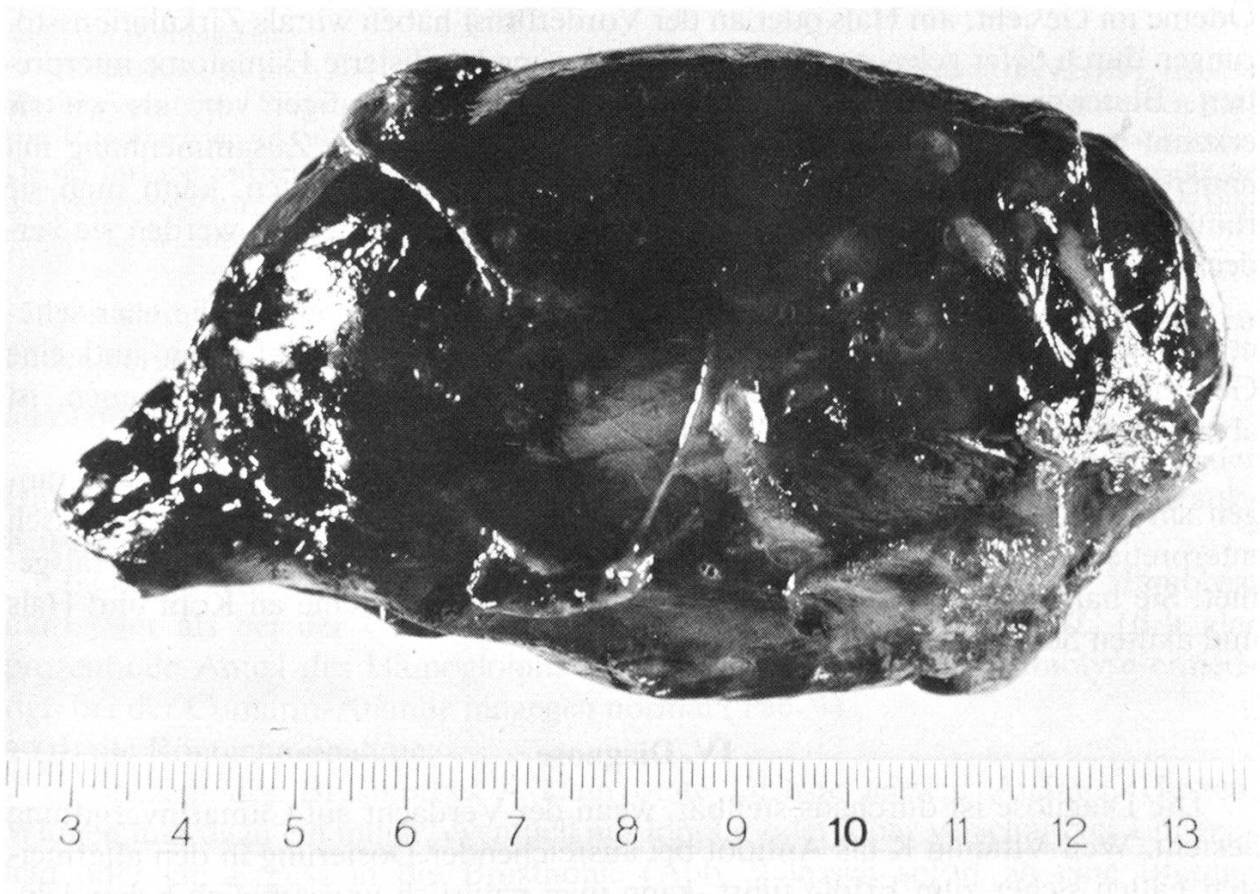


Abb. 1 Blutkoagulum in der Blase bei Cumarinvergiftung, durch Cystotomie entfernt.

Würgen war ein auffälliges und bedrohliches Symptom, das immer zuerst an einen Fremdkörper im Schlund denken liess. Wir haben es im Zusammenhang mit Lungenblutungen beobachtet und als Erstickungssymptom gedeutet. Es ist auch denkbar, dass Blutergüsse im Mediastinum oder im Bereich des Brusteinganges die Exkursionen des Ösophagus durch Druck beeinträchtigten und deshalb Würgen

verursachten. An einen Hämooaszites haben wir gedacht, wenn trotz hochgradiger Blässe nirgends sichtbare Blutungen zu finden waren und ein Hämothorax ausgeschlossen werden konnte. Eine Umfangsvermehrung des Abdomens war natürlich nicht festzustellen; so viel Blut in der Bauchhöhle wäre nicht vereinbar gewesen mit dem Leben. Die Diagnose wurde jeweils durch Bauchpunktion gestellt. Erbrechen kam zur Beobachtung im Zusammenhang mit schweren Hustenanfällen oder nach Abschlucken grosser Massen Blut.

Fünf Patienten wurden vorgestellt mit dem Hinweis, dass sie bei jeder Bewegung oder beim Anfassen schriehen. 2mal konnte der Schmerz im Halsbereich lokalisiert werden. Ein negativer Röntgenbefund und bei 3 von 5 Tieren eine schwere Anämie bzw. ein episklerales Hämatom veranlassten zur Verdachtsdiagnose einer nervennahen Blutung mit hexenschussartigem Schmerz.

Subkutane Blutungen – bestimmt oft übersehen – waren an der Blauverfärbung der Haut, intramuskuläre Hämatome an harten Schwellungen mit zirkulationsbedingtem Kollateral-Ödem (z.B. im Bereich des Oberschenkels) zu erkennen. Ödeme im Gesicht, am Hals oder an der Vorderbrust haben wir als Zirkulationsstörungen durch tiefer gelegene oder am Brusteingang lokalisierte Hämatome interpretiert. Blutergüsse ins Mediastinum kommen offenbar häufiger vor, als wir sie erkannt haben. In der Literatur [15, 18, 32] werden sie im Zusammenhang mit anderen Thoraxblutungen beschrieben. Wenn sie allein auftreten, kann man sie röntgenologisch erfassen; von diffusen Lungenblutungen hingegen werden sie verdeckt.

Stimmbandblutungen äussern sich in passagerem Stimmverlust, die eher seltenen Gelenksblutungen in Schwellung und vorübergehender Lahmheit und eine Gehirnblutung u.U. in zentralnervösen Störungen. Fieber kann vorkommen, ist aber – wenigstens in den ersten Krankheitstagen – ungewöhnlich.

*Zusammenfassung:* Eine schwere Anämie besteht fast immer, sichtbare Blutungen sind häufig. Ausserdem finden sich Blutergüsse, die schwere, oft aber falsch interpretierte Krankheitssymptome hervorrufen, vorwiegend im Brust- und Halsgebiet. Sie haben Dyspnoe, Husten, Würgen, Erbrechen, Ödeme an Kopf und Hals und akuten Schmerz zur Folge.

#### IV. Diagnose

Die Diagnose ist durchaus stellbar, wenn der Verdacht auf Cumarinvergiftung besteht. Weil Vitamin K als Antidot bei ausreichender Dosierung in den allermeisten Fällen sicher zum Erfolg führt, kann man natürlich unverzüglich behandeln. Auf jeden Fall aber sollte die Verdachtsdiagnose durch zusätzliche Hilfsmittel erhärtet werden, weil Anämiepatienten hin und wieder in sehr bedrohlichem Zustand zum Arzt gebracht werden und es lebensrettend sein kann, innerhalb kurzer Frist das Richtige zu tun. (Man denke beispielsweise an ein blutendes Milzhämangiom oder eine autoimmunbedingte Hämolyse, wo Bluttransfusionen nicht angebracht sind.) Solche Hilfsmittel sind:

- a) Bestimmung der Prothrombinzeit (sog. Quick),

- b) Bestimmung der Blutungszeit,
- c) Blutstatus,
- d) Röntgenaufnahme.

Der Nachweis von Cumarinen in Blut, Harn und beim toten Tier in den Organen hat nur forensische Bedeutung und soll hier nicht besprochen werden [30, 31].

ad a) der sog. Quick:

Prinzip: durch Zugabe von Citrat und damit Entzug von Calcium wird das Blut ungerinnbar gemacht. Diesem Blut wird Thrombokinasen zugefügt und dann Calcium, und dann wird die Zeit bis zum Auftreten des ersten Gerinnsels gemessen.

Mit diesem Test werden global nur *die* Phasen der Gerinnung getestet, die der Thrombokinasenaktivierung folgen. Über die einzelnen Faktoren sagt die Prothrombinzeit aber nichts aus.

Das zu untersuchende Blut wird in der Verdünnung 1:5 (= 1 Teil Natr. citrat 3,8% und 4 Teile Blut) möglichst innerhalb der ersten 4 Stunden nach Entnahme untersucht. Auch etwas ältere Proben liefern – wie wir nachgeprüft haben – noch aussagekräftige Resultate.

Eine Prothrombinzeit von 6–7 Sekunden entspricht einem Quickwert von 100%. Gerinnungsverzögerungen von wenigen Sekunden ergeben aber schon sehr tiefe Quickwerte. Blutungen sind zu erwarten, wenn der Wert unter 20–10% sinkt.

ad b) die Blutungszeit:

ist die Zeit, die nach einer künstlich gesetzten Verletzung bis zum Stillstand der hervorgerufenen Blutung verstreicht. Sie ist vor allem abhängig von einer normalen Funktion und ausreichenden Zahl von Thrombozyten und einer intakten Gefäßwand [3, 8, 10, 35, 37]. Sie ist aber auch abhängig vom Ort der Inzision und beträgt normalerweise beim Hund 1–5 Minuten [10, 33, 35]. An der Innenfläche der Ohrmuschel wird die Haut auf einer Länge von 1 cm 2–3 mm tief geritzt und das abtropfende Blut – ohne die Wunde zu berühren – mit Filterpapier bis zum Stehen der Blutung abgetupft.

Da Cumarine die Gefäßwand schädigen [15], ist die Blutungszeit in schweren Fällen verlängert.

ad c) der Blutstatus:

er gibt u.U. wertvolle Hinweise für die Differentialdiagnose gegenüber einer Hämolyse. Auch dort ist ein akutes, stürmisch verlaufendes und schweres Krankheitsgeschehen zu erwarten.

Im allgemeinen sind Leukozytose und Linksverschiebung bei der Hämolyse markanter als bei der Cumarinvergiftung (Tab. 3) und ist die MCHC (d.h. der prozentuale Anteil des Hämoglobins am Erythrozyten) bei der Hämolyse erniedrigt, bei der Cumarin-Anämie hingegen normal (Tab. 4).

ad d) die Röntgenaufnahme:

– speziell des Brustkorbes – kann beste Dienste leisten: Anämie, Husten, Würgen und dazu ein miliar, eventuell nur lobulär oder lobär verschattetes Lungensfeld oder ein Erguss in die Brusthöhle (Abb. 2) lassen sofort an eine Blutung denken.

## V. Differentialdiagnose

Sie ist auf die Erfassung der Ursache der schweren Anämie ausgerichtet. Es gibt viele Gründe für eine Blutarmut; wenn wir es aber mit einer hochgradigen Anämie zu tun haben bei einem Tier, das wenige Tage zuvor völlig gesund war, dann kommen in der Regel nur in Frage eine Cumarinvergiftung, eine intrathorakale oder



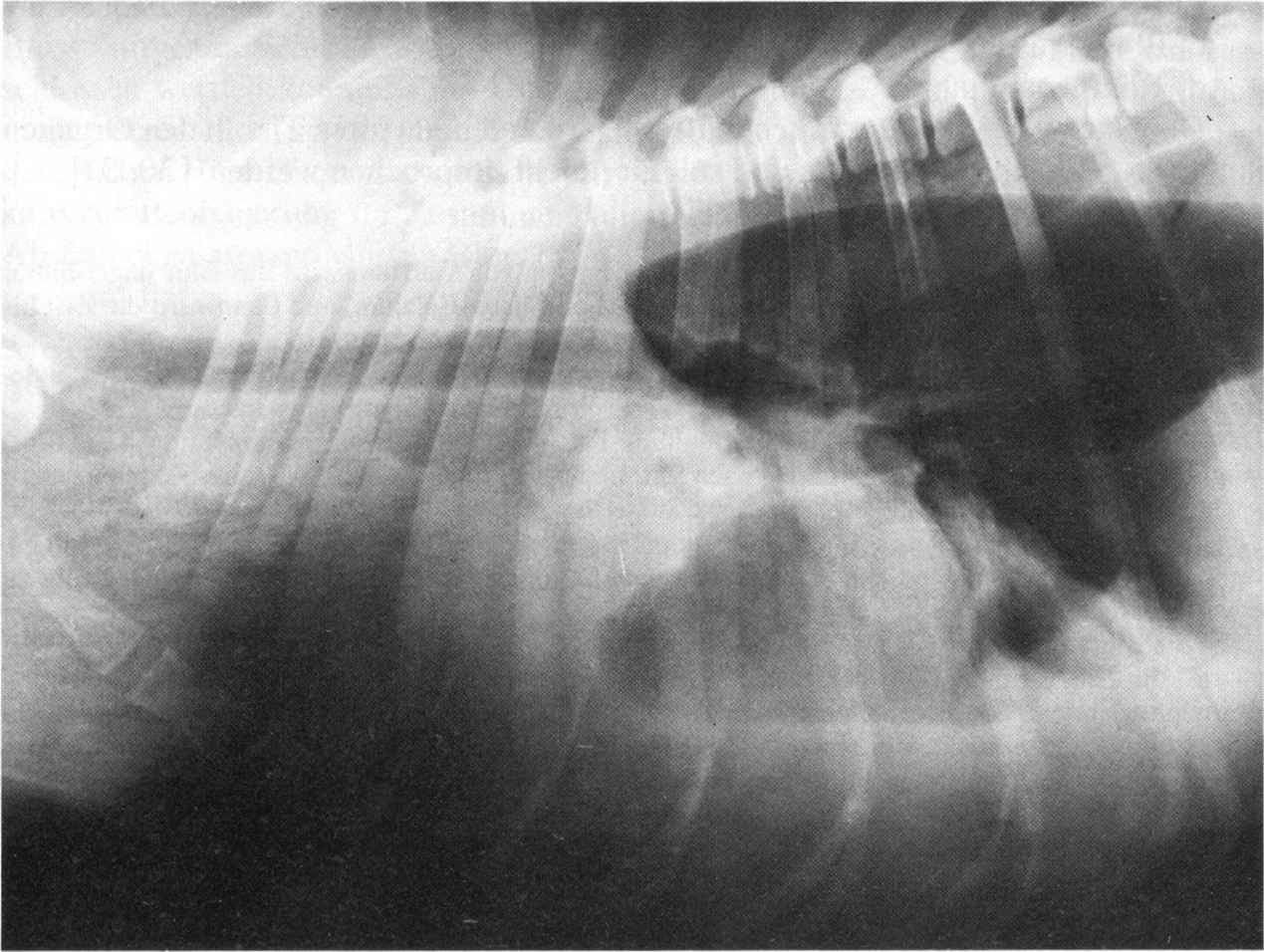


Abb. 2 Hämorthorax bei Cumarinvergiftung; Herzschatten nicht sichtbar.

intraabdominelle Blutung aus einem Tumor oder eine autoimmunbedingte Hämolyse (Tab. 5).

## VI. Therapie

Sie ist einfach und meist erfolgreich, wenn man beachtet, dass das Antidot Vitamin K<sub>1</sub> (in der Schweiz als Konakion® Roche im Handel) in hohen Dosen und über längere Zeit (d.h. mindestens 8, in Ausnahmefällen 10 Tage) verabreicht werden muss. Dosen von 1 mg/kg KG, wie sie auf der Tomorin®-Packung angegeben sind, reichen meistens nicht aus.

Mit Konakion® normalisiert sich die Prothrombinzeit sehr rasch, was für den kritischen Zustand eines Patienten bei der Einlieferung wesentlich sein kann.

In der Literatur wird die benötigte Zeit mit 1–5 Stunden angegeben [15, 20]. Bei unseren Versuchshunden war bereits nach 3 Stunden, bei einer Minimaldosierung von 1 mg/kg KG Konakion® s/c, der Quickwert auf ungefährliche Werte angestiegen.

Der Einsatz von Synkavit® Roche, einem synthetischen Präparat mit Vitamin-K-Wirkung, ist ungeeignet.

Tab. 3 Leukozyten bei Cumarinvergiftung und bei Hämolyse.

Fall	Cumarinvergiftung			Fall	Hämolyse		
	Leukozyten (in Tsd.)	stabk. Granulozyten (in %)	segmentk. Granulozyten (in %)		Leukozyten (in Tsd.)	stabk. Granulozyten (in %)	segmentk. Granulozyten (in %)
1	13,8	3	55	1	62	7	70
2	14,9	10	74	2	34	4	75
4	12,0	8	53	3	22,1	15	79
6	13	18	52	4	17,7	8	67
7	16,3	8	74	5	27,7	21	69
8	14,8	4	67	6	14,9	32	61
9	16,3	5	82	7	67,7	24	66
11	17,2	14	68	8	31,5	29	53
12	14,3	1	60	9	7,5	11	67
13	15,4	6	81	10	69,3	17	65
14	6,4	2	70	11	24,1	25	68
18	12,8	1	78	12	67,0	33	57
21	19,8	5	43	13	7,3	4	49
22	19,1	3	79	14	34,6	8	70
24	13,1	5	74	15	42,1	10	69

## Behandlungsschema:

Wir injizieren sofort 5–10 mg Konakion<sup>®</sup> pro Kilo Körpergewicht subkutan. Nur im Notfall wird intravenös gespritzt, und dann *sehr* langsam. Am besten ist es, in diesem Fall vorgängig ein Antihistaminikum oder ein Corticosteroid (z.B. Ultracorten-H<sup>®</sup>, Ciba, 30–50 mg) zu injizieren. Hunde zeigen oft auf den im Konakion<sup>®</sup> enthaltenen Emulgator hin allergische Reaktionen (rote Ohren, Juckreiz, Urtikaria) oder Schocksymptome wie Erbrechen, Kotabgang, Blässe, frequenten, kleinen Puls und Bewusstseinstäubung.

Meistens geht es den Hunden sehr bald, spätestens aber nach 24 Stunden, wesentlich besser. In schweren Fällen wird die Konakion<sup>®</sup>-Behandlung ohne Bedenken gleichen tags, sicher aber nach 18–24 Stunden wiederholt und dann während mindestens 1 Woche täglich oder jeden 2. Tag. Ist der Patient hospitalisiert oder kann er tierärztlich betreut werden, so wird das Konakion<sup>®</sup> *injiziert*. Andernfalls lassen wir das Medikament in gleicher Dosierung in Tropfenform peroral verabreichen, wobei 1 Tropfen = 1 mg Konakion<sup>®</sup> entspricht.

Frischbluttransfusionen sind schwersten Fällen vorbehalten, d.h. für Patienten bestimmt, die in schon fast moribundem Zustand mit Lufthunger oder Zeichen eines hypovolämischen Schocks vorgestellt werden<sup>3</sup>. Hunde mit Lungenblutungen erhalten über einige Tage ein Antibiotikum oder Sulfonamid (z.B. Aureomycin<sup>®</sup>, 50 mg/kg KG/Tag oder Bactrim<sup>®</sup>, 12–15 mg/kg KG/Tag), damit sich auf dem «günstigen» Terrain keine Pneumonie entwickelt.

<sup>3</sup> Es ist auch ein Schluck-Thrombin (Velyn<sup>®</sup>, Behringwerke) im Handel, das bei wiederholten Gaben sehr gute Resultate zeitigen soll [2].

Tab. 4 MCHC bei Anämien (Normalwert: 33–35%).

Hämolytische Anämie										Cumarinvergiftung				
Signalement	Hb (g%)	Ec (10 <sup>6</sup> /l)	Hkrit (Vol.%)	Reti (%)	MCHC (%)	Signalement	Hb (g%)	Ec (10 <sup>6</sup> /μl)	Hkrit (Vol.%)	MCHC (%)				
Dürrbächler, m. 3j.	4,3	1,5	14	70,5	30,7	Appenzeller, w. 6 Mt.	7,3	3	22,5	32,8				
Dackel, m. 2j.	2,6	1	10,5	492	24,8	Appenzeller, m. 5j.	8,8	3,6	28,5	30,9				
Spaniel, w. 8j.	2,7	1,04	11	243	25,4	Pudel, w. 3j.	8	3,4	25	32				
Tervueren, w. 11 Mt.	4,1	1,4	12	133	34,5	Spaniel, m. 8 Mt.	3,4	1,5	10	34				
Spaniel, w. 3j.	2,6	1	10	131	26,8	Dackel, w. 4j.	8,5	3,4	25	34				
Collie, m. 2j.	8,3	2,7	27	176	30,7	Pudel, w. 3j.	9,1	3,8	27	33,7				
Rottweiler, m. 6j.	3,1	1,2	11	315	28,1	Dürrbächler, w. 6 Mt.	11,4	4,8	34	33,5				
Boxer, m. 6j.	4,4	1,7	14	95	28,5	Spaniel, m. 7j.	9	3,5	27	33,3				
Pudel, m. 8j.	6,1	2,4	23	152	28,5	Schäfer, w. 2j.	6,3	2,4	15	35				
Dackel, w. 1½j.	3,9	1,6	15,5	437	25,2	Boxer, m. 1½j.	9,6	3,7	28	34,3				

Tab. 5 Differentialdiagnose einer akut auftretenden Anämie.

DD:	Cumarinvergiftung	Blutung aus intraabdominellem oder intrathorakalem Tumor	Hämolyse
Erythrozyten	↓ ↓	↓-↓↓	↓ ↓
Quick	↓-↓↓	o. B.	o. B.
Blutungszeit	↑-↑	o. B.	o. B.
Leukozyten	↑-↑	o. B.-↑	↑-↑↑
MCHC*	o. B.	o. B.	↓
klin. Bild	evtl. Blutungen	evtl. positiver Palpationsbefund und positiver Röntgenbefund	evtl. Hämoglobinurie und Ikterus

\* - Hb · 100 - 33-35% (Hund) H'KRIT

Mit diesem Vorgehen können wir generell schon bei der Einlieferung des Patienten eine gute Prognose stellen und damit den besorgten Besitzer weitgehend beruhigen.

### Zusammenfassung

In einem Zeitraum von 5 Jahren (1972-1977) haben wir 46 Patienten (41 Hunde und 5 Katzen) mit Cumarinvergiftung behandelt.

Nach einem Rückblick auf die Geschichte der Cumarine wird ihre Wirkungsweise erläutert. Die Cumarine kommen erst 3-5 Tage nach ihrer Aufnahme zur sichtbaren Wirkung. Sie sind gegenüber verschiedenen Species bzw. individuell unterschiedlich toxisch.

Die in der Schweiz gebräuchlichen Cumarin-Rodentizide werden vorgestellt. Alle enthalten als Wirkstoff Warfarin oder das speziell für den Hund giftige Cumachlor.

Die Lokalisation der beobachteten Blutungen wird aufgezeigt. Es wird darauf hingewiesen, dass die meisten Fehldiagnosen sich auf Blutungen im Brustraum beziehen (Lungenblutung, Hämothorax, Mediastinalblutung).

Wertvolle Hilfsmittel für die Diagnose sind die Bestimmung der Prothrombinzeit (Quick-Test) und der Blutungszeit, der Blutstatus und die Röntgenaufnahme.

Differentialdiagnostisch kommen in erster Linie in Betracht Blutungen aus Tumoren in die grossen Körperhöhlen oder eine Hämolyse.

Als Therapie wird Vitamin K<sub>1</sub> (Konaktion®, Roche) empfohlen in einer Dosierung von 5-10 mg pro kg KG s/c oder langsam i/v. Eventuell am 1. Tag Behandlung wiederholen, dann auch am 2. Tag und während mindestens 1 Woche jeden 2. Tag, eventuell in Tropfenform p/o. Bluttransfusionen nur im extremen Fall. Die Prognose ist bei rechtzeitiger Behandlung günstig.

### Résumé

Durant une période de 5 ans (1972-1977) on a traité 46 patients (41 chiens et 5 chats) pour une intoxication due à la coumarine.

Après un résumé historique l'auteur expose le mode d'action de la coumarine. Un effet de la coumarine n'est visible que 3 à 5 jours après son absorption. La toxicité est différente suivant les espèces et même suivant les individus.

D'une énumération des principaux rodenticides utilisés en Suisse il ressort qu'ils contiennent tous de la warfarine comme substance active ou du coumachlor, ce dernier très toxique chez le chien.

La localisation des hémorragies observées est précisée. Il est rappelé que la plupart des erreurs de diagnostic se rapportent à des hémorragies dans la cavité thoracique (hémorragie du poumon, hémothorax, hémorragie du médiastin).

La détermination du temps de prothrombine («Test Quick»), du temps de saignement et de la formule sanguine ainsi que la radiographie permettent d'assurer le diagnostic.

En ce qui concerne le diagnostic différentiel il convient de mentionner les hémorragies provenant de tumeurs dans les grandes cavités ou une hémolyse.

Pour le traitement on recommande la vitamine K<sub>1</sub> (Konakion<sup>®</sup>, Roche) dans un dosage de 5 à 10 mg s/c par kilo de poids corporel ou alors lentement par voie intraveineuse. Il est parfois nécessaire de répéter le traitement au cours du premier jour, puis aussi le deuxième jour et tous les deux jours pendant au moins une semaine, éventuellement sous forme de gouttes per os. Une transfusion sanguine n'est nécessaire que dans les cas très graves. Si le traitement est effectué à temps le pronostic est favorable.

### Riassunto

In uno spazio di tempo di 5 anni (1972–1977) abbiamo trattato 46 soggetti (41 cani e 5 gatti) per avvelenamento da cumarina.

Dopo aver fornito alcune notizie sulla storia della cumarina, se ne spiega il meccanismo d'azione. L'effetto della cumarina è visibile 3–5 giorni dopo la sua assunzione; la sua tossicità varia in funzione delle specie animali e degli individui.

Si elencano i rodenticidi a base di cumarina usati in Svizzera: tutti contengono come principio attivo la warfarina o il cumaclor, particolarmente tossico per il cane.

Si indica la localizzazione delle emorragie che sono state osservate. Si fa presente che la maggior parte delle diagnosi errate è collegata ad emorragie nella cavità toracica (emorragie polmonari, emorragie, emorragie mediastiniche).

Importantissimi ausili diagnostici sono: la determinazione del tempo di protrombina (tempo di Quick) e del tempo di emorragia, la formula leucocitaria e le indagini radiologiche.

Per la diagnosi differenziale vanno soprattutto tenute presenti le emorragie provenienti da tumori nelle grandi cavità o una emolisi.

Comme terapia si raccomanda la vitamina K<sub>1</sub> (Konakion<sup>®</sup>, Roche) in una dose di 5–10 mg pro kg di peso corporeo per via sottocutanea o lentamente per via endovenosa. Il trattamento va talvolta ripetuto durante il primo giorno di trattamento, quindi anche durante il secondo e ogni due giorni per almeno una settimana, eventualmente in gocce per os. Si deve procedere a trasfusioni di sangue solo in casi estremi. Se il trattamento è tempestivo, la prognosi è favorevole.

### Summary

Over a period of 5 years (1972–1977) we have treated 46 patients – 41 dogs and 5 cats – for coumarin poisoning.

A survey of the history of the coumarins is followed by a description of their effect. The effect of the coumarins is not apparent until 3 to 5 days after intake, and their toxicity varies from one species to another and even from one animal to another.

The coumarin rodenticides in use in Switzerland are described. In all of them the effective substance is either warfarin or cumachlor, this latter being particularly toxic for dogs.

The localisation of the haemorrhages observed by the author is indicated. She points out that most false diagnoses concern haemorrhages in the thoracic cavity (lung haemorrhage, haemothorax, mediastinal haemorrhage).

Determination of the prothrombin time (Quick test), bleeding time, blood status and an X-ray are all valuable aids to diagnosis.

From the point of view of differential diagnosis the most important considerations are haemorrhages caused by tumours in the large body cavities or haemolysis.

The recommended therapy is vitamin K<sub>1</sub> (Konakion<sup>®</sup>, Roche) in a dosage of 5–10 mg per kg body weight, either sub-cutaneously or by slow intravenous injection. The treatment may have to be repeated on the first day, then again administered on the second day and subsequently every other day for at least a week, possibly in the form of droplets per os. Blood transfusions should be given only in extreme cases. If treatment is applied in good time the prognosis is favourable.

## Literatur

- [1] *Babior B. M.*: The role of vitamin K in clotting factor synthesis. 1. Evidence for the participation of vitamin K in the conversion of a polypeptide precursor to factor VII. *Biochim. Biophys. Acta* 123, 606–610 (1966). – [2] *Bauer B.*: Therapie der Cumarinvergiftung bei Hunden mit einer Kombination von Vitamin K<sub>1</sub> und einem Schluckthrombin. *Kleintier-Praxis* 17, 207–209 (1972). – [3] *Begemann H.* und *Harwerth H. G.*: Praktische Hämatologie, 3. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1967. – [4] *Bouvier G.*: Intoxication des porcs par les anticoagulants utilisés pour la lutte contre les rongeurs, une maladie de plus en plus fréquente. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 104, 519–522 (1962). – [5] *Broman U.*: Sektionsbildern vid dicumarolförgiftning hos hund och katt. *Nord. Vet. Med.* 13, 604–611 (1961). – [6] *Campbell H. A.* and *Link K. P.*: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J. Biol. Chem.* 138, 513–527 (1941). – [7] *Clarc W. T.* and *Halliwell R. E. W.*: The treatment with vitamin K preparations of Warfarin poisoning in dogs. *Vet. Rec.* 75, 1210–1213 (1963). – [8] *Deutsch E.* und *Geyer G.*: Laboratoriumsdiagnostik, 2. Aufl. Bruder Hartmann Verlag, Berlin 1975. – [9] *Erlenbeck K.*: Zur Toxikologie von Cumarinverbindungen. *Vet. med. Diss.* Berlin 1966. – [10] *Ettinger S. J.*: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and cat. W. B. Saunders Comp., Philadelphia 1975. – [11] *Evans J.* and *Ward A. L.*: Secondary poisoning associated with anticoagulant-killed nutria. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 151, 856–861 (1967). – [12] *Fischer R.*, *Bircher J.* und *Reich Th.*: Der Haarausfall nach antikoagulierender Therapie. *Schweiz. med. Wschr.* 83, 509–512 (1953). – [13] *Frey H.*: Versuche über den qualitativen Nachweis der Aufnahme von Warfarin beim Hund. *Kleintier-Praxis* 16, 100–102 (1971). – [14] *Goodman L. S.* and *Gilman A.*: The pharmacological basis of therapeutics. 4th edition, 1451–1463. The MacMillan Comp. 1970. – [15] *Hall D. E.*: Blood coagulation and its disorders in the dog. Baillière Tindall, London 1972. – [16] *Hermann G.*: Nagetiere als Schädlinge im Lebensmittelbereich. *Chem. Rundschau* 1974, 37–45. – [17] *Hermann G.*: Die gebräuchlichen Rodentizide und ihre Anwendung in einigen Ländern Ost- und Westeuropas. *Bundesgesundheitsblatt* 12, Nr. 9, 129–137 (1969). – [18] *Kuemmerle H. P.*, *Garrett E. R.* und *Spitzky K. H.*: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg, München 1973. – [19] *Kuschinsky G.* und *Lüllmann H.*: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Aufl. G. Thieme, Stuttgart 1968. – [20] *Lammers H.*: Zur Toxizität der Rodentizide auf Cumarinbasis für den Hund unter besonderer Berücksichtigung des Tomorin (Geigy). *T. U.* 16, 309–313 (1961). – [21] *Lawson J.* and *Doncaster R. A.*: A treatment for Warfarine poisoning in the dog: *Vet. Rec.* 77, 1183 (1965). – [22] *Lund M.*: Rodent resistance to the anticoagulant rodenticides with particular reference to Denmark. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 47, 611–618 (1972). – [23] *Martius F.*: Wirkungsmechanismus der Kumarinantikoagulantien. *Therapeut. Rundschau* 34, 329–333 (1977). – [24] *Moeschlin S.*: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 5. Aufl. G. Thieme, Stuttgart 1972. – [25] *Niemeyer K. H.*: Diagnosis and treatment of poisonings in dogs. *Vet. Med.* 60, 511–517 (1965). – [26] *Niléhn J. C.* and *Ganrot P. O.*: Plasma prothrombin during treatment with dicumarol. I. Immunochemical determination of its concentration in plasma. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 22, 17–22 (1968). – [27] *O'Reilly R.*, *Aggeler P. M.* and *Leong L.*: The metabolism of Warfarin. *J. clin. Invest.* 41, 1390 (1962). – [28] *Poller L.*, *Thomson J. M.* and *Priest C. M.*: Coumarin therapy and platelet aggregation. *Brit. med. J.* 1, 474–476 (1969). – [29] *Roderick L. M.*: A problem in the coagulation of the blood: "sweet clover disease of cattle". *Am. J. Physiol.* 96, 413–425 (1931). – [30] *Rüssel H.*: Zum Nachweis von Cumarinvergiftungen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 71, 612–613 (1964). – [31] *Rüssel H.*: Dünnschicht-chromatographischer Nachweis von rodenticiden Cumarin- und Indandionverbindungen aus organischen Materialien. *Zschr. anal. Chemie* 250, 125–126 (1970). – [32] *Rutquist L.*, *Börnfors S.* und *Brag S.*: Nagra kliniska erfarenheter av experimentellt framkallad dicumarolförgiftning hos hund. *Nord. Vet. Med.* 6, 423–433 (1954). – [33] *Schalm O. W.*: Veterinary Hematology, 2nd edit. Lea and Febiger, Philadelphia 1965. – [34] *Schofield F. W.*: A brief account of a disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia due to feeding sweet clover. *Canad. Vet. Rec.* 3, 74–78 (1922). – [35] *Sedlacek H. H.*, *Günzel P.* und *Dannehl K.*: Beitrag zur Bestimmung der primären Blutungszeit am Hund. *Z. Versuchstierk.* 15, 10–19 (1973). – [36] *Shav D. V.* and *Suttie J. W.*: Mechanism of action of vitamin K: evidence for the conversion of a precursor protein to prothrombin in the rat. *Nat. Acad. Sci. USA* 68, 1653–1657 (1971). – [37] *Siegenthaler W.*: Klinische Pathophysiologie. G. Thieme, Stuttgart 1970. –

- [38] *Stahman W. A., Huebner C. F. and Link K. P.*: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J. biolog. Chem.* 138, 513–527 (1941). – [39] *Stöckli A.*: Hautnekrosen bei Cumarin-Medikation. *Praxis* 51, 1308–1309 (1962). – [40] *Suttie J. W.*: The effect of cycloheximide administration on vitamin K-stimulated prothrombin formation. *Arch. Biochem. Biophys.* 141, 571–578 (1970). – [41] *Wangenheim M., Pasi A. und Jenny E.*: Rodentizidvergiftungen bei Tieren in der Schweiz. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 113, 350–357 (1971). – [42] *Wanntorp H.*: Studies on chemical determination of Warfarin and Coumachlor and their toxicity for dog and swine. *Acta pharmacol.-toxicol. (Kopenhagen)* 16, Suppl. 2, 1–123 (1960).

## REFERATE

**Wirkung der Jungviehalpung auf Konstitution und Leistung.** Von *F. Pirchner* und *K. Suttner*. *Tierzüchter*, Nr. 4, 148–150 (1977).

Vergleichende Untersuchungen innerhalb von 12 Betrieben mit geteilter Jungviehaufzucht. Zu jeder als Jungtier gealpten Kuh wurde die nächstgeborene, als Jungtier heimgeweidete Kuh als Vergleichstier genommen. Dadurch liessen sich betriebsspezifische und jahreszeitliche Einflüsse weitgehend ausschalten.

### *Ergebnisse*

Kriterium	als Jungtier	
	gealpt	heimgeweidet
<i>Erstlingsleistung</i>		
Zahl der Tiere	73	73
Erstkalbealter, Monate	33,2 ± 1	33,2 ± 0,8
1. Jahresleistung, kg	3 220 ± 125	2 960 ± 112
1. Zwischenkalbezeit, Tage	380 ± 16	367 ± 15,2
<i>Lebensleistung</i>		
Zahl der Tiere	124	122
durchschn. Kälberzahl	4,6 ± 0,2	3,7 ± 0,2
durchschn. Milchleistung, kg	3 450 ± 70	3 170 ± 70
Lebensleistung, kg	16 560 ± 940	12 300 ± 948
durchschn. Fett, %	3,94	3,88

Als Erklärung für die günstige Wirkung der Alpung, die sich vor allem positiv auf die Lebensleistung auswirkte, werden aufgeführt: Knappe Fütterung, Bewegung, Anstrengung, geringer Fettansatz. Das reduzierte Wachstum während der Alpung wird anschliessend im Heimbetrieb kompensiert.

Fazit: Gealptes Vieh ist gesünder und leistungsfähiger!

(SVZ-Inform. Nr. 25/1978)

**Allergische Dermatitis beim Hund durch inhalierte Allergene: Eine Zusammenstellung von 230 Fällen.** Von *G. H. Nesbitt*. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 172 (1), 55–60 (1978).

Eine für den Kleintierpraktiker sehr nützliche, auf breiter Erfahrung beruhende Übersicht. Mit einer grossen Anzahl von Allergenen in wechselnder Kombination, z.T. in Abhängigkeit von der Jahreszeit (z. B. Pollen) wurden intradermale Tests ausgeführt. Eine Hyposensibilisierungs-Therapie mit Alaun-präzipitierten Allergenextrakten wird empfohlen, mit guten Erfolgen ohne Notwendigkeit von Corticosteroidverabreichung in etwa 50% der Fälle. Erschwerend sind die hohen Kosten und die Probleme bei der Beschaffung lokal wichtiger Allergene.

Nebenbei lernt man, dass es in den USA nicht nur spezialisierte Veterinärdermatologen gibt, sondern auch «Animal Skin and Allergy Clinics»!

R. F., B.