

AHMAD YASSIN

Untersuchungen zur Cefquinomkonzentration im
Blut und im Bauchraum bei laparotomierten Pferden



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2019

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2019

© 2019 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus der Klinik für Pferde (Chirurgie) mit Lehrschmiede des Fachbereichs
Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Lutz-Ferdinand Litzke

**Untersuchungen zur Cefquinomkonzentration
im Blut und im Bauchraum bei laparotomierten Pferden**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

AHMAD YASSIN

Tierarzt aus Homs/Syrien

Gießen 2017

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Lutz-Ferdinand Litzke
Prof. Dr. Melanie Hamann
PD Dr. (habil.) Natali Bauer

Tag der Disputation: 25.09.2017

**Allen, die mich bei der Erledigung dieser Arbeit
unterstützt haben, danke ich von ganzem Herzen**

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	9
Abbildungsverzeichnis.....	12
Abkürzungsverzeichnis.....	14
Abkürzungsverzeichnis der Mikroorganismen.....	15
Einheiten-Verzeichnis.....	16
1 Einleitung und Aufgabenstellung.....	17
1.1 Wissenschaftliche Problemstellung.....	17
1.1.1 Postoperative Bauchhöhlenentzündung.....	17
1.1.2 Keimresistenz.....	17
1.1.3 Notwendigkeit des sorgfältigen Umgangs mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln.....	18
1.2 Zielsetzung dieser Studie.....	19
2 Literaturübersicht.....	20
2.1 Antibiotikaeinsatz beim Pferd.....	20
2.1.1 Antibiotika und Chemotherapeutika.....	20
2.1.2 Antimikrobielle Chemotherapie.....	20
2.1.3 Der veterinärmedizinische Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe.....	21
2.1.4 Bakterielle Resistenz gegenüber antibiotischen Wirkstoffen.....	21
2.1.5 Zusammenfassung der Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln.....	23
2.1.6 Beim Pferden angewendete Antibiotika.....	24
2.2 Cephalosporine.....	39
2.2.1 Cefquinom.....	41
2.2.1.1 Eigenschaften.....	41
2.2.1.2 Pharmakologie.....	42
2.2.1.3 Pharmakokinetik.....	43
2.2.1.4 Indikationen beim Pferd.....	44
2.2.1.5 Kontraindikationen.....	46
2.2.1.6 Unerwünschte Wirkungen und Toxizität.....	46
2.2.1.7 Interaktionen.....	46

2.3	Antibiotikanachweis in vivo und in vitro.....	47
2.3.1	Die Messung der Antibiotikakonzentrationen mittels Immunoassay	47
2.3.2	Die Messung der Antibiotikakonzentrationen mittels Chromatographie...	47
2.3.3	Messung der Antibiotikakonzentration mittels Agardiffusionstest.....	47
2.3.3.1	Methoden des Agardiffusionstests.....	48
2.3.3.1.1	Die Lochplattenmethode.....	48
2.3.3.1.2	Die Papierscheibenmethode.....	49
2.3.3.2	Die Testelemente.....	49
2.3.3.2.1	Der Testorganismus.....	49
2.3.3.2.2	Die mikrobiellen Suspensionen.....	49
2.3.3.2.3	Das Kulturmedium.....	50
2.3.3.2.4	Pufferlösung und Verdünnungsmittel.....	50
2.3.3.3	Die Vorbereitung der Standardkurve.....	50
2.3.3.4	Datenanalyse der Standardkurve.....	51
2.3.3.5	Vorbereitung der Proben (Serum und Körperflüssigkeiten).....	51
2.3.3.6	Testdurchführungen mit Proben, die eine unbekannte Antibiotikakonzentration enthalten.....	52
2.4	Das Peritoneum und die Peritonealflüssigkeit bei Pferden.....	53
2.4.1	Physiologische Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit bei Pferden..	53
2.4.2	Die Peritonitis beim Pferd	53
2.4.2.1	Definition.....	53
2.4.2.2	Ursachen der Peritonitis	55
2.4.2.3	Pathophysiologie.....	58
2.4.2.4	Klinische Symptome.....	58
2.4.2.5	Diagnose einer Peritonitis.....	59
2.4.2.5.1	Analyse der Peritonealflüssigkeit.....	60
2.4.2.5.1.1	Veränderung der Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit bei Pferden mit Bauchhöhlenentzündung.....	60
2.4.2.5.1.2	Postoperative Veränderungen der Zusammensetzung der Bauchhöhlenflüssigkeit bei Pferden.....	62
2.4.2.5.2	Untersuchung des Bauchraums mittels Ultraschall und Laparoskopie.....	62
2.4.2.6	Postoperative Prophylaxe und Therapie einer Peritonitis beim Pferd.....	63
2.4.2.6.1	Die antimikrobielle Therapie der Bauchhöhlenentzündung beim Pferd...	63
2.4.2.6.2	Die Peritoneallavage.....	64

2.4.2.6.2.1	Methoden der Peritoneallavage beim Pferd.....	65
2.4.2.6.2.1.1	Nichtchirurgische Peritoneallavage.....	65
2.4.2.6.2.1.2	Chirurgische Peritoneallavage.....	66
2.4.2.6.2.1.3	Postoperative Peritoneallavage.....	66
2.4.2.6.2.2	Lösungen für die peritoneale Lavage.....	66
2.4.2.6.3	Propylaxe von Adhäsionen des Darmes.....	67
2.4.2.6.4	Systemische Begleittherapie	67
3	Material und Methoden.....	68
3.1	Untersuchungsgruppen.....	68
3.3	Behandlungsplan in den Untersuchungsgruppen.....	70
3.3	Untersuchungsablauf.....	71
3.3.1	Klinische Untersuchung - Klinische Parameter.....	72
3.3.2	Laborparameter.....	73
3.3.3	Messung der Cefquinomkonzentration in den Proben mittels Agardiffusionstest.....	75
3.3.3.1	Herstellung der Keimsuspension.....	75
3.3.3.2	Herstellung der Testplatten.....	76
3.3.3.3	Erstellung der Standardkurve.....	76
3.3.3.4	Gewinnung und Aufbereitung der Proben (Blut und Peritonealflüssigkeit).....	77
3.3.3.5	Durchführung des Agardiffusionstests.....	77
3.4	Statistische Auswertung.....	79
4	Ergebnisse.....	80
4.1	Durchgeführte Therapien und Operationsergebnisse.....	80
4.2	Klinische Parameter.....	81
4.2.1	Allgemeinzustand.....	81
4.2.2	Innere Körpertemperatur.....	82
4.2.3	Herzfrequenz.....	85
4.2.4	Atemfrequenz.....	88
4.2.5	Darmperistaltik.....	91
4.3	Laborparameter.....	94
4.3.1	Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit.....	94
4.3.2	Totalprotein in der Peritonealflüssigkeit.....	95
4.3.3	Spezifisches Gewicht in der Peritonealflüssigkeit.....	96

4.3.4	Totalplasmaprotein im Blut.....	97
4.3.5	Hämatokrit des Blutes	98
4.3.6	Hämoglobin des Blutes.....	99
4.3.7	Die mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration des Blutes.....	100
4.3.8	Leukozyten im Blut.....	101
4.3.9	Die Granulozyten im Blut.....	102
4.3.10	Die Granulozyten % im Blut.....	103
4.3.11	Lymphozyten/ Monozyten im Blut.....	104
4.3.12	Lymphozyten/ Monozyten % im Blut.....	105
4.3.13	Thrombozyten im Blut.....	106
4.4	Cefquinomkonzentration im Blut und in der Peritonealflüssigkeit....	107
4.4.1	Ergebnisse der Vorversuche.....	107
4.4.1.1	Standardkurve mittels Serumlösung.....	107
4.4.1.2	Standardkurve mittels Kochsalzlösung.....	107
4.4.2	Ergebnisse der Cefquinom - Konzentrationsmessung im Blut und in der Peritonealflüssigkeit.....	110
4.4.2.1	Cefquinomkonzentration im Blut.....	110
4.4.2.1.1	Cefquinomkonzentration im Blut Gruppe 1.....	110
4.4.2.1.2	Cefquinomkonzentration im Blut Gruppe 2.....	112
4.4.2.2	Messung der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit.....	115
4.4.2.2.1	Messung der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit (Gruppe 1).....	115
4.4.2.2.2	Messung der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit (Gruppe 2).....	117
5	Diskussion.....	120
5.1	Diskussion des Tiermaterials und der Methodik.....	120
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	129
5.2.1	Laborparameter.....	129
5.2.1.1	Laborparameter der Peritonealflüssigkeit.....	129
5.2.1.1.1	Totalprotein der Peritonealflüssigkeit.....	129
5.2.1.1.2	Spezifisches Gewicht der Peritonealflüssigkeit.....	129
5.2.1.1.3	Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit.....	130
5.2.1.2	Laborparameter im Blut.....	134
5.2.1.2.1	Totalplasmaprotein.....	134

5.2.1.2.2	Hämatokrit.....	134
5.2.1.2.3	Hämoglobin.....	135
5.2.1.2.4	Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration.....	135
5.2.1.2.5	Leukozyten.....	136
5.2.1.2.6	Granulozyten.....	137
5.2.1.2.7	Lymphozyten/Monozyten.....	137
5.2.1.2.8	Thrombozyten.....	138
5.2.2	Klinische Parameter.....	139
5.2.2.1	Allgemeinzustand.....	139
5.2.2.2	Innere Körpertemperatur.....	139
5.2.2.3	Herzfrequenz.....	140
5.2.2.4	Atemfrequenz.....	140
5.2.2.5	Darmperistaltik.....	141
5.2.3	Cefquinomkonzentration im Blut und in der Peritonealflüssigkeit.....	142
6	Schlussfolgerung.....	151
7	Zusammenfassung.....	153
8	Summary.....	156
9	Literaturverzeichnis.....	159
10	Anhang.....	188

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	: Literaturübersicht über bei Pferden angewendete Antibiotika.....	25
Tab. 2	: In Deutschland zur Anwendung beim Pferd zugelassene Antibiotika und Sulfonamide.....	33
Tab. 3.1	: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Cefquinom bei equinen pathogenen grampositiven Keimen.....	42
Tab. 3.2	: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Cefquinom bei equinen pathogenen gramnegativen Keimen.....	43
Tab. 4	: Dosierungsempfehlungen für Cefquinom bei adulten Pferden und Fohlen	44
Tab. 5	: Cefquinom haltige Handelspräparate in Deutschland zur Anwendung bei Pferden, Rindern und Schweinen.....	45
Tab. 6	: Labordiagnostisches Profil der equinen Peritonealflüssigkeit.....	54
Tab. 7	: Zytologisches Profil der equinen Peritonealflüssigkeit	55
Tab. 8	: Die bakteriellen Erreger der Peritonitis beim Pferd.....	56
Tab. 9	: Vergleich verschiedener Parameter der Peritonealflüssigkeit zwischen septischer und aseptischer Peritonitis beim Pferd.....	57
Tab. 10	: Vergleich der Blutwerte zwischen septischer und aseptischer Peritonitis beim Pferd.....	57
Tab. 11	: Richtlinien der Klassifikation und Interpretation von Peritonealflüssigkeit bei erwachsenen Pferden.....	61
Tab. 12	: Peritonealflüssigkeit bei Pferden nach Laparatomie.....	63
Tab. 13	: Patientenübersicht: Gruppe 1 (alleinige systemische Antibiotika- Behandlung).....	68
Tab. 14	: Patientenübersicht: Gruppe 2 (systemische und zusätzliche intraperitoneale Antibiotika- Behandlung)... ..	69
Tab. 15	: Übersicht über Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden....	69
Tab. 16	: Postoperatives Überwachungs- und Probenprotokoll.....	71
Tab. 17	: Klinische Messwerte.....	72
Tab. 18	: Referenzbereich der Blutparameter gemäß Literatur.....	73
Tab.19	: Referenzbereich der Blutparameter gemäß IDEXX VetAutoread™ Hematology Analyzer.....	73
Tab. 20	: Parameter der Peritonealflüssigkeit.....	74
Tab. 21	: Elemente des Agardiffusionstests.....	78

Tab. 22.1	: Diagnose, Operationstyp und Therapieergebnisse für Gruppe 1	80
Tab. 22.2	: Diagnose, Operationstyp und Therapieergebnisse für Gruppe 2.....	80
Tab. 23	: Allgemeinzustand der Pferde in Gruppe 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	81
Tab. 24	: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Inneren Körpertemperatur (IKT) in den Gruppe 1 und 2.....	84
Tab. 25	: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenz(HF) in Schlägen/Min in den Gruppen 1 und 2.....	87
Tab. 26	: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Atemfrequenz (AF) gemessen in Atemzüge/Min in den Gruppe 1 und 2.....	90
Tab. 27	: Arithmetische Mittelwerte und (Min/Max) der Darmperistaltik in den Gruppe 1 und 2.....	93
Tab. 28	: Geometrischer Mittelwert und Streufaktor der Zellzahl (ZZ x 10 ⁹ /l) in der Peritonealflüssigkeit der Gruppe 1 und 2.....	94
Tab. 29	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Totalproteins (TP) g/dl in der Peritonealflüssigkeit in den Gruppe 1 und 2.....	95
Tab. 30	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des spezifischen Gewichts (SG) der Peritonealflüssigkeit in den Gruppe 1 und 2.....	96
Tab. 31	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Totalplasmaproteins (TPP) g/dl im Blut in den Gruppe 1 und 2.....	97
Tab. 32	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Hämatokrit % des Blutes in den Gruppe 1 und 2.....	98
Tab. 33	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Hämoglobins (HGB) g/dl des Blutes in den Gruppe 1 und 2.....	99
Tab. 34	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der MCHC (g/dl) des Blutes in den Gruppe 1 und 2.....	100
Tab. 35	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Leukozyten (LEUKOs x 10 ⁹ /l) im Blut in den Gruppe 1 und 2.....	101
Tab. 36	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Granulozyten (GRANS x 10 ⁹ /l) im Blut in den Gruppe 1 und 2.....	102
Tab. 37	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Granulozyten (GRANS %) im Blut in den Gruppe 1 und 2.....	103

Tab. 38	: Geometrischer Mittelwert und Streufaktor der Lymphozyten/ Monozyten ($L/M \times 10^9/l$) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	104
Tab. 39	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Lymphozyten/ Monozyten ($L/M \%$) im Blut in den Gruppe 1 und 2.....	105
Tab. 40	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Thrombozyten ($PLT \times 10^9/l$) im Blut in den Gruppe 1 und 2.....	106
Tab. 41	: Standardkurve (Serum).....	108
Tab. 42	: Standardkurve (Kochsalzlösung).....	109
Tab. 43	: Medianwert der Cefquinomkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) im Blut bei Gruppe 1 und Gruppe 2.....	114
Tab. 44	: Mittelwert \pm Standardabweichung der Cefquinomkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) im Blut bei Gruppe 1 und Gruppe 2.....	114
Tab. 45	: Medianwert der Cefquinomkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) in der Peritonealflüssigkeit bei Gruppe 1 und Gruppe 2.....	119
Tab. 46	: Mittelwert \pm Standardabweichung der Cefquinomkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) in der Peritonealflüssigkeit bei Gruppe 1 und Gruppe 2.....	119

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	: Molekulare Struktur des Cefquinom.....	41
Abb. 2	: Messung der Hemmhofdurchmesser mittels Schieblehre.....	51
Abb. 3	: Nichtchirurgische Peritoneallavage bei Pferden.....	65
Abb. 4	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Inneren Körpertemperatur der Pferde in den Gruppe 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	83
Abb. 5	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Herzfrequenz der Pferde in den Gruppe 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	86
Abb. 6	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Atemfrequenz der Pferde in den Gruppe 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	89
Abb. 7	: Arithmetischer Mittelwert und (Min/Max) der Darmperistaltik der Pferde in den Gruppe 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	92
Abb. 8	: Geometrischer Mittelwert und Streufaktor der Zellzahl ($ZZ \times 10^9/l$) in der Peritonealflüssigkeit der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	94
Abb. 9	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Totalprotein (TP) g/dl in der Peritonealflüssigkeit der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	95
Abb. 10	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des spezifischen Gewichts (SG) in der Peritonealflüssigkeit der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	96
Abb. 11	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Totalplasmaproteins (TPP) g/dl im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	97
Abb. 12	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Hämatokrit (HKT %) des Blutes der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum	98
Abb. 13	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Hämoglobins (HGB) g/dl des Blutes der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	99
Abb. 14	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der MCHC g/dl des Blutes der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	100

Abb. 15	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Leukozyten (LEUKOs x 10 ⁹ /l) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	101
Abb. 16	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Granulozyten (GRANs x 10 ⁹ /l) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	102
Abb. 17	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Granulozyten (GRANs %) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	103
Abb. 18	: Geometrischer Mittelwert und Steufaktor der Lymphozyten/ Monozyten (L/M x 10 ⁹ /l) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	104
Abb. 19	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Lymphozyten/Monozyten (L/M %) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	105
Abb. 20	: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Thrombozyten (PLT x 10 ⁹ /l) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.....	106
Abb. 21	: Standardkurve (Serum).....	108
Abb. 22	: Standardkurve (Kochsalzlösung).....	109
Abb. 23	: Cefquinomkonzentration (µg/ml) im Blut (Gruppe 1).....	111
Abb. 24	: Cefquinomkonzentration (µg/ml) im Blut (Gruppe 2).....	113
Abb. 25	: Cefquinomkonzentration (µg/ml) in der Peritonealflüssigkeit (Gruppe 1).....	116
Abb. 26	: Cefquinomkonzentration (µg/ml) in der Peritonealflüssigkeit (Gruppe 2).....	118

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	: Abbildung
AF	: Atemfrequenz
ALP	: alkalische Phosphatase
AST	: Aspartat-Aminotransferase
AUC	: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
AZ	: Allgemeinzustand
BHL	: Bauchhöhlenlavage
BUN	: Harnstoff-Stickstoff
CPK	: Kreatin Phosphokinase
d.h.	: das heißt
DP	: Darmperistaltik
ggf.	: gegebenenfalls
g-GT	: gamma - Glutamyltranspeptidase
GRANS	: Granulozyten
HCT	: Hämatokrit
HF	: Herzfrequenz
HGB	: Hämoglobin
HKT	: Hämatokrit
HPLC	: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
i.m.	: intramuskulär
i.p.	: intraperitoneal
i.v.	: intravenös
IKT	: innere Körpertemperatur
IP	: anorganisches Phosphat
KBE/ml	: eine koloniebildende Einheit pro Mililiter
L/M	: Lymphozyten/ Monozyten
LDH	: Laktat-Dehydrogenase
LEUKOs	: Leukozyten
Lsg.	: Lösung
MBK	: minimale bakterizide Konzentration
MCHC	: mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration
MHK	: minimale Hemmkonzentration

NSS	: Nasenschlundsonde
PLT	: Thrombozyten
Post op	: postoperativ
Prä op	: präoperativ
PVP	: Polyvinylpyrrolidon
RBC	: rote Blutzellen
RTF	: Resistenz-Transfer-Faktoren
s. u.	: siehe unten
SGOT	: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Sog.	: sogenannte
Spez. Gew.	: spezifisches Gewicht
TB	: total Bilirubin
TP	: Gesamteiweiß (Totalprotein)
TPP	: totales Plasmaprotein
WBC	: weiße Blutzellen
WBC	: weiße Blutkörperchen
z.B.	: zum Beispiel
z.T.	: zum Teil
ZZ	: Zellzahl

Abkürzungsverzeichnis der Mikroorganismen

B. melitensis	Brucella melitensis
C. pyloridis	Campylobacter pyloridis
E. coli	Escherichia coli
F. necrophorum	Fusobacterium necrophorum
H. pylori	Helicobacter pylori
M. haemolytica	Mannheimia haemolytica
P. multocida	Pasteurella multocida
S. aureus	Staphylococcus aureus
sp.	species
spp.	supspecies

Einheiten-Verzeichnis

%	: Prozent
µg	: Mikrogramm
µg/ml	: Mikrogramm pro Milliliter
µg/ml/h.	: Mikrogramm pro Milliliter pro Stunde
µl	: Mikroliter
µmol/l	: Mikromol pro Liter
g	: Gramm
g/dl	: Gramm pro Deziliter
g/l	: Gramm pro Liter
g/mol	: Gramm pro Mol
IU	: international Einheiten
IU/l	: international Einheit pro Liter
KBE/ml	: Koloniebildende Einheiten pro Milliliter
l	: Liter
mEq/l	: Milliequivalent pro Liter
mg/dl	: Milligramm pro Deziliter
mg/kg	: Milligramm pro Kilogramm
mg/kg KM	: Milligramm pro Kilogramm Körpermasse
mg/ml	: Milligramm pro Milliliter
ml	: Milliliter
ml/kg/min	: Milliliter pro Kilogramm pro Minute
mm	: Millimeter
mmol/l	: Millimol pro Liter
nm	: Nanometer
Zellen/µl	: Zellen pro Mikroliter

1 Einleitung und Aufgabenstellung

1.1 Wissenschaftliche Problemstellung

1.1.1 Postoperative Bauchhöhlenentzündung

Eine Bauchhöhlenentzündung wird bei Pferden als eine gefürchtete Komplikation betrachtet. Sie kann meistens nach Bauchhöhlenoperationen auftreten (Mair et al. 1990; Hawkins et al. 1993; Radostits 2007). Pferde gehören zu den gegenüber septischer Bauchhöhlenentzündung meist gefährdeten Tierarten (Wintzer u. Kraft 1997). Bei der Bauchhöhlenentzündung handelt es sich um eine schwere bakterielle Infektion mit hohem Septikämie-Risiko, die eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung darstellt (Hawkins et al 1993; Hanson 1999), wobei die Mortalität im Bereich von 30 % bis 67 % liegt (Dyson 1983; Hawkins et al. 1993; Hanson 1999; Radostits 2007). Das hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko nach einer Laparotomie bei Pferden, insbesondere, wenn intraoperativ eine Enterotomie oder eine Darmresektion notwendig waren, machen eine perioperative klinisch-empirische Initialtherapie erforderlich. Es kommen Antibiotika zum Einsatz, die ein breites Wirkungsspektrum sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Bakterien besitzen (Mair et al. 1990; Wintzer u. Kraft 1997; Davis et al. 2003). Die Wahl des Therapeutikums kann nach Erregerisolierung, -identifizierung und Resistenzbestimmung geändert werden. Durch den, für den Test erforderlichen Zeitaufwand wird ein sequentielles Vorgehen notwendig (Browning 2005; BTK 2010).

1.1.2 Keimresistenz

In den letzten Jahren hat das Gespräch um die Nutzung antibakteriell wirksamer Wirkstoffe in der Medizin wesentlich zugenommen. Der wichtigste Grund dafür liegt in der Zunahme der Resistenzraten bei bakteriellen Krankheitserregern, sowohl im human- als auch im veterinärmedizinischen Bereich (Helmuth 1999; Barton 2000; Traub-Dargatz et al. 2002). Leider werden in der Veterinärmedizin wie in der Humanmedizin häufig antimikrobielle Wirkstoffe eingesetzt, ohne die beteiligten Erreger zuvor identifiziert zu haben. Dies geschieht vielfach aus finanziellen Beweggründen und aufgrund einer sehr zeitintensiven Diagnostik (Panchaud et al. 2010). Die Infektionserreger sollten, soweit wie möglich, mit einem Antibiogramm auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika überprüft werden (Wise 1978; Schwarz et al. 2001b; Clark et al. 2008).

Ein bakterieller Erreger wird als resistent betrachtet, wenn er mit dem entsprechenden Antibiotikum nicht mehr vom Infektionsort eliminiert werden kann, wobei der therapeutische Erfolg nicht realisierbar wurde (Wiedemann 2007). Mit anderem Begriff wird Keimresistenz als die bakterielle Eigenschaft definiert, die den Bakterien die Fähigkeit zur Inaktivierung des Antibiotikums gibt. Oder als Mechanismus, die den inhibitorischen Effekt des Antibiotikums blockiert, wobei das zum Überleben der Erreger führt (Akkina u. Johnson 1999). Die Keimresistenz hängt entweder mit einer primären Unempfindlichkeit der Bakterien gegenüber dem Chemotherapeutikum oder mit einer Inaktivierung des Antibiotikums durch bakterielle Enzyme zusammen (Simon u. Stille 1982; Kroker et al. 1996).

1.1.3 Notwendigkeit des sorgfältigen Umgangs mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln

Zweck einer gesicherten antibakteriellen Therapie ist die selektive Wirkung gegenüber dem Krankheitserreger bei weitgehender Vermeidung bzw. Reduzierung von Nebenwirkungen für den Patienten (Kroker et al. 1996; Trolldenier 2004). Für die Auswahl einer antimikrobiellen Therapie ist es wichtig zu wissen, welche Erreger in das Krankheitsgeschehen involviert sind. Goldstandard hierfür stellt die bakteriologische Untersuchung einer entsprechenden Probe und die anschließende Erstellung eines Antibiogramms dar (Schwarz et al. 2001b; Ungemach et al. 2006; Clark et al. 2008). Eine empirische Behandlung, das bedeutet eine durch Erfahrung begründete Behandlung ohne eine vorangegangene Erreger- und Resistenzbestimmung, sollte nur dann angefangen werden, wenn die klinische Situation (z.B. Septikämie) keine Verzögerung im Behandlungsbeginn erlaubt (Kroker et al. 2006; BTK 2015). Am Infektionsort muss die minimale Hemmkonzentration der verfügbaren Substanz überschritten werden, um eine Bakteriostase bei einem sensiblen bakteriellen Erreger zu erreichen. Bei bakterizid wirkenden Antibiotika müssen mehrfach höhere, sog. minimale bakterizide Konzentrationen (MBK) erzielt werden (Trolldenier 2004; Browning 2005). Antibiotika, die bakterizide Wirkung haben, können Keime abtöten. Dagegen hemmen bakteriostatisch wirkende Antibiotika lediglich die Vermehrung der Keime. Die Entfernung der Krankheitserreger muss bei bakteriostatisch wirkenden Antibiotika das Abwehrsystem übernehmen (Trolldenier 2004; Kroker et al. 2006). Deswegen muss bei einer solchen Therapie stets die volle Funktionsfähigkeit des humoralen und des zellulären Immunsystems beim Patienten gegeben sein (Kroker et al. 2006). Zur Sicherstellung der notwendigen Antibiotikakonzentration am Infektionsort sind die biotechnischen Eigenschaften der

zugelassenen Arzneimittel auf Bioverfügbarkeit, MHK, Resorption, therapeutische Breite, Halbwertszeit, Ausscheidungsdauer, Wartezeit mit anderen Wirkstoffen zu vergleichen (Rosin u. Henschler 1996; Trolldenier 2004; Kroker et al. 2006; BTK 2015).

1.2 Zielsetzung dieser Studie

Aufgabe des Literaturstudiums war die Erstellung einer aktuellen Übersicht über Antibiotika, die bei Pferden eingesetzt wurden bzw. die in Deutschland zugelassen sind und systemisch bzw. lokal verabreicht werden können und die den Leitlinien des sorgfältigen Umgangs mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln entsprechen. Insbesondere sollten Literaturdaten über den Einsatz unterschiedlicher Antibiotika zur Prophylaxe und Therapie einer Peritonitis im Zusammenhang mit Bauchhöhlenoperationen beim Pferd zusammengestellt werden.

Ziel der Studie war es, die Antibiotikakonzentrationen im Blut und in der Bauchhöhlenflüssigkeit im Zusammenhang mit einer präventiven Behandlung der postoperativen Bauchhöhlenentzündung zu bestimmen.

In einer klinischen Studie wurden diesbezüglich zwei Gruppen verglichen, wobei Gruppe 1 einer alleinigen systemischen Antibiotikatherapie unterzogen wurde. Gruppe 2 hingegen erhielt sowohl systemische, als auch lokale Cefquinomapplikationen.

2 Literaturübersicht

2.1 Antibiotikaeinsatz beim Pferd

2.1.1 Antibiotika und Chemotherapeutika

Die ursprüngliche Definition von Antibiotika sind antibakteriell wirksame Naturstoffe, die von Pilzen oder Bakterien biosynthetisch gewonnen wurden (Rosin u. Henschler 1996), die schon in niedrigen Konzentrationen das Wachstum von anderen Bakterien hemmen oder diese abtöten (Simon u. Stille 1982). Chemotherapeutika im engeren Sinne sind chemisch-synthetisch hergestellte, antimikrobiell wirksame Wirkstoffe (Simon u. Stille 1982; Rosin u. Henschler 1996). „Inzwischen erstreckt sich der Anwendungsbereich von Chemotherapeutika außer gegen Bakterien, Parasiten und Pilze auch- und zunehmend- gegen Viren und Tumorzellen“ (Rosin u. Henschler 1996). Nachdem es gelungen ist, Antibiotika voll- oder halbsynthetisch herzustellen wurden die ursprünglichen Begriffe Chemotherapeutika und Antibiotika weitgehend synonym verwendet (Adam u. Christ 1987). Für alle gleich wirkenden Wirkstoffe wird heute der Begriff Chemotherapeutikum als Sammelbegriff eingesetzt. Daneben wurde der Begriff „Antiinfektiva“ (mit dem Einsatz der Chinolone) als weiterer Sammelterminus eingeführt (Krüger u. Seidler 2002; Trolldenier 2004). „Generell bestehen keine grundlegenden Unterschiede zwischen Antibiotika und Chemotherapeutika; vollsynthetisch hergestellte Antibiotika (z.B. Chloramphenicol) und chemisch modifizierte halbsynthetische Antibiotika (z.B. Ampicillin) nehmen eine Zwischenposition ein“ (Simon u. Stille 1982).

2.1.2 Antimikrobielle Chemotherapie

Der Begriff Chemotherapie wurde 1906 von dem Chemiker und Arzt Paul Ehrlich eingeführt (Adam u. Christ 1987; Kroker et al. 1996; Rosin u. Henschler 1996). Dabei ging es um die selektive Abtötung der Bakterien ohne erhebliche Schädigung des Patienten. (Kroker et al. 1996). „Zur Kausaltherapie dienen die Antibiotika und antibakterielle, antiparasitäre oder antivirale Chemotherapeutika. Sie sollen weiteres Wachstum und Vermehrung der Infektionserreger hemmen oder diese direkt abtöten“ (Rosin u. Henschler 1996). Darin liegt der grundsätzliche Unterschied zwischen der antiinfektiösen Chemotherapie und der sonstigen medikamentösen Behandlung. Die primäre Aufgabe von Antibiotika / Chemotherapeutika ist die antibiotische Reduzierung der Zahl und Aggressivität der Erreger und nicht auf den Zustand des Patienten zu wirken (Rosin u. Henschler 1996).

2.1.3 Der veterinärmedizinische Einsatz der antimikrobiellen Wirkstoffe

Im veterinärmedizinischen Einsatz werden antimikrobielle Wirkstoffe therapeutisch und prophylaktisch angewendet (Barton 2000; Schwarz et al. 2001a; Schwarz et al. 2001b; Traub-Dargatz et al. 2002; Ungemach et al. 2006). Der therapeutische Einsatz der antimikrobiellen Substanzen dient der gezielten Behandlung bakteriell bedingter Infektionskrankheiten (Schwarz et al. 2001b). Der prophylaktische Einsatz erfolgt als präventive Therapie am einzelnen Tier, also zu einem Zeitpunkt an dem noch keine klinischen Anzeichen aufgetreten sind (Schwarz et al. 2001b). Die prophylaktische Anwendung ist wissenschaftlich gerechtfertigt, wenn das Risiko einer Bakterieninokulation, z.B. bei Darmoperationen oder bei Versorgung offener Frakturen, hoch ist (Helmuth 1999; Trolldenier 2004).

2.1.4 Bakterielle Resistenzen gegenüber antibiotischen Wirkstoffen

Resistenzentwicklung gehört zu den Nebenwirkungen einer antimikrobiellen Therapie. Unnötiger Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen, fehlende Diagnostik, falsche Dosierungen bzw. Anwendungsintervalle, falsche Auswahl von antimikrobiellen Substanzen und Missachtung von Applikations- und Herstellerangaben können eine Resistenzentwicklung verursachen (Dargatz u. Traubdargatz 2004; Martin et al. 2010).

Keimresistenz bedeutet, dass Bakterien, die üblicherweise durch eine MHK einer antibakteriellen Substanz im Wachstum gehemmt werden, auf diese Konzentration nicht mehr reagieren (Simon u. Stille. 1982; Krüger u. Seidler 2002). Ein Keim ist letztlich resistent gegenüber einem Hemmstoff oder einem Antibiotikum, wenn bei Anwendung der zugelassenen Dosierung, mit welcher sonst therapeutische Gewebe- oder Serumspiegel erreicht werden, ein Erfolg der Heilung nicht mehr erzielt wird, da die am Infektionsort erreichte Wirkstoffkonzentration niedriger als die MHK des Keimes geworden ist (Bisht et al. 2009; Kronthaler 2009). „Die minimale Hemmkonzentration eines Antibiotikums ist definiert als die niedrigste Konzentration eines Chemotherapeutikums, bei der unter In-vitro-Bedingungen die Zellteilung in einer festgesetzten Zeitspanne verhindert wird“ (Kronthaler 2009). Eine breite Vielfalt von Resistenzgenen haben die verschiedenen Bakterienspezies gegen antibiotische Substanzen entwickelt (Schwarz 2001a). Verschiedene Arten von Bakterien und auch Bakterienstämme einer Spezies können unterschiedlich empfindlich auf Antibiotika reagieren. Selbst in einer Bakterienpopulation gibt es Varianten, die unterschiedlich reagieren (Simon u. Stille 1982).

Art der Keimresistenz

Eine Resistenz kann natürlich vorkommen oder erworben sein (Kroker et al. 1996; Helmuth 1999).

1. Die natürliche bakterielle Resistenz basiert auf einer stets vorhandenen, genetisch (chromosomal) bedingten Unempfindlichkeit einer Bakterienart gegenüber einem bestimmten Antibiotikum.
2. Eine primäre bakterielle Resistenz besteht schon vor Behandlungsbeginn bei einem Teil der vorkommenden Bakterienstämme einer Art durch Mutation.
3. Die sekundäre bakterielle Resistenz entsteht erst während der Behandlung. Dabei kommt es durch Kontakt mit antimikrobiellen Substanzen zur Selektion resistenter Varianten, die in großen Bakterienpopulationen in geringer Zahl vorkommen und auf Mutation basieren.
4. Eine plasmide Resistenzübertragung (übertragbare Resistenz) kommt bei gramnegativen Stäbchenbakterien vor. Hierbei werden Plasmide durch Konjugation von einer Bakterienart auf die andere unter Vermittlung eines „Resistenz- Transfer-Faktors“ (RTF) übertragen (Simon u. Stille 1982; Kroker et al. 1996; Schwarz et al. 2001a).

Kreuzresistenz (Parallelresistenz) bedeutet das gleichzeitige Auftreten einer bakteriellen Resistenz gegenüber Chemotherapeutika der gleichen Wirkstoffgruppe (mit meist ähnlicher chemischer Struktur bzw. ähnlichem Wirkungsmechanismus (Simon u. Stille 1982; Brodt et al. 2005).

Das Problem der Resistenzentstehung

Alle Formen einer bakteriellen Resistenz können ein Versagen der Chemotherapie gegen Infektionserreger verursachen (Kroker et al. 1996). Das Risiko der Resistenzentwicklung ist besonders bei Erkrankungen mit lang andauernder antibiotischer Behandlung, z.B. Tuberkulose, gegeben. Um dies zu minimieren oder gar zu verhindern, besteht die Möglichkeit, eine Kombination von zwei oder mehr Antibiotika mit verschiedenen Wirkungsmechanismen zu verwenden (Adam u. Christ 1987).

2.1.5 Zusammenfassung der Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln

In vielen europäischen Ländern und in den USA wurden Richtlinien und Strategien entwickelt, welche die Resistenzentwicklung reduzieren sollen und einen sorgsamem Umgang mit antimikrobiellen Substanzen festlegen (Traub-Dargatz et al. 2002; Ungemach et al. 2006, BTK 2015):

- Chemotherapeutika oder Antibiotika dürfen nur durch den behandelnden Tierarzt oder unter seiner Betreuung eingesetzt werden.
- Chemotherapeutika oder Antibiotika dürfen nur angewendet werden, wenn Erreger gegenüber ausgewählten Antibiotika reagieren.
- Der notwendige Einsatz ist durch geeignete objektivierbare diagnostische Maßnahmen nachzuweisen.
- Eine bakterielle Untersuchung ist immer in folgenden Situationen erforderlich:
 1. Beim Wechsel eines Antibiotikums (Die Behandlung ist nach Vorliegen des Laborergebnisses ggf. zu korrigieren)
 2. Bei längerfristiger oder wiederholter Applikation
 3. Bei kombinierter Anwendung von antibakteriellen Substanzen, die nicht als fixe Kombination zugelassen sind, z.B. in den Fällen, in denen eine zweite Substanz bei einer weiteren Infektionskrankheit erforderlich wird.
 4. Bei Abweichung von den zugelassenen Bedingungen (Umwidmung, d.h. Applikation in einem anderen Applikationsgebiet oder bei einer anderen Tierart).
- Kriterien zur Auswahl des geeigneten Chemotherapeutikums:
 1. Zutreffendes Wirkungsspektrum (Bevorzugung von Schmalspektrum- gegenüber Breitspektrum zum therapeutischen Einsatz und Breitspektrum zum prophylaktischen Einsatz).
 2. Resistenzsituation (ggf. Orientierung an bisherigen Antibiogrammen)
 3. Therapeutische Breite (Abstand zwischen einer therapeutischen Dosis und einer Dosis, die zu einer toxischen Wirkung führt).
 4. Wirkungstyp (Bakteriostase, Bakterizidie): Ein kombinierter Einsatz von bakterizid und bakteriostatisch wirksamen Antibiotika ist wegen möglicher antagonistischer Effekte zu vermeiden.

5. Distribution; ob die Konzentration des Chemotherapeutikums am Infektionsort ausreichend (größer als MHK) ist, ist u.a. von der Gewebeverteilung abhängig.
6. Elimination; das Eliminationsverhalten betrachtet als ein wichtiges Kriterium für die Wirksamkeit.

- Ein gut bewertetes Antibiotikum sollte grundsätzlich folgende Eigenschaften besitzen (Helmuth 1999; Trollenier 2004; Ungemach et al. 2006; BTK 2015):

1. Schmalspektrum zum therapeutischen Einsatz
2. große therapeutische Breite
3. hohe Bioverfügbarkeit
4. gute Penetration in das Körpergewebe (falls notwendig)
5. gute Verträglichkeit (insbesondere bei lokaler Anwendung)
6. schnelle Ausscheidung, d.h. kurze Wartezeiten.

2.1.6 Bei Pferden angewendete Antibiotika

Eine aktuelle Übersicht über Antibiotika, die bei Pferden eingesetzt werden und systemisch bzw. lokal verabreicht werden können, ist in Tab. 1 und 2 dargestellt. Die Tab. 1: enthält Literaturangaben über den Wirktyp, das Erregerspektrum, die Gewebegängigkeit, die therapeutische Breite, die Besonderheit, die Toxizität, die Indikationen, die Applikationsart, die MHK ($\mu\text{g/ml}$) und die Arzneimittel. Die Tab. 2 wurde aus der Vetidata Liste zitiert, und enthält Wirkstoff, Handelsname, Hersteller und Indikationen.

Tab. 1: Literaturübersicht über bei Pferden angewendete Antibiotika

Wirkstoffgruppe	Aminoglykosid (Trolldenier 2004)		Betalaktame (Trolldenier 2004)			
	Gentamicin	Kanamycin	Cephalosporine (Trolldenier 2004)	Benzylpenicillin	Amoxicillin	Penicilline (Trolldenier 2004)
Wirkstofftyp	bakteriostatisch bis bakterizid (Fischer et al. 1984)	bakterizid (Wieland et al. 2001)	bakterizid (Plumb 2002)	bakterizid (Hoefler 1995)	bakterizid (Stahlmann et al. 2005)	bakterizid (Trolldenier 2004)
Erregerspektrum	gramnegativ (Davis et al. 2003)	Breitspektrum (Wieland et al. 2001)	Breitspektrum (Thomas et al. 2006)	grampositiv semisynthetische Penicillin- Derivate umfassen ein weites Spektrum an gramnegativen Bakterien (Hoefler 1995)	Breitspektrum (Stahlmann et al. 2005)	grampositiv (Maddison et al. 2002)
Gewebegängigkeit	genügt für die Behandlung der meisten Infektionen im Bauchraum (Hager et al. 1995)	gering (Wieland)	groß (Winther et al. 2010)	mittel (Trolldenier 2004)	mittel (Trolldenier 2004)	gering (Nathwani et al. 1993)
Therapeutische Breite	gering bei Injektion, mittel bei lokaler, bzw. oralen Anwendung (Trolldenier 2004)	gering (Lüllmann et al. 2006)	groß (Trolldenier 2004).	groß (Trolldenier 2004)	groß (Trolldenier 2004)	mittel (Trolldenier 2004)

Fortsetzung der Tab. 1

Wirkstoffgruppe	Sulfonamide (Trolldenier 2004)	Potenziierung mit Trimethoprim (Trolldenier 2004)	Tetracycline (Trolldenier 2004)	Phenicole (Switala et al. 2007)
Wirkstoffe	Sulfadimidin-Natrium	Sulfadiazin / Trimethoprim	Chlortetracyclin	Thiamphenicol
Wirktyp	bakteriostatisch (Spooet al. 2001)	bakterizid (Spooet al. 2001)	bakteriostatisch (Trolldenier 2004)	Bakteriostatisch (Cannon et al. 1990) bakterizide Wirkung in höheren Konzentrationen (Ravizzola et al. 1984)
Erregerspektrum	Breitspektrum (Trolldenier 2004)	Breitspektrum (Trolldenier 2004)	Breitspektrum (Trolldenier 2004)	Breitspektrum (Mengozi et al. 2002)
Gewebegängigkeit	mittel (Trolldenier 2004)	mittel (Trolldenier 2004)	groß (Trolldenier 2004)	groß (BTK 2015)
Therapeutische Breite	mittel (Trolldenier 2004)	mittel (Trolldenier 2004)	mittel (Trolldenier 2004)	groß (BTK 2015)

Fortsetzung der Tab. 1

Wirkstoffgruppe	Aminoglykosid (Trolldenier 2004)		Betalaktame (Trolldenier 2004)					
	Gentamicin	Kanamycin	Cephalosporine (Trolldenier 2004)	Benzylpenicillin	Amoxicillin	Penicilline (Trolldenier 2004)		
Wirkstoffe	Peritonitis (Davis et al. 2003).	Augen- infektionen (Lüllmann et al. 2006).	Cefquinom	Gastro- intestinaltrakt (Songer 1999). Endometritis, Arthritis (Trolldenier 1977). Metritis (Drost et al. 2002). Zystitis (Düsterdiek et al. 2003). Meningitis (Prescott et al. 1988). Druse (Love et al. 1983). Respiratorische Infektion (Plumb 2002). Nervensystem (Staempfli 1999).	Atemwegs- erkrankung und Septikämien (Thomas et al. 2006). Endometritis (Parlevliet et al. 2009).	Gastrointes- tinaltrakt (Pérez-Iozano et al. 2006). Harntrakt (Harvey et al. 1999). Systemische Infektion , Arthritis (Adamson et al. 1985). Haut- infektion (Fadok 1995). Stomatitis, Peridontitis und Infektion der Zähne (Bienert et al. 2003). Respirations- trakt (Cox et al. 1989).	Arthritis, septische Arthritis (Rose et al.1979)	Ampicillin Abdominaler Abszess, Peritonitis, Mastitis,Pleuropneum onie und Pneumonie (Wilson 2001). Gastrointestinaltrakt, akute Hepatitis, Neonatale Septikämie und akute Pleuritis (Blood et al. 1979). Infektion des Uterus (Arbeiter et al.1976). Septische Arthritis bei Fohlen (Bowman et al. 1986).
Indikation								

Fortsetzung der Tab. 1

Wirkstoff gruppe	Sulfonamide (Trolldenier 2004)	Potenzierung mit Trimethoprim (Trolldenier 2004)	Tetracycline (Trolldenier 2004)	Phenicole (Switala et al. 2007)
Wirkstoffe	Sulfadimidin-Natrium	Sulfadiazin / Trimethoprim	Chlortetracyclin	Thiamphenicol
Indikation	Respirations-trakt, Gastrointestinal-trakt, Harnwege, bakterielle Infektion der Haut und einige Protozoenarten (Spoo et al. 2001).	Peritonitis (Davis et al. 2003). Harnwegs-, Gastrointestinal-trakt-infektionen, prophylaktische Therapie nach intestinaler Operation (Miller et al. 1984).	Gebärmutterentzündung (Wilczek u. Merl 2012)	Wundinfektionen sowie Infektionen der Huf (Vet Times 2015)

Fortsetzung der Tab. 1

Wirkstoffgruppe	Aminoglykosid (Trolldenier 2004)		Betalaktame (Trolldenier 2004)				
	Gentamicin	Kanamycin	Cephalosporine (Trolldenier 2004)	Penicilline (Trolldenier 2004)	Amoxicillin	Cloxacillin	Ampicillin
Wirkstoffe			Cefquinom	Benzylpenicillin			
Besonderheit / Toxizität	ototoxische und nephrotoxische Nebenwirkung (Boeckh et al. 2002)	hohe Nephrotoxizität (Wieland et al. 2001).	Schmerzen bei Injektion (Stampley et al. 1992). bei Applikation von Cefquinom wurde keine teratogene Wirkung und auch keine Wirkung auf die Reproduktion festgestellt. (CVMP 2005).	Toxizität von Penicillin G ist sehr gering. (Beckfield et al. 1955)	Toxizität gering (Prescott et al. 1988)	Toxizität gering (Knudsen et al. 1962)	Toxizität gering (Auhagen et al. 1962)

Fortsetzung der Tab. 1

Wirkstoffgruppe	Sulfonamide (Trolldenier 2004)	Potenziierung mit Trimethoprim (Trolldenier 2004)	Tetracycline (Trolldenier 2004)	Phenicole (Switala et al. 2007)
Wirkstoffe	Sulfadimidin-Natrium	Sulfadiazin / Trimethoprim	Chlortetracyclin	Thiamphenicol
Besonderheit / Toxizität	potentiell nephrotoxisch (Trolldenier 2004)	Trimethoprim/ Sulfadiazin darf während der Trächtigkeit nur bei strengster Indikation appliziert werden (Plumb 2002). Schockgefahr bei i.v. Anwendung (Trolldenier 2004). Beim Pferd wurde auch nach 5-facher Überdosierung keine Toxizität festgestellt (Miller et al. 1984).	lokale Reizungen möglich (parenteral) (BTK 2015)	An der Injektionsstelle sind lokale Schwellungen möglich (Holmes et al. 2012)

Fortsetzung der Tab. 1

Wirkstoffgruppe	Aminoglykosid (Trolldenier 2004)		Betalaktame (Trolldenier 2004)				
	Gentamicin	Kanamycin	Cephalosporine (Trolldenier 2004)	Benzylpenicillin	Amoxicillin	Cloxacillin	Ampicillin
Wirkstoffe	intravenös (Davis et al. 2003) intramuskulär, subkutan (Allen 2005) intrauterin (Stute) (Prescott et al. 1988)	Augensalbe und Tropfen (Lüllmann et al. 2006).	intramuskulär, intravenös (Demuth u. Müntener 2003). intrauterin (Parlevliet et al. 2009).	intravenös (Whittem 1999). intramuskulär (Love 1983). intraartikulär (Trolldenier 1977) intrauterin (Drost et al. 2002). subkutan (Foreman 1999).	intravenös (Halbmayr 2009). intra-muskulär, oral (Radostits et al. 1999).	intravenös, intra-muskulär (Radostits et al. 1999)	Intravenös (Wilson 2001). Intramuskulär (Vaala 1985). Oral (Radostits et al 1999). Subkonjunktival (Bertone 2004). Intrauterin (Drost et al. 2002).
Applikationsart							
MHK (µg/ml)	F. necrophorum MHK ₅₀ : 16 MHK ₉₀ : 64 Range : (2-64) (Mateos et al. 1997) M. haemolytica MHK ₅₀ : 2 MHK ₉₀ : 2 Range : (0.12-≥32) (Schwarz et al. 2004) B. melitensis MHK ₅₀ : 0.19 MHK ₉₀ : 2 Range : (0.032-1.5) (Turkmani 2006).	H. pylori MHK ₅₀ : 8 MHK ₉₀ : 16 Range : (0.5-64) (Irie et al. 1997) C. pyloridis MHK ₅₀ : 2 MHK ₉₀ : 2 Range : (1-4) (Goodwin et al. 1986).	P. multocida MHK ₅₀ : ≤ 0.03 MHK ₉₀ : ≤ 0.03 Range : (≤0.03-0.06) (Schwarz et al. 2004) M. haemolytica MHK ₅₀ : ≤ 0.03 MHK ₉₀ : ≤ 0.03 Range : (≤0.03-0.25) (Schwarz et al. 2004)	F.necrophorum MHK ₅₀ : ≤ 0.01 MHK ₉₀ : ≤ 0.01 Range : (≤ 0.01-0.03) (Mateos et al. 1997) C. pyloridis MHK ₅₀ : 0.06 MHK ₉₀ : 0.125 MHK ₉₀ : 0.25 Range : (0.032- 64) (Irie et al.1997)	C. pyloridis MHK ₅₀ : 0.06 MHK ₉₀ : 0.12 Range : (0.015- 0.25) (Goodwin et al. 1986)	F. necrophorum MHK ₅₀ : 0.03 MHK ₉₀ : 0.12 Range : (≤ 0.01-0.12) (Mateos et al. 1997)	F. necrophorum Rassen MHK ₅₀ : ≤ 0.01 MHK ₉₀ : 0.06 Range : (≤ 0.01- 0.06) (Mateos et al. 1997) B. melitensis MHK ₅₀ : 0.75 MHK ₉₀ : 2 Range : (0.094-3) (Turkmani et al. 2006)

Fortsetzung der Tab. 1

Wirkstoffgruppe	Sulfonamide (Trolldenier 2004)	Potenziierung mit Trimethoprim (Trolldenier 2004)	Tetracycline (Trolldenier 2004)	Phenicole (Switala et al. 2007)
Wirkstoffe	Sulfadimidin-Natrium	Sulfadiazin / Trimethoprim	Chlortetracyclin	Thiamphenicol
Applikationsart	intravenös subkutan (Wilson et al. 1989).	intravenös (Brown et al. 1983). oral (Allen et al. 2005). intrauterin (Bywater 1991)	Intrauterin (Wilczek u. Merl 2012)	Intravenös, intramuskulär, oral (Mckellar u. Varma 1996)
MHK (µg/ml)	Sulfadoxine F. necrophorum MHK ₅₀ : 128 MHK ₉₀ : ≥ 256 Range : (64 ≥ 256) (Mateos et al. 1997) Sulfadimethoxin F. necrophorum Rassen MHK ₅₀ : 16 MHK ₉₀ : 32 Range : (1-128) (Mateos et al. 1997)	B. melitensis MHK ₅₀ : 0.125/2.38 MHK ₉₀ : 0.75/14.2 Range : (0.032/0.61-1.5/28.5) (Turkmani et al. 2006) P. multocida MHK ₅₀ : 0.06/1.2 MHK ₉₀ : 0.12/2.4 Range : (≤0.016/0.3-≥16/304) (Schwarz et al. 2004)	S. aureus MHK ₅₀ : 0.8 MHK ₉₀ : 50 Range : (0,8-50) (Bradford u. Jonec 2012) E. coli MHK ₅₀ : 12.5 MHK ₉₀ : 25 Range : (6,25-25) (Bradford u. Jonec 2012)	Salmonella MHK ₅₀ : 50 MHK ₉₀ : >200 Range : (25->200) (Harold u, Kwung 1980) E. coli MHK ₅₀ : 100 MHK ₉₀ : >200 Range : (1.6->200) (Harold u, Kwung 1980)

Tab. 2: In Deutschland zur Anwendung beim Pferd zugelassene Antibiotika und Sulfonamide

Applikationsart	Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Indikation
Lokal	Amoxicillin-Trihydrat	Amoxi-Sleecol 800 mg	Albrecht GmbH	Zur Behandlung von durch grampositive und/oder gramnegative Amoxicillin-empfindliche Keime hervorgerufene Infektionen des Endometriums und Nachgeburtsverhaltung.
	Amoxicillin-Trihydrat	Amoxicillin-Uterusstäbe 800 mg	aniMedica GmbH	Zur Behandlung von durch grampositive und/oder gramnegative Amoxicillin-empfindliche Keime hervorgerufene Infektionen des Endometriums und Nachgeburtsverhaltung.
	Amoxicillin -Trihydrat	Amoxicillin-Stab800 mg	Noch nicht in Handel	Zur intrauterinen Behandlung von folgenden durch grampositive und/ oder gramnegative Amoxicillin –empfindliche Keime hervorgerufene Krankheiten:Infektionen des Endometriums – Nachgeburtsverhaltung.
	Amoxicillin-Trihydrat	Amoxin-Tabletten 400 mg	PenCef Pharma GmbH	Zur Behandlung von folgenden durch grampositive und/oder gramnegative Amoxicillin-empfindliche Keime hervorgerufenen Krankheiten: Infektionen des Endometriums, Nachgeburtsverhaltung.
	Amoxicillin-Trihydrat	Veyxyl Tabs 800 mg/Tablette	Veyx-Pharma GmbH	Zur Behandlung von folgenden durch grampositive und/oder gramnegative Amoxicillin-empfindliche Keime hervorgerufenen Krankheiten: Infektionen des Endometriums, Nachgeburtsverhaltung.
	Benzolsulfonamid	Socetyl SFD 350 mg/g	WDT – Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG.	Zur lokalen Behandlung von folgenden durch sulfonamidempfindliche Erreger hervorgerufenen Infektionen: Panaritium, Klauen- und Strahlfäule.
	Sulfadiazin, Trimethoprim	Equibactin vet. (333 mg/g + 67 mg/g)	Le Vet B. V.	Zur Behandlung von folgenden durch Sulfadiazin-Trimethoprim-empfindliche Keime hervorgerufene Infektionserkrankungen: Infektionen des Aumungstraktes, Infektionen des Magen-Darm- Infektionen des Urogenitaltraktes – Wundinfektionen und offene oder drainierte Abszesse.
	Thiamphenicol	TAF Spray 28,5 mg/g	Eurovet Animal Health BV	Zur Behandlung oberflächlicher Wundinfektionen, verursacht durch Thiamphenicol-empfindliche Erreger.
	Chlortetracyclin-hydrochlorid	Cepemycin CTC 10 mg/g	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH	Zur topischen Anwendung als Augensalbe zur Behandlung der infektiösen Keratokonjunktivitis (Weidekeratitis, „Pink eye“ disease), die durch Chlortetracyclinempfindliche Moraxella bovis hervorgerufen wird.
	Cloxacillin-Benzathin	Vetoscon 166,6 mg/g	Zoetis Deutschland GmbH	Zur Behandlung von Augeninfektionen, die durch Cloxacillin-empfindliche Erreger wie Moraxella spp., Staphylokokken (einschließlich der penicillinasebildenden Stämme), Streptokokken und Actinomyces pyogenes hervorgerufen werden.

Fortsetzung der Tab. 2

Applikationsart	Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Indikation
Oral	Sulfadiazin, Trimethoprim	Synutrim 72%	Vétoquinol GmbH	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadiazin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen werden: Primär- und Sekundärinfektionen - des Atmungsapparates - des Magen-Darm-Traktes - der Harn- und Geschlechtsorgane - der Haut und der Gelenke - der Augen und Ohren.
	Sulfadiazin, Trimethoprim	Trimetho-Diazin aniMedica 625 mg/g + 125 mg/g	aniMedica GmbH	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadiazin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen werden: Primär- und Sekundärinfektionen des Atmungsapparates und des Magen Darm-Traktes.
	Sulfadiazin, Trimethoprim	Trimetotat oral Suspension 48%, 80+400 mg/ml	aniMedica GmbH	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadiazin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen sind:- des Atmungsapparates,- des Magen-Darm-Traktes,- des Harn- und Geschlechtsapparates- der Haut und der Gelenke,- der Augen und Ohren.
	Sulfadiazin, Trimethoprim	Antastmon 500/100 mg/g	bela-pharm GmbH & Co.	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadiazin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen werden: Primär- und Sekundärinfektionen - des Atmungsapparates, - des Magen-Darm-Traktes, - des Harn- und Geschlechtsapparates, - der Haut und Gelenke, - der Augen und Ohren.
	Sulfadiazin, Trimethoprim	Sulfadiazin + Trimethoprim 15%	MEDISTAR Arzneimittelv Vertrieb GmbH.	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadiazin- und Trimethoprimempfindliche Erreger hervorgerufen sind: Primär- und Sekundärinfektionen des: Atmungsapparates, Magen-Darm-Traktes, Harn- und Geschlechtsapparates und der Haut und der Gelenke, der Augen und der Ohren.
	Sulfamerazin, Trimethoprim	Trimetox Pulver, 160/32 mg/g	Veyx-Pharma GmbH	Zur Behandlung von folgenden durch Sulfamerazin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufenen Erkrankungen im frühen Stadium der Infektion: Bakteriell bedingte Erkrankungen der oberen Luftwege, Infektiöse Magen-Darm-Erkrankungen, Infektionen der Urogenitalwege.
	Sulfadimidin	Sulfadimidin Na 100% aniMedica, 1000 mg/g	aniMedica GmbH	Zur Behandlung von folgenden durch Sulfadimidin-empfindliche Erreger hervorgerufenen Erkrankungen im frühen Stadium der Infektion: Bakterielle Sekundärerkrankungen bei Virusinfektionen, Infektionen des Atmungstraktes, Infektionen des Magen-Darm-Traktes, Infektionen der Geschlechtsorgane, fieberhafte Euter- und Gebärmutterentzündungen, bakterielle Puerperalerkrankungen, Kokzidiosen.

Fortsetzung der Tab. 2

Applikationsart	Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Indikation
Oral	Sulfadimidin	Sulfadimidin 100% 1000 mg/g	bela-pharm GmbH & Co. KG	Zur Behandlung von folgenden durch Sulfonamid-empfindliche Erreger hervorgerufene Krankheiten im frühen Stadium der Infektion: - Blutvergiftung (Septikämie, Bakteriämie) - Bakterielle Sekundärerkrankungen bei Virusinfektionen - Infektionen des Atmungstraktes - Infektionen des Magen-Darm-Traktes - Infektionen der Harnwege und Geschlechtsorgane - Fieberhafte Euter- und Gebärmutterentzündungen - Bakterielle Puerperalerkrankungen - Kälberdiphtheroid (Nekrobazilliose) - Nabelinfektionen - Gelenkentzündungen - Klauenentzündungen - Haut- und Wundinfektionen - Kokzidiosen.
	Sulfadimethoxin, Trimethoprim	Trimethosel - P	Dr. Otto Fischer GmbH	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten, im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadimethoxin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: Primär- und Sekundärinfektionen – des Atmungsapparates, – des Magen-Darm-Traktes und – des Harn- und Geschlechtsapparates.
	Sulfadimethoxin, Trimethoprim	Sulfatrim Pulvis 83,4 mg/g /16,6 mg/g	Bela-pharm GmbH & Co. KG.	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadimethoxin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen werden: Primär- und Sekundärinfektionen des Magen-Darm-Traktes.
	Sulfadimethoxin, Trimethoprim	Trioxin Kompakt 250/50 mg/g	bela-pharm GmbH & Co. KG	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadimethoxin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: Primär- und Sekundärinfektionen - des Atmungsapparates, - des Magen-Darmtraktes und - des Harn- und Geschlechtsapparates.

Fortsetzung der Tab. 2

Applikationsart	Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Indikation
Parenteral	Gentamicinsulfat	Genta 100 mg/ml	CP-Pharma Handelslsges. mbH	Zur Therapie folgender durch gentamicinempfindliche Erreger hervorgerufene Krankheiten: - Infektionen des Atemwegstraktes - Infektionen des Magen-Darm-Traktes - Infektionen der Harnwege und Geschlechtsorgane.
	Gentamicinsulfat	Genta-Sulfat 81, 50 mg/ml	aniMedica GmbH	Zur Therapie folgender durch gentamicinempfindliche Erreger hervorgerufene Krankheiten: Infektionen der unteren Atemwege bei Pferden, welche durch aerobe, gramnegative, gegen Gentamicin empfindliche Bakterien ausgelöst werden.
	Gentamicinsulfat	Gentacin, 85 mg/ml	bela-pharm GmbH & Co. KG	Zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege bei Pferden, welche durch aerobe gramnegative, gegen Gentamicin empfindliche Bakterien ausgelöst werden.
	Gentamicinsulfat	Gentamicin 50, 50 mg/ml	aniMedica GmbH	Zur Therapie durch Gentamicin-empfindliche Erreger hervorgerufener Krankheiten: Infektionen der Atemwege.
	Gentamicinsulfat	Vepha-Gent forte, 50 mg/ml	aniMedica GmbH	Zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege, welche durch aerobe, gramnegative, gegen Gentamicin empfindliche Bakterien ausgelöst werden.
	Gentamicinsulfat	Vetogent Inj., 85 mg/ml	Dr. Otto Fischer GmbH	Zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege, welche durch aerobe gramnegative, gegen Gentamicin empfindliche Bakterien ausgelöst werden.
	Amoxicillin-Natrium	Amoxisel-Trockensubstanz 100 mg/ml	Selectavet Dr. Otto Fischer GmbH	Infektionen der Lunge und der Atemwege; Infektionen des Verdauungstraktes; Infektionen im Urogenitalbereich; Infektionen des Gehörganges; Allgemeininfektionen und septikämische Erkrankungen; bakterielle Sekundärinfektionen infolge von Viruserkrankungen; Haut- und Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmonen.
	Amoxicillin-Natrium	Belamox, 200 mg/ml	bela-pharm GmbH & Co. KG,	Zur Behandlung von folgenden durch grampositive und/ oder gramnegative Amoxicillin-empfindliche Keime hervorgerufene Krankheiten: - Infektionen der Lunge und der Atemwege - Infektionen des Verdauungstraktes - Bakterielle Sekundärinfektionen infolge von Viruserkrankungen.
	Ampicillin-Natrium	Ampi-Dry 100 mg/ml	Prodivet pharmaceuticals s.a./n.v.	Zur Behandlung von folgenden durch grampositive und/oder gramnegative Ampicillin-empfindliche Keime hervorgerufenen Krankheiten: Infektionen des Magen-Darm-Traktes, Infektionen der Atemwege, Infektionen der Harnwege, bakterielle Sekundärinfektionen infolge von Viruserkrankungen, Milzbrand, Rotlauf.

Fortsetzung der Tab. 2

Applikationsart	Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Indikation
Parenteral	Benzyloxacillin	Procain-Penicillin-G 300 mg/ml	Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG	Zur Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten, die durch Benzylpenicillin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: allgemeine bakterielle Infektionen (Septikämien) Primär- und Sekundärinfektionen - der Atmungsorgane - des Harn- und Geschlechtsapparates - der Haut und der Klauen - der Gelenke.
	Benzyloxacillin	Procain-Penicillin-G ad us. vet., 300 mg/ml	amiMedica GmbH	Zur Behandlung von allgemeine bakterielle Infektionen (Septikämien), Primär- und Sekundärinfektionen - der Atmungsorgane - des Harn- und Geschlechtsapparates - der Haut und der Klauen - der Gelenke.
	Benzyloxacillin-Procaïn 1 H ₂ O	Procain-Penicillin Susp. 300 mg / ml	Albrecht GmbH	Zur Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten, die durch Benzylpenicillin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: Allgemeine bakterielle Infektionen (Septikämien), Primär- und Sekundärinfektionen, der Atmungsorgane, des Harn- und Geschlechtsapparates, der Haut und beim Wiederkäufer auch der Klauen, der Gelenke.
	Spectinomycin	Spectam 100 mg/ml	CEVA Tiergesundheits GmbH	Zur Therapie von Infektionen mit Spectinomycin-empfindlichen Keimen.
	Sulfadimidin, Trimethoprim	Trimethosol, 200 + 40 mg/ml	Dr. Otto Fischer GmbH	Zur Behandlung von Infektionserkrankungen im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadimidin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: Primär- und Sekundärinfektionen des Atmungsapparates, des Magen-Darm-Traktes, des Harn- und Geschlechtsapparates, der Haut und der Klauen.
	Sulfadimidin, Trimethoprim	Riketron N, 200 mg/ml + 40 mg/ml	amiMedica GmbH	Zur Behandlung von Infektionserkrankungen im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadimidin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: Primär- und Sekundärinfektionen des Atmungsapparates, des Magen-Darm-Traktes, des Harn- und Geschlechtsapparates, der Haut und der Klauen.
	Sulfadimidin, Trimethoprim	Bigram, 200 mg/ml + 40 mg/ml	amiMedica GmbH	Zur Behandlung von Infektionserkrankungen im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadimidin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: Primär- und Sekundärinfektionen des Atmungsapparates, des Magen-Darm-Traktes, des Harn- und Geschlechtsapparates, der Haut und der Klauen.
	Sulfadimidin	Sulfadimidin pro inj. 200 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Zur Behandlung von folgenden Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadimidin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden: - Blutvergiftung (Septikämie, Bakteriämie) - bakterielle Sekundärerkrankungen bei Virusinfektionen - Infektionen des Atmungsapparates - bakterielle Puerperalerkrankungen.

Fortsetzung der Tab. 2

Applikationsart	Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Indikation
Parenteral	Sulfadoxin, Trimethoprim	Borgal Lösung 24 %	Virbac S.A.	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadoxin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen werden: Primär- und Sekundärinfektionen- des Atmungsapparates, - des Magen-Darm-Traktes, - des Harn- und Geschlechtsapparates, - der Haut und der Gelenke.
	Sulfadoxin, Trimethoprim	Sulphix, 200/40 mg/ml	belapharm GmbH & Co. KG	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadoxin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen werden: Primär- und Sekundärinfektionen - des Atmungsapparates, - des Magen-Darm-Traktes, - des Harn- und Geschlechtsapparates und der Gelenke.
	Sulfadoxin, Trimethoprim	Forthoprim 200/40 mg/ml	MEDISTAR Arzneimittel-Vertrieb GmbH	Zur Behandlung von Infektionskrankheiten im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadoxin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: Primär- und Sekundärinfektionen des Atmungsapparates -des Magen-Darmtraktes und des Harn- und Geschlechtsapparates.
	Sulfadimethoxin, Trimethoprim	Sulfadimethoxin + Trimethoprim 50%	MEDISTAR Arzneimittelvertrieb GmbH	Zur Behandlung von Infektionserkrankungen im frühen Stadium der Infektion, die durch Sulfadimethoxin- und Trimethoprim-empfindliche Erreger hervorgerufen sind: Primär- und Sekundärinfektionen des Atmungsapparates, des Magen-Darm-Traktes, des Harn-und Geschlechtsapparates.
	Kanamycinmonosulfat	Kanamysel ad us. vet., 100 mg/ml	Dr. Otto Fischer GmbH	Zur Therapie folgender durch Kanamycin-empfindliche Erreger hervorgerufener Krankheiten: Infektionen des Atmungstraktes; Infektionen der Harn- und Geschlechtsorgane.
	Cefquinom	Cobactan® 4,5% w/v	MSD Tiergesundheit	Zur Therapie von Atemwegserkrankungen bei Pferden und E. coli-Septikämie bei Fohlen.

2.2 Cephalosporine

Die Isolierung der Cephalosporine wurde zuerst 1948 im Meerwasser aus *Cephalosporium acremonium*, einer Pilzart, durchgeführt (Wise 1978). Sie werden als Betalaktamantibiotika betrachtet (Kroker et al. 1996; Plumb 2002), basierend auf ihrer chemischen Struktur, die den β -Laktam-Ring enthält (Wise 1978; Kroker et al. 1996). Ein großer Vorteil der β -Lactam Antibiotika ist ihr hoher Grad an Sicherheit im Zieltier (Wise 1978). Wohingegen die Struktur der Penicilline auf der 6-Aminopenicillansäure basiert, leiten sich die Cephalosporine von der 7-Aminocephalosporansäure ab (Frimmer 1986; Kroker et al. 1996). Cephalosporine wirken über eine Störung der Zellwandsynthese (Wise 1978; Plumb 2002). Es kommt zu Veränderungen des osmotischen Drucks und damit zum Aufplatzen der Zellen (Lyse) und dem Bakterientod (Jenni 2001). Cephalosporine zeigen eine bakterizide Wirkung auf sensible Erreger während ihres Wachstums (Wise 1978; Plumb 2002). Sie sind gut bekannt und eine sehr nützliche Klasse von Antibiotika, die weithin Anwendung findet in der Veterinärmedizin zur Prävention und Behandlung von bakteriellen Infektionen (Becker et al. 2004). Cephalosporine der 3. und 4. Generation werden aufgrund ihres Wirkungsspektrums und ihrer günstigen Resistenzlage derzeit als sogenannte „antibiotische Reservemittel“ angesehen, die nur unter strenger Indikationsstellung zur Therapie von Einzeltieren und erkrankten Tiergruppen angewendet werden dürfen. Ihr Einsatz ist nur zulässig, wenn die Ergebnisse der Empfindlichkeitstest, der Resistenzzustand und ein ausgebliebener Therapieerfolg zeigen, dass es im betreffenden Krankheitsfall keine Therapiealternativen gibt (BTK 2015). Die Empfindlichkeit der Cephalosporine ist sehr hoch gegenüber Licht und hohen Temperaturen, deshalb müssen ihre Präparate bei Raumtemperatur gelagert werden (Plumb 2002; Demuth u. Müntener 2003). Die Haltbarkeit der Injektionslösungen ist nicht bei allen Substanzen gleich. Sie variiert stark mit der Lagerungstemperatur. In kalter Umgebung sind sie länger haltbar (Plumb 2002).

Klinische Pharmakologie der Cephalosporine

β -Laktam-Antibiotika sind zurzeit die meist eingesetzte Klasse von Antibiotika, die bei infektiösen Krankheiten angewendet werden. Die Cephalosporine umfassen ungefähr die Hälfte der verschriebenen Antibiotika (Busch u. Brandford 2016). Jede neue Klasse von β -Laktam-Antibiotika wurde entweder für die Vergrößerung des Spektrums, der Aktivität oder für spezifische Resistenzmechanismen entwickelt, die in bestimmten Bakterien-Populationen auftreten. Die Resistenz von Bakterien gegenüber β -Laktamen und damit auch gegenüber Cephalosporinen ist primär und geht auf die bakteriell produzierten β -Laktamasen zurück, die

den β -Laktam-Ring hydrolysieren. Anschließend führt das zur Inaktivierung des Antibiotikums (Busch u. Brandford 2016). Die Resistenz von β -Laktam-Antibiotika kann chromosomal oder plasmid-bedingt sein (Neu 1987; Vaden u. Riviere 2001). Die chromosomal bedingte Resistenz ist artspezifisch. Sie kann genetisch zufällig ohne vorherigen Kontakt zum Antibiotikum auftreten, oder sich durch Mutationen unter dem Einfluss von Betalaktamantibiotika auftreten (Vaden u. Riviere 2001). Morphologische Veränderungen wie zum Beispiel Filamentbildung oder Lysis sind bei verschiedenen Keimen mit oder ohne Resistenzplasmid zu erkennen. Das kann auftreten, wenn die Cephalosporin-Konzentrationen deutlich unter der minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegen (Kernodle u. Kaiser 1994). Die MHK von β -Laktam-Antibiotika wird wesentlich von der Größe des getesteten Inoculums beeinflusst. Dieses Phänomen wird Inoculum-Effekt genannt (Sabath 1989; Goldstein et al. 1991). Dieses Phänomen basiert auf zwei Hypothesen. Die Erklärung der ersten Hypothese: Die Inhibition der Antibiotika durch Betalaktamasen (Goldstein et al. 1991). Die zweite Hypothese wurde durch die Bildung von filamentösen Formveränderungen erklärt, die nach Verminderung der Antibiotikakonzentration zu einem erneuten Wachstum führen können (Neu 1987; Goldstein et al. 1991).

Cephalosporine -Generationen

Cephalosporine sind in Gruppen und Generationen eingeteilt. Dies wird gemäß ihrer in-vitro-Aktivität durchgeführt (Caprile 1988; Williams et al. 1988; Plumb 2002).

Cephalosporine der **ersten Generation** sind Cephalexin (Busch u. Brandford 2016; Kimura et al. 2017), Cefotaxime (Kimura et al. 2017), Cefazolin (Busch u. Brandford 2016; Kimura et al. 2017; Boonchan et al. 2017), Cephalothin (López et al. 2016) Cephazoline, Cephalonium (Ospina et al. 2016) und Cefaclor (Busch u. Brandford 2016).

Cephalosporine der **zweiten Generation** sind Cefamandole (Prestonet al. 1983), Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole (Molavi 1991) und Cefuroxime (Busch u. Brandford 2016).

Cephalosporine der **dritten Generation** sind Cefepime (Chiu et al. 2016), Ceftriaxone (Busch u. Brandford 2016; Chiu et al. 2016), Ceftazidime (Klein u. Cunha 1995; Busch u. Brandford 2016; Chiu et al. 2016) und Cefotaxime (Prestonet al. 1983; Busch u. Brandford 2016),

Cefoperazone (Klein u. Cunha 1995; Busch u. Brandford 2016) und Ceftibutin (Busch u. Brandford 2016).

Cephalosporine der **vierten Generation** sind Cefepime (Klein u. Cunha 1995), Cefquinom (Limbert et al 1991; Maden et al. 2001), Cefixime und Cefdinir (Busch u. Brandford 2016).

Cephalosporine der **fünften Generation** sind Cefpodoxime, Cefepime (Busch u. Brandford 2016), Ceftobiprole und Ceftaroline (Greninger et al. 2016).

Veterinärmedizinisch werdend derzeit nur Cephalosporine der ersten, dritten und vierten Generation eingesetzt.

2.2.1 Cefquinom

2.2.1.1 Eigenschaften

Cefquinom ist ein halbsynthetisches Antibiotikum, das zu der vierten Generation der Cephalosporine gehört (Limbert et al. 1991; Maden et al. 2001), das für die Tiermedizin aus dieser Gruppe entwickelt wurde (Limbert et al. 1991; CVMP 1999). Die Molekulare Struktur des Cefquinom ist in der Abb. 1 dargestellt. Es ist seit Ende 2005 zur Therapie von Septikämien beim Fohlen und von Erkrankungen der Atemwege beim Pferd zugelassen (Rohdich et al. 2009). Cefquinom ist eine organische Säure mit pH-Werten von 2,51 und 2,91 und einer geringen Lipophilizität (CVMP 1995, 2005). Es besitzt eine sehr hohe Stabilität gegenüber β -Lactamasen, die von den meisten klinisch relevanten Bakterien produziert werden (CVMP 1995,1999, 2005). Seine besondere zwitterionische Struktur (eine positive und eine negative Ladung in einem Molekül) ermöglicht ihm eine extrem schnelle Penetration der Bakterienzellwand. Dort wirkt es zeitabhängig durch die Störung der Zellwandsynthese auf die bakteriellen Erreger bakterizid ein (Thomas et al. 2006).

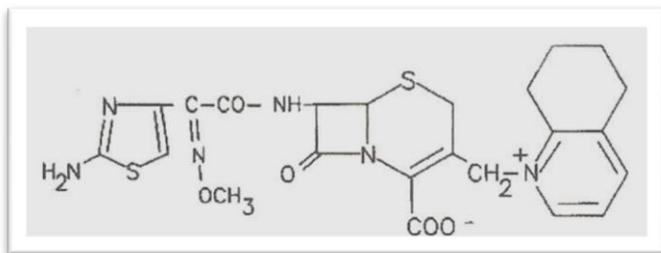


Abb. 1:

Molekulare Struktur des Cefquinom
(aus Limbert et al. 1991)

2.2.1.2 Pharmakologie

Cefquinom ist ein Breitspektrumantibiotikum (Limbert et al. 1991; Chin et al. 1992; CVMP 1995, 1999, 2005). Es erfasst sowohl grampositive als auch gramnegative Keime (Limbert et al. 1991; CVMP 1995, 1999, 2005; Thomas et al. 2006). An pathogenen aeroben und anaeroben Bakterienstämmen, die von an Septikämie oder Atemwegsinfektionen erkrankten Equiden stammten, erfolgte eine in vitro-Untersuchung zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) (s.Tab.3.1 und Tab.3.2). Die Anzüchtung der Bakterien erfolgte in Müller-Hinton-Bouillon. Ein bakterizider Effekt trat bei grampositiven Bakterien nach 7,7 bis 23,3 Stunden, bei gramnegativen Keimen nach 4 bis 7,4 Stunden auf. Eine Erhöhung der Cefquinomkonzentration über die MHK hinaus führte in vitro nicht zu einer Verkürzung dieser Zeiten (Thomas et al. 2006).

Tab. 3.1: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Cefquinom bei equinen pathogenen grampositiven Keimen

grampositive Erreger der Peritonitis beim Pferd	Minimale Hemmkonzentration des Cefquinom µg/ml			Literatur
	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Range	
Clostridium Spezies	0,5	1	0,5-1	(Chin et al. 1992)
Clostridium perfringens	1	1	0,125- 2	(Thomas et al. 2006)
Corynebacterium pyogenes	4	4	-	(Schmid et al. 1994)
	0,5	2	-	
Enterococcus faecium (Streptococcus faecium)	32	64	8->64	(Chin et al. 1992)
Rhodococcus equi (Corynebacterium equi)	-	-	2- 4	(Thomas et al. 2006)
Staphylococcus epidermidis	0,5	4	≤ 0,12- 8	(Murphy et al. 1994)
Streptococcus spp.	< 0,006	0,024	≤ 0,006- 0,781	(Limbert et al.1991)
Streptococcus equi subsp. equi	-	-	≤0,008-0,063	(Thomas et al. 2006)
Streptococcus equi subsp. zooepidemicus	0,016	0,032	≤ 0,008- 0,25	(Thomas et al. 2006)

Tab. 3.2: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Cefquinom bei equinen pathogenen gramnegativen Keimen

gramnegative Erreger der Peritonitis beim Pferd	Minimale Hemmkonzentration des Cefquinom $\mu\text{g/ml}$			Literatur
	MHK ₅₀	MHK ₉₀	Range	
Actinobacillus equuli	$\leq 0,008$	0,016	$\leq 0,008- 2$	(Thomas et al. 2006)
Aeromonas spp. (Aeromonas hydrophilia)	0,06	0,5	0,03-4	(Chin et al. 1992)
Bacteroides spp.	> 64	> 64	> 64	(Chin et al. 1992)
Bacteroides fragilis	> 64	> 64	32-> 64	(Chin et al. 1992)
	> 32	>32	32->32	(Murphy et al. 1994)
Citrobacter spp.	0,049	0,195	0,024- 6,25	(Limbert et al. 1991)
	0,063	0,125	0,032- 0,25	(Thomas et al. 2006)
Enterobacter cloacae	0,25	8	0,06-16	(Chin et al. 1992)
	$\leq 0,12$	2	$\leq 0,12- 4$	(Murphy et al. 1994)
Escherichi coli	0,049	0,391	< 0,006-0,781	(Limbert et al. 1991)
	0,06	0,12	0,15-0,5	(Chin et al. 1992)
	$\leq 0,12$	$\leq 0,12$	$\leq 0,12$	(Murphy et al. 1994)
	0,063	0,125	0,032- 2	(Thomas et al. 2006)
Fusobacterium spp.	0,062	0,125	-	(Huyghe et al. 2006)
Klebsiella pneumoniae	0,06	0,25	0,03-0,5	(Chin et al. 1992)
	$\leq 0,12$	$\leq 0,12$	$\leq 0,12$	(Murphy et al. 1994)
Salmonella spp.	0,098	0,195	0,049-0,391	(Limbert et al. 1991)
(Salmonella typhimurium)	0,12	0,25	0,06-0,5	(Chin et al. 1992)

2.2.1.3 Pharmakokinetik

Während Cefquinom schnell nach intramuskulärer Applikation absorbiert wird und schon nach 0,5- 2 Stunden maximale Konzentrationen im Blut gemessen werden, ist seine Absorption bei oraler Anwendung gering (Allan u. Thomas 2003). Bezüglich der Gewebegängigkeit befindet sich das Cefquinom nach intravenöser Applikation in einem hohen Konzentrationsbereich im Lungengewebe (Winther et al. 2010). Nach intramuskulärer Anwendung erreicht die Bioverfügbarkeit beim Pferd 98 % - 100 % (Allan u. Thomas 2003; Demuth u. Müntener 2003). Und die Plasmaproteinbindung liegt bei <5 % (Sczesny et al. 2006). Bei Verabreichung von einer Dosierung von 1 mg/kg KM Cefquinom i.v. im Abstand von 12 Std. kann die Infektion im Blut erfolgreich behandelt werden, die durch Erreger mit $\text{MHK} < 0,125 \mu\text{g/ml}$ verursacht werden. Die Infektion im Blut, die durch Erreger mit $\text{MHK} 0,125-0,5 \mu\text{g/ml}$ verursacht wird, kann bei Verabreichung von einer Dosierung von 4,5 mg/kg KM Cefquinom i.v. im Abstand von 12 Std. erfolgreich behandelt werden (Smiet et al. 2012). Die maximale Plasma- Konzentration lag nach einer i.v. Dosierung von 1 mg/kg KM bei adulten Pferden bei 11,08 $\mu\text{g/ml}$. Die Plasmaclearance erreichte 1,73 ml/min/kg KM. Die

Eliminationshalbwertszeit war 2.17 Std. (EMEA 2003). Es wird allgemein empfohlen, dass die Plasmakonzentration für mindestens 40 % der Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Medikationen über MHK_{90} liegt. Bei Patienten mit schweren Krankheiten oder schwachem Immunsystem sowie bei Neugeborenen sollte die Plasmakonzentration während 80 Prozent der Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Medikationen über der MHK_{90} liegen (Toutain et al. 2002). Unter Berücksichtigung, dass die Immunfunktion des Patienten normal ist, zeigte Cefquinom in einer Dosierung von 1 mg/kg KM im Abstand von 12 Std. eine höhere Plasmakonzentration als MHK für etwas länger als 80% des Dosierungsintervalls. Daher erfüllt dieses Dosierungsschema pharmakokinetisch- pharmakodynamische Kriterien einer erfolgreichen Therapie für empfindliche Bakterien mit einer MHK_{90} von 0,125 µg/ml. Dieses Dosierungsschema war wirksam und sicher bei einer Behandlung von Fohlen unter Feldbedingungen mit bakteriellen Infektionen und Sepsis durch *E. coli*, *Clostridium perfringens* und *Staphylococcus* spp. (Rohdich et al. 2009). Eine hohe Dosierung von 4.5 mg/kg KM im Abstand von 12 Std. wird empfohlen, um sicherzustellen, dass die Plasmakonzentration während 80 Prozent der Zeit zwischen den Medikationen über der MHK_{90} liegt (Smiet et al. 2012).

2.2.1.4 Indikationen beim Pferd

Cefquinom bietet ein breites Wirkspektrum gegen die wichtigsten pathogenen grampositiven und gramnegativen Keime, welche Atemwegserkrankungen beim Pferd und Septikämien beim Fohlen auslösen. Dazu gehören vor allem *Streptococcus equi* spp., andere Streptokokken, *Actinobacillus equuli*, *Pasteurella* spp. und *Enterobacteriaceae*. Die Wirkung gegen *Pseudomonas* spp. und *Rhodococcus* spp. ist nur moderat (Thomas et al. 2006). Bei Stuten mit einer Gebärmutterentzündung kann Cefquinom zur intrauterinen Therapie angewendet werden (Parlevliet et al. 2009), wobei es sowohl intrauterin (Parlevliet et al. 2009), als auch intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) verabreicht werden kann (Allan u. Thomas 2003; Rohdich et al. 2009).

Tab. 4: Dosierungsempfehlungen für Cefquinom bei adulten Pferden und Fohlen

Tier	Applikation	Dosierung	Dosierungsabstand	Dauer der Anwendung	Literatur
Fohlen	intramuskulär	1 mg/kg KM	2 x /d	6 -14 Tage	(Demuth u. Müntener 2003)
	intravenös	1 mg/kg KM	2 x /d	6 -14 Tage	(Demuth u. Müntener 2003)
Pferd	intramuskulär	1 mg/kg KM	1 x/d	5 - 10 Tage	(Demuth u. Müntener 2003)
	intrauterin (Stute)	1,5 g/33 mL Lösungsmittel	1 x/d	3 Tage	(Parlevliet et al. 2009)
	intravenös	1 mg/kg KM	1 x/d	5 - 10 Tage	(Demuth u. Müntener 2003)

Tab. 5: Cefquinom haltige Handelspräparate in Deutschland zur Anwendung bei Pferden, Rindern und Schweinen

Arzneimittel		
Handelspräparate	Zulassung für Spezies und Indikationen	Hersteller
Cobactan® 4,5% w/v Injektionslösung	Pferde: Atemwegserkrankungen. Fohlen: E. coli-Septikämie. Rinder: Atemwegserkrankungen, Dermatitis digitalis, infektiöse Bulbar-Nekrose, akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium), akute E. coli-Mastitiden. Kälber: E. coli-Septikämie.	MSD Tiergesundheit
Cobactan® LC 75 mg Salbe zur intramammären Anwendung.	Zur Behandlung von klinischen Mastitiden der laktierenden Milchkuh.	MSD Tiergesundheit
Cobactan® 2,5% w/v Injektionslösung	Rinder: Atemwegserkrankung, Dermatitis digitalis, infektiöse Bulbar-Nekrose, akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium), akute E. coli-Mastitiden. Kälber: E. coli-Septikämie des Kalbes. Schweine: bakteriellen Infektionen der Lunge und der Atemwege, Metritis-Mastitis-Agalaktie Syndrom (MMA). Ferkel: Arthritis, Epidermitis, Verringerung der Mortalität bei durch Streptococcus suis verursachten Meningitiden.	MSD Tiergesundheit
Cobactan® LA 7.5% w/v Injektionssuspension	Atemwegserkrankungen des Rindes (BRD).	MSD Tiergesundheit
Cefaxess® LC Salbe zur intramammären Anwendung.	klinischen Mastitiden bei laktierenden Milchkühen.	Emdoka Bvba
Cefquinor® LC 75 mg Salbe zur intramammären Anwendung.	klinischen Mastitiden der laktierenden Milchkuh.	Norbrook Laboratories Limited
Cefquinor DC Salbe in Trockensteller-Euterinjektoren	subklinischen Mastitiden zum Zeitpunkt des Trockenstellens und zur Verhinderung von bakteriellen Neuinfektionen des Euters während der Trockenstehperiode bei Milchkühen.	Norbrook Laboratories Limited
Ceffect® 25 mg/ml Injektionssuspension	Rinder: Atemwegserkrankung, Dermatitis digitalis, infektiöse Bulbar-Nekrose und akute interdigitale Nekrobazillose (Panaritium), akute E.coli-Mastitiden. Kälber: E.coli-Septikämie des Kalbes. Schweine: bakteriellen Infektionen der Lunge und Atemwege, Metritis-Mastitis-Agalaktie Syndrom (MMA). Ferkel: Arthritis, Epidermitis, Verringerung der Mortalität bei durch Streptococcus suis verursachten Meningitiden.	Emdoka Bvba

2.2.1.5 Kontraindikationen

Therapie mit Cephalosporinen soll bei bekannter Hypersensitivität gegen diese Wirkstoffgruppe nicht angewendet werden. Wegen Kreuzreaktionen sollten Cephalosporine auch bei bekannten Allergien gegen andere Betalaktam-Antibiotika (Penicillin und seine Derivate) nur mit größter Vorsicht und strenger Indikation verwendet werden (Stahlmann u. Lode 2001; Kroker et al. 2002). Bei Vorliegen einer Nierenerkrankung sollten Cephalosporine nur sehr vorsichtig, idealerweise unter Kontrolle der Laborwerte angewendet werden (Luscombe u. Nicholls 1975; Stahlmann u. Lode 2001; Plumb 2002).

2.2.1.6 Unerwünschte Wirkungen und Toxizität

Cefquinom zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit bei adulten Pferden wie auch bei Fohlen bei mehrtägiger i.v. und/oder i.m. Anwendung aus. Lokale Reaktionen werden an der Injektionsstelle nicht beobachtet (Rohdich et al. 2009). Es löst auch keine starken Veränderungen der biochemischen und hämatologischen Blutparameter aus (Maden et al. 2001).

2.2.1.7 Interaktionen

Cephalosporine führen zu synergistischer oder additiver Aktivität, wenn sie zusammen mit Aminoglykosiden eingesetzt werden (Adam u. Christ 1987; Plumb 2002). Geringgradige Anstiege der Alkalischen Phosphatase, des Glutamat-Oxalacetates und der Glutamat-Pyruvattransaminase können durch alle Cephalosporine ausgelöst werden (Maden et al. 2001; Plumb 2002).

2.3 Antibiotikanachweis in vivo und in vitro

Zum Antibiotikanachweis wurden viele verschiedene Methoden entwickelt, sowohl in vitro als auch in vivo. Die Methode in vivo basiert auf radioaktiv markierten Antibiotika (Simon u. Stille 1982). In vitro können die Konzentrationen der Antibiotika mittels Agardiffusionstest (Bennett et al. 1966; Krasemann u. Hildenbrand 1980), Chromatographie (Rouan 1985; Samanidou et al. 2009) und Immunoassays (O'Leary et al. 1980; Munro et al. 1982) bestimmt werden.

2.3.1 Die Messung der Antibiotikakonzentrationen mittels Immunoassay

Das Immunoassay ist ein quantitatives Verfahren, bei dem spezifische Antikörper als Reagenz verwendet werden. Es ist hoch spezifisch (Bristol u. White 1986). Zur Messung der Antibiotikakonzentrationen gibt es hier zwei verschiedene Typen der Antibiotika-Immunoassays. Das erste Verfahren basiert auf der Kennzeichnung mit einem Radionuklid als Indikator und es heißt das Radioimmunoassay (Kaplan et al. 1981; Ngui-Yen et al. 1981; Rouan 1985). Das zweite Verfahren basiert auf der Kennzeichnung mit Enzymen, fluoreszierenden Molekülen oder Partikeln als Indikator und es heißt Nicht-radioaktives Immunoassay (Munro et al. 1982; Smith u. Eremin 2008; Thal et al. 2010).

2.3.2 Die Messung der Antibiotikakonzentrationen mittels Chromatographie

Chromatographie ist eine physikalische Methode (Maul u. Dammeyer 2013). Sie misst die chemische Existenz des Antibiotikums, sie ist selektiv für ein Kompositum und das ermöglicht die zuverlässige Messung der Antibiotika auch im Falle der assoziierten antimikrobiellen Chemotherapie (Jehl et al. 1987). Zur Messung der Antibiotikakonzentration gibt es hier zwei verschiedenen Typen der Chromatographie. Das erste Verfahren basiert auf dem Einsatz eines Gases (Wasserstoff, Stickstoff) als Lösungsmittel und es heißt Gaschromatographie GC (Kaltenböck 2008; Maul und Dammeyer 2013). Das zweite Verfahren basiert auf dem Einsatz einer Flüssigkeit als Lösungsmittel und heißt Hochleistungsflüssigkeitschromatographie HPLC (Bird 1989; Kaltenböck 2008).

2.3.3 Messung der Antibiotikakonzentration mittels Agardiffusionstest

Hierbei handelt es sich um einen einfach durchzuführenden, kostengünstigen und leicht auszuwertenden Test (Kolbert u. Shah 2002), der auf Agarplatten für die Bestimmung von Antibiotikakonzentrationen in Körpergewebe und Körperflüssigkeiten durchgeführt wird

(Schiefer 2004). Hierbei wird ein definierter Bakterienstamm als Indikator für verschiedene Konzentrationen einer antibiotischen Substanz verwendet (Wobus u. Hilbig 2010). Die unterschiedlichen Konzentrationen einer Standard-Testflüssigkeit dienen der Bestimmung einer Standard-Kurve. Hierzu werden die Testflüssigkeiten in vorgegebene Löcher eingefüllt oder auf unbeschickte, sterile Papierscheibchen aufgebracht (Krasemann u. Hildenbrand 1980). Nach der Inkubation werden die Hemmhofdurchmesser des Testorganismus mit Hilfe eines Ablesegerätes bestimmt (Simon u. Yin 1970; Lund et al. 1973). Hierbei wird die Beziehung zwischen den Hemmhofdurchmessern in Millimetern auf der X- Achse und den verschiedenen Testkonzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) in logarithmischer Form auf der Y- Achse durch eine lineare Regression charakterisiert (Bennett et al. 1966; Krasemann u. Hildenbrand 1980).

2.3.3.1 Methoden des Agardiffusionstests

2.3.3.1.1 Die Lochplattenmethode

Diese Methode basiert auf der Messung der Hemmhofdurchmesser eines Testorganismus, das auf einer perforierten Agarplatte aufgebracht wird (Bennett et al. 1966; Madhavan et al. 1998; Al-Taher 2010). Die Standard-Keimsuspension (1.0 ml pro 100 ml Agar) wird in sterilem, flüssigem, auf 50°C heruntergekühlten Agar inokuliert und bei dieser Temperatur wird der inokulierte Agar mit einem kontinuierlichen Pipettierapparat in Volumina von je 25 ml auf sterile Petrischalen verteilt (Simon u. Yin 1970; Al-Taher 2010). Nach der Verfestigung des Agars werden mit Hilfe einer Schablone und einem Korkbohrer Löcher gesetzt und die Agarzylinder mit einer kleinen Lanzette ausgehoben (Schiefer 2004). Die Löcher werden gleichmäßig über die Agarplatte verteilt. Ihre exakten Positionen werden durch eine Papierschablone bestimmt, die hierzu unter die Petrischale gelegt wird. Die Testmaterialien werden mit einer Mikropipette in die Löcher pipettiert (Bennett et al. 1966; Madhavan et al. 1998). Das Antibiotikum, das in die ausgestanzten Löcher gefüllt wurde, diffundiert in den umgebenden Agar. Dadurch wird ein Grenzwert überschritten, ab dem ein Wachstum der Keime gehemmt wird. Es entsteht eine Hemmhofzone (Schiefer 2004). Nach der Inkubation werden die Hemmhofdurchmesser des Testorganismus mittels eines Ablesegerätes ermittelt (Bennett et al. 1966; Madhavan et al. 1998; Al-Taher 2010), oder mit Hilfe eines Bildanalysegerätes BIOEYE ISRA und der zugehörigen Software vollautomatisch bestimmt (Schiefer 2004).

2.3.3.1.2 Die Papierscheibchenmethode

Das Prinzip basiert hier auf der Diffusion des Antibiotikums in den Agar, wodurch um das Papierscheibchen herum ein Wirkstoffgradient entsteht. Dieser Wirkstoffgradient ist in unmittelbarer Nähe des Papierscheibchens am höchsten und nimmt Richtung Peripherie ab. Die Zone um das Papierscheibchen, in der kein Bakterienwachstum sichtbar ist, wird als Hemmhof betrachtet (Priebe 2003). Auch hier wird der Fest-Agar wie bei der Lochplattenmethode hergestellt: Von der Standard-Keimsuspension wird 1.0 ml pro 100 ml Agar in sterilem, flüssigem, auf 50°C heruntergekühlt Agar inokuliert (Simon u. Yin 1970). Auf einer ebenen Unterlage wird der inokulierte Agar mit einem kontinuierlichen Pipettierapparat in Volumina von je 6 ml auf sterile Petrischalen verteilt. Nach Verfestigung des inokulierten Agars werden unbeschickte, sterile Papierscheibchen von 6,5 mm Durchmesser auf die Agaroberflächen gelegt. Die Papierscheibchen werden hierbei auf einem Kreis von 28 mm Radius in einem Abstand von je 60° zueinander platziert. Die Testmaterialien werden auf die Papierscheibchen mit 0,02 ml Mikropipetten aufgebracht (Simon u. Yin 1970; Lund et al. 1973). Nach der Inkubation werden die Hemmhofdurchmesser mit Hilfe eines Ablesegerätes bestimmt (Simon u. Yin 1970; Lund et al. 1973).

2.3.3.2 Die Testelemente

2.3.3.2.1 Der Testorganismus

Der Testorganismus muss empfindlich genug sein, um auch bei geringsten Konzentrationen des Antibiotikums, wie sie klinisch von Bedeutung sind, noch einen klar bestimmbar Hemmhof zu ergeben (Bennett et al. 1966).

2.3.3.2.2 Die mikrobiellen Suspensionen

Die Keimsuspension kann in den Untersuchungsstellen hergestellt oder gebrauchsfertig von Fachhandel bezogen werden. Für die Zubereitung mikrobieller Suspensionen beschreiben Arret und Mitarbeiter (1971) unterschiedliche Methoden, abhängig vom jeweiligen Mikroorganismus. Die Dichte der Keimsuspension muss vor der Verwendung mittels photoelektrischer Kolorimetrie (Simon u. Yin 1970; Arret et al. 1971), oder mittels des McFarland-Trübungsstandard standardisiert werden (Eucast 2009). Die Einstellung der Dichte der Keimsuspension erfolgt durch Zugabe von isotonischer Kochsalzlösung oder

einigen Kolonien (Eucast 2009). Diese Maßnahme, die nur wenige Minuten dauert, trägt maßgeblich zur Reproduzierbarkeit der Messung bei (Simon u. Yin 1970).

2.3.3.2.3 Das Kulturmedium

Zur Bestimmung der Antibiotikakonzentration steht eine Vielzahl an Medien zur Verfügung. Die Wahl des Mediums hängt hierbei von dem zu bestimmenden Antibiotikum, der Messmethode und dem Testorganismus ab (Arret et al. 1971; Lorian 2005). So kann ein Medium, das für eine bestimmte Kombination eines Antibiotikums und eines Testorganismus geeignet ist, bei Verwendung eines anderen Testorganismus ungeeignet sein (Arret et al. 1971; Lorian 2005).

2.3.3.2.4 Die Pufferlösung und Verdünnungsmittel

Bei Antibiotika mit hoher Proteinbindung ist es notwendig, das zu untersuchende Serum direkt zum pulverisierten Wirkstoff zu geben. Bei antibiotischen Wirkstoffen mit geringerer Bindung zu Serumproteinen ist es zulässig, zunächst proteinfreie Lösungsmittel zu verwenden, wie zum Beispiel Phosphatpuffer (Benett et al. 1966). Wobei nur der freie, ungebundene Antibiotikumsanteil antibakteriell wirksam ist (Simon u. Stille. 1982). Der Unterschied des Hemmhofdurchmessers zwischen Antibiotikumlösung im Serum und im destillierten Wasser (als Pufferlösung) wird für die Berechnung der Proteinbindung (%) gemäß der folgenden Gleichung verwendet (Tohamy et al. 2011):

$$\text{Proteinbindung \%} = \frac{[\text{Hemmhofdurchmesser in der Pufferlösung} - \text{Hemmhofdurchmesser im Serum}] \times 100}{\text{Hemmhofdurchmesser in der Pufferlösung}}$$

2.3.3.3 Die Vorbereitung der Standardkurve

Die standardisierte, pulverisierte Zubereitung eines Antibiotikums wird, falls notwendig, gemäß den Vorgaben getrocknet und anschließend die passende Menge sorgfältig abgewogen und in eine geeignete Menge Lösungsmittel gegeben (Bennett et al. 1966).

Es werden Standardverdünnungen des Antibiotikums in Serum- Sammelproben hergestellt, in dem eine Verdünnungsreihe angelegt wird (Al-Nazawi 2005). Für die Konzentrationsbestimmungen der Proben wird der Konzentrationsbereich in einem Vortest ermittelt, um sicherzustellen, dass alle zu testenden Proben im linearen Bereich der

Standardkurve liegen oder durch entsprechende Verdünnungen in diesen Konzentrationsbereich gebracht werden können (Schiefer 2004).

2.3.3.4 Datenanalyse der Standardkurve

Nach der Inkubation des Agars werden die Hemmhofdurchmesser mittels Ablesegerät ermittelt (Abb.2) und der Mittelwert aus sechs Wiederholungsmessungen der Konzentration der fünf Standardlösungen bestimmt (Bennett et al. 1966). Aus diesen Werten werden auf zweistufigem, halblogarithmischem Millimeterpapier (\log_{10}) fünf Punkte erstellt, indem die mittleren Hemmhofdurchmesser (Millimeterachse) gegen die Antibiotikumkonzentration jeder Messung (Logarithmusachse) aufgetragen werden. Diese fünf Punkte werden dann durch gerade Linien miteinander verbunden (Bennett et al. 1966; Madhavan et al. 1998; Al-Taher 2010).

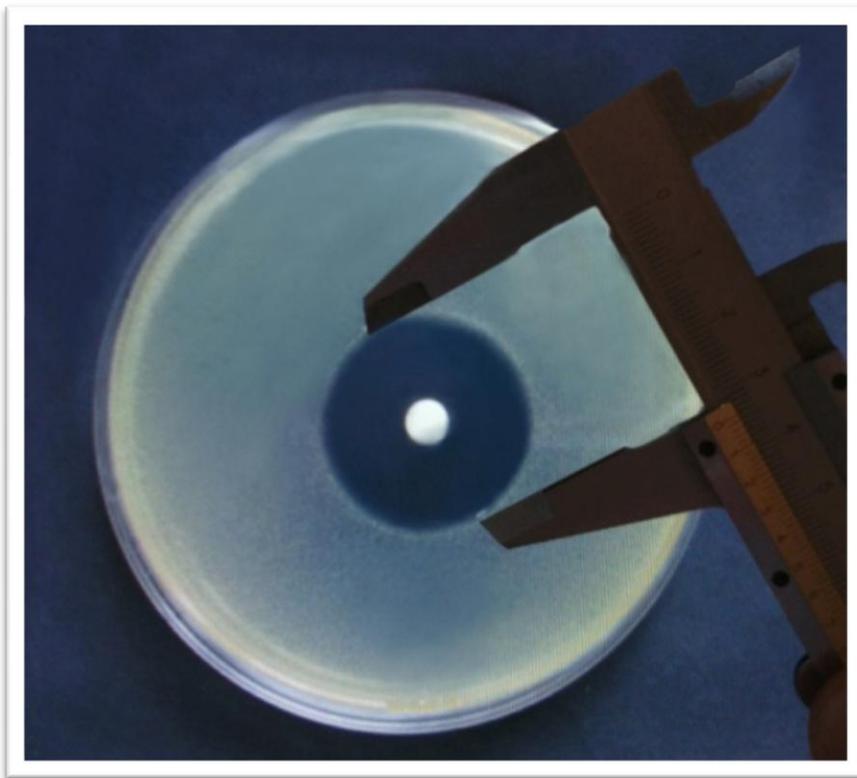


Abb. 2: Messung der Hemmhofdurchmesser mittels Schiebelehre

2.3.3.5 Vorbereitung der Proben (Serum und Körperflüssigkeiten)

Nach der Blutgerinnung werden das Serum als auch die Körperflüssigkeiten bei 2000 Umdrehung/Min für 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand in Polypropylenröhrchen

dekantiert (Haines et al. 2001). Die Proben werden anschließend bei -20 °C bis zur Analyse gelagert (Brown et al. 1981).

2.3.3.6 Testdurchführungen mit Proben, die eine unbekannt Antibiotikakonzentration enthalten

Die Proben werden entweder direkt in vorbereitete Löcher im Agar gefüllt oder auf unbeschickte, sterile Papierscheibchen aufgebracht (Krasemann u. Hidlenbrand 1980). Nach der Inkubation werden die Hemmhofdurchmesser des Testorganismus bestimmt und mit der Standardkurve verglichen (Bodey u. Nance 1972; Al-Taher 2010). Der mittlere Hemmhofdurchmesser wird dann durch Extrapolierung anhand der Standardkurve in die Konzentration des Wirkstoffes umgerechnet (Bennett et al. 1966; Madhavan et al. 1998; Al-Taher 2010). Der hierbei auftretende Fehler, der daraus resultiert, dass die fünf Punkte der Standardkurve durch Linien verbunden werden, kann vernachlässigt werden, da sich der Graph einer idealen Kurve annähert (Bennett et al. 1966).

2.4 Das Peritoneum und die Peritonealflüssigkeit bei Pferden

Das Peritoneum stellt die mesotheliale Auskleidung der Peritonealhöhle dar, dessen Funktion die Gewährleistung der freien Beweglichkeit der Organe im Bauchraum ist (Christopher u. Brown 2002; Browning 2005; Sapper u. Gerhards 2005). Histologisch weist es folgende Strukturen auf: platte Mesothelzellen, eine Basalmembran, ein Netzwerk aus Blutgefäßen, Lymphbahnen und Nerven sowie verbindendes Gewebe. Der viszerale Anteil des Peritoneums ist für Wasser und Kolloide semipermeabel. Dies ermöglicht eine Difusion dieser Stoffe in beide Richtungen. Die Permeabilität kann im Schock gestört sein, und führt zur Reduzierung der peritonealen Clearance von Wasser und Lösungen. Ebenfalls haben Verletzung, Temperaturanstieg/-abfall, Entzündung und gefäßaktive Substanzen einen Einfluss (Sapper u. Gerhards 2005; Browning 2005). Veränderungen der peritonealen Membran von Organen und Geweben innerhalb der Bauchhöhle spiegeln sich in der Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit der Pferde wieder (Brownlow et al. 1981). Die physiologische Peritonealflüssigkeit ist ein Plasmadialysat, da viele niedermolekulare Substanzen des Blutes in ähnlichen Konzentrationen in der Peritonealflüssigkeit vorhanden sind (s. Tab. 6). Normalerweise enthält die Peritonealflüssigkeit keine hochmolekularen Moleküle (wie z. B. Proteine), sondern mesotheliale Zellen und eine kleine Anzahl Blut- und Lymphzellen (s. Tab. 7). Sie zirkuliert permanent durch die Bauchhöhle und wird normalerweise über lymphatische Systeme abtransportiert (Christopher u. Brown 2002).

2.4.1 Physiologische Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit bei Pferden

Die Peritonealflüssigkeit bei Pferden, die in relativ geringer Menge (100 bis 300 ml) vorhanden ist, erscheint physiologisch klar, farblos bis leicht gelblich (Brownlow et al. 1981; Christopher u. Brown 2002).

2.4.2 Die Peritonitis beim Pferd

2.4.2.1 Definition

Die Entzündung der Abdominalhöhle (Peritonitis) wird als Entzündung des Peritoneums definiert. Hierbei entsteht eine Exsudation von Fibrin, Serum, Entzündungszellen und Eiter (Mair et al. 1990; Christopher u. Brown 2002). Dies ist bei Pferden eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch infektiöse und nicht infektiöse Ursachen ausgelöst werden kann (Hanson 1999). Sie kann weiter in akut und chronisch, lokalisiert oder diffus, septisch oder aseptisch und primär oder sekundär klassifiziert werden (Hillyer u. Wright 1997; Wintzer u. Kraft 1997; Hanson 1999; Christopher u. Brown 2002).

Tab. 6: Labordiagnostisches Profil der equinen Peritonealflüssigkeit

Parameter Profil	Mittelwert	Referenzbereich oder Standardabweichung	Literatur
Spezifisches Gewicht	1,005	(1,000-1,015)	(Nelson 1979)
	1,010	(1,008-1,011)	(Brownlow et al.1981)
	1,010	± 0,01 (1,008-1,013)	(Santschi et al. 1988)
	1,014	± 0,003	(Sapper u. Gerhards. 2005)
PH-Wert	7.67	± 0.35	(Sapper u. Gerhards 2005)
Gesamteiweiß TP (g/dl)	0.91	(0.69-1.13)	(Nelson 1979)*
	1.69	(1.02-2.36)	
	0.77	± 0.36	(Brownlow et al.1981)*
	1.42	± 0.68	
	0.90	± 0.24 (0.5-1.3)	(Santschi et al. 1988)
	1.812	± 1.759	(Sapper u. Gerhards 2005)
Albumin (g/l)	7.44	± 5.22	(Sapper u. Gerhards 2005)
ALP (IU/l)	15.60	(3.8-27.41)	(Nelson 1979)
	56.0	± 52.7	(Brownlow et al.1981)
	19.11	± 18.45	(Sapper u. Gerhards 2005)
AST (IU/l)	118.9	± 46.9	(Brownlow et al.1981)
	27.56	± 10.09	(Sapper u. Gerhards 2005)
LDH (IU/l)	84.76	(61.86-107.67)	(Nelson 1979)
	143.0	± 106.1	(Brownlow et al.1981)
	107.67	± 77.92	(Sapper u. Gerhards 2005)
TB (µmol/l)	9.063	(4.959-12.996)	(Nelson 1979)
	8.0	± 6.2	(Brownlow et al.1981)
	8.47	± 2.22	(Sapper u. Gerhards 2005)
Laktat (mmol/l)	0.65	± 0.27	(Sapper u. Gerhards 2005)
g-GT (IU/l)	1.22	± 0.83	(Sapper u. Gerhards 2005)
IP (mmol/l)	1.4	± 0.5	(Brownlow et al.1981)
	1.0756	± 0.27	(Sapper u. Gerhards 2005)
Harnstoff-Stickstoff BUN (mmol/l)	6.128	(4.508-7.748)	(Nelson 1979)
	6.1	± 1.1	(Brownlow et al.1981)
Fibrinogen (mg/dl)	0	± 0	(Santschi et al. 1988)
Globulin (g/dl)	1.08	(0.74-1.42)	(Nelson 1979)
Cholesterin (mg/dl)	18.84	(11.23-26.45)	(Nelson 1979)
SGOT (IU/l)	70.07	(51.94-88.21)	(Nelson 1979)
SGPT (IU/l)	10.30	(5.51-15.10)	(Nelson 1979)
Kreatin Phosphokinase (IU/l)	39.0	(24.54-53.45)	(Nelson 1979)
Kreatinin (mg/dl)	2.25	(1.82-2.68)	(Nelson 1979)
Glukose (mmol/l)	5.464	(5.061-5.867)	(Nelson 1979)
	7.7	± 1.8	(Brownlow et al.1981)
	6.23	± 0.81	(Sapper u. Gerhards 2005)
Natrium (mEq/l)	140.97	(139.96-141.99)	(Nelson 1979)
Kalzium (mEq/l)	8.66	(8.02-9.28)	(Nelson 1979)
Chlorid (mEq/l)	105.23	(103.78-106.67)	(Nelson 1979)
Kalium (mEq/l)	4.36	(4.10-4.63)	(Nelson 1979)

*Zwei Methoden zur Proteinmessung.

Tab.7: Zytologisches Profil der equinen Peritonealflüssigkeit

Zellen Profil	Mittelwert	Referenzbereich oder Standardabweichung	Literatur
Leukozyten (10 ⁹ /l)	3,250	(1,890-4,610)	(Nelson 1979)
	4,330	± 2,500 (1,500-10,100)	(Brownlow et al.1981)
	2,111	± 1,238 (0,800-4,400)	(Santschi et al. 1988)
	0,631	± 0,578	(Sapper u. Gerhards 2005)
Granulozyten (Neutrophile) (%)	43.08	(24.36-61.80)	(Nelson 1979)
	45.2	—	(Brownlow et al.1981)
	57	± 26 (8-87)	(Santschi et al. 1988)
Granulozyten (Eosinophile) (%)	2.5	(0.77-5.77)	(Nelson 1979)
	0.7	—	(Brownlow et al.1981)
Granulozyten (Basophile) (%)	0	—	(Brownlow et al.1981)
Lymphozyten (%)	20.41	(4.52-36.31)	(Nelson 1979)
	7.8	—	(Brownlow et al.1981)
Monozyten (%)	33.75	(17.28-50.218)	(Nelson 1979)
	47	—	(Brownlow et al.1981)
Mastzellen (%)	0	—	(Brownlow et al.1981)
Erythrozyten (10 ⁹ /l)	2,4	± 1,8	(Sapper u. Gerhards 2005)
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	1,14395	± 1,12942	(Sapper u. Gerhards 2005)

2.4.2.2 Ursachen der Peritonitis

Perforierende Bauchwandverletzungen spielen eine untergeordnete Rolle in der Ätiologie, wesentlich wichtiger und häufiger dagegen sind Darmperforationen (sog. spontane Ruptur; rektale Untersuchung, Bauchhöhlenoperationen), Magen- oder Darmrupturen, Abszeßdurchbrüche, Darmverlagerungen, Infarzierungen, Neoplasien, Beschädigungen des Urogenitaltraktes und Kontaminationen durch intraabdominale Eingriffe (Wintzer u. Kraft 1997; Dyson 1983; Hawkins et al. 1993). Eine Bauchfellentzündung kann durch eine Vielzahl von infektiösen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) oder nicht infektiösen (traumatischen, chemischen, neoplastischen) Ursachen hervorgerufen werden (Hanson 1999). Die bakteriell bedingte Peritonitis tritt in primärer oder sekundärer Form auf. Dies wird basierend auf der Art des Eintritts des Erregers beschrieben. Eine primäre Bauchfellentzündung tritt in der Regel nur in Verbindung mit einer beeinträchtigten Immunabwehr auf. Die sekundäre Bauchfellentzündung ist die häufigste Form bei Pferden. Diese tritt auf, wenn z.B. Darminhalt durch die beschädigten oder perforierten Darmwände sickert oder Keime durch Inokulation aufgrund eines externen Traumas in die Bauchhöhle gelangen (Hanson 1999; Christopher u. Brown 2002). Die im Zusammenhang mit einer Peritonitis nachgewiesenen bakteriellen Erreger sind in der Tabelle 8 aufgelistet.

Tab. 8: Die bakteriellen Erreger der Peritonitis beim Pferd

Erreger der Peritonitis beim Pferd		Eigenschaften der bakteriellen Erreger	
Erreger	Literatur	Wachstum, Gramfärbung	Literatur
Actinobacillus equuli	(Golland 1994; Patterson-Kane et al. 2001; Davis et al. 2003)	aerob, gram-negativ	(Bruckner et al. 1999)
Actinomyces pyogenes (Corynebacterium pyogenes)	(Valdez et al. 1979; Dyson 1983)	aerob, gram-positiv	(Reddy et al. 1982)
Aeromonas hydrophilia	(Hawkins et al. 1993)	fakultativ anaerob, gram-negativ	(Mathur et al. 1995)
Bacillus spp.	(Hawkins et al. 1993; Davis et al. 2003)	aerob, gram-positiv	(Bruckner et al. 1999)
Bacteroides spp.	(Van Hoogmoed et al. 1999; Davis et al. 2003)	anaerob, gram-negativ	(Giguère et al. 2007)
Bacteroides fragilis	(Mair et al. 1990; Hanson 1999).		
Citrobacter sp.	(Hawkins et al. 1993)	aerob, gram-negativ	(Varettas et al. 1995; Brook u. Frazier 1996)
Clostridium spp.	(Davis et al. 2003)	anaerob, gram-positiv	(Giguère et al. 2007)
Enterobacter cloacae	(Hawkins et al. 1993)	fakultativ anaerob, gram negativ	(Kucisec-Tepes et al. 2006)
Escherichia coli	(Valdez et al. 1979; Dyson 1983; Hawkins et al. 1993; Hanson 1999; Van Hoogmoed et al. 1999)	aerob, gram-negativ	(Brook 2009)
Fusobacterium spp.	(Van Hoogmoed et al. 1999)	anaerob, gram-negativ	(Brook 2009)
Klebsiella pneumoniae	(Hawkins et al. 1993)	aerob und fakultativ anaerob, gram-negativ	(Hawser et al. 2009)
Rhodococcus equi (Corynebacterium equi)	(Dyson 1983; Davis et al. 2003; Henderson et al. 2008)	aerob, gram-positiv	(McGowan et al. 1991; Giguère et al. 2007)
Salmonella typhimurium	(Hawkins et al. 1993)	fakultativ anaerob, gram negativ	(Wall et al. 2010)
Staphylococcus epidermidis	(Hawkins et al. 1993; Hanson 1999)	aerob, gram-positiv	(Bruckner et al. 1999)
Streptococcus spp.	(Dyson 1983; Hawkins et al. 1993; Van Hoogmoed et al. 1999; Davis et al. 2003)	aerob, fakultativ anaerob gram-positiv	(Bailey u. Love 1991; Bruckner et al. 1999)
Streptococcus equi	(Henderson et al. 2008)		
Streptococcus faecium (Enterococcus faecium)	(Hawkins et al. 1993)		
Streptococcus zooepidemicus	(Mair et al. 1990; Hawkins et al. 1993)		

2.4.2.2.1 Vergleich zwischen septischer und aseptischer Peritonitis beim Pferd

Septische und aseptische Peritonitiden beim Pferd zeigen hinsichtlich verschiedenen Parametern auffällige signifikante Unterschiede in der Peritonealflüssigkeit (s. Tab. 9). Besonders markant und diagnostisch auswertbar ist der Abfall des pH-Wertes und der Glukose sowie der Anstieg der Leukozyten, des Proteins und des Fibrinogens bei septischer Peritonitis. Die Unterschiede bei Blutparametern waren in der Untersuchung von Van Hoogmoed et al. (1999) für Fibrinogen und Lactat-Dehydrogenase signifikant (s. Tab. 10).

Tab. 9: Vergleich verschiedenen Parameter der Peritonealflüssigkeit zwischen septischer und aseptischer Peritonitis beim Pferd (Van Hoogmoed et al. 1999)

Peritonitis beim Pferd			
Parameter	septisch	aseptisch	P- wert*
Insgesamt kernhaltigen Zellen ($10^9/l$)	131 (7-700)	12,5 (0,4-516)	0,01
Polymorphkernige Neutrophile (%)	94 (40-100)	87 (57-92)	0,01
pH	7,1 (6,43-7,59)	7,42 (7,27-7,97)	0,0001
Protein (g/dl)	5,2 (4,3-5,9)	2,7 (0,7-4,9)	0,0001
Fibrinogen (mg/dl)	400 (200-600)	50 (50-300)	0,0001
Glucose (mg/dl)	6 (0-85)	87 (45-125)	0,0001
Lactat-Dehydrogenase (U/L)	1,062 (311-4,854)	871 (172-12,852)	0,83
Glucoseunterschied (mg/dl)†	97 (25-127)	15 (14-56)	<0,0001

* P- wert < 0,05 zeigt signifikante Unterschied der Werte von Peritonealflüssigkeit zwischen septischer und nichtseptischer Peritonitis beim Pferd

† Unterschied der Glukosekonzentration zwischen Serum und in der Peritonealflüssigkeit

Tab.10: Vergleich der Blutwerte zwischen septischer und aseptischer Peritonitis beim Pferd (Van Hoogmoed et al. 1999)

Peritonitis beim Pferd			
Parameter	septisch	aseptisch	P- wert*
Leukozyten ($10^9/l$)	5,3 (2-16,4)	5,95 (2,4-8,9)	0,80
Polymorphkernige Neutrophile (%)	56 (30-89)	72 (49-88)	0,09
pH	7,41 (7,28-7,59)	7,38 (7,32-7,44)	0,41
Protein (g/dl)	6,5 (5,2-8,4)	6,1 (4,6-8,8)	0,22
Fibrinogen (mg/dl)	700 (300-1.400)	450 (200-600)	0,001
Glucose (mg/dl)	110 (61-171)	103 (61-133)	0,19
Lactat-Dehydrogenase (U/L)	312 (174-832)	632 (454-2,771)	0,001

* P- wert < 0,05 zeigt signifikanten Unterschied der Blutwerte zwischen septischer und nichtseptischer Peritonitis beim Pferd

2.4.2.3 Pathophysiologie

Unabhängig von der Ursache ist die Pathophysiologie der Bauchfellentzündung in den meisten Fällen ähnlich. Eine lokale bakterielle Kontamination der Bauchhöhle kann durch die normalen Bewegungen des Darmes, der Bauchwand und des Zwerchfells innerhalb von 3-6 Stunden auf die gesamte Bauchhöhle verteilt werden (Mair et al. 1990; Davis 2003). Die erste Schädigung führt zur Freisetzung von Histamin und Serotonin aus residenten Peritonealmakrophagen und Mastzellen, die zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Transsudation von Proteinen und Flüssigkeit in die Bauchhöhle führt (Davis 2003; Browning 2005). Die Proteinkonzentration des Serums verringert sich durch den Verlust von Proteinen in die Bauchhöhle. Es kann zu einer hochgradigen Dehydration kommen (Mair et al. 1990; Davis 2003). Aufgrund eiweißreicher Flüssigkeit, die in die Bauchhöhle eintritt, erhöht sich möglicherweise die Fibrinogenkonzentration in der Peritonealflüssigkeit als Folge einer schweren systemischen Entzündungsreaktion mit Bauchfellentzündung (Dyson 1983; Santschi et al. 1988; Mair et al. 1990). „Während die generalisierten septischen Peritonitiden beim Pferd perakut, höchstens akut verlaufen und bald zum Tod durch Sepsis (oder schon vorher durch die Intoxikation infolge Resorption von Magen- oder Darminhalt) führen, bleiben lokale Peritonitiden auf umschriebene Verwachsungen beschränkt und heilen in der Regel aus,“ (Wintzer u. Kraft 1997). Wenn die Immunabwehr des Wirtes erfolgreich ist, werden Bakterien und Fremdkörper entfernt, die Entzündung behoben, die Mesothelzellen restauriert und das Fibrin durch Fibrinolyse schließlich entfernt. Wenn sich die Entzündung allerdings fortsetzt, führt das zu abdominalen Abszessen und Adhäsionen (Davis 2003). Die Mortalität aufgrund einer Bauchfellentzündung beim Pferd liegt im Bereich von 30 % bis 67 % (Dyson 1983; Hawkins et al. 1993; Hanson 1999; Radostits 2007).

2.4.2.4 Klinische Symptome

Typische Anzeichen einer Bauchfellentzündung sind leichte Bauchschmerzen (Mair et al. 1990; Matthews et al. 2001; Davis 2003), Depressionen (Hanson 1999; Matthews et al. 2001; Davis 2003; Browning 2005), Appetitlosigkeit, verringerte Magendarmtätigkeit und entweder verminderter Kotabsatz oder Durchfall. Ein Ileuszustand kann Reflux in den Magen verursachen (Dyson 1983; Davis 2003; Browning 2005). Weitere Symptome sind Fieber (Dyson 1983; Hawkins et al. 1993; Matthews et al. 2001; Davis 2003), Gewichtsverlust, Kolik, Dehydration (Dyson 1983; Davis 2003; Browning 2005; Henderson et al. 2008), Tachykardie (Mair et al. 1990; Browning 2005). Kommt es zur chronischen Bauchfellentzündung können abdominale Abszesse entstehen, die z.T. schwierig zu

diagnostizieren sind, weil klinische Symptome zu gering und kurzfristig sein können. Eine Anamnese, die intermittierende, geringgradige Bauchschmerzen, Fieber, Tachykardie, Anorexie und Gewichtsverlust enthält, ist typisch für Pferde mit einem chronischen intraabdominalen Abszess (Hanson 1999; Christopher u. Brown 2002). Das Vorhandensein und der Schweregrad dieser Anzeichen werden durch Faktoren wie Integrität der Abszesswand, Lage der Abszesse und Wirkung der Infektion auf die Motilität des Darms beeinflusst (Hanson 1999).

2.4.2.5 Diagnose einer Peritonitis

Die Diagnose einer Peritonitis stützt sich die klinische Untersuchung und labordiagnostische Befunde. Die Diagnose wird durch die Erhöhung der weißen Blutkörperchen ($> 10 \times 10^9/l$) (Schumacher et al. 1987; Mair et al. 1990; Hawkins et al. 1993; Davis 2003) und des Gesamt-Protein-Gehaltes ($> 2.5 \text{ g/dl}$) in der Peritonealflüssigkeit gestellt (Hawkins et al. 1993; Matthews et al. 2001; Christopher u. Brown 2002; Davis 2003). Die Bauchhöhlenflüssigkeit sollte auf Zelltypen und Fremdmaterial untersucht werden (Hanson 1999). Wenn Inhalt des Darms oder Magens in der Probe vorhanden ist, ist es notwendig, zwischen Ruptur des Darms und Enterozentese zu differenzieren (Davis 2003). Serosanguinöse Peritonealflüssigkeit mit einer großen Anzahl von Erythrozyten in Abwesenheit von Thrombozyten zeigt eine strangulierende Obstruktion des Darms oder einen Darminfarkt an (Hanson 1999). Aerobe und anaerobe Kulturen können aus Proben der Peritonealflüssigkeit angezchtet werden (Christopher u. Brown 2002; Henderson et al. 2008). Die Identifikation der Bakterien durch zytologische Beurteilung oder Anzchtung der Bakterien aus Peritonealflüssigkeit ist ein genauer Indikator für eine septische Bauchfellentzündung (Mair et al 1990; Hawkins et al 1993). Der Nachweis septischer Prozesse wird ebenfalls gestützt durch einen pH- Wert der Peritonealflüssigkeit unter 7,3, einer Glucosekonzentration geringer als 30 mg/dl (Van Hoogmoed et al. 1999), und einer Fibrinogenkonzentration höher als 200 mg/dl in der Peritonealflüssigkeit (Mair et al. 1990; Van Hoogmoed et al. 1999). Bei Pferden mit septischer Bauchfellentzündung manifestierte sich in der Peritonealflüssigkeit eine signifikante Erhöhung der weißen Blutkörperchen, der Neutrophilenzahl und eine höhere Protein- und Fibrinogenkonzentration als bei Pferden mit aseptischen Bauchfellentzündungen (Hawkins et al 1993; Van Hoogmoed et al. 1999).

2.4.2.5.1 Analyse der Peritonealflüssigkeit

2.4.2.5.1.1 Veränderung der Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit bei Pferden mit Bauchhöhlenentzündung

Die zuverlässigsten Indikatoren für den Ausbruch einer Peritonitis sind eine Anhebung der Gesamtleukozytenanzahl und die Konzentration des Gesamtproteins in der Peritonealflüssigkeit (Hawkins et al. 1993; Davis 2003; Radostits 2007). Wenn der Spiegel des Gesamtproteins 2,5 g/dl übersteigt, geschieht das üblicherweise in Verbindung mit einer signifikanten Entzündungsreaktion. Studien über das spezifische Gewicht beweisen nur den Anstieg des Proteins in der Peritonealflüssigkeit, wenn es vom Transsudat zu einem Exsudat wechselt (Nelson 1979; Hawkins et al. 1993; Christopher u. Brown 2002). Auch abnormal hohe Konzentrationen der folgenden Enzyme sind in der Peritonealflüssigkeit bei einer Vielzahl von Fällen gefunden worden: Laktatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (ALP), Kreatinphosphokinase (CPK), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT). Die Konzentration der Milchsäure in der Peritonealflüssigkeit steigt mit der Entzündung und der Nekrotisierung der Gedärme an. Ein Anstieg der Harnstoffkonzentration und des Kreatinins in der Peritonealflüssigkeit sind Zeichen einer Ruptur im Urogenitaltrakt, wodurch Urin in den Peritonealraum dringt. (Nelson 1979). Etliche morphologische Eigenschaften der Peritonealflüssigkeit beim Pferd stützen die Diagnose einer Entzündung. Dazu gehören der Nachweis von Gruppen von Metamyelozyten, von stabkernigen neutrophilen Granulozyten, toxischen Veränderungen, Plasmazellen und Neutrophilen und von durchdringenden „Rafts“ oder „Fronds“ von mesothelialen Zellen (Adams et al. 1980; Dyson 1983; Mair et al. 1990; Garma-Aviña 1998). Tabelle 11 gibt einen Überblick zur Interpretation unterschiedlicher Befunde der Peritonealflüssigkeit.

Tab. 11: Richtlinien der Klassifikation und Interpretation verschiedener Parameter der Peritonealflüssigkeit bei erwachsenen Pferden (Radostits 2007)

	Klassifikation			
	Normal	Verdacht auf Entzündung	Moderate Entzündung	Starke Entzündung
Aussehen	leicht gelb, kristallklar	leicht geflockt gelb	gelb-rosa, trüb, zähflüssig	rosa, trüb, dickflüssig
Gesamtprotein (g/dl)	0,5 – 1,5 gerinnt nicht	1,6 – 2,5 gerinnt gewöhnlich nicht	2,6 – 4,0 gerinnt möglicherweise	4,7 – 7,0 gerinnt für gewöhnlich
Spezifisches Gewicht	1,000 – 1,015	1,016 – 1,020	1,021 – 1,025	> 1,025
Erythrozyten ($10^9/l$)	keine	50 - 100	100 - 200	300 – 600
Leukozyten ($10^9/l$)	0,5-5	5-15	15-60	> 60
Charakterisierung der Leukozyten	Verhältnis polymorph- zu mononucleären Zellen 1:1	segmentierte Neutrophile, 50 – 60 %; mesotheliale Zellen	segmentierte Neutrophile, 70 – 80 %; wenige toxische Neutrophile	segmentierte Neutrophile; 70 – 90 %; toxische oder degenerierte Neutrophile, die Bakterien enthalten
Bakterien	keine	keine	können vorhanden sein	sind gewöhnlich vorhanden
Pflanzenfasern	keine	keine	keine	möglicherweise anwesend
Interpretation	diese Werte steigen in der späten Trächtigkeit und bei hydropischer Herzinsuffizienz	verändertes Transsudat	frühe Stadien von Strangulation; Uterustorsion, Kolontorsion	Intestinalinfarkt; Perforation oder Ruptur der Eingeweide

2.4.2.5.1.2 Postoperative Veränderungen der Zusammensetzung der

Bauchhöhlenflüssigkeit bei Pferden

Die Peritonealflüssigkeit operierter Pferde zeigt eine rote Farbe (ca. 96 % aller operierten Pferde), wird trüb (ca. 90 % aller operierten Pferde) und nach dem Zentrifugieren kann ein Sediment sowie ein Saum von Leukozyten beobachtet werden (ca. 90 % aller operierten Pferde) (Sapper u. Gerhards 2005). Ebenso gibt es signifikante Unterschiede bei den Laborergebnissen laparotomierter und gesunder Pferden (Santschi et al. 1988; Sapper u. Gerhards 2005). Die Anzahl der gesamten kernhaltigen Zellen, der Prozentsatz der Neutrophilen, des Gesamteiweißes und des Fibrinogens sind einen Tag nach der Operation erhöht und verbleiben so während der nächsten sechs Tage. Der Mittelwert der Anzahl der gesamten kernhaltigen Zellen erreicht seinen Höhepunkt an Tag vier und geht dann wieder zurück, wobei er bis zum sechsten Tag nicht auf seinen Normalwert kommt.

Die Laborparameter am ersten Tag postoperativ unterscheiden sich signifikant von denen vor der Operation (Santschi et al. 1988). Die anfänglichen durchschnittlichen Differenzial-Zellanzahlen in peritonealer Flüssigkeit sind: 57 % Neutrophile, 40,5 % Makrophagen, 1 % Lymphozyten, 1 % Eosinophile und 0,5 % Mesothelialzellen. Der relative Prozentsatz der Neutrophilen erreicht an Tag 1 mit 91 % seine Spitze und sinkt bis Tag 6 auf 66 %.

Degenerative Neutrophile können in der peritonealen Flüssigkeit zwischen dem ersten und vierten Tag beobachtet werden (Santschi et al. 1988). Einen großen Unterschied findet man auch bei AP, AST, LDH und g-GT im Vergleich zu gesunden Pferden. Diese Parameter steigen stark an bis zur 60ten Stunde postoperativ, wohingegen Glucose inzwischen signifikant sinkt ($p=0,0005$) (Sapper u. Gerhards 2005). Tabelle 12 gibt einen Überblick über postoperative Veränderungen der Zusammensetzung der Bauchhöhlenflüssigkeit bei Pferden.

2.4.2.5.2 Untersuchung des Bauchraums mittels Ultraschall und Laparoskopie

Eine Ultraschalluntersuchung zeigt, ob überschüssige Bauchwasserbildung und Fibrin auf den peritonealen Oberflächen vorhanden sind. Es ist eventuell möglich Blutungen oder Abszesse darzustellen (Mair et al. 1990; Davis 2003). Die Laparoskopie kann bei Pferden mit verschiedenen Arten von abdominalen Krankheiten, einschließlich der Peritonitis, ein nützliches diagnostisches Verfahren sein (Henderson et al. 2008).

Tab. 12: Peritonealflüssigkeit bei Pferden nach Laparatomie (Santschi et al. 1988)

Tag	Leukozyten (10 ⁹ /l)	Neutrophile Granulozyten (%)	Fibrinogen (mg/dl)	Spezifisches Gewicht	Gesamteiweiß (g/dl)
Prä op	2,111± 1,238 (0,8-4,4)	57± 26 (8-87)	0± 0 0	1,010± 0,01 (1,008-1,013)	0,90± 0,24 (0,5-1,3)
Erster Tag Post op	137,857± 13,576 (38-424,5)	91± 6 (83-95)	266,7± 152 (100-400)	1,290± 0,04 (1,023-1,035)	4,7± 0,99 (3,4-6,0)
Zweiter Tag Post op	†		†	1,022± 0,06 (1,011-1,034)	3,4± 0,31 (1,2-5,7)
Dritter Tag Post op	127,75± 46,252 (100,8-197)	88± 4 (83-92)	166,7± 57 (100-200)	1,031± 0,03 (1,026-1,033)	4,9± 0,67 (3,9-5,3)
Vierter Tag Post op	199,8± 28 (180-219,6)	88± 6 (84-92)	350± 70 (300-400)	1,030± 0,03 (1,028-1,032)	4,8± 0,70 (4,3-5,3)
Fünfter Tag Post op	81,333± 9,888 (70-88,2)	82± 9 (75-93)	200± 40 (200-400)	1,028± 0,04 (1,024-1,032)	4,3± 0,26 (3,6-5,2)
Sechster Tag Post op	40,06± 2,565 (16-83,9)	66± 30 (16-80)	225± 50 (200-300)	1,033± 0,03 (1,030-1,035)	6,0± 0,74 (5,0-6,8)

†: Leukozytenzahl und Fibrinogen sind nicht analysiert worden

2.4.2.6 Postoperative Prophylaxe und Therapie einer Peritonitis beim Pferd

Die Behandlung beinhaltet die Beseitigung der bekannten Ursachen, eine antimikrobielle Therapie (Mair et al. 1990; Davis et al. 2003), die Entfernung von entzündlichem Exsudat (Easter et al. 1997; Hanson 1999) und die Kontrolle von Adhäsionen der Därme (Hawkins et al. 1993; Radostits 2007), sowie eine systemische Unterstützung (Mair et al. 1990; Hawkins et al. 1993; Radostits 2007).

2.4.2.6.1 Die antimikrobielle Therapie der Bauchhöhlenentzündung beim Pferd

Die meisten Fälle von Bauchhöhlenentzündung beinhalten gemischte Bakterienpopulationen, deshalb sollte die Therapie mit Breitspektrumantibiotika beginnen (Mair et al. 1990; Wintzer u. Kraft 1997; Davis et al. 2003). Der Einsatz der Breitspektrum-Antibiotika ist allerdings häufig erforderlich, wenn die Erstbehandlung von schweren bakteriellen Infektionserkrankungen mit unbekannter Erregersituation notwendig ist. Das muss durch die Dokumentation der Diagnose einschließlich wichtiger Befunde begründet werden (BTK 2015). Eine Prophylaxe mittels Antibiotika ist in Verbindung mit einer Operation in begründeten Ausnahmefällen vertretbar (BTK 2015). Bei akuten Krankheiten, die durch Bakterien verursacht werden und bei denen kein Aufschub der Therapie möglich ist,

kann der Tierarzt das geeignete Antibiotikum aufgrund klinischer Befunde und auf Basis der Erfahrung hinsichtlich der betriebsspezifischen Gegebenheiten des Einzelfalles oder auch anderer Kenntnisse wie Pharmakokinetik und Verträglichkeit des Antibiotikums zur Erstbehandlung auswählen (BTK 2015). Der Tierarzt kann mit der Therapie beginnen, ohne die mikrobiologischen Befunde (Erregeridentifizierung, Antibiogramm) zu kennen, wenn eine sofortige Therapie bei einer festgestellten schweren bakteriellen Erkrankung erforderlich ist. Wenn das Krankheitsbild den eindeutigen Rückschluss auf einen bestimmten oder mutmaßlichen Erreger zulässt, kann erfahrungsgemäß mit einem Antibiotikum mit Schmalspektrum behandelt werden. Zur Absicherung der Diagnose und Resistenzlage ist eine stichprobenweise mikrobiologische Untersuchung ausreichend (BTK 2015). In der Peritonealflüssigkeit müssen Konzentrationen von mehr als der MHK für die am häufigsten auftretenden Bakterien erreicht werden (Trolldenier 2004; Browning 2005; BTK 2015). Die Antibiotika müssen das Fibrin-Netzwerk durchdringen, mit dem die Bakterien umgeben sind. Nachdem die antimikrobiellen Wirkstoffe die Fibrinschicht durchdrungen haben, müssen sie auch in der Anwesenheit von Zelldetritus und in einer sauren Abszesshöhle wirksam sein (Hanson 1999). Die Selektion der Antibiotika kann anschließend basierend auf den Ergebnissen der Kultur und des Empfindlichkeitstests geändert werden (Browning 2005; BTK 2010). Generell sind die Empfehlungen für die Erstbehandlung der Peritonitis bei Pferden eine Kombination von Gentamycin mit Kalium-Penicillin (Hawkins et al. 1993; Wintzer u. Kraft 1997; Matthews et al. 2001; Davis et al. 2003), oder mit Ampicillin (Dyson 1983; Wintzer u. Kraft 1997), oder mit Enrofloxacin (Davis et al. 2003). Andere Antibiotika, die eingesetzt werden können, sind Oxytetracycline (Schumacher et al. 1987), Metronidazol (Hawkins et al. 1993; Radostits 2007), Chloramphenicol, Azithromicin, Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin (Davis et al. 2003), Amikacinsulfat (Hanson 1999), Trimethoprim-Sulfadiazin (Matthews et al. 2001; Davis et al. 2003), eine Kombination von Trimethoprim/Sulphadoxine mit Penicillin oder Amoxicillin (Mair et al. 1990), oder mit Rifampicin (Davis et al. 2003).

2.4.2.6.2 Die Peritoneallavage

Eine Peritoneallavage wird routinemäßig nach der Laparatomie verwendet, um eine Bildung der abdominalen Adhäsionen und Entwicklung von septischer Peritonitis bei Pferden zu verhindern. Die Peritoneallavage wird weiterhin bei der Behandlung einer septischen Peritonitis bei Pferden benutzt (Valdez et al. 1979; Easter et al. 1997; Hague et al. 1998).

2.4.2.6.2.1 Methoden der Peritoneallavage beim Pferd

2.4.2.6.2.1.1 Nichtchirurgische Peritoneallavage

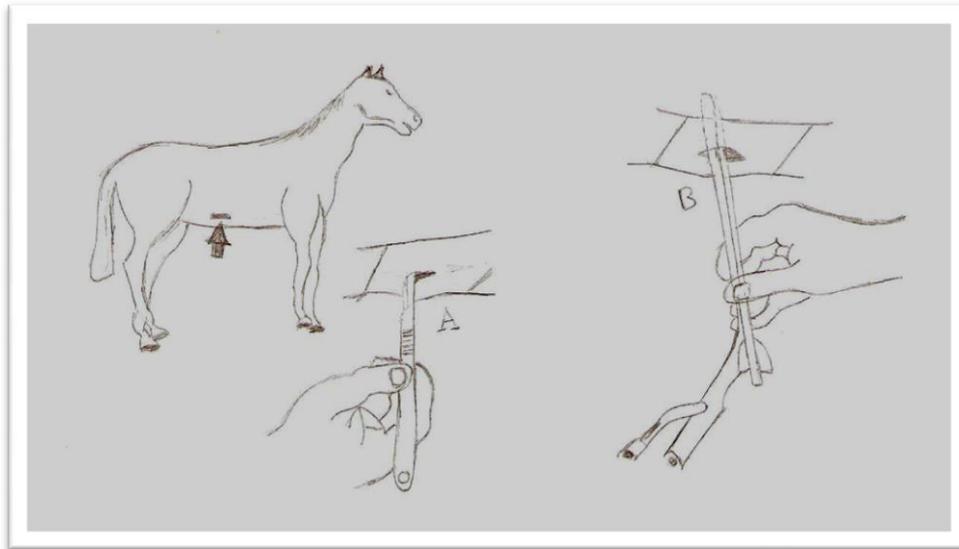


Abb. 3:
Nichtchirurgische Peritoneallavage bei Pferden
(Umgezeichnet nach Valdez et al. 1979)

Zunächst wird der tiefste Punkt des Pferdebauches rasiert und mit einer jodierten und mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) versetzten Seife und Lösung gereinigt. Bevor ein 1 Zentimeter großer Schnitt durch die Haut und die äußere Bindegewebsschicht der Rectusscheide durchgeführt wird, verwendet man als Lokalanästhetikum für die Haut und den Musculus rectus abdominis zwei Milliliter zweiprozentiges Lidocain (Valdez et al. 1979). Das Einbringen des Abdominal-Lavage-Katheters kann beim stehenden Pferd durchgeführt werden. Die Prozedur sollte Ultraschall- gestützt ablaufen um Flüssigkeitstaschen zu finden und das Risiko einer Darmperforation zu vermindern (Davis et al. 2003). Ein steriler Rückenkatheter der Größe 10 bis 10 ½ Gauge wird in die Spitze eines sterilen Foleykatheters gesteckt. Der Foleykatheter wird über den Rückenkatheter gespannt und dann durch die Abdominalmuskulatur, die Faszien und das Peritoneum geschoben. Der Rückenkatheter wird nun entfernt, damit die Peritonealflüssigkeit herausfließen kann. Der Ballon des Foleykatheters wird nun geblockt. Mit Hilfe einer Handpumpe oder durch die Schwerkraft kann die Flüssigkeit der Peritoneallavage hineingepumpt werden. Der Katheter wird zeitweise verschlossen, damit sich die Flüssigkeit in der Peritonealhöhle ansammeln kann. Nach einer bestimmten Zeit wird der Katheter geöffnet, sodass die Flüssigkeit wieder ablaufen kann. Zwischen diesen Behandlungen wird der Katheter dort belassen und verschlossen um einer

retrograden Kontamination vorzubeugen (Valdez et al. 1979). Der Katheter sollte tief genug eingebracht sein, sodass die Löcher/Fensterungen vollkommen in der Bauchhöhle liegen und damit keine Flüssigkeit ins subkutane Gewebe eindringt. Auch sollte der Katheter mit einem sterilen Verband abgedeckt werden solange keine Lavage stattfindet, um aufsteigende Infektionen zu verhindern (Davis et al. 2003). Der Foleykatheter kann 3 – 5 Tage in situ verbleiben, ohne dass es zu Komplikationen kommt. Sobald die Farbe der Peritonealflüssigkeit und die Vitalzeichen sich normalisieren kann der Katheter entfernt werden (Valdez et al. 1979).

2.4.2.6.2.1.2 Chirurgische Peritoneallavage

Die chirurgische Lavage hat den Vorteil des direkten Bauchhöhlenzugangs zur optimalen Verteilung der Lavagelösung und ermöglicht eine optische Bestätigung der Wirksamkeit und dient der Entfernung vorhandener Entzündungsprodukte und Zelltrümmer. Der wesentliche Nachteil der chirurgischen Lavage ist die erforderliche Laparotomie. Eine Lavage ist viel weniger wirksam in den späten Phasen der Bauchfellentzündung, wenn Kontaminanten und Bakterien durch Fibrin umgeben sind (Lanz et al 2001).

2.4.2.6.2.1.3 Postoperative Peritoneallavage

Bei laparotomierten Pferden werden intra operationem vor dem vollständigen Verschluss der Bauchhöhle, am kranialen Ende der Laparotomiewunde Bauchkatheter gelegt. Diese stellen eine direkte Verbindung zur Bauchhöhle her (Sapper u. Gerhards 2005). Sie ermöglichen es, postoperative Spülungen der Bauchhöhle durchzuführen. In einem Fallbericht über Laparotomie bei einem Pony wird eine erste Peritoneallavage etwa drei Stunde nach der Operation durchgeführt (Dahlkamp et al. 2006). „Dazu werden über den eingesetzten Bauchkatheter 3 Liter sterile physiologische Kochsalzlösung (0,9 % ig) in die Bauchhöhle infundiert. Die Flüssigkeit verbleibt für 20 Minuten im Abdomen und wird danach wieder abgelassen. Weitere Spülungen werden mit 3-5 Litern steriler Kochsalzlösung (0,9 % ig) im 12 stündigen Abstand durchgeführt., (Dahlkamp et al. 2006).

2.4.2.6.2.2 Lösungen für die peritoneale Lavage

Die Flüssigkeit der Lavage sollte eine körperwarmer und ausgewogene Elektrolytlösung sein, wie zum Beispiel eine Ringerlactatlösung, um das Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt zu vermeiden. Außerdem sollte sie isotonisch sein um Flüssigkeitsverschiebungen zu verhindern

(Valdez et al. 1979). Antibiotika wurden ebenfalls den Lavage - Lösungen beigefügt. Einige Lösungen, so wurde vorgeschlagen, sollten mit Kalium, Penicillin (5 Millionen IU pro 10 L), mit Neomycinsulfat (3 g pro 10 L), Kanamycin (2 mg/ml) und Nitrofurazone (10 %) versetzt werden (Valdez et al. 1979). Andere Antibiotika, die eingesetzt werden können, sind Gentamycin (22 mg/kg KM viermal täglich), oder Sulfonamide (Wintzer u. Kraft 1997).

2.4.2.6.3 Prophylaxe von Adhäsionen des Darmes

Subcutan oder intravenös eingesetztes Heparin ist effizient, um Darmadhäsionen zu hemmen (Hanson 1999; Browning 2005). Carboxymethylcellulose bietet Oberflächenschutz durch eine silikonisierende Wirkung und verringert Kontakt mit der Serosa (Moll et al. 1991).

2.4.2.6.4 Systemische Begleittherapie

Viele Pferde mit Peritonitis weisen unterschiedliche Grade der Endotoxinämie oder des Endotoxin-Schockes auf. Die spezifische Behandlung enthält hyperimmunes Plasma, Endoserum und Polymyxin B (Davis 2003). Schmerzmittel und entzündungshemmende Medikamente (Dyson 1983; Mair et al. 1990; Hawkins et al. 1993; Davis 2003), wie Flunixin Meglumine (Schumacher et al. 1987; Matthews et al. 2001; Radostits 2007) oder Lidocain werden bei Bedarf als analgetische Unterstützung gegen die Bauchschmerzen bei Peritonitis verwendet (Rimbäck et al 1990; Kahoru et al 1998). Eine Therapie mit intravenösen Flüssigkeiten und Elektrolyt-Lösungen sollte bei Bedarf durchgeführt werden (Dyson 1983; Hawkins et al. 1993; Davis 2003; Radostits 2007).

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsgruppen

Die Untersuchungen wurden an Kolikpferden durchgeführt, die in der Klinik für Pferde (Chirurgie) laparotomiert wurden. Bei allen Pferden in beiden Gruppen handelt es sich um Pferde, die an einer unstillbaren Kolik erkrankt waren und aus der Klinik für Pferde (Innere Medizin) zur Operation überwiesen wurden. Die Patienten wurden nach dem Zufallprinzip auf die Untersuchungsgruppen aufgeteilt (s.Tab. 13, 14 u. 15). Der Untersuchungszeitraum betrug 3 Tage ab Kolikoperation.

Tab. 13: Patientenübersicht: Gruppe 1 (alleinige systemische Antibiotika-Behandlung)

Gruppe 1 (n=9)			
Pferd- Nr.	Alter	Geschlecht	Rasse
2	11	Wallach	Vollblut
6	5	Wallach	Warmblut
7	4	Wallach	Warmblut
13	5	Stute	Warmblut
14	4	Stute	Warmblut
17	19	Wallach	Warmblut
18	6	Stute	Warmblut
19	9	Wallach	Warmblut
22	21	Wallach	Warmblut

Tab. 14: Patientenübersicht: Gruppe 2 (systemische und zusätzliche intraperitoneale Antibiotika-Behandlung)

Gruppe 2 (n=7)			
Pferd- Nr.	Alter	Geschlecht	Rasse
4	18	Wallach	Warmblut
5	16	Stute	Warmblut
10	26	Stute	Warmblut
11	9	Wallach	Warmblut
15	9	Stute	Warmblut
16	6	Wallach	Warmblut
21	17	Wallach	Warmblut

Tab. 15: Übersicht über Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden

Pferd- Nr.	Ursache des Ausschlusses
1	intraperitoneale Applikation von Antibiotika während der Operation
3	Euthanasie des Pferdes wegen infauster Prognose oder aufgrund der Entscheidung des Besitzers
8	Postoperative intraabdominale Blutung
9	Euthanasie des Pferdes wegen infauster Prognose oder aufgrund der Entscheidung des Besitzers
12	Euthanasie des Pferdes wegen infauster Prognose oder aufgrund der Entscheidung des Besitzers
20	sachgerechte Beprobung infolge Verstopfung des Katheters nicht möglich

3.2 Behandlungsplan in den Untersuchungsgruppen

Allgemeine Angaben

Die präventive Behandlung einer postoperativen infektiösen Bauchhöhlenentzündung bei laparotomierten Pferden erfolgte durch Verabreichung von Cefquinom.

Cefquinom (Cobactan[®] IV 4.5 %, MSD, Intervet, Unterschleißheim) wurde bei allen Pferden der Studie intravenös einmal täglich während des Untersuchungszeitraumes nach Kolikoperation in einer Dosis von 1 mg/kg KM verabreicht. Die erste Gabe erfolgte eine halbe Stunde vor der Kolikoperation. Die intraperitoneale Gabe von Cefquinom wurde bei allen Pferden der Gruppe 2 zusätzlich im Abstand von 12 Stunden mit der Peritoneallavage in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KM verabreicht.

Bei allen laparotomierten Pferden wurde intra operationem vor dem vollständigen Verschluss der Bauchhöhle cranial der Laparotomiewunde ein Bauchkatheter (REDON-DRAINS, Redon-Saugdrain aus PVC, 50 cm lang, CH 12, B. Braun, Melsungen AG,) gelegt. Dieser stellte eine direkte Verbindung zur Bauchhöhle her. Über den Katheter wurden die Proben der Peritonealflüssigkeit gewonnen. Die Pferde der Gruppe 1 und 2 erhielten über den Katheter eine Bauchhöhlenlavage mit 5 Liter physiologischer (0,9 %-ig) Kochsalzlösung im Abstand von 12 Stunden.

Gruppe 1 (alleinige systemische Behandlung)

Gruppe 1 umfasste 9 Pferde, die sich auf 6 Wallache und 3 Stuten verteilen (Tab. 13). Das Alter der Pferde schwankt zwischen 4 und 21 Jahren. 8 Pferde gehören der Rasse Warmblut an. Ein Pferd ist Vollblüter (s. o.). Die Pferde wurden perioperativ mit Cefquinom behandelt. Die Applikation erfolgte i.v. in einer Dosierung von 1 mg/kg KM alle 24 Stunden über 3 Tage postoperativ.

Gruppe 2 (systemische und zusätzliche intraperitoneale Behandlung)

Gruppe 2 umfasste 7 Pferde, die sich auf 4 Wallache und 3 Stuten verteilen (Tab. 14). Das Alter der Pferde schwankte zwischen 6 und 26 Jahren. Alle Pferde gehörten der Rasse Warmblut an (s. o.). Die Pferde der zweiten Gruppe wurden systemisch (i.v.) in einer Dosierung von 1 mg/kg KM alle 24 Stunden über 3 Tage postoperativ mit Cefquinom behandelt. Zusätzlich erhielten alle Pferde dieser Gruppe alle 12 Stunden Cefquinom

intraperitoneal. Die intraperitoneale Gabe von Cefquinom wurde mit der Peritoneallavage in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KM verabreicht.

3.3 Untersuchungsablauf

Der **Probenplan** zur Entnahme von Blut und Peritonealflüssigkeit ist im Entnahmeprotokoll (Tab. 16) dargestellt. Im Untersuchungsprotokoll sind darüber hinaus die allgemeinen Patientendaten und die zu erfassenden klinischen Parameter wiedergegeben (s. Anhang).

Die Gewinnung der Blutproben erfolgte schmerzfrei aus der Jugularvene mittels einer sterilen Venenpunktionskanüle „Braunüle MT[®]“ G12, B. Braun Melsungen, AG, Melsungen. Die Blutprobe 0 wurde direkt vor der Kolikoperation entnommen.

Die Probe 0,5 der Peritonealflüssigkeit wurde unmittelbar bei Eröffnung der Bauchhöhle mittels einer sterilen 20 ml Spritze gewonnen. Die weiteren Proben der Peritonealflüssigkeit wurden nach vorhergehender Reinigung und Desinfektion aus dem Bauchkatheter entnommen.

Tab.16: Postoperatives Überwachungs- und Probenprotokoll

Datum:	Patientennummer:
Name des Besitzers:	Name des Tieres:
Rasse:	Geschlecht:
Alter:	Körpermasse (kg):

	Zeitplan																	
	0	6	12	13	16	24	25	26	27	32	36	40	48	56	60	64	72	
	Lokal Zeit	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	Datum	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
Vorgang / Parameter																		
Applikation Cobactan i.v.		o				o							o					o
BHL mit/ohne Cobactan i.p.				o		o					o		o		o			
AK Blut Probenentn.		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
AK Bauchhöhle Probenentn.		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Differentialblutbild		o	o			o							o					o
HKT Blut		o	o			o							o					o
TPP Blut		o	o			o							o					o
ZZ Bauchhöhle		o	o			o							o					o
Gesamteiweiß Bauchhöhle		o	o			o							o					o
Spez. Gew. Bauchhöhle		o	o			o							o					o

Legende: i.v.- intravenös, BHL- Bauchhöhlenlavage, i.p.- intraperitoneal, Ak- Antibiotikakonzentration, HKT- Hämatokrit, TPP- Totalplasmaprotein, ZZ- Zellzahl, Spez. Gew- Spezifisches Gewicht.

3.3.1 Klinische Untersuchung - Klinische Parameter

Die klinische Untersuchung wurde für jedes Pferd entsprechend dem Untersuchungsprotokoll einmal vor Gewinnung der Blut- und Peritonealproben durchgeführt. Es wurden die klinischen Messwerte Allgemeinzustand, Körpertemperatur, Atemfrequenz und Herzfrequenz sowie Darmperistaltik erfasst (s. Tab. 17).

Tab.17: Klinische Messwerte

Klinische Messwerte	Referenzbereich	Literatur
Körpertemperatur (IKT)	37,5 bis 38 °C.	(Jaksch und Glawischnig 1990; Baumgartner 1999)
Herzfrequenz (HF)	28 bis 40 Schläge/Min	Popp (2012)
Atemfrequenz (AF)	9 bis 15 Atemzüge/Min	Weiss (2009)
Darmperistaltik (DP)	links 10-30 peristaltische Geräusche/Min	(Baumgartner 1999)
	rechts 5-20 peristaltische Geräusche/Min	

- Für die Erfassung des Allgemeinzustandes kam ein Score-System zum Einsatz:

(0 = schlecht) : Tiere zeigen Apathie oder starke Schmerzäußerung, Unruhe, Anzeichen für Schock.

(1 = mäßig) : verminderter Appetit, kurzzeitige Schmerzäußerungen, Schläfrigkeit, spontane Futter und Wasseraufnahme reduziert.

(2 = gut) : ruhig, Körperhaltung ohne Besonderheiten, Appetit mäßig.

(3 = sehr gut) : ruhig, aufmerksam, guter Appetit, Körperhaltung ohne Besonderheiten, deutliche Reaktion auf Umweltreize (Ohrenspiel).

- Die Werte der Darmperistaltik (DP) wurden durch Auskultation über eine Minute auf beiden Körperhälften in allen vier Quadranten gemessen und nach Score-Werten beurteilt.

Hierbei bedeuten die Zahlenwerte 0 bis 5:

0 = keine Darmgeräusche

1 - 2 = herabgesetzte Darmgeräusche

3 - 4 = physiologische Darmgeräusche

5 = vermehrte Darmgeräusche

3.3.2 Laborparameter

Blut

Die Blutproben werden auf die Parameter Hämatokrit (HKT), Hämoglobin (HGB), Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), Thrombozyten (PLT) und totales Plasmaprotein (TPP) sowie Differentialblutbild (DiffBB) untersucht (s. Tab. 18 u. 19).

Tab.18: Referenzbereich der Blutparameter gemäß Literatur

Parameter		Referenzbereich	Literatur
Totales Plasmaprotein (TPP)		5,5 bis 7,5 g/dl	Nelson (1979) und Kraft u. Dürr (2005)
Hämatokrit (HKT)		24 bis 50 %	Santschi et al. (1988); Kraft u. Dürr (2005)
Hämoglobin (HGB)		9 bis 17 g/dl	Nelson (1979); Santschi et al. (1988)
Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)		31 bis 36 g/dl	Nelson (1979); Santschi et al. (1988); Frank u. Mark (2004)
Differentialblutbild (DiffBB)	Leukozyten (LEUKOs)	5 bis 12 x 10 ⁹ /l	Frank u. Mark (2004); Gassmann u. Lutz (2005)
	Granulozyten (GRANs x 10 ⁹ /l)	4,8 bis 6,12 x 10 ⁹ /l	Nelson (1979)
	Granulozyten % (GRANs %)	45 bis 82 %	laut Kraft u. Dürr (1995)
	Lymphozyten/ Monozyten (L/M x 10 ⁹ /l)	1,54 bis 4,4 x 10 ⁹ /l	Kraft u. Dürr (1995)
	Lymphozyten/ Monozyten % (L/M %)	20 bis 50 %	Kraft u. Dürr (1995)
Thrombozyten (PLT)		90 bis 300 x 10 ⁹ /l	Drommer u. Schäfer (2006)

Tab.19: Referenzbereich der Blutparameter gemäß IDEXX VetAutoread™ Hematology Analyzer

Blutparameter		Referenzbereich	Literatur
Hämatokrit (HKT)		32.0 - 52.0 %	(Hart u. James 2006)
Hämoglobin (HGB)		11.0 - 19.0 g/dl	
Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)		30.0 - 36.9 g/dl	
Differentialblutbild (DiffBB)	Leukozyten (LEUKOs)	6.0 - 12.5 x 10 ⁹ /l	
	Granulozyten (GRANs x 10 ⁹ /l)	2.8 - 8.0 x 10 ⁹ /l	
	Granulozyten % (GRANs %)	Keine Angabe	
	Lymphozyten/ Monozyten (L/M x 10 ⁹ /l)	2.1 - 7.0 x 10 ⁹ /l	
	Lymphozyten/ Monozyten % (L/M %)	Keine Angabe	
Thrombozyten (PLT)		90 - 350 x 10 ⁹ /l	

Peritonealflüssigkeit

Die gewonnenen Proben der Bauchhöhlenflüssigkeit werden auf die Parameter Zellzahl (ZZ), Gesamteiweiß (GEW) und Spezifisches Gewicht (Spez.Gew.) untersucht (s. Tab. 20). Die **Probenaufbereitung** erfolgt je nach Untersuchung.

Tab.20: Parameter der Peritonealflüssigkeit

Parameter	Referenzbereich	Literatur
Zellzahl (ZZ)	1,5 bis 10,1x 10 ⁹ /l	Brownlow et al. (1981)
Gesamteiweiß (GEW)	0,5 bis 1,5 g/dl	Radostits (2007)
Spezifisches Gewicht (Spez.Gew)	1,000 bis 1,015	Nelson (1979)

Hämatokrit, Gesamteiweiß und spezifisches Gewicht

Die EDTA-Proben von Blut und Bauchhöhlenflüssigkeit wurden eine Minute bei 10.000 Umdrehungen/ min in Hämatokritkapillaren (hämatokrit kapillaren, servoprax GmbH, Wesel) zentrifugiert. Die Messung des Hämatokrites erfolgte nach Zentrifugation an einer Messschablone (Grabner 2007; May 2007). Totales Plasmaprotein des Blutes, Gesamteiweiß und spezifisches Gewicht der Bauchhöhlenflüssigkeit wurden danach durch Refraktometrie bestimmt. Dazu wurde ein Tropfen Serum oder Überstand der Bauchhöhlenflüssigkeit auf die Untersuchungsfläche des Refraktometers gelegt und mit der Deckplatte abgedeckt. Danach wurde die optische Messung durchgeführt (Grabner 2007).

Differentialblutbild

Die EDTA-Blutproben wurden zwecks Auswertung des Differentialblutbildes mittels IDEXX - QBC ® VetAutoread TM (IDEXX GmbH, Ludwigsburg) direkt untersucht. Das QBC-Vet Autoread- System (QBC = Quantitative Buffy Coat) ist eine weiterentwickelte Version des QBC-Vet Hämatologie-Systems, zu dem ein automatisches Lesegerät und ein Drucker hinzugefügt wurden (Wegmann et al. 1997). Das System ermittelt Hämatokrit (HKT), Hämoglobin (HGB), weiße Blutkörperchen (WBC), Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten in Kombination (L/M), Thrombozytenzahl, sowie eosinophile und neutrophile Granulozyten (Hofmann et al. 1998; Wegmann et al. 1997). Das Prinzip des QBC ® Vet Autoread- Systems basiert darauf, dass verschiedene Blutkörperchen unterschiedliche Dichten haben und dass sie in einzelnen Schichten sortiert werden, wenn diese in einem Mikrohämatokrit- Röhrchen zentrifugiert werden. Die innere Oberfläche des

Mikrohämatokrit- Röhren ist mit Acridinorange gefärbt. Dieser fluoreszierende Farbstoff kann eine Vielzahl von verschiedenen zellulären Komponenten (DNA, RNA, Lipoproteine, Glycosamine) färben. Normalerweise werden Erythrozyten nicht durch Acridinorange angefärbt, die granulozytären Zellen jedoch werden orange-gelb fluoresziert. Die Lymphozyten und Monozyten leuchten grün und die Blutplättchen leuchten blassgelb (Becker 2007).

Zellzahl

Die EDTA-Proben der Bauchhöhlenflüssigkeit wurden mittels ADVIA 2120[®] (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH Eschborn) zur Ermittlung der Gesamtzellzahl untersucht. Es handelt sich um ein Laser basiertes speziesspezifisches Hämatologiesystem, das für die Tierart Pferd validiert wurde. Das System funktioniert vollautomatisch und kann somit routinemäßig biologische Flüssigkeits- und Blutproben analysieren (Becker et al. 2004; Harris et al. 2005b). Die Zellzahl, das Differentialblutbild und die Retikulozytenzahl werden durch dieses System basierend auf einer Doppelwinkel-Laser-Streulicht-Messung gemessen (Harris et al. 2005a; b, Siemens 2009), Die zu messende Probe wird durch das Scherventeil für die verschiedenen Untersuchungen anteilmäßig aufgeteilt. In dem entsprechenden Reaktionsraum wird der Probenanteil auf die passenden Reagenzlösungen geleitet. Nach Mischung laufen die zytochemischen Reaktionen ab (Siemens 2009), wobei die Proben im geschlossenen System vollautomatisch transportiert, gemischt und mittels Barcode identifiziert werden (Dura 2005).

3.3.3 Messung der Cefquinomkonzentration in den Proben mittels Agardiffusionstest

3.3.3.1 Herstellung der Keimsuspension

Im Rahmen der Dissertation wurde die Keimsuspension im Institut für Tierärztliche Nahrungsmittelkunde (IfTN) der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen durch den Doktoranden hergestellt, wobei eine Kolonie des Testkeimes (*Kocuria rhizophila* ATCC 9341, ehemaliger Namen: *Micrococcus luteus* ATCC 9341) in Hirn-Herz- Nährbouillon im Brutschrank bei 37 °C für 24 Stunden bebrütet wurde. Danach erfolgte ein Ösenausstrich auf PC Agar (Plate Count Agar, Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Diese Platte wurde für 48 Stunden bei 37 °C im Brutschrank (Memmert BVM 50, München) bebrütet. Mittels Impföse wurden einige Kolonien von der Agaroberfläche entnommen und in Kochsalzlösung aufgelöst. Die Dichte der Keimsuspension wurde danach mittels Spektrophotometrie (Spektrophotometer model BioMate3, Thermo, ELECTRON CORPORATION, Cambridge,

UK) bei 580 nm Wellenlänge, 33-34 % Transmission standardisiert. Die Einstellung der Dichte der Keimsuspension erfolgte durch Hinzufügung von Kochsalzlösung oder einigen aufgelösten Kolonien. Mit der gewählten kolorimetrischen Messung wurde die Keimdichte auf ca. $7,4 \times 10^7$ KBE/ml eingestellt.

3.3.3.2 Herstellung der Testplatten

Für die Standard- Testplatten wurde 1,0 ml Keimsuspension pro 100 ml Agar in sterilem, geschmolzenem, auf 50°C heruntergekühltem Agar (Medium 1, PH 6,5, s. Tab. 21) inokuliert und bei dieser Temperatur gehalten, um die Gießfähigkeiten des Agars zu erhalten. Auf einer ebenen Unterlage wurde der beimpfte Agar mit einer elektrische Pipettierhilfe (Pipetus, WILLINGER BROS, INC., FORTLEE, USA) in Volumina von je 5 ml auf sterile Petrischalen verteilt. Diese wurden mit Plastikdeckeln verschlossen. Nach der Verfestigung des beimpften Agars wurden mittels Papierschablone unbeschickte, sterile Papierscheibchen von 6 mm Durchmesser (Whatman, little chalfont, UK) auf die Agaroberflächen (1 Papierscheibchen für jede Petrischale) gelegt.

3.3.3.3 Erstellung der Standardkurve

Für die Konzentrationsbestimmungen der Proben wurde der Konzentrationsbereich in einem Vorversuch ermittelt, um sicherzustellen, dass alle zu testenden Proben im linearen Bereich der Standardkurve liegen. Die ersten Standardverdünnungen wurden mittels Stammlösung (Cobactan 4.5 %) in steriler, equiner Serumlösung hergestellt, indem eine Verdünnungsreihe von 50, 30, 10, 7, 5, 3, 1, 0,7, 0,5, 0,3, 0,1, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04 und 0,00 µg Cefquinom pro ml Testflüssigkeit angelegt wurde. Das Vorgehen bei der Herstellung der verschiedenen Konzentrationen ist im Anhang dargestellt.

Die zweiten Standardverdünnungen wurden mittels Stammlösung (Cobactan 4.5 %) in steriler Kochsalzlösung hergestellt, indem eine Verdünnungsreihe von 50, 30, 10, 7, 5, 3, 1, 0,7, 0,5, 0,3, 0,1, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04 und 0,00 µg/ml angelegt wurde. Die Verdünnungsreihe wurde analog zur Serumverdünnung hergestellt.

Die Testflüssigkeiten wurden mittels 30 µl Eppendorf- Pipette (Netheler- Hinz GmbH, Hamburg) auf unbeschickte, sterile Papierscheibchen aufgebracht. Nach der Inkubation des Agars bei 37 °C für 20 Stunden wurden die Hemmhofdurchmesser mittels Schiebelehre ermittelt und der Mittelwert aus sechs Wiederholungsmessungen jeder Konzentration und Verdünnungsreihe bestimmt. Aus diesen Werten wurde auf zweistufigem, halblogarithmischem Millimeterpapier (Log 10) die Standardkurve konstruiert, in dem die

mittleren Hemmhofdurchmesser (Millimeterachse) gegen die Antibiotikakonzentration jeder Messung (Logarithmusachse auf der Ordinate) aufgetragen wurden. Diese Punkte wurden dann durch eine gerade Linie miteinander verbunden.

3.3.3.4 Gewinnung und Aufbereitung der Proben (Blut und Peritonealflüssigkeit)

Nach der Blutgerinnung wurde das Serum als auch die Peritonealflüssigkeit bei 2.000 Umdrehung/min für 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand in Polypropylenröhrchen dekantiert. Die Proben wurden dann bei -20 °C bis zur Analyse gelagert.

3.3.3.5 Durchführung des Agardiffusionstests

Die Serum- und Peritonealflüssigkeitproben wurden zur weiteren Untersuchung bei Zimmertemperatur aufgetaut. Die Proben wurden mittels 30 µl Eppendorf- Pipette (Netheler-Hinz GmbH, Hamburg) auf die Testplatten aufgebracht. Pro Testplatte wurde ein steriles Papierscheibchen beschickt.

Die Bebrütung der Proben erfolgte bei 37 °C für 20 Stunden im Brutschrank (Memmert BVM 50, München) Nach der Inkubation wurden die Hemmhofdurchmesser des Testorganismus bestimmt und mit der Standardkurve verglichen. Der mittlere Hemmhofdurchmesser von drei Wiederholungen für jede Probe wurde dann durch Extrapolierung anhand der Standardkurve in die Konzentration des Wirkstoffes umgerechnet.

Tab.21: Elemente des Agardiffusionstests

Agardiffusionstest (Papierscheibchenmethode)	
Kulturmedium	Medium 1
Zusammensetzung des Mediums	Soya-Pepton 6,0 g Pankreatisch verdautes Kasein ... 4,0 g Hefeextrakt 3,0 g Fleischextrakt 1,5 g Glucose-Monohydrat.....1,0 g Agar15,0 g Destilliertes Wasser ad. 1000 ml
pH-Wert des Mediums	pH 6.55 ± 0.05 nach der Sterilisation bei 25 °C
Testkeim	Kocuria rhizophila ATCC 9341, (früher Micrococcus luteus ATCC 9341)
Keimsuspension Menge pro 100 ml Agar Kolorimetrische Messung Keimzählung pro 1.0 ml Suspension Keimwachstum im Agar	Keimsuspension des Testkeimes in Kochsalzlösung im Labor hergestellt 1.0 ml Keimsuspension 33- 34 % Transmissionen bei 580 nm Wellenlänge 7,4 x 10 ⁷ KBE/ml Suspension sehr gut
Petrischale	Standardpetriscchale mit 85 mm Durchmesser
Agarmenge	5 ml Agar pro Petriscchale
Dicke der Agarschicht in der Petriscchale	ca. 1 mm
Anzahl der Papierscheibchen	1 Papierscheibchen pro Petriscchale
Durchmesser des Papierscheibchens	6 mm
Menge der Testflüssigkeit pro Papierscheibchen	30 µl
Bebrütungszeit	20 Stunden
Bebrütungstemperatur	37 °C
Stammlösung	Cobactan 4.5 %
Cefquinomkonzentration in der Stammlösung	1.0 ml Stammlösung enthält 45 mg → 45.000 µg Cefquinom
Verdünnungslösung für Standardkurve (Vorversuche)	equine sterile Serumlösung bzw. sterile Kochsalzlösung
Verdünnungslösung für Standardkurve (Probindenuntersuchung)	equine sterile Serumlösung
Standardbereich der Standardkurve	0,06-50 µg/ml Cefquinom

3.4 Statistische Auswertung

Die Datenhaltung und -auswertung sowie die Erstellung der grafischen Abbildungen im Rahmen der Ergebnispräsentation erfolgte auf den Rechnern im lokalen Rechnernetzwerk (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Statistikprogramm Pakets BMDP/Dynamic, Release 8.1, (Dixon 1993) durchgeführt. Die grafischen Abbildungen wurden mit dem Programm Excel 2003 (Microsoft- Corporation Redmond, WA, USA) erzeugt.

Zur Beschreibung der Daten wurden bei quantitativen, annähernd normalverteilten Merkmalen arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Maxima und Stichprobenumfänge berechnet und tabellarisch wiedergegeben.

Bei rechtsschiefer Verteilung positiver quantitativer Merkmale (wie Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit) erfolgte eine logarithmische Transformation der Daten und die Datenbeschreibung mittels geometrischen Mittelwerten und Streufaktoren (SF), dargestellt in Form von Intervallen.

Bei den (semiquantitativen) Variablen (wie Cefquinomkonzentration) wurde die Datenbeschreibung durch die Angabe der Mediane, der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtungen mit Darstellung im Box-and-Whisker-Plot durchgeführt.

Die qualitativen Merkmale (wie Allgemeinzustand) wurden nach Gruppen getrennt ausgezählt und in Form von (zweidimensionalen) Häufigkeitstabellen (Kontingenztafeln) dargestellt.

Zur statistischen Prüfung des Gruppen- (und Zeit-) einflusses auf Signifikanz erfolgte bei den angenähert normalverteilten Merkmalen eine einfaktorielle (bzw. zweifaktorielle) Varianzanalyse (mit Messwiederholungen im Faktor 'Zeit') mit dem Statistikprogramm BMDP2V und BMDP5V.

Bei den ordinalskalierten (z. B. semiquantitativen) Merkmalen kam beim Gruppenvergleich der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test unter Verwendung des Programms BMDP3D (BMDP Statistical, Inc., Los Angeles, California, USA) zum Einsatz.

Für die Gegenüberstellung qualitativer Merkmale wurden Häufigkeitstabellen mit dem Programm BMDP4F erzeugt und mit dem (verallgemeinerten) Fisher-Test/Chi-Quadrat-Test auf signifikante Zusammenhänge geprüft.

Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurden Ergebnisse mit $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Zusätzlich wird - wenn möglich - der exakte p-Wert angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Durchgeführte Therapien und Operationsergebnisse

Die mit Kolik eingewiesenen Pferde wurden laparotomiert. Bei entsprechender Indikation erfolgte zusätzlich eine Enterotomie oder eine Darmresektion. Die durchgeführten Operationen sind in (Tab. 22.1 u. 22.2) zusammen mit den intraoperativ ermittelten Diagnosen und dem Therapieergebnis dargestellt. Alle Pferde der Gruppen 1 und 2 konnten geheilt entlassen werden.

Tab. 22.1: Diagnosen, Operationstyp und Therapieergebnisse der Pferde der Gruppe 1

Gruppe 1			
Pferd- Nr.	Diagnose	Operationstyp	Therapieergebnis
2	Dickdarmverdrehung vollständig	Laparotomie	geheilt
6	Dickdarmverlagerung nach rechts	Laparotomie + Enterotomie	geheilt
7	Verstopfung des Ileums (Hüftdarm)	Laparotomie + Enterotomie	geheilt
13	Inkarzeration des Dünndarms in das Foramen epiploicum	Laparotomie + Darmresektion	geheilt
14	Inkarzeration des Dünndarms in das Foramen epiploicum	Laparotomie	geheilt
17	Knotenartige Verdrehung (Dünndarm)	Laparotomie + Darmresektion	geheilt
18	Dickdarmverdrehung vollständig	Laparotomie	geheilt
19	Dickdarmverdrehung	Laparotomie	geheilt
22	Lipoma pendulans	Laparotomie + Darmresektion	geheilt

Tab.22.2: Diagnosen, Operationstyp und Therapieergebnisse der Pferde der Gruppe 2

Gruppe 2			
Pferd- Nr.	Diagnose	Operationstyp	Therapieergebnis
4	Lipoma pendulans	Laparotomie + Darmresektion	geheilt
5	Inkarzeration des Dünndarms in das Foramen epiploicum	Laparotomie + Enterotomie	geheilt
10	Dickdarmverstopfung	Laparotomie + Enterotomie	geheilt
11	Inkarzeration des Dünndarms in den Milznierenraum	Laparotomie + Enterotomie	geheilt
15	unklare Auswanderung/Lageänderung des Dünndarms	Laparotomie	geheilt
16	Dickdarmverstopfung	Laparotomie + Enterotomie	geheilt
21	Retroflexio der Beckenflexur	Laparotomie + Darmresektion	geheilt

4.2 Klinische Parameter

4.2.1 Allgemeinzustand

Der postoperative Allgemeinzustand der Kolikpatienten in den Untersuchungsgruppen 1 und 2 schwankte über den Untersuchungszeitraum zwischen schlecht und sehr gut. Insgesamt war der Allgemeinzustand in beiden Gruppen 72 Stunden postoperativ mäßig bis sehr (s. Tab. 23).

Entsprechend dem in Material und Methode dargestellten Score-System (s.Kap 3.3.1) wurde der unmittelbar postoperativ erfasste Allgemeinzustand (AZ) als mäßig beurteilt. Bei zwei Pferden der Gruppe 1 verschlechterte sich der AZ 6 Stunde postoperativ und verbesserte sich unter der Behandlung wieder. Nach 56 Stunden postoperativ konnte der AZ der Pferde zunehmend mit gut bewertet werden.

Tab.23: Allgemeinzustand der Pferde in Gruppe 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum

Gruppen	Pferdnr.	Zeitpunkt (h)																
		0	6	12	13	16	24	25	26	27	32	36	40	48	56	60	64	72
Gruppe (1)	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	6	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	17	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
	22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
Gruppe (2)	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
	10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
	11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
	15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2

Legende zum Score- System: 0=schlecht, 1=mäßig, 2=gut, 3=sehr gut

4.2.2 Innere Körpertemperatur

Die Innere Körpertemperatur (IKT) wurde in Abb.4 über den Untersuchungszeitraum graphisch dargestellt, die Werte sind in Tab. 24 aufgeführt. Präoperativ (Zeitpunkt 0) liegt die IKT bei allen Pferden innerhalb des Bereiches von 37,1 bis 38,2 °C. Sechs Stunden postoperativ zeigten die Pferde der Gruppe 1 einen leichten Anstieg der IKT, während die IKT der Pferde der Gruppe 2 im Mittel sank. 12 Stunden postoperativ entwickelten alle Pferde der Gruppe 2 Fieber mit Temperaturen zwischen 38,5 und 38,7 °C, wobei die Mittelwerte der inneren Körpertemperatur der Gruppe 2 (n = 7) über denen der Gruppe 1 (n = 9) lagen. Ab dem Zeitpunkt 27 Stunden postoperativ lagen die Mittelwerte der IKT wieder im Normbereich. Von 32 bis 72 Stunden waren die Mittelwerte der IKT in beiden Gruppen relativ konstant. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der inneren Körpertemperatur statistisch nicht signifikant ($p = 0,057$). Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch hoch signifikant ($p = 0,0001$).

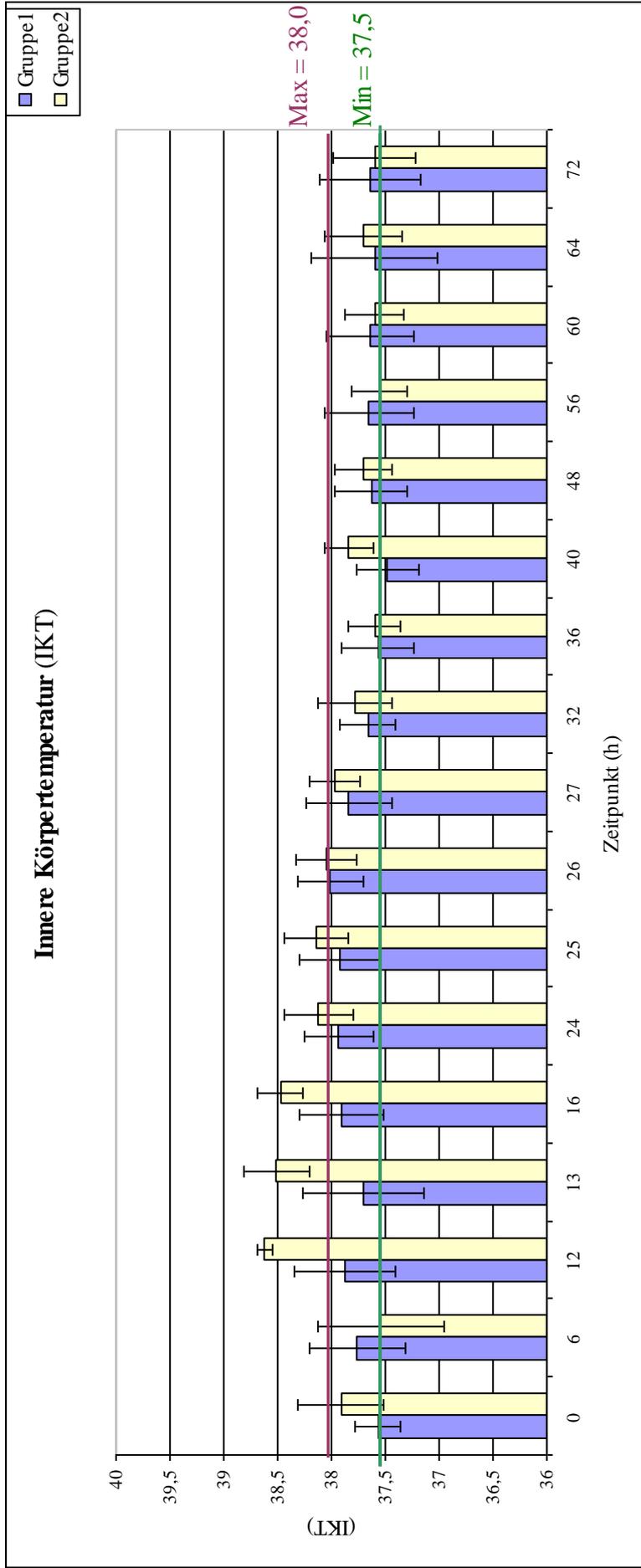


Abb. 4: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Inneren Körpertemperatur der Pferde in den Gruppe 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.

Der Referenzbereich (Min/Mix) der inneren Körpertemperatur liegt gemäß Jaksch und Glawischnig (1990) und Baumgartner (1999) bei gesunden Pferden zwischen 37,5 und 38 °C.

Tab. 24 : Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung
der Inneren Körpertemperatur (IKT) in den Gruppe 1 und 2

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert (°C)	± SD	Arithmetischer Mittelwert (°C)	± SD
0	37,57	0,21	37,91	0,40
6	37,76	0,44	37,54	0,59
12	37,88	0,47	38,62	0,07
13	37,70	0,56	38,51	0,30
16	37,90	0,39	38,47	0,21
24	37,93	0,32	38,12	0,32
25	37,92	0,37	38,14	0,30
26	38,01	0,31	38,05	0,28
27	37,84	0,40	37,97	0,23
32	37,66	0,26	37,78	0,35
36	37,57	0,34	37,60	0,24
40	37,48	0,29	37,84	0,23
48	37,63	0,34	37,70	0,27
56	37,65	0,41	37,55	0,26
60	37,64	0,40	37,60	0,27
64	37,60	0,59	37,70	0,36
72	37,64	0,47	37,60	0,38

4.2.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (HF) wurde in Abb.5 für die Zeitpunkte unmittelbar präoperativ vor Prämedikation bis 72 Stunde postoperativ graphisch dargestellt. Unter der Kolik zeigten alle Pferde präoperativ einen deutlichen Anstieg der Herzfrequenz. Die Pferde der Gruppe 1 zeigten einen markanten Abfall der HF bereits 6 Stunden postoperativ, jedoch noch oberhalb des Normbereichs von 40 Schlägen pro Minute. Ab 32 Stunden postoperativ liegt die mittlere HF der Pferde in der Gruppe 1 im Normbereich. In Gruppe 2 zeigte die Herzfrequenz der Pferde ein allmähliches Absinken. Bis 40 Stunden postoperativ ist die HF jedoch noch erhöht und erst ab 48 Stunden postoperativ werden bei den Pferden der Gruppe 2 im Mittel Herzfrequenzen im Normbereich gemessen (s. Tab 25). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der Herzfrequenz statistisch nicht signifikant ($p = 0,08$). Die Mittelwerte der Herzfrequenz bei Gruppe 2 ($n = 7$) lagen zu allen Zeitpunkten über denen der Gruppe 1 ($n = 9$). Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch nicht signifikant ($p = 0,8$).

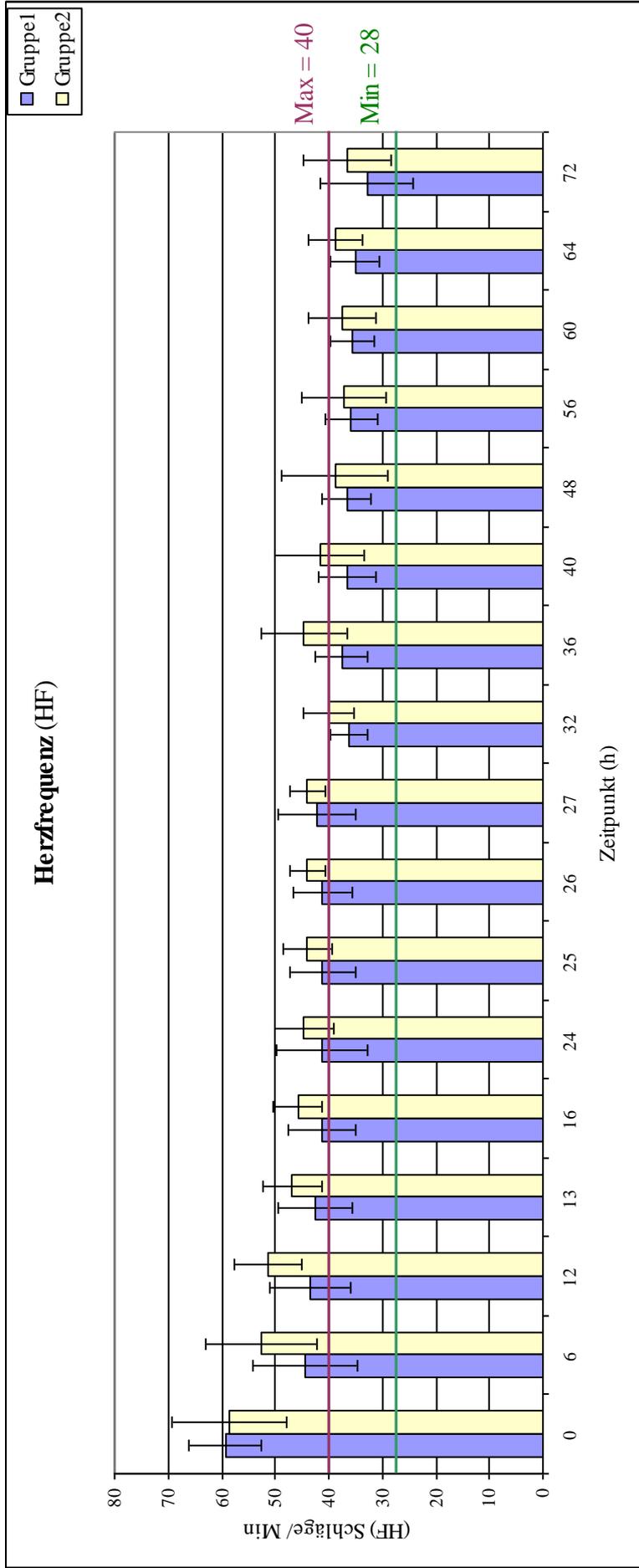


Abb. 5: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Herzfrequenz der Pferde in den Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.

Der Referenzbereich (Min/Max) der Herzfrequenz liegt gemäß Popp (2012) beim gesunden Pferd zwischen 28 und 40 Schlägen/Min.

Tab.25: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung
der Herzfrequenz (HF) in Schlägen/Min in den Gruppen 1 und 2

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0	59,55	6,76	58,58	10,82
6	44,44	9,88	52,57	10,43
12	43,55	7,60	51,42	6,29
13	42,66	6,92	46,85	5,52
16	41,33	6,32	45,71	4,53
24	41,33	8,42	44,57	5,38
25	41,11	6,17	44,00	4,61
26	41,11	5,57	44,00	3,26
27	42,22	7,17	44,00	3,26
32	36,22	3,52	40,00	4,61
36	37,55	4,87	44,57	8,14
40	36,44	5,36	41,71	8,28
48	36,66	4,47	38,85	9,99
56	35,77	4,94	37,14	7,90
60	35,55	4,21	37,42	6,39
64	35,11	4,70	38,85	5,01
72	32,88	8,66	36,57	8,14

4.2.4 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz (AF) ist für die beiden Gruppen in Abb. 6 als Balkendiagramm dargestellt. In Tab. 26 sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen wiedergegeben. Die angegebenen Zeitpunkte liegen unmittelbar bei Aufnahme in die Klinik vor Einleitung der Narkose (Zeitpunkt 0) und bis zu 72 Stunden postoperativ. Die AF liegt bei Klinikaufnahme bei allen Pferden über dem Normbereich, der Mittelwert ist deutlich erhöht. Postoperativ sinkt der Mittelwert ab, bleibt aber über dem Normbereich. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der Atemfrequenz nicht signifikant ($p = 0,18$). Die Mittelwerte der Atemfrequenz bei Gruppe 1 ($n = 9$) lagen zu fast allen Zeitpunkten über denen der Gruppe 2 ($n = 7$). Der Effekt der Zeit war statistisch signifikant ($p < 0,018$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch nicht signifikant ($p = 0,54$).

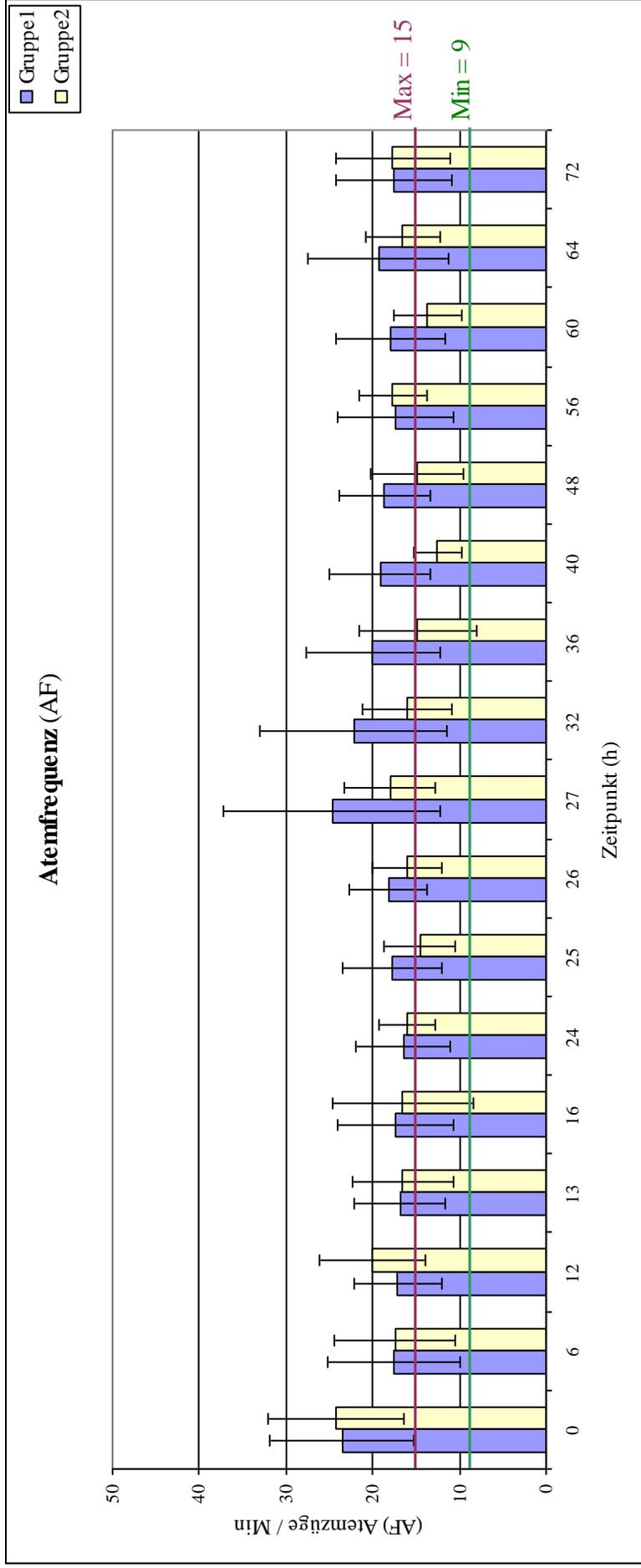


Abb. 6: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Atemfrequenz der Pferde in den Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.

Der Referenzbereich (Min/Max) der Atemfrequenz liegt gemäß Weiss (2009) beim gesunden Pferd zwischen 9 und 15 Atemzügen /Min.

Tab.26: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung

der Atemfrequenz (AF) gemessen in Atemzügen/Min in den Gruppe 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0	23,55	8,35	24,28	7,86
6	17,55	7,60	17,42	6,99
12	17,11	5,10	20,00	6,11
13	16,88	5,20	16,57	5,85
16	17,33	6,63	16,57	8,14
24	16,44	5,45	16,00	3,26
25	17,77	5,69	14,57	4,11
26	18,22	4,52	16,00	4,00
27	24,66	12,49	18,00	5,29
32	22,22	10,79	16,00	5,16
36	20,00	7,74	14,85	6,81
40	19,11	5,84	12,57	2,76
48	18,66	5,29	14,85	5,39
56	17,44	6,69	17,71	3,90
60	18,00	6,32	13,71	3,90
64	19,33	8,12	16,57	4,27
72	17,55	6,61	17,71	6,57

4.2.5 Darmperistaltik

Die Darmperistaltik (DP) wurde für 17 Zeitpunkte in Abb. 7 graphisch dargestellt. In Tab. 27 sind die arithmetischen Mittelwerte, die Standardabweichungen und der Referenzbereich für die ermittelten (Min/Max) Score-Werte der Darmperistaltik wiedergegeben. Die DP lag bei Klinikaufnahme bei allen Pferden der beiden Gruppen 1 und 2 unter dem Normbereich, der Mittelwert war zum Zeitpunkt 0 deutlich vermindert. Die Untersuchung der DP zeigte bei allen Pferden der beiden Gruppen 1 und 2 unmittelbar präoperativ vor Prämedikation eine herabgesetzte Darmperistaltik (in Gruppe 1 lag der arithmetische Mittelwert bei 0,77 wobei in Gruppe 2 der arithmetische Mittelwert bei 0,28 lag). Die Mittelwerte der Darmperistaltik stiegen bei den beiden Gruppen 1 und 2 nach der Kolikoperation an und blieben bei den Pferden beider Gruppen innerhalb des Normbereiches bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Die Mittelwerte in Gruppe 1 (n = 9) lagen größtenteils über denen der Gruppe 2 (n = 7). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der Darmperistaltik statistisch nicht signifikant (p = 0,37).

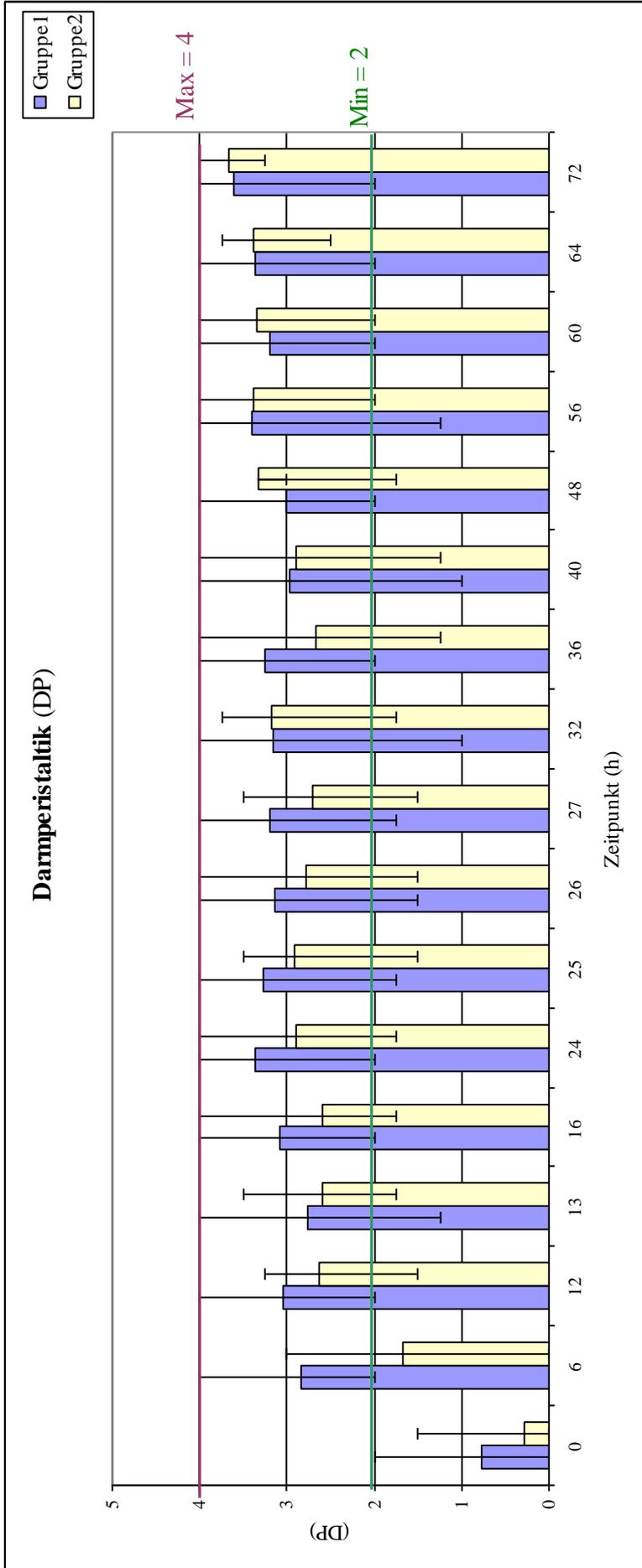


Abb. 7: Arithmetischer Mittelwert und Score-Werte für die Darmperistaltik der Pferde in den Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Der Referenzbereich (Min/Mix) der Darmperistaltik bei gesunden Pferden zwischen 2 und 4.

Tab.27: Arithmetischer Mittelwert und Min/Max der Score-Werte der Darmperistaltik in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1			Gruppe 2		
	Arithmetischer Mittelwert	Min	Max	Arithmetischer Mittelwert	Min	Max
0	0,77	0,00	2,00	0,28	0,00	1,50
6	2,83	2,00	4,00	1,67	0,00	3,00
12	3,05	2,00	4,00	2,64	1,50	3,25
13	2,77	1,25	4,00	2,60	1,75	3,50
16	3,08	2,00	4,00	2,60	1,75	4,00
24	3,36	2,00	4,00	2,89	1,75	4,00
25	3,27	1,75	4,00	2,92	1,50	3,50
26	3,13	1,50	4,00	2,78	1,50	4,00
27	3,19	1,75	4,00	2,71	1,50	3,50
32	3,16	1,00	4,00	3,17	1,75	3,75
36	3,25	2,00	4,00	2,67	1,25	4,00
40	2,97	1,00	4,00	2,89	1,25	4,00
48	3,00	2,00	4,00	3,32	1,75	3,00
56	3,41	1,25	4,00	3,39	2,00	4,00
60	3,19	2,00	4,00	3,35	2,00	4,00
64	3,36	2,00	4,00	3,39	2,50	3,75
72	3,61	2,00	4,00	3,67	3,25	4,00

Legende zur Darmperistaltik: 0= keine Darmgeräusche, 1-2= herabgesetzte Darmgeräusche, 3-4= physiologische Darmgeräusche, 5= vermehrte Darmgeräusche

4.3 Laborparameter

4.3.1 Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit

In Abb.8 bzw. Tab. 28 wird die Zellzahl (ZZ) zu den Zeitpunkten 0,5, 6, 24, 48 und 72 Stunden graphisch bzw. numerisch dargestellt. Zum Zeitpunkt 0,5, also in den Proben, die unmittelbar während der Operation entnommen wurden, lag die Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit in beiden Gruppen am unteren Rand des von Brownlow et al. (1981) ermittelten Normbereiches. Danach kam es bis zu 24 Stunden (Gruppe 1) bzw. 48 Stunden (Gruppe 2) zu einem Anstieg der Werte. Danach verminderte sich die intraperitoneale Zellzahl wieder. Für die Messzeiten 6 und 24 Stunden war die Zellzahl der Pferde in Gruppe 1 (n = 9) geringfügig höher als in Gruppe 2 (n = 7). Zu den Zeitpunkten 48 und 72 Stunden war es umgekehrt. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,09). Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant (p < 0,0001). Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit war signifikant (p = 0,018).

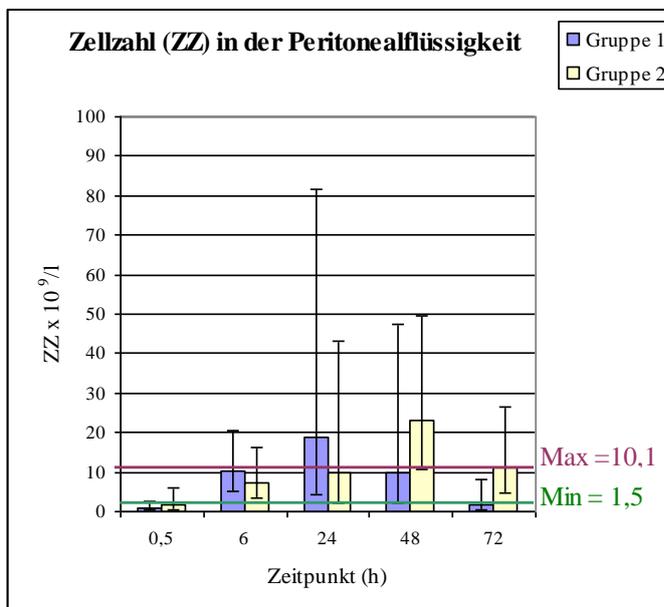


Abb. 8: Geometrischer Mittelwert und Streufaktor der Zellzahl (ZZ x 10⁹/l) in der Peritonealflüssigkeit der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Der Referenzbereich (Min/Max) der Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit von gesunden Pferden: 1,5 bis 10,1 x 10⁹/l (Brownlow et al. 1981).

Tab.28: Geometrischer Mittelwert und Streufaktor der Zellzahl (ZZ x 10⁹/l) in der Peritonealflüssigkeit der Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Geometrischer Mittelwert (xg)	Streufaktor (SF)	Geometrischer Mittelwert (xg)	Streufaktor (SF)
0,5	1,03	2,42	1,68	3,56
6	10,41	1,95	7,27	2,22
24	18,66	4,36	10,02	4,28
48	9,68	4,89	23,11	2,15
72	1,75	4,71	11,04	2,40

4.3.2 Totalprotein in der Peritonealflüssigkeit

Die Darstellung des Totalproteins (TP) in der Peritonealflüssigkeit, das 0,5, 6, 24, 48 und 72 Stunden nach der Kolikoperation bestimmt wurde, erfolgt in Abb.9 graphisch und in Tab 29 numerisch. Die Mittelwerte des Totalproteins in der Peritonealflüssigkeit der Pferde in Gruppe 2 (n = 7) lag zu allen Zeitpunkten deutlich über denen der Gruppe 1 (n = 9) und über dem Normbereich für gesunde Pferde. Die Mittelwerte in der Gruppe 1 lagen ebenfalls bis zu 24 Stunden über dem Normbereich, danach lagen sie am oberen Rand. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (p = 0,013). In beiden Gruppen waren die Mittelwerte im zeitlichen Verlauf relativ konstant. Der Effekt der Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,56). Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit war ebenfalls statistisch nicht signifikant (p = 0,60).

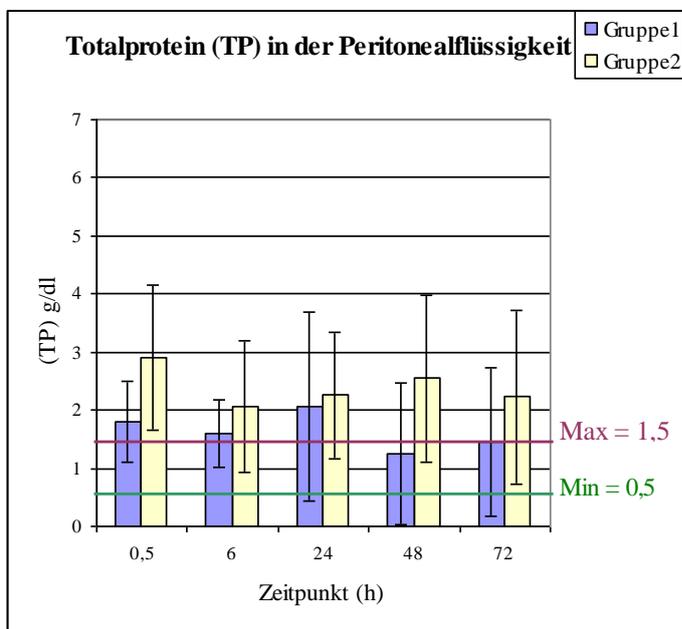


Abb. 9: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Totalproteins (TP) g/dl in der Peritonealflüssigkeit der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) des Totalproteins in der Peritonealflüssigkeit von gesunden Pferden: 0,5 bis 1,5 g/dl (Radostits 2007).

Tab.29: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Totalproteins (TP) g/dl in der Peritonealflüssigkeit in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0,5	1,80	0,70	2,90	1,25
6	1,60	0,57	2,05	1,14
24	2,06	1,62	2,25	1,08
48	1,24	1,21	2,54	1,45
72	1,45	1,27	2,22	1,48

4.3.3 Spezifisches Gewicht der Peritonealflüssigkeit

Das spezifische Gewicht (SG) der Peritonealflüssigkeit, das 0,5, 6, 24, 48 und 72 Stunden nach der Kolikoperation bestimmt wurde, ist in Abb. 10 graphisch bzw. in Tab 30 numerisch dargestellt. Die Mittelwerte des spezifischen Gewichts der Peritonealflüssigkeit in Gruppe 2 (n = 7) lag zu allen Zeitpunkten relativ über den ermittelten Werten der Gruppe 1 (n = 9). In beiden Gruppen ist das spezifische Gewicht der Peritonealflüssigkeit über den Untersuchungszeitraum gering bis mittelgradig erhöht bzw. im oberen Grenzbereich (Gruppe 1, 72 Stunden). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (p = 0,027). In beiden Gruppen waren die Mittelwerte im zeitlichen Verlauf nahezu konstant. Der Effekt der Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,49). Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit war nicht signifikant (p = 0,70).

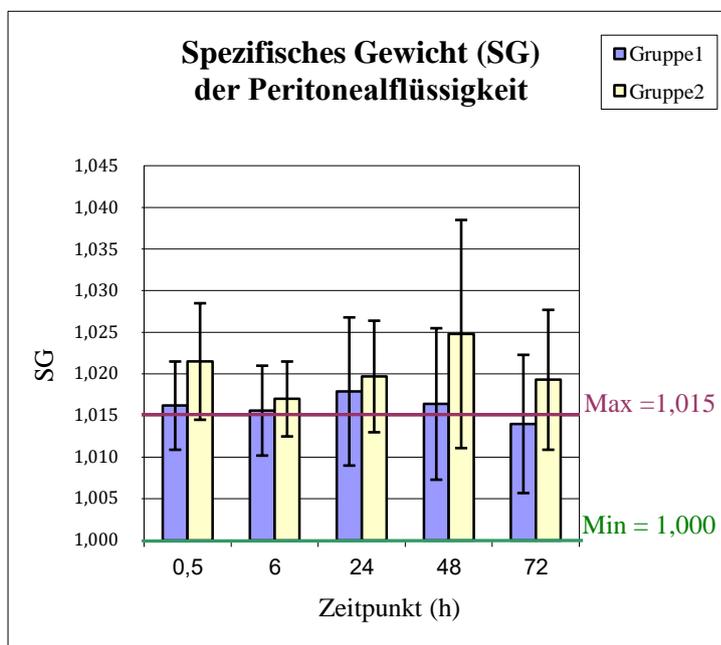


Abb. 10: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des spezifischen Gewichts (SG) in der Peritonealflüssigkeit der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) des spezifischen Gewichts (SG) in der Peritonealflüssigkeit von gesunden Pferden: 1,000 bis 1,015 (Nelson 1979).

Tab.30: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des spezifischen Gewichts (SG) der Peritonealflüssigkeit in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0,5	1,0162	0,0053	1,0215	0,0070
6	1,0156	0,0054	1,0170	0,0045
24	1,0179	0,0089	1,0197	0,0067
48	1,0164	0,0091	1,0248	0,0137
72	1,0140	0,0083	1,0193	0,0084

4.3.4 Totalplasmaprotein im Blut

Das Totalplasmaprotein (TPP) im Blut, das unmittelbar vor der Laparotomie bzw. 6, 24, 48 und 72 Stunden nach der Kolikoperation bestimmt wurde, ist in Abb. 11 graphisch und in Tab. 31 numerisch dargestellt. Die Mittelwerte des Totalplasmaproteins im Blut von Gruppe 1 (n = 9) lagen zu allen Zeitpunkten über denen der Gruppe 2 (n = 7). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,35). Das Totalplasmaprotein zeigte in beiden Gruppen einen analogen Verlauf. Präoperativ lag das TPP in beiden Gruppen im mittleren Normbereich und sank innerhalb von 6 Stunden auf den unteren Grenzbereich deutlich ab. Danach stiegen die Mittelwerte des TPP in beiden Gruppen bis zum Zeitpunkt von 48 Stunden post OP kontinuierlich leicht an. Danach blieben sie, bis zu dem Zeitpunkt von 72 Stunden nahezu konstant. Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant (p < 0,0001). Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,97).

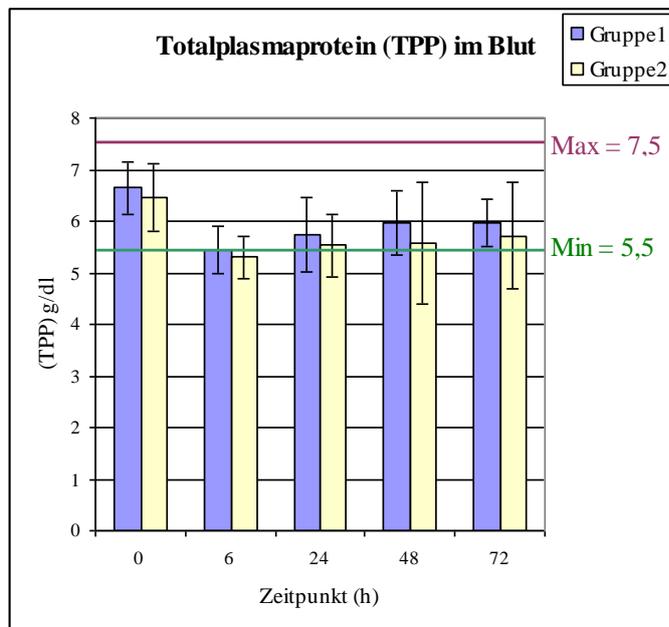


Abb. 11: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Totalplasmaproteins (TPP) g/dl im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) des Totalplasmaproteins (TPP) im Blut von gesunden Pferden: 5,5 bis 7,5 g/dl (Nelson 1979 und Kraft u. Dürr 2005).

Tab.31: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Totalplasmaproteins (TPP) g/dl im Blut in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0,5	6,64	0,50	6,45	0,65
6	5,44	0,46	5,30	0,42
24	5,73	0,72	5,52	0,59
48	5,96	0,62	5,57	1,18
72	5,97	0,46	5,71	1,03

4.3.5 Hämatokrit des Blutes

Der Hämatokrit (HKT) ist für beide Gruppen in Abb. 12 als Balkendiagramm bzw. in Tab 32 numerisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden. In beiden Gruppen war der Hämatokrit nahezu gleich. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,68$). Der Hämatokrit fiel in beiden Gruppen nach Kolikoperation bis zum Zeitpunkt von 72 Stunden ab. Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit war statistisch nicht signifikant ($p = 0,92$).

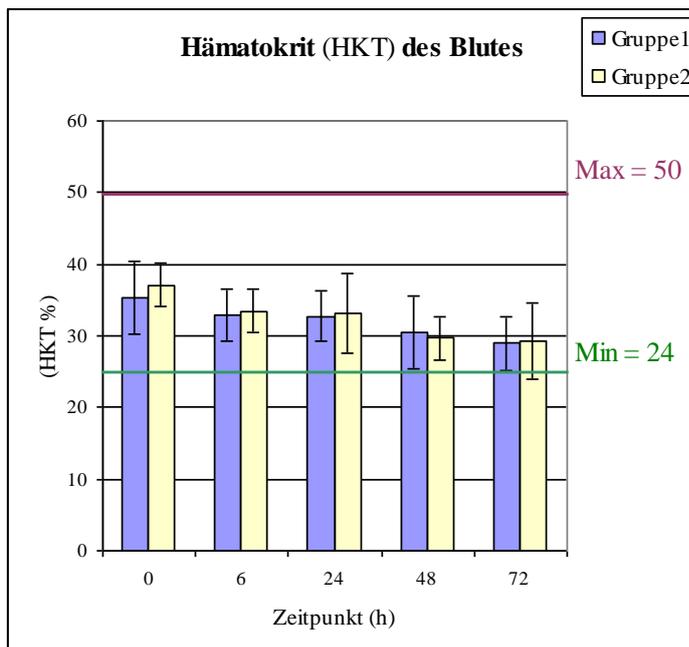


Abb. 12: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Hämatokrites (HKT %) des Blutes der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) des Hämatokrit im Blut von gesunden Pferden: 24 bis 50 % (Santschi et al.1988; Kraft u. Dürr 2005).

Tab.32: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Hämatokrites % des Blutes in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0,5	35,27	5,02	37,12	2,98
6	32,87	3,66	33,50	3,03
24	32,72	3,51	33,11	5,50
48	30,40	5,10	29,65	3,11
72	28,94	3,79	29,22	5,28

4.3.6 Hämoglobin des Blutes

Das Hämoglobin (HGB) ist für beide Gruppen in Abb. 13 als Balkendiagramm bzw. in Tab. 33 numerisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden. In beiden Gruppen war das HGB nahezu gleich. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,73$). Das HGB fiel in beiden Gruppen nach Kolikoperation bis zu dem Zeitpunkt von 72 Stunden ab. Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit war nicht signifikant ($p = 0,94$).

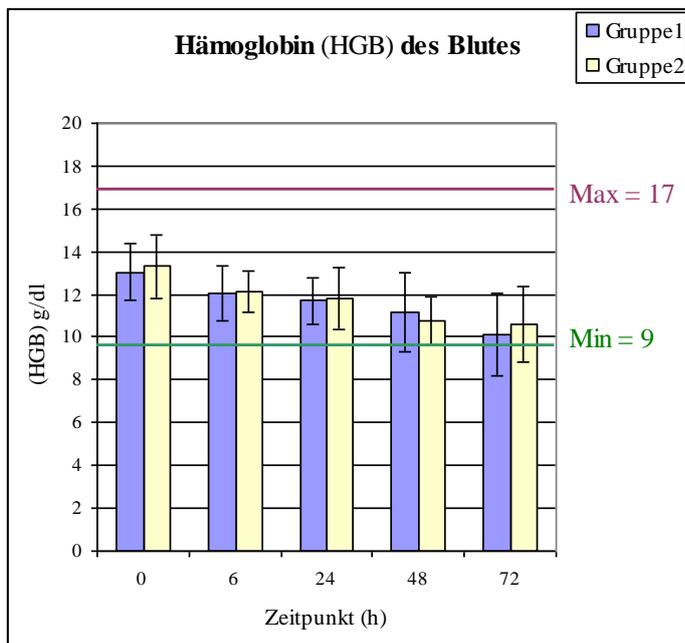


Abb. 13: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Hämoglobins (HGB) g/dl des Blutes der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.
Referenzbereich (Min/Max) des Hämoglobins im Blut bei gesunden Pferden: 9 bis 17 g/dl (Nelson 1979; Santschi et al. 1988).

Tab.33: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung des Hämoglobins (HGB) g/dl des Blutes in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	\pm SD	Arithmetischer Mittelwert	\pm SD
0,5	13,04	1,34	13,31	1,47
6	12,05	1,30	12,12	0,93
24	11,68	1,08	11,78	1,43
48	11,14	1,84	10,78	1,11
72	10,10	1,94	10,60	1,76

4.3.7 Die mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration des Blutes

Die mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) des Blutes ist für beide Gruppen in Abb. 14 als Balkendiagramm bzw. in Tab. 34 numerisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden. Die MCHC des Blutes lag in Gruppe 2 (n = 7) zu allen Zeitpunkten über denen der Gruppe 1 (n = 9). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,06). Die Mittelwerte der beiden Gruppen stiegen bis zum Zeitpunkt von 6 Stunden an, nahmen dann bis zum Zeitpunkt von 24 Stunden wieder ab und blieben annähernd auf einem Niveau leicht oberhalb des Normbereichs bis zum Ende der Untersuchung. Der Effekt der Zeit war statistisch signifikant (p = 0,037). Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,82).

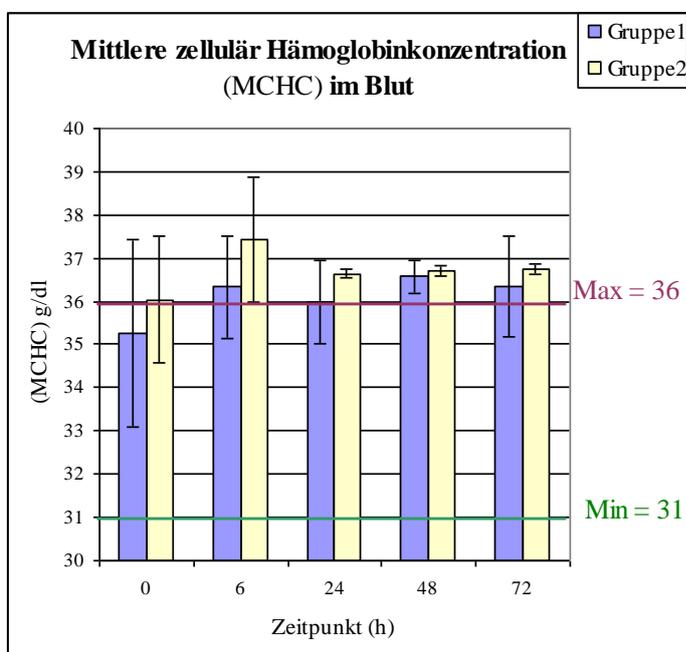


Abb. 14: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der MCHC g/dl des Blutes der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) der MCHC im Blut von gesunden Pferden: 31 bis 36 g/dl (Nelson 1979; Santschi et al. 1988; Frank u. Mark 2004).

Tab.34: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der MCHC (g/dl) des Blutes in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0,5	35,25	2,17	36,04	1,47
6	36,33	1,18	37,42	1,45
24	35,98	0,97	36,64	0,09
48	36,56	0,38	36,70	0,12
72	36,34	1,18	36,76	0,11

4.3.8 Leukozyten im Blut

Die Leukozyten (LEUKOs) im Blut sind für beide Gruppen in Abb. 15 als Balkendiagramm bzw. in Tabelle 35 numerisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden. Die Mittelwerte der Gruppe 2 (n = 7) lagen ausgenommen von den Zeitpunkten 6 und 72 Stunden über denen der Gruppe 1 (n = 9). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,97). Die Mittelwerte der Leukos lagen bei leichten Schwankungen über den Untersuchungszeitraum im Mittel (bei hohen Streuungen) im Normbereich. Der Effekt der Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,10). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,46).

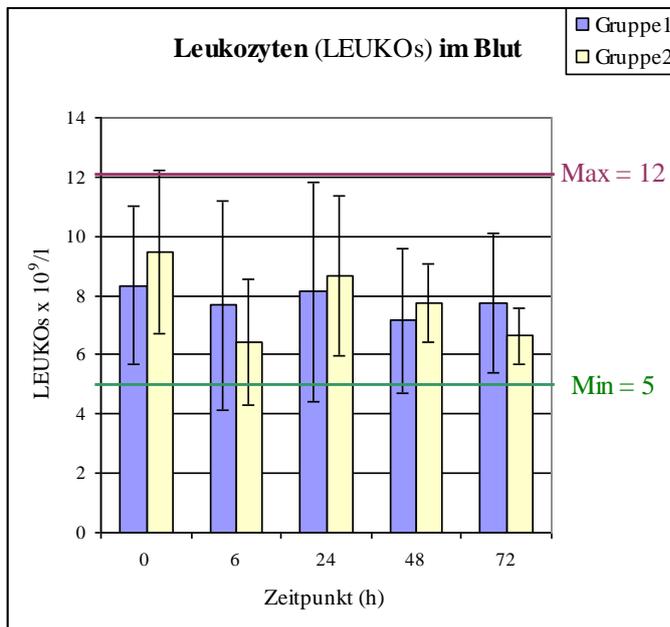


Abb. 15: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Leukozyten (LEUKOs x $10^9/l$) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Der Referenzbereich (Min/Max) der LEUKOs im Blut von gesunden Pferden: 5 bis $12 \times 10^9/l$ (Frank u. Mark, 2004; Gassmann und Lutz, 2005)..

Tab.35: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Leukozyten (LEUKOs) im Blut in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	\pm SD	Arithmetischer Mittelwert	\pm SD
0,5	8,34	2,64	9,47	2,73
6	7,66	3,52	6,41	2,11
24	8,12	3,67	8,67	2,71
48	7,16	2,43	7,74	1,34
72	7,76	2,35	6,62	0,93

4.3.9 Die Granulozyten im Blut

Die Granulozyten (GRANs) im Blut sind für beide Gruppen in Abb. 16 als Balkendiagramm bzw. in Tab. 36 numerisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden. Die Mittelwerte der Gruppe 2 ($n = 7$) lagen bis zum Zeitpunkt von 48 Stunden über denen der Gruppe 1 ($n = 9$). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,51$). Die Mittelwerte der GRANs zeigten deutliche Schwankungen im zeitlichen Verlauf. Während die GRANs im Mittel zum Zeitpunkt 0 über dem Normbereich lagen, kam es bei 6 Stunden zu einem markanten Abfall an die untere Grenze des Normbereichs. 24 Stunden post Op stiegen die Werte wieder an um danach wieder abzufallen. Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch nicht signifikant ($p = 0,45$).

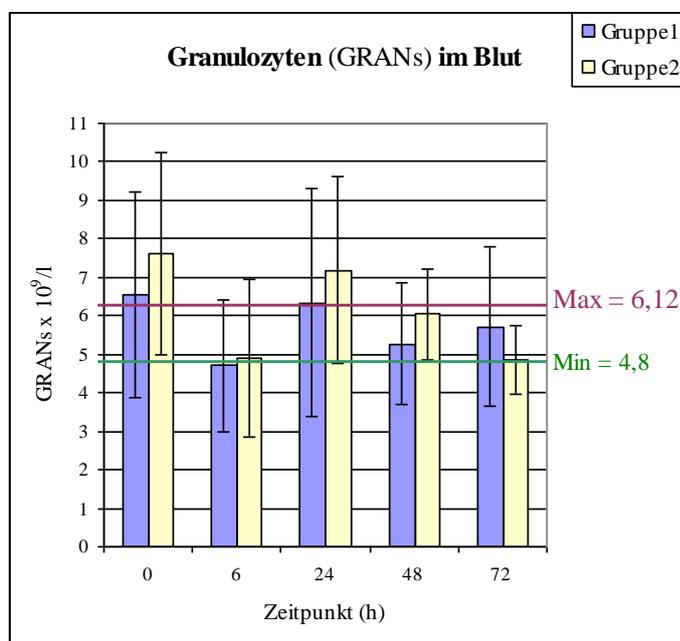


Abb. 16: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Granulozyten (GRANs $\times 10^9/l$) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) der Granulozyten im Blut von gesunden Pferden: 4,8 bis $6,12 \times 10^9/l$ (Nelson 1979).

Tab. 36: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Granulozyten (GRANs) im Blut in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	\pm SD	Arithmetischer Mittelwert	\pm SD
0,5	6,53	2,67	7,61	2,64
6	4,71	1,70	4,91	2,05
24	6,34	2,95	7,18	2,44
48	5,26	1,57	6,04	1,17
72	5,72	2,07	4,84	0,90

4.3.10 Die Granulozyten % im Blut

Die Granulozyten (GRANs %) im Blut sind für beide Gruppen in Abb. 17 als Balkendiagramm bzw. in Tab 37 numerisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden. Die Mittelwerte der Gruppe 2 (n = 7) lagen bis auf den Zeitpunkt von 48 Stunden deutlich über den Mittelwerten der Gruppe 1 (n = 9). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,12). Die Mittelwerte beider Gruppen sanken bis zum Zeitpunkt von 6 Stunden ab und stiegen dann bis zum Zeitpunkt von 24 Stunden kontinuierlich an. Danach sanken die Mittelwerte wieder bis zum Zeitpunkt 72 Stunden ab. Der Effekt der Zeit war statistisch signifikant (p = 0,03). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,72).

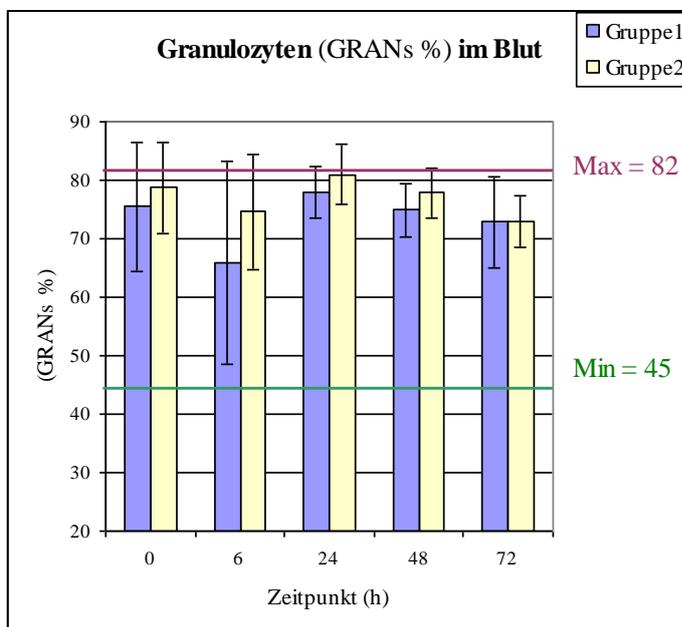


Abb. 17: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Granulozyten (GRANs %) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) der Granulozyten % im Blut von gesunden Pferden: 45 bis 82 % (Kraft u. Dürr 1995).

Tab. 37: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Granulozyten (GRANs %) im Blut in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0,5	75,44	11,01	78,71	07,80
6	65,88	17,28	74,57	09,98
24	78,00	04,41	81,00	05,07
48	74,88	04,45	77,85	04,22
72	72,88	07,80	72,85	04,37

4.3.11 Lymphozyten/ Monozyten im Blut

Die Lymphozyten/ Monozyten ($L/M \times 10^9/l$) im Blut der Pferde, sind wie die anderen Laborparameter zu den angegebenen Zeitpunkten 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden ermittelt wurden und in Abb. 18 graphisch bzw. in Tab. 38 numerisch dargestellt. Die Lymphozyten/ Monozyten im Blut der Gruppe 1 ($n = 9$) lagen zu allen Zeitpunkten deutlich über denen der Gruppe 2 ($n = 7$). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$). In beiden Gruppen waren die Mittelwerte im zeitlichen Verlauf bis auf den Zeitpunkt von 6 Stunden konstant. Der Effekt der Zeit war statistisch nicht signifikant ($p = 0,80$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch nicht signifikant ($p = 0,50$).

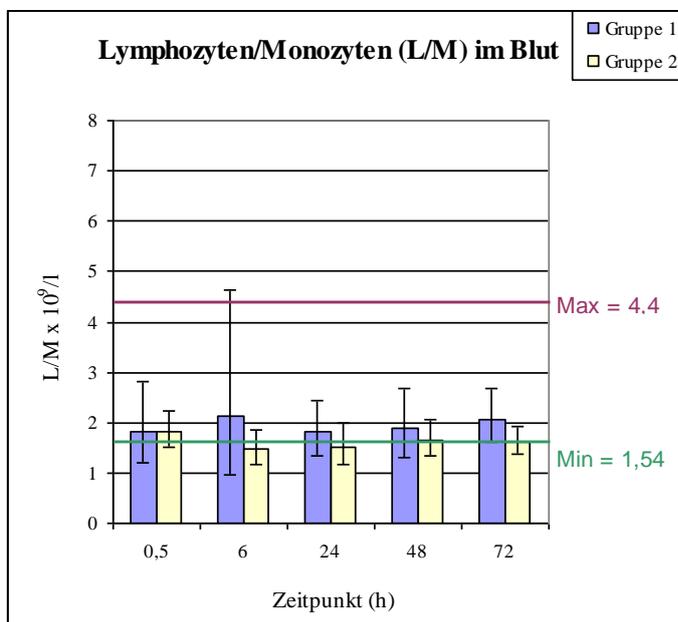


Abb. 18: Geometrischer Mittelwert und Streufaktor der Lymphozyten/ Monozyten ($L/M \times 10^9/l$) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) der Lymphozyten/ Monozyten im Blut von gesunden Pferden: 1,54 bis $4,4 \times 10^9/l$ (Kraft und Dürr 1995).

Tab.38: Geometrischer Mittelwert und Streufaktor der Lymphozyten/ Monozyten ($L/M \times 10^9/l$) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Geometrischer Mittelwert (xg)	Streufaktor (SF)	Geometrischer Mittelwert (xg)	Streufaktor (SF)
0,5	1,83	1,53	1,82	1,21
6	2,11	2,19	1,46	1,25
24	1,80	1,35	1,52	1,30
48	1,87	1,42	1,66	1,23
72	2,06	1,28	1,62	1,17

4.3.12 Lymphozyten/ Monozyten % im Blut

Die Lymphozyten/ Monozyten (L/M %) im Blut sind für beide Gruppen in Abb. 19 als Balkendiagramm und in Tab. 39 numerisch dargestellt. Die angegebenen Zeitpunkte sind 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden. Die Lymphozyten/ Monozyten im Blut der Gruppe 1 (n = 9) lagen zu allen Zeitpunkten bis auf den Zeitpunkt 72 Stunden deutlich über denen der Gruppe 2 (n = 7). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (p = 0,12). Die Mittelwerte der beiden Gruppen stiegen bis zu dem Zeitpunkt von 6 Stunden an und nahmen dann bis zu dem Zeitpunkt von 24 Stunden wieder ab. Ein Anstieg erfolgte dann wieder bis zum Zeitpunkt von 72 Stunden. Der Effekt der Zeit war statistisch signifikant (p = 0,04). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war nicht signifikant (p = 0,76).

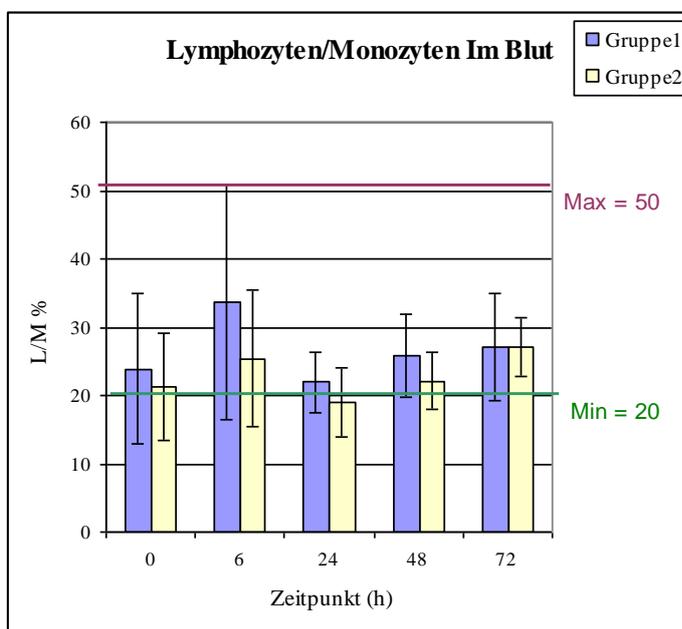


Abb 19: (L/M %) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) der Lymphozyten/ Monozyten % im Blut von gesunden Pferden: 20 bis 50 % (Kraft u. Dürr 1995).

Tab.39: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Lymphozyten/ Monozyten (L/M %) im Blut in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0,5	23,88	11,02	21,28	07,80
6	33,66	17,32	25,42	09,98
24	22,00	04,41	19,00	05,07
48	25,77	06,09	22,14	04,22
72	27,11	07,80	27,14	04,37

4.3.13 Thrombozyten im Blut

Die Thrombozyten (PLT x 10⁹/ml) im Blut der Pferde wurden wie die anderen Laborparameter zu den angegebenen Zeitpunkten 0, 6, 24, 48 und 72 Stunden ermittelt und sind in Abb.20 graphisch sowie in Tab. 40 numerisch dargestellt. In beiden Gruppen waren die Thrombozyten bis zum Zeitpunkt von 24 Stunden nahezu gleich häufig. Zum Zeitpunkt von 48 Stunden lag der Mittelwert der Thrombozyten von Gruppe 2 (n = 7) über dem ermittelten Wert der Gruppe 1 (n = 9). Zum Zeitpunkt von 72 Stunden lag der Mittelwert der Thrombozyten der Gruppe 1 über dem ermittelten Wert von Gruppe 2. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,68). Die Thrombozyten, im Blut der Pferde von Gruppe 1 sanken deutlich nach Kolikoperation bis zu dem Zeitpunkt von 48 Stunden und stiegen dann bis zu dem Zeitpunkt von 72 Stunden an. Bei Gruppe 2 hingegen sank der ermittelte Wert nach Kolikoperation bis zum Zeitpunkt von 24 Stunden ab und stieg dann bis zum Zeitpunkt von 48 Stunden an. Bis zum Zeitpunkt von 72 Stunden sank der ermittelte Wert wieder. Der Effekt der Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,056). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch nicht signifikant (p = 0,29).

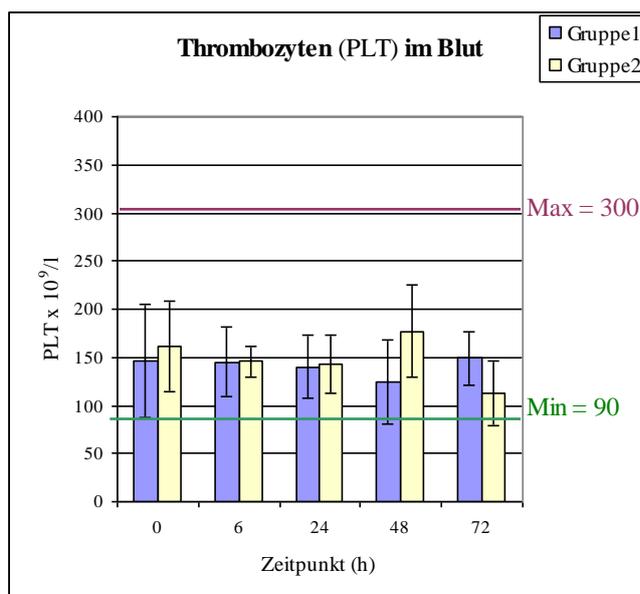


Abb. 20: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Thrombozyten (PLT x 10⁹/l) im Blut der Gruppen 1 und 2 über den Untersuchungszeitraum. Referenzbereich (Min/Max) der Thrombozyten im Blut von gesunden Pferden: 90 bis 300 x 10⁹/l (Drommer und Schäfer 2006).

Tab.40: Arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung der Thrombozyten (PLT x 10⁹/l) im Blut in den Gruppen 1 und 2.

Zeitpunkt (h)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Arithmetischer Mittelwert	± SD	Arithmetischer Mittelwert	± SD
0,5	147,00	58,77	160,57	47,06
6	145,22	35,46	145,57	16,20
24	140,33	32,01	143,57	30,26
48	124,33	43,54	177,00	47,75
72	148,89	27,61	112,43	33,69

4.4 Cefquinomkonzentration im Blut und in der Peritonealflüssigkeit

4.4.1 Ergebnisse der Vorversuche

Die Ergebnisse der Vorversuche des Agardiffusionstests zeigten, dass die niedrigste Konzentration mit messbarer Hemmhofzone bei 0,06 µg/ml Cefquinom pro Serumlösung und bei 0,05 µg/ml bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung für die Verdünnungsreihe liegt.

4.4.1.1 Standardkurve mittels Serumlösung

Die durchgeführten Standardverdünnungen der Cefquinomkonzentration sind für die Standardkurve mittels Serumlösung in der Tab. 41 zusammen mit den Mittelwerten der Hemmhofdurchmesser jeder Standardverdünnung für sechs Wiederholungen dargestellt. Die Darstellung der Standardkurve erfolgte in Abb. 21 auf zweistufigem, halblogarithmischem Millimeterpapier (Log₁₀). Die mittleren Hemmhofdurchmesser (Millimeterachse) sind gegen die Antibiotikakonzentration (Logarithmusachse) aufgetragen. Diese Punkte wurden dann durch eine gerade Linie miteinander verbunden, die in den unterschiedlichen Konzentrationsbereichen einen unterschiedlichen Anstieg aufweist. Die Standardkurve für eine Cefquinomkonzentration von 0,06 - 1 µg/ml hat einen geradlinigen Verlauf mit flachem Anstieg. Für die Cefquinomkonzentration von 1- 50 µg/ml zeigt die Standardkurve einen steileren Verlauf.

4.4.1.2 Standardkurve mittels Kochsalzlösung

Die Ergebnisse der Standardverdünnungen der Cefquinomkonzentration mittels Kochsalzlösung sind in Tab. 42 dargestellt. Die dargestellten Messpunkte sind die Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser jeder Standardverdünnung aus sechs Wiederholungsmessungen. Die Standardkurve für die Verdünnungsreihe der Cefquinomkonzentration mittels Kochsalzlösung ist in Abb. 22 auf halblogarithmischem Millimeterpapier (Log₁₀) dargestellt. Die mittleren Hemmhofdurchmesser (Millimeterachse) sind gegen die Antibiotikakonzentration (Logarithmusachse) aufgetragen.

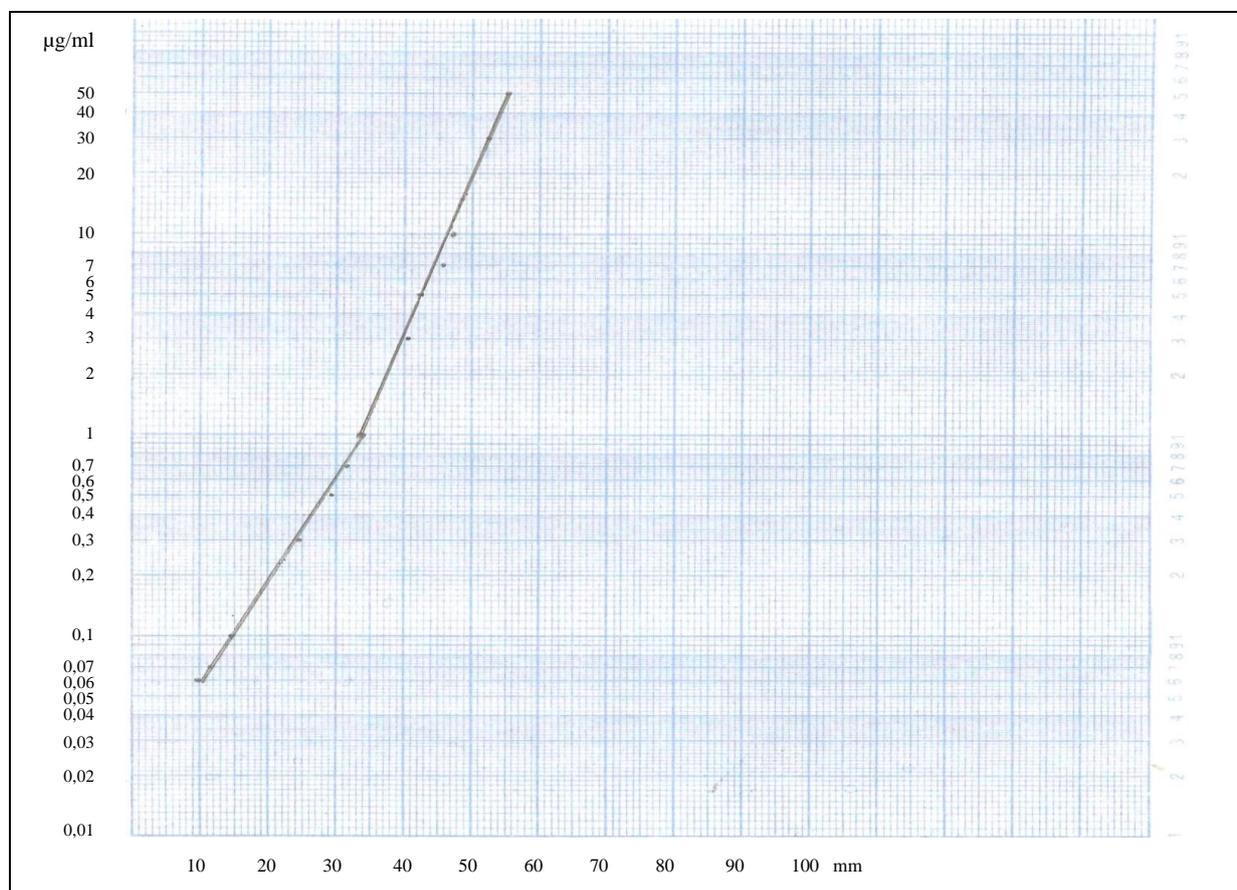
Die ermittelte Standardkurve für die Cefquinomkonzentration zeigt in Analogie zur Verdünnungsreihe mit Pferdeserum im Bereich von 0,05 - 1 µg/ml einen relativ flachen Anstieg. Für die Cefquinomkonzentration von 1 - 50 µg/ml zeigte die Standardkurve einen steileren Verlauf.

Tab. 41: Standardkurve (Serum).

Konzentration µg/ml	Hemmhofdurchmesser mm						Mittelwert
	a	b	c	d	e	f	
50	54	55	55	55	55	56	55
30	52	52	52	52	53	53	52,33
10	47	47	47	47	47	48	47,16
7	46	45	45	46	46	47	45,83
5	43	42	41	42	42	42	42
3	40	40	40	41	41	42	40,66
1	33	34	34	34	34	34	33,83
0,7	31	32	31	31	32	32	31,5
0,5	29	29	29	29	30	30	29,33
0,3	24	24	24	25	24	24	24,16
0,1	14	14	14	14	14	16	14,33
0,07	11	11	12	11	12	12	11,5
0,06	10	9	9	10	9	10	9,5
0,05	–	–	–	–	–	–	
0,04	–	–	–	–	–	–	
0,00	–	–	–	–	–	–	

Legende: * a, b, c, d, e, f sind Wiederholungen der Messung für jede Standardverdünnung;
 – = kein Hemmhof vorhanden.

Abb. 21: Standardkurve (Serum)

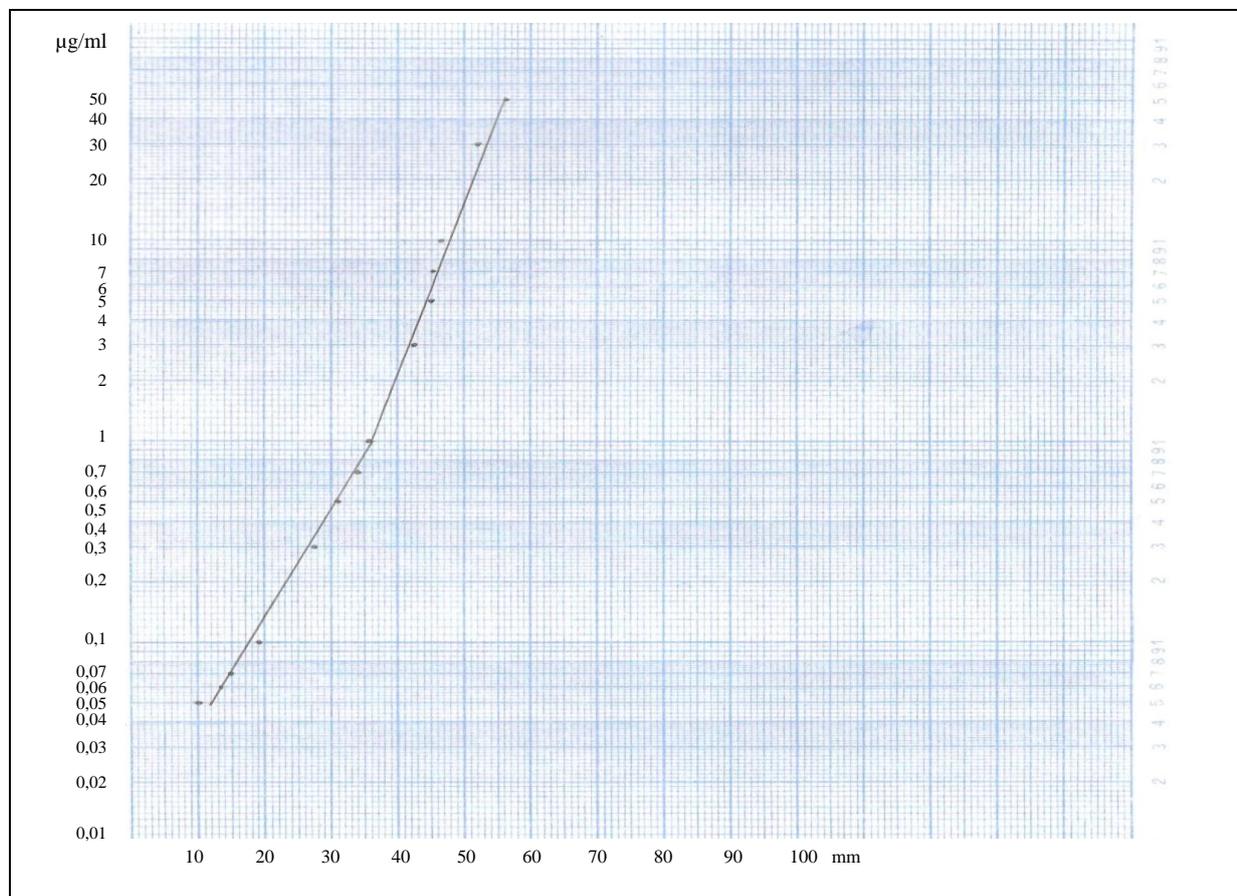


Tab.42: Standardkurve (Kochsalzlösung)

Konzentration µg/ml	Hemmhofdurchmesser mm						Mittelwert
	a	b	c	d	e	f	
50	54	55	55	57	57	59	56,16
30	51	51	51	52	52	53	51,66
10	46	46	46	47	47	47	46,50
7	45	45	45	46	46	47	45,66
5	45	45	45	45	45	46	45,16
3	42	44	42	42	43	43	42,66
1	35	35	35	35	36	37	35,50
0,7	34	33	33	34	35	35	34
0,5	31	31	30	31	31	31	30,83
0,3	27	28	27	27	27	28	27,33
0,1	17	17	18	21	22	Ø	19
0,07	13	13	14	14	17	Ø	14,2
0,06	13	15	14	12	12	Ø	13,2
0,05	11	12	8	8	8	8	9,16
0,04	9	–	–	–	–	–	
0,00	–	–	–	–	–	–	

Legende: * a, b, c, d, e, f sind Wiederholungen der Messung für jede Standardverdünnung;
 – = kein Hemmhof vorhanden; Ø = Hemmhof unregelmäßig, keine Messung erfolgt.

Abb. 22: Standardkurve (Kochsalzlösung)



4.4.2 Ergebnisse der Cefquinom - Konzentrationsmessung im Blut und in der Peritonealflüssigkeit

Vorbemerkung: Die graphische Darstellung der Ergebnisse zur Cefquinomkonzentration im Blut und in der Peritonealflüssigkeit der Pferde erfolgte mittels Boxplot.

In der Graphik dargestellt sind die Medianwerte, die Quartile (Q1 und Q3) sowie die Minimum- und Maximumwerte.

Aus den Voruntersuchungen zur Standardkurve ist bekannt, dass die nachweisbare Grenze der Cefquinomkonzentration unter Verwendung von Serumproben bei 0,06 µg/ml beträgt. Für die weitere statistische Bearbeitung zwecks logarithmischer Transformation, bei rechtsschiefer Verteilung wird für Proben unterhalb der Nachweisgrenze als Messwert die Hälfte der Nachweisgrenze eingesetzt.

4.4.2.1 Cefquinomkonzentration im Blut

4.4.2.1.1 Cefquinomkonzentration im Blut (Gruppe 1)

Der zeitliche Verlauf der Cefquinomkonzentration im Blut der Pferde der Gruppe 1, bei denen eine alleinige systemische Antibiotika – Applikation erfolgte, ist in Abbildung 23 graphisch dargestellt. Erwartungsgemäß lag bei erstmaliger Messung zum Zeitpunkt 0, also vor der ersten Cefquinomapplikation, die Antibiotikakonzentration im Blut aller Pferde der Gruppe 1 bei 0 µg/ml bzw. war kein antimikrobieller Effekt nachweisbar. Mit dieser ersten Messung wurde nachgewiesen, dass die Koliker in Gruppe 1 zuvor nicht mit Cefquinom oder einem anderen Antibiotikum behandelt wurden. Die erstmalige intravenöse Cefquinomgabe erfolgte unmittelbar vor Operationsbeginn. In der Blutprobe, die zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Operationsbeginn entnommen wurde, lag die Cefquinomkonzentration bei den Pferden zwischen 0,09 und 1,5 µg/ml. Der Medianwert der Cefquinomkonzentration lag bei 0,25 µg/ml.

Zum Zeitpunkt von 12 Stunden nach Operationsbeginn (post op.) lag der Medianwert der Cefquinomkonzentration bereits unter der Nachweisgrenze. Die Untersuchung zeigte lediglich bei Pferd Nr. 2 eine Cefquinomkonzentration von 0,6 µg/ml im Blut. Bei allen anderen Pferden der Gruppe 1 war die Cefquinomkonzentration im Blut zum Zeitpunkt 12 Stunden unter der Nachweisbargrenze. Nach der zweiten Cefquinomapplikation 24 Stunden nach Operationsbeginnen (post op.) stieg der Cefquinomspiegel an. Die Cefquinomkonzentration war innerhalb eines Bereiches von 1,4 bis 8 µg/ml. Der Medianwert lag zum Zeitpunkt von 25 Stunden post op. bei 3 µg/ml und sank danach erneut ab (s. Tab. 43).

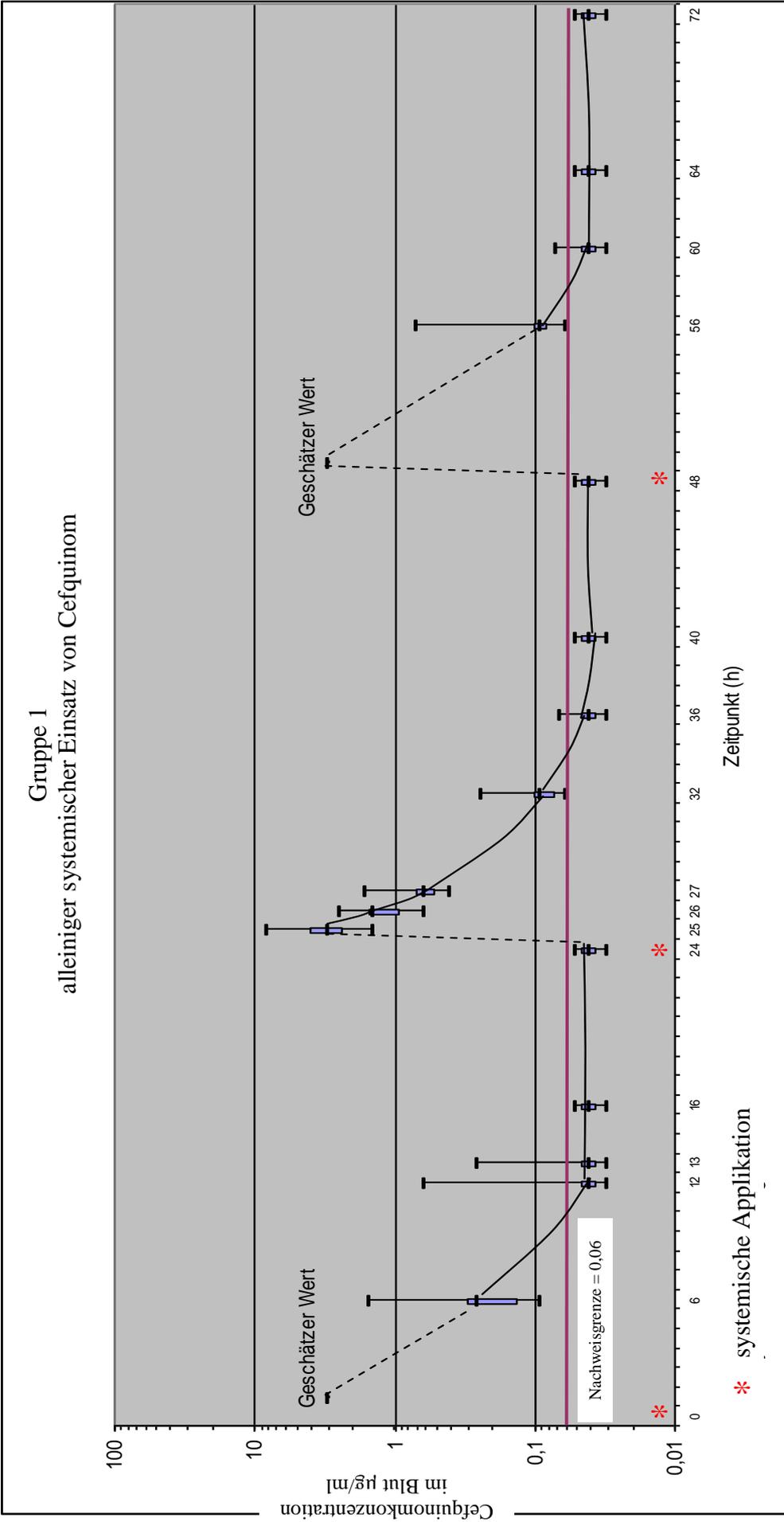


Abb. 23: Cefquinomkonzentration (µg/ml) im Blut (Gruppe 1)

Um den Charakter des Konzentrationsverlaufs in Gruppe 1 in der Grafik besser wiederzugeben, wurden die Medianwerte für die jeweiligen Zeitpunkte 1 und 49 Stunden in Analogie zum 25 Stunden-Wert geschätzt. Wobei der Medianwert zum Zeitpunkt von 25 Stunden die Messung der Cefquinomkonzentration nach einer Stunde nach alleiniger systemischer Cefquinomapplikation darstellt. Die geschätzten Medianwerte wurden mit den tatsächlich ermittelten Medianwerten mittels gestrichelten Linien verbunden.

4.4.2.1.2 Cefquinomkonzentration im Blut (Gruppe 2)

Die Cefquinomkonzentration im Blut der Pferde der Gruppe 2 bei systemischer und zusätzlich intraperitonealer Applikation ist in Abbildung 24 mittels Boxplot graphisch und in Tab. 43 und Tab. 44 numerisch dargestellt. Bei erstmaliger Messung zum Zeitpunkt 0, also vor der ersten Cefquinomapplikation betrug der Medianwert der Antibiotikakonzentration im Blut 0 µg/ml bzw. war kein antimikrobieller Effekt nachweisbar. Mit dieser ersten Messung wurde nachgewiesen, dass die Koliker in Gruppe 2 zuvor nicht mit Cefquinom oder einem anderen Antibiotikum behandelt wurden. Der zweite Messwert zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Operationsbeginn und erstmaliger Cefquinomapplikation ergab einen Medianwert der Cefquinomkonzentration von 0,2 µg/ml. Wobei die erstmalige Cefquinomverabreichung nur systemisch in beiden Gruppen angewandt wurde. Zum Messzeitpunkt 12 Stunden post op. lag der Medianwert der Cefquinomkonzentration bereits unter der Nachweisgrenze. Nach der zweiten systemisch und intraperitoneal verabreichten Cefquinomapplikation stieg der Cefquinomspiegel im Blut an und der Medianwert betrug zum Zeitpunkt 25 Stunden 2,9 µg/ml. Danach war wiederum ein Absinken des Cefquinomspiegel zu verzeichnen.

Um den Charakter in der Grafik besser anzuzeichnen, wurden die Medianwerte für die jeweiligen Zeitpunkte 1 und 49 Stunden in Analogie zum gemessenen 25 Stunden-Wert geschätzt. Wobei der Medianwert zum Zeitpunkt von 25 Stunden die Messung der Cefquinomkonzentration nach systemischer und zusätzlicher intraperitonealer Cefquinomapplikation zum Zeitpunkt 24 Stunden, also eine Stunde zuvor darstellt. Ebenso wurden aus dem Medianwert von Zeitpunkt 13 Stunden die jeweiligen Zeitpunkte 37 und 61 Stunden der Medianwerte geschätzt, wobei der Medianwert 13 Stunden, den Medianwert nach einer Stunde der alleinigen intraperitonealen Cefquinomapplikation darstellt. Die geschätzten Medianwerte wurden mit den tatsächlich ermittelten Medianwerten mittels gestrichelten Linien verbunden. In Gruppe 2 fiel auf, dass zu den Messzeitpunkten 13, 16, 40, 60 und 64 Stunden deutlich nachweisbare Cefquinomkonzentrationen festgestellt wurden. Zum Zeitpunkt 13 Stunden,

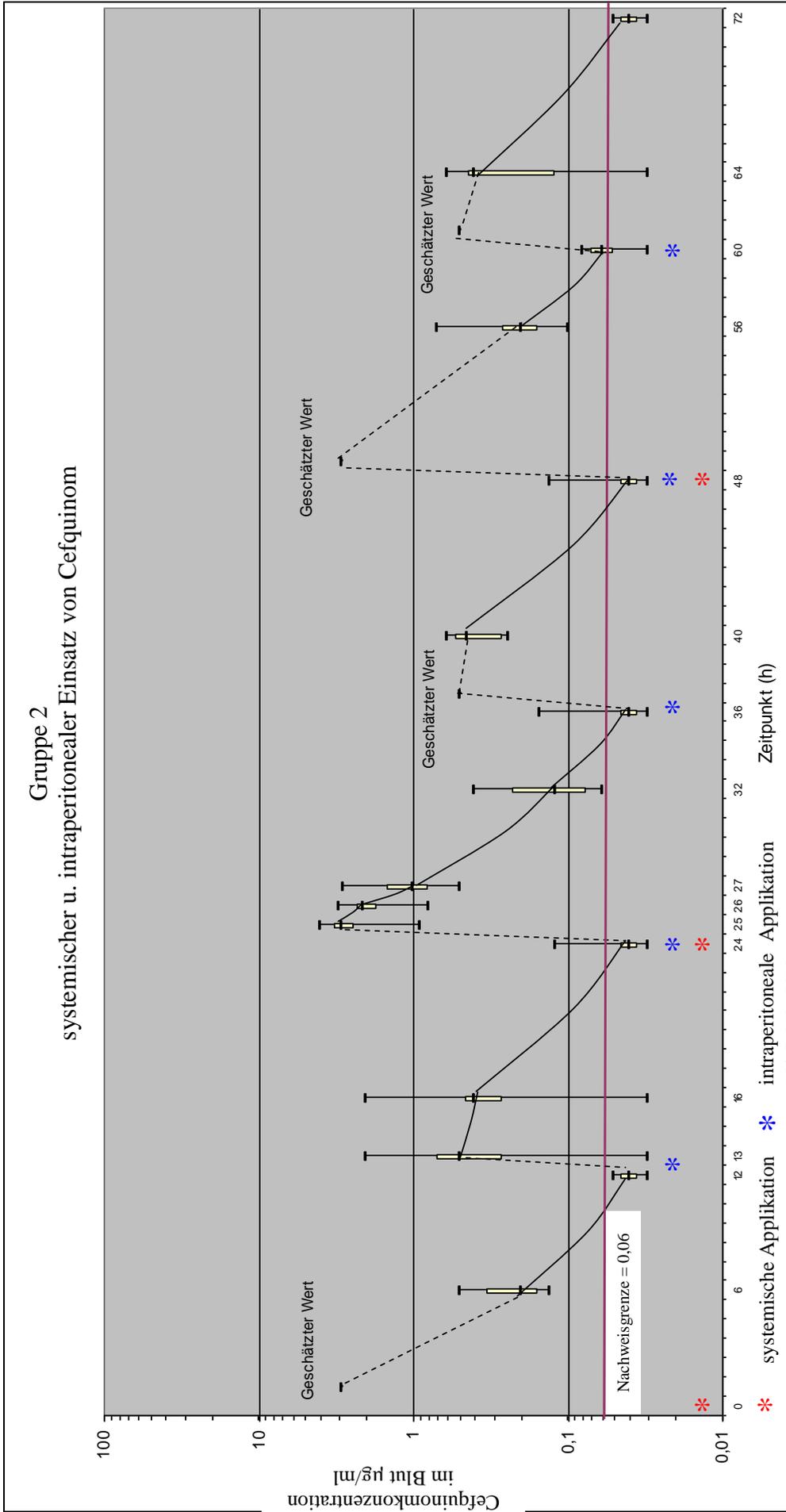


Abb. 24: Cefquinomkonzentration (µg/ml) im Blut (Gruppe 2)

Tab.43: Medianwert der Cefquinomkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) im Blut bei Gruppe 1 und Gruppe 2

	0	1	6	12	13	16	24	25	26	27	32	36	37	40	48	49	56	60	61	64	72	
Zeit (h)																						
Gruppe (1)	Q1	—	—	0,13	0,035	0,035	0,035	2,3	0,9	0,5	0,07	0,035	—	0,035	0,035	—	0,08	0,035	—	0,035	0,035	
	Min	—	—	0,09	0,03	0,03	0,03	1,4	0,6	0,4	0,06	0,03	—	0,03	0,03	—	0,06	0,03	—	0,03	0,03	
	Median	—	(3)	0,25	0,04	0,04	0,04	3	1,4	0,6	0,09	0,04	—	0,04	0,04	(3)	0,09	0,04	—	0,04	0,04	
	Max	—	—	1,5	0,6	0,25	0,05	8	2,4	1,6	0,24	0,065	—	0,05	0,05	—	0,7	0,07	—	0,05	0,05	
	Q3	—	—	0,3	0,045	0,045	0,045	4	1,5	0,7	0,1	0,045	—	0,045	0,045	—	0,1	0,045	—	0,045	0,045	
Gruppe (2)	Q1	—	—	0,155	0,035	0,265	0,035	2,4	1,7	0,8	0,075	0,035	—	0,26	0,035	—	0,155	0,05	—	0,12	0,035	
	Min	—	—	0,13	0,03	0,03	0,03	0,9	0,8	0,5	0,06	0,03	—	0,24	0,03	—	0,1	0,03	—	0,03	0,03	
	Median	—	(2,9)	0,2	0,04	0,5	0,4	2,9	2,1	1	0,12	0,04	(0,5)	0,45	0,04	(2,9)	0,2	0,06	(0,5)	0,4	0,04	
	Max	—	—	0,5	0,05	2	2	4	3	2,8	0,4	0,15	—	0,6	0,13	—	0,7	0,08	—	0,6	0,05	
	Q3	—	—	0,33	0,045	0,7	0,455	3,2	2,3	1,45	0,225	0,045	—	0,525	0,045	—	0,26	0,07	—	0,44	0,045	

Legende: * Die Medianwerte in Klammer sind geschätzte Werte, Q1 und Q3 sind die Quartile 1 und 3

Tab.44: Mittelwert \pm Standardabweichung der Cefquinomkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) im Blut bei Gruppe 1 und Gruppe 2

	0	1	6	12	13	16	24	25	26	27	32	36	37	40	48	49	56	60	61	64	72	
Zeit (h)																						
Gruppe (1)	Mittelwert	—	(3,62	0,37	0,09	0,05	0,03	3,62	1,35	0,78	0,11	0,03	—	0,03	0,03	(3,62	0,15	0,03	—	0,03	0,03	
	\pm SD.	—	\pm 2,09)	\pm 0,44	\pm 0,19	\pm 0,07	\pm 0,00	\pm 0,00	\pm 0,57	\pm 0,41	\pm 0,06	\pm 0,01	—	\pm 0,00	\pm 0,00	\pm 2,09)	\pm 0,20	\pm 0,01	—	\pm 0,00	\pm 0,00	
Gruppe (2)	Mittelwert	—	(2,80	0,25	0,03	0,63	0,4	2,80	1,98	1,25	0,16	0,05	0,63	0,40	0,04	(2,80	0,26	0,06	(0,63	0,30	0,03	
	\pm SD.	—	\pm 0,92)	\pm 0,14	\pm 0,00	\pm 0,65	\pm 0,03	\pm 0,92	\pm 0,70	\pm 0,77	\pm 0,12	\pm 0,04	\pm 0,65	\pm 0,15	\pm 0,03	\pm 0,92)	\pm 0,20	\pm 0,01	\pm 0,65)	\pm 0,21	\pm 0,00	

Legende: * In Klammern gesetzte Mittelwerte \pm Standardabweichung sind geschätzte Werte

also eine Stunde nach der erstmaligen nur intraperitonealen Cefquinomapplikation lag der gemessene Medianwert der Cefquinomkonzentration im Blut bei 0,5 µg/ml. Der Zeitpunkt 16 Stunden, vier Stunden nach der erstmaligen nur intraperitonealen Cefquinomapplikation wies einen gemessenen Medianwert der Cefquinomkonzentration von 0,4 µg/ml auf.

Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der Cefquinomkonzentration im Blut nicht signifikant ($p = 0,16$). Der Effekt der Zeit hingegen war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppen und Zeit war signifikant ($p = 0,018$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich AUC im Blut hoch signifikant ($P=0,0008$).

4.4.2.2 Messung der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit

4.4.2.2.1 Messung der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit (Gruppe 1)

Die Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit bei alleiniger systemischer Applikation (Gruppe 1) ist mittels Boxplot in der Abbildung 25 graphisch und in den Tabellen 45 und 46 numerisch dargestellt. Bei erstmaliger Messung (Zeitpunkt 0,5 Stunden) nach der erstmaligen nur systemischen Anwendung des Cefquinoms betrug der Medianwert der Cefquinomkonzentration 0,5 µg/ml in der Peritonealflüssigkeit. Wobei die erstmalige Probe der Peritonealflüssigkeit während der Baucheröffnung intraoperativ entnommen wurde. In der Messung bei Zeitpunkt 6 Stunden nach dem Operationsbeginn wurde der Medianwert der Cefquinomkonzentration von 0,3 µg/ml nachgewiesen. Zum Zeitpunkt 12 Stunden post Operation lag der Medianwert der Cefquinomkonzentration bereits an der Nachweisgrenze mit Medianwert von 0,06 µg/ml. Zum Zeitpunkt 13 Stunden post Operation lag der Medianwert der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit bereits unter der Nachweisgrenze. Nach der zweiten auch nur systemischen Cefquinomapplikation stieg der Cefquinomspiegel in der Peritonealflüssigkeit an, und sein Medianwert lag bei Zeitpunkt 25 Stunden bei 1,1 µg/ml. Danach ist der Cefquinomspiegel in der Peritonealflüssigkeit schnell abgesunken.

Um den Charakter des Cefquinomkonzentrationsverlaufes in der Grafik besser wiederzugeben, wurde aus dem Medianwert bei Zeitpunkt 25 Stunden der Medianwert für den 49 Stundenwert geschätzt, da zu diesem Zeitpunkt keine Probenuntersuchung erfolgte. Wobei der Medianwert bei Zeitpunkt 25 Stunden den Medianwert in der Peritonealflüssigkeit nach einer Stunde bei alleiniger systemischer Cefquinomapplikation darstellt. Die geschätzten Medianwerte wurden mit anderen Werten mittels gestrichelten Linien verbunden.

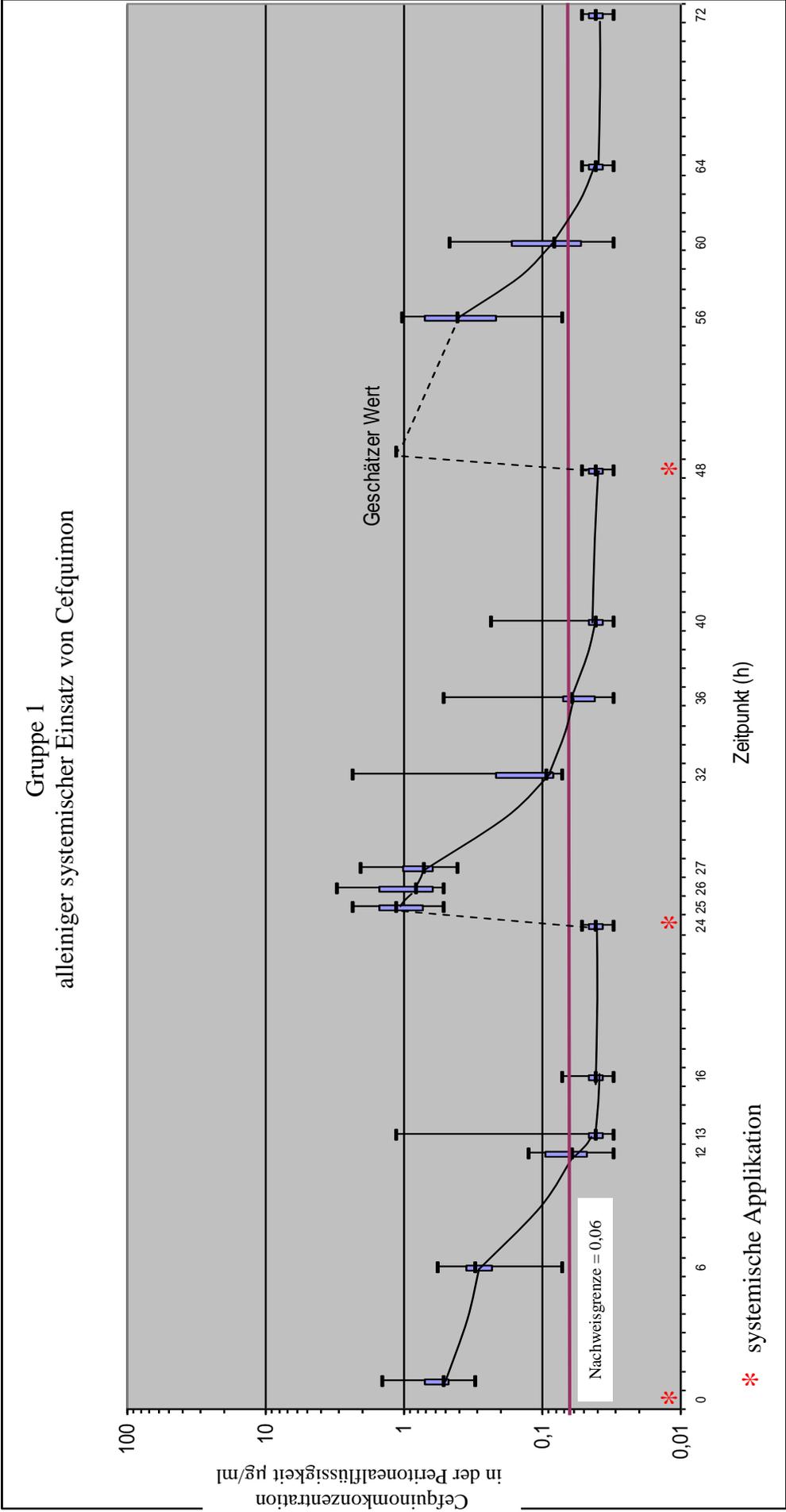


Abb. 25: Cefquinomkonzentration (µg/ml) in der Peritonealflüssigkeit (Gruppe 1)

4.4.2.2 Messung der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit (Gruppe 2)

Die Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit bei systemischer und zusätzlicher intraperitonealer Applikation (Gruppe 2) wurde mittels Boxplot in Abb. 26 bzw. numerisch in Tab. 45 und Tab. 46 dargestellt.

Bei erstmaliger Messung (Zeitpunkt 0.5 Stunden) nach der erstmaligen nur systemischen Cefquinomapplikation lag der Medianwert der Cefquinomkonzentration bei 0,7 µg/ml in der Peritonealflüssigkeit. Wobei die erstmalige Beprobung der Peritonealflüssigkeit bei Bauchöffnung intraoperativ erfolgte. Bei der zweiten Messung zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Operationsbeginn bzw. erstmaliger Cefquinomapplikation wurde der Medianwert der Cefquinomkonzentration von 0,4 µg/ml nachgewiesen. Zum Zeitpunkt 12 Stunden post Operation lag der Medianwert der Cefquinomkonzentration nur noch leicht über der Nachweisgrenze bei 0,07 µg/ml. Zum Zeitpunkt 13 Stunden nach dem Operationsbeginn stieg die Cefquinomkonzentration wegen der intraperitonealen Applikation des Cefquinoms und der Medianwert der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit lag bei 14 µg/ml. Danach ist der Cefquinomspiegel schnell abgesunken. Nach der zweiten Cefquinomapplikation (systemisch und intraperitoneal) zum Zeitpunkt 24 Stunden stieg der Cefquinomspiegel wieder an und sein Medianwert lag in der Peritonealflüssigkeit bei Zeitpunkt 25 Stunden bei 10,5 µg/ml. Danach ist der Cefquinomspiegel in der Peritonealflüssigkeit schnell wieder abgesunken, blieb aber oberhalb der Nachweisgrenze.

Um den Charakter des Konzentrationsverlaufs in der Grafik besser wiederzugehen, wurde aus dem Medianwert bei 25 Stunden der 49 Stunden Wert geschätzt. Ebenso wurden aus dem Medianwert bei Zeitpunkt 13 Stunden für die jeweiligen Zeitpunkte 37 und 61 Stunden die Werte geschätzt, wobei der Medianwert bei 25 Stunden den Medianwert nach einer Stunde einer systemischen und zusätzlichen intraperitonealen Cefquinomapplikation entspricht. Der Medianwert bei Zeitpunkt 13 Stunden stellt den Medianwert nach einer Stunde einer intraperitonealen Cefquinomapplikation dar. Die geschätzten Medianwerte wurden mit anderen Medianwerten mittels gestrichelter Linie verbunden.

Zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der intraperitonealen Cefquinomkonzentration der globale Unterschied hoch signifikant ($p < 0,0001$). Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war hoch signifikant ($p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich AUC in der Peritonealflüssigkeit hoch signifikant ($P = 0,0003$).

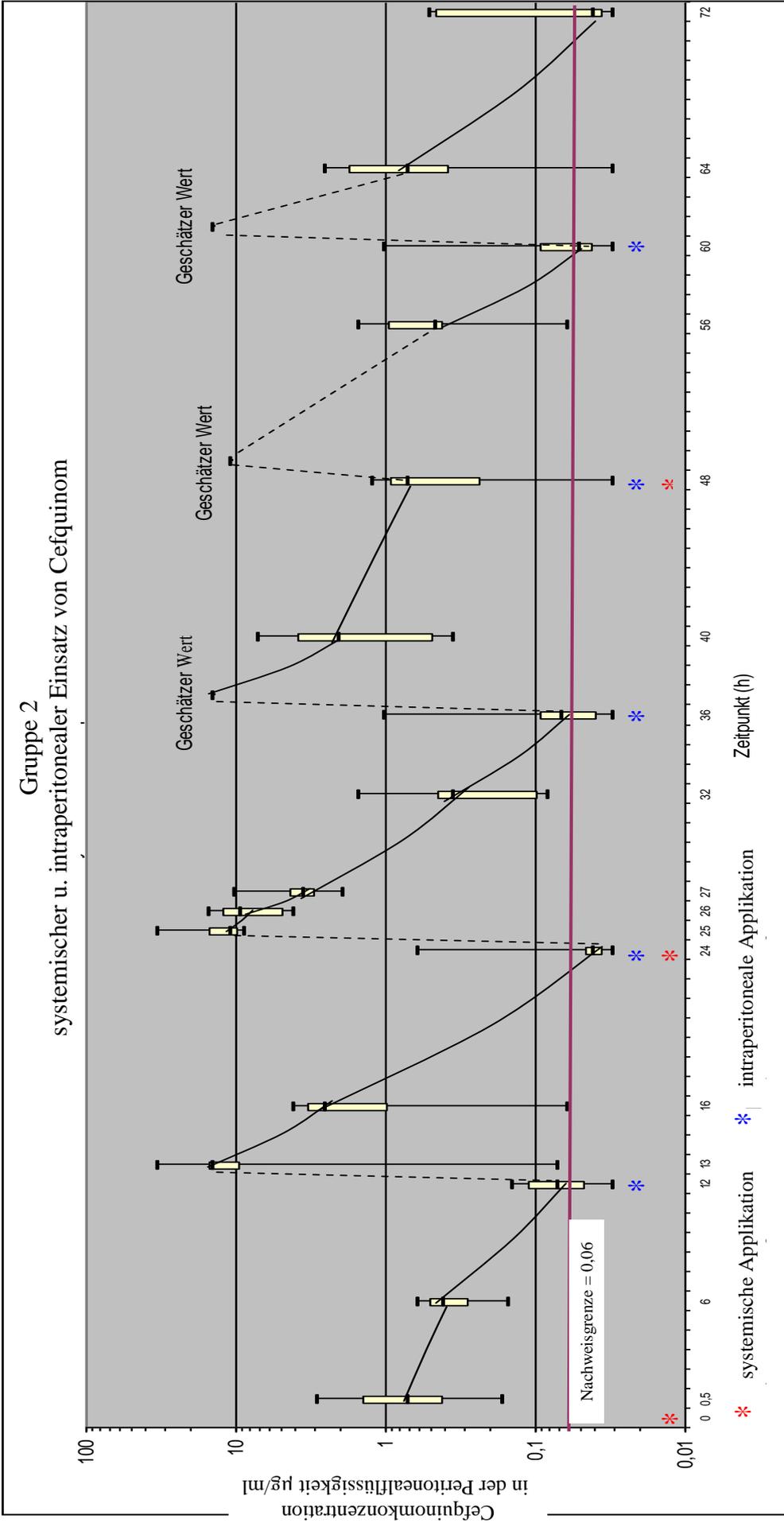


Abb. 26: Cefquinomkonzentration (µg/ml) in der Peritonealflüssigkeit (Gruppe 2)

Tab.45: Medianwert der Cefquinomkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) in der Peritonealflüssigkeit bei Gruppe 1 und Gruppe 2

	0,5	6	12	13	16	24	25	26	27	32	36	37	40	48	49	56	60	61	64	72	
Zeit (h)																					
Gruppe (1)	Q1	0,45	0,22	0,045	0,035	0,035	0,7	0,6	0,6	0,08	0,04	—	0,035	0,035	—	0,207	0,05	—	0,035	0,035	
	Min	0,3	0,07	0,03	0,03	0,03	0,5	0,5	0,4	0,07	0,03	—	0,03	0,03	—	0,07	0,03	—	0,03	0,03	
	Median	0,5	0,3	0,06	0,04	0,04	1,1	0,8	0,7	0,09	0,06	—	0,04	0,04	(1,1)	0,4	0,08	—	0,04	0,04	
	Max	1,4	0,55	0,12	1,1	0,07	2,3	3	2	2,24	0,5	—	—	0,23	0,05	1	0,45	—	0,05	0,05	
	Q3	0,7	0,35	0,095	0,045	0,045	1,5	1,5	1	0,21	0,07	—	—	0,045	0,045	0,7	0,165	—	0,045	0,045	
Gruppe (2)	Q1	0,4	0,275	0,045	9	0,95	9,5	4,75	2,9	0,095	0,037	—	0,47	0,227	—	0,4	0,04	—	0,37	0,035	
	Min	0,16	0,15	0,03	0,07	0,06	0,03	8,5	4	1,9	0,08	—	0,35	0,03	—	0,06	0,03	—	0,03	0,03	
	Median	0,7	0,4	0,07	14	2,5	0,04	10,5	9	3,5	0,35	0,065	(14)	2	0,7	(10,5)	0,45	0,05	(14)	0,7	
	Max	2,8	0,6	0,14	33	4	0,6	33	15	10	1,50	1	—	7	1,2	—	1,5	1	—	2,5	
	Q3	1,4	0,5	0,11	15,5	3,3	0,045	1,5	12	4,25	0,435	0,092	—	3,75	0,925	—	0,95	0,092	—	1,75	

Legende: * Die in Klammer gesetzten Medianwerte sind geschätzte Werte, Q1 und Q3 sind die Quartile 1 und 3

Tab.46: Mittelwert \pm Standardabweichung der Cefquinomkonzentration ($\mu\text{g/ml}$) in der Peritonealflüssigkeit bei Gruppe 1 und Gruppe 2

	0,5	6	12	13	16	24	25	26	27	32	36	37	40	48	49	56	60	61	64	72	
Zeit (h)																					
Gruppe (1)	Mittelwert \pm SD.	0,60 \pm 0,33	0,30 \pm 0,14	0,07 \pm 0,03	0,14 \pm 0,35	0,03 \pm 0,01	1,24 \pm 0,62	1,22 \pm 0,81	0,86 \pm 0,47	0,37 \pm 0,70	0,11 \pm 0,17	—	0,05 \pm 0,06	0,03 \pm 0,00	(1,24 \pm 0,62)	0,49 \pm 0,36	0,14 \pm 0,14	—	0,03 \pm 0,00	0,03 \pm 0,00	
Gruppe (2)	Mittelwert \pm SD.	1,03 \pm 0,92	0,37 \pm 0,14	0,07 \pm 0,04	13,58 \pm 10,21	2,15 \pm 1,55	14,42 \pm 8,59	8,78 \pm 4,52	4,17 \pm 2,73	0,42 \pm 0,49	0,21 \pm 0,38	(13,58 \pm 10,21)	2,54 \pm 2,50	0,61 \pm 0,47	(14,42 \pm 8,59)	0,67 \pm 0,55	0,21 \pm 0,38	(13,58 \pm 10,21)	1,06 \pm 0,94	0,20 \pm 0,24	

Legende: * Die Mittelwerte \pm Standardabweichungen in Klammern sind geschätzten Werte

5 Diskussion

5.1 Diskussion des Tiermaterials und der Methodik

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Pferde stammten aus dem Patientengut der Klinik für Pferde (Chirurgie) in Gießen. Die Zuordnung der Patienten zu der jeweiligen Versuchsgruppe erfolgte nach dem Zufallsprinzip. In die Studie wurden nur Großpferde mit einbezogen. Der Mittelwert des Alters der Pferde war $9,3 \pm 6,5$ Jahre für Gruppe 1 und $14,4 \pm 6,4$ Jahre für Gruppe 2. Insgesamt wurden die Daten von 16 laparotomierten Pferden ausgewertet.

Bei Pferd-Nr. 11 (Gruppe 2) konnte einmalig zum Zeitpunkt von 12 Stunden post op. die Peritoneallavage der mit Cefquinom versetzten Spülflüssigkeit aufgrund eines verlegten Katheters nicht vollständig durchgeführt werden. Daraus resultiert bei diesem Patienten ein deutlicher Abfall auf $0,07 \mu\text{g/ml}$ der gemessenen Antibiotikakonzentration in der Bauchhöhlenflüssigkeit bei der Messung 13 Std. post. op.

Bei Pferd-Nr. 2 (Gruppe 1) zeigte die Untersuchung deutlich höhere Cefquinomkonzentrationen im Vergleich mit den anderen Pferden der Gruppe 1 zu den Zeitpunkten 6, 12 und 13 Stunden post. op. im Blut. Die Konzentration im Blut betrug zum Zeitpunkt 6 Stunden $1,5 \mu\text{g/ml}$, zum Zeitpunkt 12 Stunden $0,6 \mu\text{g/ml}$ und zum Zeitpunkt 13 Stunden $0,25 \mu\text{g/ml}$. Im Vergleich dazu lagen bei den anderen Pferden der Gruppe 1 die Werte zu den analogen Messzeitpunkten im Blut unterhalb der Nachweisgrenze. Demgegenüber zeigte die Untersuchung der Peritonealflüssigkeit bei Pferd Nr. 2 ähnlich vergleichbare Cefquinomkonzentrationen wie bei den anderen Pferden der Gruppe 1 zu den Messzeitpunkten 0,5; 6; 12 und 13 Stunden post op. Die Konzentration in der Peritonealflüssigkeit betrug zu den genannten Messzeitpunkten $0,5 \mu\text{g/ml}$, $0,55 \mu\text{g/ml}$, $0,06 \mu\text{g/ml}$ und zum Zeitpunkt 13 Stunden war die Konzentration unter die Nachweisgrenze abgesunken. Im Vergleich dazu war bei allen anderen Pferden der Gruppe 1 die Konzentration zum Zeitpunkt 13 Stunden post op. unterhalb der Nachweisgrenze. Bei vier der insgesamt 9 Tiere der Gruppe 1 war die Cefquinon - Konzentration bereits bei 12 Stunden nicht mehr nachweisbar.

Für die aufgetretenen unterschiedlichen Messwerte gibt es keine eindeutige Erklärung. Die gemessenen Werte könnten auf einer fehlerhaft überhöhten Dosierung von Cefquinom beruhen. Wahrscheinlicher ist jedoch eine mögliche individuelle

Stoffwechsellage bei Ausscheidung und bei der Verteilung des Cefquinoms auf die verschiedenen Kompartimente des Körpers. Bekannt ist, dass nach parenteraler Applikation die höchsten Gewebskonzentrationen, neben der Injektionsstelle, im Bronchialsekret, in den Nieren und in der Leber auftreten. Die Ausscheidung findet vorrangig über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion über die Nieren statt (Limbert et al. 1991). Die Eliminationshalbwertszeit beim Pferd beträgt $2,77 \pm 1,03$ Std. nach einer i.v. Injektion von 1 mg/kg KM (Winther et al. 2010).

Die Proben der Peritonealflüssigkeit von denjenigen Pferden, bei denen aufgrund von Katheterverlegung, die Bauchhöhlenflüssigkeit mit Kochsalzlösung ausgespült und dadurch verdünnt werden musste, wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Zur Messung der Cefquinomkonzentration wurde der Agardiffusionstest ausgewählt. Dieser Test zeichnet sich durch vielfältige Eigenschaften und Einsatzmöglichkeiten aus, wie z.B. die Einfachheit in der Durchführung, eine hohe Kapazität (Gavin 1957; Simon u. Yin 1970; Rouan 1985) als auch die Kostengünstigkeit (Rouan 1985; Kolbert u. Shah 2002). Die Materialien und die Ausrüstungen für die Durchführung der Tests sind überall verfügbar (Davis et al. 1979). Neben der Ermittlung qualitativer Parameter eines Antibiotikums (Wirkungsnachweis, Wirkungsspektrum) kann der Agardiffusionstest auch zur Konzentrationsbestimmung eingesetzt werden, da die Größe der auf dem Agar entstehenden Hemmhöfe mit der Konzentration des aufgetragenen Antibiotikums korreliert (Wobus u. Hilbig 2010). Er lässt sich leicht auch auf neue antimikrobielle Wirkstoffe adaptieren und anwenden (Rouan 1985). Der Test hat ausgezeichnete Eigenschaften von Linearität und Präzision (Schmidt et al. 2009). Bei sachgemäßer Durchführung kann eine Genauigkeit von lediglich 5-10% Abweichung erreicht werden (Simon u. Yin 1970; Krasemann u. Hildenbrand 1980). Bei den meisten Agardiffusionstests liegt die Nachweisgrenze bei Konzentrationen von 0,1-1 µg/ml. Obwohl diese Empfindlichkeit für routinemäßige Aufgaben normalerweise ausreichend ist, ist sie unzulänglich bei bestimmten pharmakokinetischen Fragestellungen. Außerdem ist die Reproduzierbarkeit mikrobiologischen Testverfahren nicht so gut wie HPLC und Immunoassays (Rouan 1985). Ein Hauptnachteil ist die lange Durchlaufzeit von 4-18 Stunden bis herkömmliche mikrobiologische Assays die gewünschten Informationen liefern (Rouan 1985). Die Anwesenheit anderer antimikrobieller Wirkstoffe in der Probe

kann zu Interferenzen führen. Da aber vielen stationären Patienten mehr als ein Antibiotikum verabreicht wird, ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, das Testverfahren zu modifizieren. So können Testorganismen eingesetzt werden, die nur auf das zu untersuchende Antibiotikum empfindlich reagieren oder es werden der Probe Substanzen zugefügt, die potentiell störende Wirkstoffe inaktivieren. Zusätzliche störende Einflüsse können von Metaboliten und anderen Abbauprodukten ausgehen. Ein weiterer Nachteil beim Einsatz in pharmakokinetischen Studien ist, dass diese Technik keine Konzentrationen von Metaboliten ermitteln kann (Rouan 1985). Es gibt viele Faktoren, die die Optimierung des Agardiffusionstests beeinflussen: Hierzu zählen die Zusammensetzung des Agars, die Tiefe des Agars in der Petrischale oder die Dicke der Agarschicht (Krasemann u. Hildenbrand. 1980; Wobus u. Hilbig 2010), sowie die volumetrischen Fehler bei Standardverdünnung (Davis et al. 1971), die Qualität der Testscheibchen und ihr Gehalt an Antibiotikum (Krasemann u. Hildenbrand. 1980). Die Papierscheiben-/ Löcheranzahl auf einer Agarplatte sollte begrenzt sein, um Interferenzen der Hemmhofzonen zu vermeiden. Die maximale Anzahl hängt von dem Testorganismus und den Testmaterialien ab (Eucast 2009). Die Papierscheibchen müssen auf der Agaroberflächen fest positioniert werden und dürfen nach Anwendung der Testmaterialien nicht bewegt werden, da die Antibiotika sehr schnell diffundieren (Eucast 2009). Weitere Einflussfaktoren sind die Dichte der inokulierten Bakterien (Krasemann u. Hildenbrand. 1980; Wobus u. Hilbig 2010), die Empfindlichkeit des eingesetzten Teststammes (Wobus u. Hilbig 2010; Schiefer et al. 2004), die Wasserlöslichkeit, die Molekülmasse und chemische Natur des Antibiotikums (Wobus u. Hilbig 2010), die Diffusionsgeschwindigkeit des Antibiotikums (große Moleküle diffundieren langsamer, daher in der Regel auch kleinere Hemmhöfe) (Schiefer et al. 2004), Inkubationszeit (Krasemann u. Hildenbrand 1980), die Inkubationstemperatur (Brady u. Katz. 1990; Wobus u. Hilbig 2010). Bei einer höheren Inkubationstemperatur und/oder Verwendung einer höheren Nährstoffkonzentration sind die Hemmhöfe kleiner (Brady u. Katz. 1990). Eine Überfüllung der Agarplatten im Brutschrank beeinflusst die Ergebnisse aufgrund deren ungleichmäßigen Erwärmung. Die Parameter der Brutschränke sind unterschiedlich und deshalb ist eine Kontrolle der Inkubation wichtig (Eucast 2009). Wenn beimpfte Agarplatten für längere Zeit vor der Anwendung der Testmaterialien bei Raumtemperatur gelagert werden, können die Testkeime mit dem Wachstum

beginnen, was zu einer fehlerhaften Reduktion der Hemmhofzonen führt (Eucast 2009).

HPLC wird als ausgezeichnetes, zuverlässiges Referenzverfahren betrachtet, das zur therapeutischen Arzneimittelüberwachung sensibel genug ist, um eine geeignete Behandlung von Patienten zu gewährleisten (Lucha et al. 2017). Im Vergleich mit dem Agardiffusionstests zeichnet HPLC sich durch vielfältige Einsatzmöglichkeiten aus, wie zum Beispiel die Entdeckung neuer Wirkstoffkandidaten, Analyse, Identifizierung und Charakterisierung von Verunreinigungen und Abbauprodukten von Wirkstoffen und Handelsprodukten (Change-kee u. Gwyn 2002). HPLC wurde ebenfalls für die Bestimmung von antimikrobiellen Konservierungsstoffen in Lebensmitteln weitverbreitet eingesetzt (Ortelli et al. 2009; Fuselli et al. 2012). Die Entwicklung der HPLC erfolgt immer noch schnell, vor allem im Bereich der Massenspektrometrie mit stark verbesserter Empfindlichkeit. Es ist wahrscheinlich zurzeit die stärkste Technik für pharmazeutische Analytik (Change-kee u. Gwyn 2002). HPLC ist eine analytische Technik, die in der Literatur als exakt (Wold 1977; Lucha et al. 2017), zeitsparend, schnell (Wold 1977; Dasenaki u. Thomaidis 2010; Won et al. 2011; Dabreil et al. 2016), einfach (Dabreil et al. 2016), empfindlich (Change-kee u. Gwyn 2002; Ortelli et al. 2009; Fuselli et al. 2012; Li et al. 2016), selektiv (Ortelli et al. 2009; Fuselli et al. 2012; Li et al. 2016), mit zufriedenstellender Genauigkeit beschrieben wird (Li et al. 2016), HPLC ist geeignet für Routineanalysen im Testlabor (Dabreil et al. 2016),

Die HPLC - Technik ermöglicht pharmakokinetische Untersuchungen, wenn ein Medikament aus einer Mischung von verschiedenen Komponenten besteht. Zwei Antibiotika aus der gleichen Wirkstoffgruppe können gleichzeitig gemessen werden, woraus ein direkter Vergleich der Pharmakokinetik oder der Gewebepenetration ermöglicht wird (Jehl et al. 1987; Rouan 1985). Die Selektivität der HPLC erlaubt den Einsatz zur Messung von Molekülen und deren Metaboliten (Rouan 1985; Chan et al 1986; Jehl et al 1987; Change-kee 2002).

Der Nachteil ist, dass für die HPLC die anfänglichen Gerätekosten für einen solchen automatisierten Apparat sehr hoch sind (Bird 1989; Rouan 1985). Außerdem ist die Technik empfindlich auf Interferenzen der Proben oder Kontaminationen der Lösungsmittel (Bird 1989). Ein weiterer Nachteil der HPLC ist der Zeitaufwand zum

"clean-up" von Proben, wenn das zu untersuchende Medikament aus einem biologischen Gewebegemisch stammt (Rouan 1985).

Die Vorversuche zu den Agardiffusionstests wurden in der vorliegenden Studie zum Erlangen eines jeweils klaren Hemmhofdurchmessers bei gutem Keimwachstum auf der Agarplatte durchgeführt. Zur Erstellung einer Standardkurve wurde zuerst *Bacillus subtilis* als Testkeim ausgewählt. Die Ergebnisse der Vortests zeigten wider Erwarten jedoch, dass sich *Bacillus subtilis* als nicht ausreichend sensibel zur Messung der Cefquinomkonzentration mittels des Agardiffusionstests herausstellte. Die Vorversuche mit *Bacillus subtilis* wurden bei Cefquinomkonzentrationen von 10, 1, 0,1 und 0,01 µg/ml und Medium 5, pH 7,6 durchgeführt. Die Vorversuche zeigten einen 15 mm großen Hemmhofdurchmesser bei 10 µg/ml Cefquinomkonzentration. Niedrigere Cefquinomkonzentrationen zeigten keinen Hemmhofdurchmesser. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu den Erwartungen. *Kocuria rhizophila* (ehemals als *Micrococcus luteus* bezeichnet), der auf Grund der Literatur als Alternative verwendet wurde, hat sich durch seine Sensibilität für den Test als geeignet erwiesen. Dies steht im Einklang mit anderen Untersuchungen (San- Martine et al. 1998; Al-Taher 2010). Jedoch führte die von Simon u. Yin (1970) beschriebene Vorgehensweise zum Agardiffusionstest lediglich zu einer Nachweisgrenze für die Cefquinomkonzentration von 0,2 µg/ml. Bei dieser Empfindlichkeit konnten anfänglich im Rahmen der eigenen Untersuchungen eine Vielzahl von Proben vorerst nicht ausgewertet werden, da die Konzentrationen unterhalb dieser Grenze lagen. Aus diesem Grund wurde die Vorgehensweise erfolgreich modifiziert.

Im Gegensatz zu der Arbeit von Simon u. Yin (1970), in der 6 ml Agar pro Petrischale und 20 µl Testflüssigkeit pro Papierscheibe eingesetzt wurden, konnte in der vorliegenden Studie die Empfindlichkeit des Tests durch Verminderung der Agarmenge auf 5 ml und Erhöhung der Testflüssigkeitsmenge auf 30 µl erhöht werden. In der hier vorliegenden Studie konnte durch die beschriebenen Änderungen die Nachweisgrenze auf 0,06 µg/ml gesenkt werden. Bei Verwendung von 6 ml Agar und 20 µl Testflüssigkeit lag die Nachweisgrenze für Cefquinom lediglich bei 0,8 µg/ml.

In der Arbeit von Al-Taher (2010) wurde als Nachweisgrenze für Cefquinom 0,01 µg/ml mittels Lochplattenmethode angegeben. San- Martine et al. (1998) ermittelten

mittels Zylindermethode eine Nachweisgrenze von 0,015 µg/ml. In der Arbeit von Al-Taher (2010) ist nicht angegeben, welches Medium verwendet wurde. Das Ergebnis von San- Martine et al. (1998) wurde mit Medium 8 erreicht. In den eigenen Voruntersuchungen konnten die Ergebnisse von San- Martine et al. (1998) nicht nachvollzogen werden, da das Keimwachstum auf Medium 8 von überaus schlechter Qualität war. Aus diesem Grund muss davon ausgegangen werden, dass die Sensibilität der Methode als falsch hoch einzuschätzen ist. Eine Verbesserung der Lochplattenmethode in vergleichbarer Weise erscheint nicht möglich, da die Lochgröße und damit auch die Agarmenge nur in engen Grenzen veränderlich sind.

Die Erhöhung der Sensibilität des Agardiffusionstests führte in der vorliegenden Arbeit zu einer Standardkurve mit zwei verschiedenen Anstiegen. Die Standardkurve für eine Cefquinomkonzentration von 0,06-1 µg/ml war eine gerade Linie mit flacherem Anstieg. Für eine Cefquinomkonzentration von 1- 50 µg/ml zeigte die Standardkurve einen steileren Verlauf. Die Kulturmethode, der pH-Wert des Mediums 1 und die Menge der Keimsuspension, worüber es in der Literatur keine Angaben gibt, wurden in Vorversuchen zur Messung der Cefquinomkonzentration eingestellt. Mittels der Gusskultur (Tiefkultur) war das Keimwachstum gleichmäßig und die Umgebung der Hemmhofzone regelmäßig, wohingegen sich das Keimwachstum und auch die Umgebung der Hemmhofzone mit dem Spatelverfahren unregelmäßig darstellten. Dadurch ergibt sich bei der Gusskultur eine höhere Messgenauigkeit im Vergleich zur Oberflächen-Beimpfung mittels Spatelverfahren. Im Vergleich mit anderen pH Werten stellte sich beim pH-Wert von 6,5 (Medium 1) im Medium, das Keimwachstum des *Micrococcus luteus* und der Hemmhofdurchmesser gleichmäßiger dar.

Bei der Bestimmung der Menge der Keimsuspension (Keimdichte von $7,4 \times 10^7$ KBE/ml Keimsuspension) zeigte sich das Keimwachstum zu dicht bei Verwendung von 1,5 und 2,0 ml pro 100 ml Agar und gut mit einer Menge der Keimsuspension von 0,5 und 1,0 ml pro 100 ml Agar. Bei Verwendung von unter 0,5 ml Keimsuspension pro 100 ml Agar war nur ein sehr geringes Keimwachstum auf der Testplatte feststellbar. Deshalb wurden in den vorliegenden Untersuchungen als Standard 1,0 ml Keimsuspension pro 100 ml Agar verwendet.

Das sterile, equine, antibiotikafreie Serum, das als Verdünnungsmittel zur Herstellung der Standardkurve Verwendung fand, wurde zur Sicherstellung der Reinheit geprüft.

Bei Benutzung von mehr als 30 µl Testflüssigkeit (steriles equines antibiotikafreies Serum) pro Papierscheibchen wurde eine Hemmhofzone festgestellt, obwohl die Proben kein Antibiotikum enthielten (eigene bisher nicht publizierte Messergebnisse). Grund für dieses Ergebnis könnte die Anwesenheit von natürlichen antimikrobiellen Wirkstoffen (antimikrobielle Peptide) im Blut sein (Zasloff 2002). Bei Benutzung von 30 µl Testflüssigkeit (steriles equines antibiotikafreies Serum) wurde dieses Phänomen nicht mehr beobachtet.

Bei Benutzung von kleinen Agarmengen bildet sich keine gerade und ebene Agaroberfläche in der Petrischale. Um dieses Problem zu vermeiden, musste man die Petrischale, nachdem der Agar hinein gegossen und verteilt wurde, mehrere Mal auf dem Tisch drehen. Eine derartige Präparation der Petrischale führte zu gleichmäßiger Verteilung des Agars in der Petrischale und zu guten Hemmhofzonen. Durch diese gleichmäßige Verteilung des Agars in der Petrischale gab es eine gute Verteilung der Dichte des Keimwachstums im Agar. Die wiederholten Messungen zur Erstellung der Standardkurve für eine Cefquinomkonzentration ergaben reproduzierbare Ergebnisse. Zur Erstellung der Standardkurve wurde jede Verdünnungsreihe 6-mal wiederholt beprobt (Bennett et al. 1966). Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Für die Erstellung der Standardkurve wurde eine Bebrütungszeit von 20 Stunden festgelegt und sowohl Blut- als auch Peritonealflüssigkeitsproben untersucht. Bei Anwendung einer Bebrütungszeit länger als 20 Stunden kam es zu leichtem Keimwachstum in der äußeren Hemmhofzone. Dies führte in manchen Fällen zur Bildung von zwei unterschiedlichen Hemmhofzonen. Die zentrale Hemmhofzone stellte sich vollständig rein dar. Die zweite Hemmhofzone wies leichtes Keimwachstum auf, wobei sich die Grenze nicht deutlich darstellte, so dass die Messung unklare bzw. nicht reproduzierbare Werte ergab. Eine Erklärung besteht in der geringeren bzw. über die Zeit abnehmenden Konzentration an Cefquinom in der äußeren Hemmhofzone. Dadurch kommt es nicht zu einer Keimabtötung sondern zum verzögerten Wachstum der Mikroorganismen. Die erzeugte Hemmhofzone bildete bei Anwendung der Bebrütungszeit von 20 Stunden einen perfekten klar abgegrenzten Kreis und die Messung des Hemmhofdurchmessers ergab den gleichen Wert aus allen Messrichtungen.

Zur Vermeidung der Überlappung zwischen den Hemmhofzonen, die beim Einsatz von mehreren Papierscheibchen pro Petrischale erfolgen kann, wurde der Test mit nur

einem Papierscheibchen pro Petrischale durchgeführt. Das Papierscheibchen lag im Zentrum der Petrischale und dadurch ergab die Untersuchung eine regelmäßige Hemmhofzone.

Die Untersuchung jeder Probe von Blut und Peritonealflüssigkeit wurde dreimal durchgeführt und der Mittelwert errechnet. Da nur der freie, ungebundene Antibiotikumsanteil antibakteriell wirksam ist, wurden alle Blut- und Peritonealflüssigkeitsproben mittels der Standardkurve, die mit equiner steriler Serumlösung vorbereitet wurde, extrapoliert. Die anhand von steriler Kochsalzlösung vorbereitete Standardkurve diente zur Beurteilung der Proteinbindung des Cefquinom. Hier konnten mit der Literatur vergleichbare Werte gefunden werden. Die errechnete Proteinbindung der vorliegenden Studie lag bei 4,7 %. Im Vergleich dazu wird in der Arbeit von Sczesny et al. (2006) die Bindung von < 5 % angegeben.

Zur Messung des Differentialblutbildes wurde das QBC-Vet Autoread-System verwendet. Dieses System zeichnet sich durch ausgezeichnete analytische Eigenschaften aus und ist für veterinärmedizinische Zwecke gut geeignet (Hofmann et al. 1998). Es wurde für einen einfachen Umgang mit den Ergebnissen und ihrer Interpretation entworfen. Die Genauigkeit wird für die Mehrheit der Parameter als ausgezeichnet im Vergleich mit Referenz-Methoden betrachtet (Wegmann et al. 1997; Hofmann et al. 1998; Becker 2007). Das gedruckte Buffy-Coat-Profil gilt als sehr nützlich, um die Genauigkeit der Ergebnisse sofort zu überprüfen. Das System stellt eine echte Verbesserung gegenüber dem alten System dar und ist sehr nützlich in Tierarztpraxen geworden (Wegmann et al. 1997). Das verbesserte QBC-Vet Autoread Hämatologie-System bietet neben den numerischen Ergebnissen, eine Kurve der Fluoreszenzintensität der Zellen (Buffy-Coat-Profil-Kurve). Diese Kurve ergibt wichtige Informationen über die untersuchte Probe (Hofmann et al. 1998).

Bei der Messung der Zellzahl mittels des ADVIA 2120 Systems handelt es sich um ein Laser basiertes speziesspezifisches Hämatologiesystem, das für die Tierart Pferd validiert wurde (Moritz 2000). Das Verfahren stellt eine zuverlässige, schnelle und kostengünstige Methode dar (Harris et al. 2005b). Das Gerät erlaubt einen Probendurchsatz von 120 Vollblutproben in der Stunde (Siemens 2009). Neben dem kleinen und großen Blutbild kann das ADVIA 2120 System zusätzlich auch

Retikulozyten bestimmen (Dura 2005). „Das System beinhaltet einen PC mit Bildschirm und Drucker, die Benutzeroberfläche basierte auf Windows-NT. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt graphisch und numerisch. Der Untersucher kann die Bildschirmoberfläche frei nach seinen Auswahlkriterien gestalten“ (Dura 2005). Die Genauigkeit des ADVIA 2120-Systems ist bei allen Zellzahl-, Differentialblutbild-, und Retikulozytenzahlmessungen (alle Korrelationskoeffizienten außer Basophilen $> 0,9$) exzellent, verglichen mit dem ADVIA 120-System. Bei Untersuchungen zur Korrelation der weißen Blutkörperchen erweist sich das ADVIA 2120-System als sehr präzise, verglichen mit der manuellen Standardmethode und erfüllt außerdem die Spezifikationen des ADVIA 120-Systems (Harris et al. 2005b). Auch zeigte die Auswertung der Daten mehrerer Messungen stabile Werte (Harris et al. 2005a).

Messungen des Gesamteiweißes und des spezifischen Gewichtes durch Refraktometrie gehören zu den physikalischen Messverfahren und weisen eine große Zuverlässigkeit und methodische Einfachheit auf (Holzer et al. 1978). Die Messungen können bereits mit kleinsten Probenmengen durchgeführt werden (Gleiss u. Hinsberg 1950).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Laborparameter

5.2.1.1 Laborparameter der Peritonealflüssigkeit

Viele Autoren fanden, dass die Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl und ein Anstieg der Gesamteiweißkonzentration in der Peritonealflüssigkeit zuverlässigste Indikatoren für den Ausbruch einer Bauchhöhlenentzündung bei Pferden sind (Hawkins et al. 1993; Davis 2003; Radostits 2007).

5.2.1.1.1 Totalprotein der Peritonealflüssigkeit

Bei gesunden Pferden liegen die Normalwerte des Gesamteiweiß im Bereich 1,0 – 2,4 g/dl laut Nelson (1979); 0,5 - 1,5 g/dl laut Radostits (2007). In der vorliegenden Studie lag vor der Kolikoperation der Mittelwert des Totalproteins in der Peritonealflüssigkeit bei 1,8 g/dl in Gruppe 1 und bei 2,9 g/dl in Gruppe 2. Dieser initiale Unterschied lässt sich auf die individuelle Abwehrlage bzw. Komplikationen der Grunderkrankung zurückführen. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 1,2 - 2,1 g/dl und bei 2,1 - 2,5 g/dl in Gruppe 2. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,013$). Die Mittelwerte des Totalproteins in der Peritonealflüssigkeit lagen in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 0,5, 6 und 24 post op. relativ höher als bei gesunden Pferden. Zu den Zeitpunkten 48 und 72 post op. lagen in Gruppe 1 die Mittelwerte unterhalb der oberen Begrenzung des Normbereichs für gesunde Pferde. Wohingegen der Mittelwert in Gruppe 2 über den gesamten Untersuchungszeitraum bis zum Ende der Studie oberhalb des Normbereichs für gesunde Pferde lag. In Gruppe 2 lagen die Mittelwerte zu allen Zeitpunkten deutlich über denen der Gruppe 1. Ein signifikanter Zeiteffekt bzw. eine signifikante Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ließ sich statistisch jedoch nicht nachweisen.

5.2.1.1.2 Spezifisches Gewicht der Peritonealflüssigkeit

Bei gesunden Pferden liegen die Normalwerte des spezifischen Gewichtes der Peritonealflüssigkeit im Bereich von 1,000 – 1,015 (Nelson 1979; Radostits 2007). In der vorliegenden Studie lag vor der Kolikoperation der Mittelwert des spezifischen Gewichtes der Peritonealflüssigkeit bei 1,016 g/l in Gruppe 1 und 1,021 in Gruppe 2.

Dieser initialen Unterschied lässt sich auf die individuelle Abwehrlage bzw. Komplikationen der Grunderkrankung zurückführen. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 1,014 – 1,017 und 1,017 – 1,024 in Gruppe 2. Aufgrund der linearen Beziehung zwischen spezifischem Gewicht und Totalprotein in der Körperflüssigkeit (Holzer et al. 1978) war ebenfalls das spezifische Gewicht der Peritonealflüssigkeit in beiden Gruppen relativ höher als der Normalwert zu den Zeitpunkten 0,5, 6, 24 und 48 Stunden post op. 72 Stunden post op. lag das spezifische Gewicht in Gruppe 1 innerhalb des Referenzbereiches für gesunde Pferde, wohingegen der Wert in Gruppe 2 auch zu diesem Zeitpunkt oberhalb des Grenzbereiches von gesunden Pferden verblieb. In Gruppe 2 lag das spezifische Gewicht der Peritonealflüssigkeit zu allen Zeitpunkten über dem der Gruppe 1. Der globale Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,027$). Demgegenüber erwiesen sich der Zeiteffekt und die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit als nicht signifikant.

5.2.1.1.3 Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit

Bei gesunden Pferden liegen die Normalwerte der Gesamtleukozytenzahl in der Peritonealflüssigkeit im Bereich von $1,5 - 10,1 \times 10^9/l$ laut Brownlow et al. (1981) und bei $0,5 - 5 \times 10^9/l$ laut Radostits (2007). In der vorliegenden Studie lag vor der Kolikoperation der geometrische Mittelwert der Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit bei $1,0 \times 10^9/l$ in Gruppe 1 und $1,7 \times 10^9/l$ in Gruppe 2. Dieser initiale Unterschied lässt sich möglicherweise auf die individuelle Abwehrlage bzw. Komplikationen der Grunderkrankung zurückführen. Nach der Kolikoperation stieg dieser Parameter an und lag über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei $1,8 - 18,7 \times 10^9/l$ und bei $7,3 - 23,1 \times 10^9/l$ in Gruppe 2. In Gruppe 1 treten die höchsten Zellzahlen 24 Stunden nach der Kolikoperation auf, wohingegen in Gruppe 2 im Mittel die höchsten Zellzahlen nach 48 Stunden auftraten. Trotzdem war der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ($p = 0,09$).

Der Anstieg der Zellzahl ist ein Ausdruck für eine postoperative Entzündungsreaktion in der Bauchhöhle. Santschi et al. (1988) untersuchten Laborparameter in der Peritonealflüssigkeit bei gesunden Pferden und bei Pferden nach Laparotomie. In ihrer Studie kam es postoperativ nach Laparotomie zu einem deutlichen Anstieg der

Leukozytenwerte in der Bauchhöhlenflüssigkeit. Sie entdeckten, dass die Werte im Mittel von präoperativ $2,1 \times 10^9/l$ bei laparotomierten Pferden am ersten Tag post op. bereits auf $137,9 \times 10^9/l$ und bis zum vierten Tag auf $199,8 \times 10^9/l$ anstiegen um danach wieder langsam abzufallen. Am sechsten Tag post op. fanden sie noch Leukozytenwerte von $40,1 \times 10^9/l$. Sapper u. Gerhards (2005) bestätigten diese Ergebnisse durch ihre Untersuchungen der Bauchhöhlenflüssigkeit von laparotomierten Pferden.

Parallel zum Anstieg der Leukozytenwerte in der Peritonealflüssigkeit beobachteten wir in den vorliegenden Untersuchungen einen Abfall der Leukozytenwerte im Blut. Ein ähnliches Phänomen beobachtet man auch bei Entzündungsreaktionen in anderen Körperhöhlen, so z.B. bei infektiösen Gelenkerkrankungen (Lugo et al. 2006; Taylor et al. 2010; Sanchez Teran et al. 2012).

Die Diagnose der Peritonitis, die durch eine Erhöhung der Leukozytenwerte über $10 \times 10^9/l$ und des Gesamteiweiß auf über 2,5 g/dl in der Peritonealflüssigkeit festgestellt wird, gilt für aseptische Peritonitiden gemäß Van Hoogmoed et al. (1999). In ihrer Arbeit stellten sie fest, dass Gesamtleukozyten und Gesamteiweiß in der Peritonealflüssigkeit bei Ausbruch einer septischen Peritonitis deutlich stärker erhöht sind, wobei hier die Mittelwerte der Zellzahl auf $131 \times 10^9/l$ und des Totalproteins auf 5,2 g/dl in der Peritonealflüssigkeit anstiegen.

Van Hoogmoed et al. (1999) haben in ihrer Differenzstudie zwischen septischer und aseptischer Peritonitis festgestellt, dass bei septischer Peritonitis die Leukozyten auf Werte von 7 - $700 \times 10^9/l$ (Mittelwert = $131 \times 10^9/l$) und das Gesamteiweiß auf 4,3 - 5,9 g/dl (Mittelwert = 5,2 g/dl) in der Peritonealflüssigkeit ansteigen. Demgegenüber liegen bei aseptischer Peritonitis die Leukozytenwerte in der Peritonealflüssigkeit im Bereich von 0,4 - $516 \times 10^9/l$ (Mittelwert = $12,5 \times 10^9/l$) und das Gesamteiweiß im Bereich von 0,7 - 4,9 g/dl (Mittelwert = 2,7 g/dl). Bei laparotomierten Pferden, die nicht von einer eitrigen Peritonitis betroffen sind, liegen die Leukozytenzahl höher als $10 \times 10^9/l$, das Gesamteiweiß höher als 2,5 g/dl und das spezifische Gewicht höher als 1,020 in der Peritonealflüssigkeit (Santschi et al. 1988; Sapper u. Gerhards 2005). Der Maximalwert der Leukozyten lag in der Peritonealflüssigkeit bei $199,8 \times 10^9/l$ (Santschi et al. 1988) bzw. bei $242 \times 10^9/l$ (Sapper und Gerhards 2005) für

laparotomierte Pferde, die nicht von einer eitrigen Peritonitis betroffen sind. Der Maximalwert des Gesamteiweißes war in der Peritonealflüssigkeit bei 4,8 g/dl (Santschi et al. 1988). In der Studie von Sapper und Gerhards (2005) ist kein Maximalwert für das Gesamteiweiß in der Peritonealflüssigkeit laparotomierter Pferde, die nicht von einer eitrigen Peritonitis betroffen sind, angegeben.

Santschi et al. (1988) beschrieben dies als physiologische Reaktion aufgrund der Operation in der Bauchhöhle. Der Grund dafür ist laut Nelson (1979) und Brownlow et al. (1981) die lokale Störung von Seiten des peritonealen und viszeralen Peritoneums. Diese führt zu einer erhöhten Penetration der Kapillaren, sowie einer Abflussstörung der Lymphe und geht entweder mit einer transudativen oder exsudativen Reaktion einher. Letztlich führt jede Wunde, also auch eine Operationswunde, wie sie bei der Laparotomie gesetzt wird, im Rahmen der Heilung zu einer Entzündungsreaktion. Dies stellt eine Erklärung für den statistisch hoch signifikanten Zeiteffekt dar, der mit einem Anstieg der Zellzahl bis zu 24 Stunden (Gruppe 1) bzw. bis zu 48 Stunden post op. (Gruppe 2) einhergeht. Demgegenüber zeigte sich bei den Parametern Totalprotein und spezifisches Gewicht in beiden Gruppen der vorliegenden Studie kein statistisch signifikanter Zeiteffekt nach der Kolikoperation.

Hinsichtlich der Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit zeigte sich kein signifikanter globaler Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Jedoch zeigte sich ein länger andauernder Anstieg der Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit in der Gruppe 2, der mit einer signifikanten Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit einherging. Dieser signifikante Unterschied lässt sich laut Schneider et al. (1988) möglicherweise auf die zusätzliche lokale intraperitoneale Antibiotikaapplikation zurückführen. In ihrer Studie haben Schneider et al. (1988) festgestellt, dass der intraperitoneale Einsatz von Antibiotika beim Pferd eine milde, leichte chemische Entzündungsreaktion verursacht, die mit einer Erhöhung der Zellzahl und des Totalproteins in der Peritonealflüssigkeit einhergeht. In der vorliegenden Studie zeigten sich zwar im zeitlichen Verlauf in der Gruppe 2 höhere Totalproteinwerte, andererseits lagen die Totalproteinwerte bereits zu Beginn der Messungen (vor der ersten intraperitonealen Cefquinom-Anwendung) in Gruppe 2 höher und die

Unterschiede erwiesen sich im zeitlichen Verlauf und in der Wechselwirkung zwischen Gruppen und Zeit als signifikant.

Aus den Ergebnissen der Messung der Laborparameter in der Peritonealflüssigkeit in beiden Gruppen der vorliegenden Studie kann abgeleitet werden, dass die Zellzahl, das Gesamteiweiß und das spezifische Gewicht entsprechend den Angaben von Santschi et al. (1988) sowie von Sapper u. Gerhards (2005) im Bereich der "Normalwerte" für laparotomierte Pferde liegen.

Santschi et al. (1988) und Schumacher et al. (1988) gingen auf Grund ihrer Ergebnisse davon aus, dass die Feststellung einer infektiösen Bauchhöhlenentzündung durch die Erhöhung der Zellzahl und des Totalproteins in der Peritonealflüssigkeit bei laparotomierten Pferden schwierig und nicht eindeutig ist. Hier muss die Diagnose der septischen Peritonitis durch die Einbeziehung der Ergebnisse der Laboruntersuchung von Blutparametern (Santschi et al. 1988; Van Hoogmoed et al. 1999) und der klinischen Untersuchung (Sapper u. Gerhards 2005) bestätigt werden. Zusätzlich empfiehlt sich eine bakteriologische Untersuchung der Peritonealflüssigkeit (Van Hoogmoed et al. 1999).

5.2.1.2 Laborparameter im Blut

5.2.1.2.1 Totalplasmaprotein

Der Normalwert des Totalplasmaproteins liegt innerhalb eines Bereichs von 5,5 bis 7,5 g/dl (Nelson 1979; Kraft u. Dürr 2005). In der vorliegenden Studie lag vor der Kolikoperation der Mittelwert des Totalplasmaproteins im Blut bei 6,6 g/dl in Gruppe 1 und 6,5 g/dl in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 5,4 - 6,0 g/dl und bei 5,3 - 5,7 g/dl in Gruppe 2.

Laut Grabner (2007) kann unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren durch Messung des Hämatokritwertes und der Konzentration des Totalplasmaproteins der Grad der Dehydratation festgestellt werden. Eine leichte Absenkung des Totalplasmaproteins im Blut bei beiden Gruppen nach der Kolikoperation kann mit dem Übertritt von Totalplasmaproteinen in die Bauchhöhle erklärt werden (Nelson 1979; Brownlow et al. 1981; Frank u. Mark 2004) und zeigte bei statistischer Prüfung einen signifikanten Zeiteffekt. Der Mittelwert des Totalplasmaproteins in Gruppe 1 lag zu allen Zeitpunkten relativ über denen der Gruppe 2. Dennoch gab es zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Totalplasmaproteins keinen signifikanten globalen Unterschied. In der vorliegenden Arbeit manifestierte sich das TPP in beiden Gruppen für fünf Messungen im Verlauf der Studie innerhalb des Referenzbereichs.

5.2.1.2.2 Hämatokrit

Laut Santschi et al. (1988) liegt der Hämatokrit des Blutes bei gesunden Pferden zwischen 24 und 33 %. Kraft u. Dürr (2005) geben den physiologischen Bereich des Hämatokrites mit 35 - 50 % für Vollblut-, 33 - 45 % für Warmblut-, 32- 44 % für Kaltblutpferde und 30 - 40 % für Ponys an. In der vorliegenden Studie lag vor der Kolikoperation der Mittelwert des Hämatokrit des Blutes in Gruppe 1 bei 35,3 % und bei 37,1 % in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag der Hämatokrit über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 28,9 - 32,9 % und in Gruppe 2 bei 29,2 - 33,5 %.

Eine leichte Absenkung des Hämatokritwertes in beiden Gruppen nach der Kolikoperation ist vermutlich auf intra- und perioperative intravenöse

Verabreichungen von Infusionslösungen zurück zu führen. Zwischen den beiden Gruppen gab es bezüglich des Hämatokrit keinen signifikanten Unterschied. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich HKT in beiden Gruppen zu allen Zeitpunkten innerhalb des Referenzbereichs.

5.2.1.2.3 Hämoglobin

Der Referenzbereich des Hämoglobins liegt bei 9-17 g/dl (Nelson 1979; Santschi et al. 1988; Frank u. Mark 2004; Gassmann u. Lutz 2005). In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert des Hämoglobins vor der Kolikoperation bei 13,4 g/dl in Gruppe 1 und 13,3 g/dl in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 10,1 - 12,0 g/dl und bei 10,6 - 12,1 g/dl in Gruppe 2.

Ein reduzierter Hämoglobingehalt im Blut wird als Blutarmut oder Anämie betrachtet. Dieses Krankheitsbild kann verschiedene Ursachen haben (Frank u. Mark 2004). In der vorliegenden Studie wurde eine geringe Absenkung des Hämoglobins des Blutes in beiden Gruppen der laparotomierten Pferde im Lauf der Untersuchung aufgrund eines Blutverlustes durch die Kolikoperation festgestellt. Der Wert des Hämoglobins in den beiden Gruppen blieb jedoch innerhalb des Referenzbereichs. Der Unterschied des Hämoglobingehaltes zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant.

5.2.1.2.4 Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)

Der Referenzbereich der MCHC im Blut liegt bei 31 - 36 g/dl (Frank u. Mark 2004; Gassmann u. Lutz 2005). In der vorliegenden Studie lag vor der Kolikoperation der Mittelwert der MCHC im Blut bei 35,3 g/dl in Gruppe 1 und 36 g/dl in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 36,0 - 36,6 g/dl und bei 36,6 - 37,4 g/dl in Gruppe 2.

MCHC zeigte in der vorliegenden Untersuchung eine leichte Erhöhung über den Normalwert in beiden Gruppen der laparotomierten Pferde nach der Kolikoperation. Obwohl die MCHC in Gruppe 2 zu allen Zeitpunkten über denen der Gruppe 1 lagen,

gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der mittleren zellulären Hämoglobinkonzentration.

5.2.1.2.5 Leukozyten

In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert der Leukozyten im Blut vor der Kolikoperation in Gruppe 1 bei $8,3 \times 10^9/l$ und bei $9,5 \times 10^9/l$ in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei $7,2 - 8,1 \times 10^9/l$ und bei $6,4 - 8,7 \times 10^9/l$ in Gruppe 2.

Frank u. Mark (2004) beschrieben in ihrem Buch, dass die Absenkung der Leukozytenzahl im Blut unter den Referenzbereich ein typisches Merkmal für das Frühstadium einer schweren bakteriellen Erkrankung wie zum Beispiel einer Peritonitis darstellt. Diese Leukopenie geht im Regelfall unweigerlich nach 2 bis 3 Tagen in eine Leukozytose über. In der vorliegenden Arbeit wiesen die beiden Pferdegruppen Leukozytenwerte auf, die sich schwankend in dem von Frank u. Mark (2004) sowie Gassmann u. Lutz (2005) angegebenen Referenzbereich von $5 - 12 \times 10^9/l$ bewegten.

Eine leichte Absenkung der Leukozyten im Blut in beiden Gruppen nach der Kolikoperation kann durch die Penetration von Leukozyten in die Bauchhöhle erklärt werden (Nelson 1979; Brownlow et al. 1981; Frank u. Mark 2004). Die Schwankung innerhalb des Referenzbereichs könnte als Folge der stressbedingten Faktoren während des Klinikaufenthalts angesehen werden, wobei die Grunderkrankungen, Narkosevorbereitung, Kolikoperation und Behandlung als größte Stressfaktoren betrachtet werden können (May 2007). Außer den stressbedingten Faktoren wird gemäß Drommer u. Schäfer (2006); Schiebler u. Korf (2007) eine Leukozytenschwankung innerhalb des Referenzbereichs im Verlauf des Tages als physiologisch betrachtet. Bezüglich der Leukozyten war der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

5.2.1.2.6 Granulozyten

In der vorliegenden Studie war der Mittelwert der Granulozyten im Blut vor der Kolikoperation bei $6,5 \times 10^9/l$ in Gruppe 1 und bei $7,6 \times 10^9/l$ in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei $4,7 - 6,3 \times 10^9/l$ und bei $4,8 - 7,2 \times 10^9/l$ in Gruppe 2.

In der vorliegenden Studie lag vor der Kolikoperation der prozentuale Mittelwert der Granulozyten im Blut bei 75,4 % bei Gruppe 1 und 78,7 % bei Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 65,9 - 78 % und bei 72,9 - 81 % in Gruppe 2.

Laut Frank u. Mark (2004) tritt eine Erhöhung der Granulozytenzahl oft als Reaktion auf eine Entzündung auf. Eine akut-entzündliche Leukozytose geht mit einer erhöhten Neutrophilie einher. Die Anzahl der Granulozyten schwankte in der vorliegenden Untersuchung um den Referenzbereich von $4,8 - 6,1 \times 10^9/l$ (Nelson 1979) bzw. zwischen 45 - 82 % (Kraft u. Dürr 1995). Die Ursache der leichten Schwankungen innerhalb des Referenzbereichs im Verlauf des Tages lässt sich laut Drommer u. Schäfer (2006); Schiebler u. Korf (2007) physiologisch damit begründen, dass die eosinophilen Granulozyten je nach Tageszeit in unterschiedlicher Menge aufgrund der jeweils veränderten Hormonkonzentration von Cortisol und ACTH vorkommen. Bezüglich der Granulozyten bestand zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

5.2.1.2.7 Lymphozyten/Monozyten

In der vorliegenden Studie lag der geometrischer Mittelwert der Lymphozyten/Monozyten im Blut vor der Kolikoperation bei $1,8 \times 10^9/l$ in beiden Gruppen. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei $1,8 - 2,1 \times 10^9/l$ und bei $1,5 - 1,7 \times 10^9/l$ in Gruppe 2.

In der vorliegenden Studie lag der prozentuale Mittelwert der Lymphozyten/Monozyten im Blut vor der Kolikoperation bei 23,9 % in Gruppe 1 und 21,3 % in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 22 - 33,7 % und bei 19- 27,1 % in Gruppe 2.

Bei gesunden Tieren beträgt der Gehalt an Monozyten ca. 5 % im Differentialblutbild. Bei akuten Krankheitszuständen ist der Gehalt erniedrigt. Eine chronische entzündliche Leukozytose geht jedoch laut Frank u. Mark (2004) gewöhnlich mit Monozytose einher. Der Referenzbereich Lymphozyten/Monozyten im Blut bei Pferde liegt innerhalb $1,5 - 4,4 \times 10^9/l$ und 20 - 50 % laut Kraft u. Dürr (1995). In der vorliegenden Studie lag der Gehalt an Lymphozyten und Monozyten schwankend innerhalb des Referenzbereichs. Die Ursache dieser Schwankung im Verlauf des Tages ist laut Drommer u. Schäfer (2006); Schiebler u. Korf (2007) physiologisch. Obwohl die Werte der Lymphozyten/Monozyten bei Gruppe 1 relativ über denen in der Gruppe 2 zu allen Zeitpunkten lagen, war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

5.2.1.2.8 Thrombozyten

In der vorliegenden Studie war der Mittelwert der Thrombozyten im Blut vor der Kolikoperation bei $147 \times 10^9/l$ in Gruppe 1 und bei $160,6 \times 10^9/l$ in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei $124,3 - 148,9 \times 10^9/l$ und bei $112,4 - 177 \times 10^9/l$ in Gruppe 2.

Die untersuchte Thrombozytenzahl lag schwankend bei beiden Gruppen in dem von Drommer u. Schäfer (2006) angegebenen Referenzbereich von $90 - 300 \times 10^9/l$. Diese leichte Schwankung innerhalb des Referenzbereichs der Thrombozytenzahl kann man hier laut Daliri (2006) als Antwort auf Operationsstress und Probenentnehmen angeben. Er hat in seiner Arbeit festgestellt, dass Stress die Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen motiviert, welches wiederum eine Ausschüttung von Cortisol aus den Nebennierenrinden veranlasst, wobei diese veränderten Hormonausschüttungen die Schwankung der Thrombozytenzahl verursacht. Obwohl der Mittelwert der Thrombozyten in der Gruppe 2 für die meisten Zeitpunkte relativ über denen der Gruppe 1 lag, bestand bezüglich der Thrombozyten zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

5.2.2 Klinische Parameter

In der vorliegenden Studie in Gruppe 1 wurden 4 Pferde mit alleiniger Laparotomie, 3 Pferde mit zusätzlicher Darmresektion behandelt und 2 Pferde zusätzlich enterotomiert. In Gruppe 2 wurden 1 Pferd mit alleiniger Laparotomie, 2 Pferde mit zusätzlicher Darmresektion und 4 Pferde durch zusätzliche Enterotomie behandelt. Alle Pferde in beiden Gruppen haben die Behandlung ohne Komplikationen überstanden.

5.2.2.1 Allgemeinzustand

Die Patienten der beiden Gruppen zeigten in den ersten zwei Tagen nach der Bauchhöhlenoperation einen mäßigen Allgemeinzustand. Dies kann aufgrund von Schmerzen bzw. der Stressfaktoren, wie Narkosevorbereitung, Kolikoperation und Probenentnahmen begründet werden. Diese Stressfaktoren führen zu einer leicht reduzierten Aktivität der laparotomierten Pferde während ihres Klinikaufenthalts. Zwei Pferde aus der Gruppe 1 zeigten Müdigkeit nach den ersten Stunden der Kolikoperation. Der Allgemeinzustand der Pferde der Gruppe 2 war besser als in Gruppe 1. Insgesamt verbesserte sich der Zustand der Pferde in beiden Gruppen in den letzten 12 Stunden der Untersuchung.

5.2.2.2 Innere Körpertemperatur

In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert der inneren Körpertemperatur vor der Kolikoperation bei 37,6 °C in beiden Gruppen. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 37,6 - 38,0 °C und bei 37,5 - 38,6 °C in Gruppe 2.

Eine geringe Erhöhung der inneren Körpertemperatur außerhalb des Referenzbereichs in beiden Gruppen von 12 bis 27 Stunden nach der Kolikoperation kann auf Resorption des Wundexsudates (aseptisches Fieber) laut Köther (2007) zurückzuführen sein. Die innere Körpertemperatur lag in beiden Gruppen nach 27 Stunden nach der Kolikoperation bis Ende des Untersuchungszeitraums innerhalb des Referenzbereiches 37,5 -38 °C (Jaksch und Glawischnig 1990; Baumgartner 1999). Der globale Unterschied war zwischen den beiden Gruppen bezüglich der inneren Körpertemperatur statistisch nicht signifikant.

5.2.2.3 Herzfrequenz

In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert der Herzfrequenz vor der Kolikoperation bei 59,6 Schlägen/Min in Gruppe 1 und bei 58,6 Schlägen/Min in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 32,9 - 44,4 Schlägen/Min und bei 36,6 - 52,6 Schlägen/Min in Gruppe 2.

Im Laufe der vorliegenden Untersuchung nahm die Herzfrequenz der laparotomierten Pferde nach der Kolikoperation wie auch in der Arbeit von Sapper u. Gerhards (2005) beschrieben, ab. Dies sprach gemäß Sapper u. Gerhards (2005) für eine Besserung des klinischen Zustands. Der Mittelwert der Herzfrequenz hat sich nach der Kolikoperation normalisiert, wobei der Normalwert in Ruhe im Bereich 28 - 40 Schlägen/Min liegt (Popp 2012). Bezüglich der Herzfrequenz war ein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht nachweisbar.

5.2.2.4 Atemfrequenz

In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert der Atemfrequenz vor der Kolikoperation bei 23,6 Atemzügen/Min in Gruppe 1 und bei 24,3 Atemzügen/Min in Gruppe 2. Nach der Kolikoperation lag dieser Wert über den Untersuchungszeitraum in Gruppe 1 bei 16,4 - 24,7 Atemzügen/Min und bei 12,6 - 20,0 Atemzügen/Min in Gruppe 2.

Die Atemfrequenz der Pferde lag in beiden Gruppen vor dem chirurgischen Eingriff über dem Normalwert. Nach der Kolikoperation fiel sie in beiden Gruppen ab und blieb im Verlauf des gesamten Untersuchungszeitraumes nahezu konstant geringfügig höher als normal, wobei der Normalwert der Atemfrequenz in Ruhe im Bereich von 9 - 15 Atemzüge/Min liegt (Weiss et al. 2009). Zwei Pferde zeigten in Gruppe 1 Unruhe und Angst beim Probenentnehmen zu den Zeitpunkten 27 und 32 Stunden nach der Kolikoperation. Das kann vermutlich der Grund sein für die leichte bis moderate Erhöhung des Mittelwerts der Atemfrequenz in dieser Gruppe. Zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der Atemfrequenz der gemessene Unterschied nicht signifikant.

5.2.2.5 Darmperistaltik

In beiden Gruppen zeigten die Pferde vor der Kolikoperation keine Darmgeräusche bis herabgesetzte Darmperistaltik. Das wird als negativer Indikator für Aktivität und Funktion des Verdauungssystems betrachtet (Frank u. Mark 2004). Nach dem chirurgischen Eingriff hat sich die Darmperistaltik normalisiert. Bezüglich der Darmperistaltik war ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht nachweisbar.

Die Normalisierung der klinischen Parameter dient als Indikator für die Besserung der Patienten in beiden Gruppen nach der Kolikoperation. In der vorliegenden Studie wie auch in der Studie von Sapper u. Gerhards (2005) konnte bestätigt werden, dass erhöhte Leukozytenzahl, Totalprotein und spezifisches Gewicht in der Peritonealflüssigkeit post operationem nicht mit einer klinisch relevanten Peritonitis einhergehen.

5.2.3 Cefquinomkonzentration im Blut und in der Peritonealflüssigkeit

Cephalosporine werden oft bei chirurgischen Eingriffen prophylaktisch verwendet (Barza u. Miao 1977; Bryant et al. 1982; Effler et al. 1982; Molavi 1991; Brook 1993). Sie sind aber eigentlich als eine Antibiotika-Klasse anzusehen, die als eine wichtige therapeutische Reserve gegen multiresistente Erreger betrachtet werden sollte. Der Einsatz der Cephalosporine der 3. und 4. Generation sollte äußerst restriktiv erfolgen. Diese Maßnahme kann sich für Patienten als von lebenswichtiger Bedeutung erweisen, insbesondere dann, wenn kein anderes ausreichend wirksames Antibiotikum als Alternative mehr zur Verfügung steht (BTK 2015).

Laut Mairer et al. (1990), Wintzer u. Kraft (1997) und Davis et al. (2003) werden peritoneale Infektionen nach Operationen im Bereich der Bauchhöhle beim Pferd meist durch gemischte Bakterienpopulationen verursacht, deshalb sollte die Therapie mit Breitbandantibiotika beginnen. Cefquinom, das zu den Cephalosporinen der vierten Generation gehört, ist gemäß der Studien von Limbert et al. (1991), Chin et al. (1992) und Thomas et al. (2006) ein Breitbandantibiotikum, das sowohl grampositive als auch gramnegative Keime erfasst.

Cefquinom zeigte sich laut diesen Studien hochwirksam gegenüber den meisten Erregern der Peritonitis und Septikämie beim Pferd wie, *Streptococcus* spp., *Streptococcus equi* subsp. *equi*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Actinobacillus equuli*, *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Fusobacterium* spp., *Enterobacter cloacae*, *Aeromonas* spp. (*Aeromonas hydrophilia*), *Salmonella* spp. (*Salmonella typhimurium*). Gegenüber *Staphylococcus epidermidis*, *Rhodococcus equi* (*Corynebacterium equi*) und *Corynebacterium pyogenes* war die Wirkung von Cefquinom moderat. Die Aktivität von Cefquinom gegenüber *Enterococcus faecium* (*Streptococcus faecium*) *Bacteroides* spp. (*Bacteroides fragilis*) war etwas geringer mit einer MHK_{90} von 64 und 32- >64 µg/ml respektive.

Da Cefquinom zu den zeitabhängig wirksamen Antibiotika gemäß Kietzmann et al. (2004) gehört, muss laut Trollenier (2004), Browning (2005) und Kroker et al. (1996) eine Konzentration sowohl im Blut als auch in der Peritonealflüssigkeit höher

als die MHK für die am häufigsten auftretenden Bakterien der Peritonitis und Sepsis beim Pferd erreicht werden. Außerdem muss laut Kietzmann et al. (2004) grundsätzlich gewährleistet werden, dass über den Behandlungszeitraum eine ausreichend hohe und damit wirksame Konzentration im Zielgewebe aufrechterhalten wird.

Eine retrospektive Studie über postoperative Wundinfektionen bei laparotomierten Pferden (Isgren et al. 2016) umfasste 287 Pferde. Bei 73 von 287 Pferden (25%) haben sich während ihres Aufenthaltes in der Klinik postoperative Wundinfektionen entwickelt. Die am häufigsten auftretenden Bakterien, die aus Wunden isoliert wurden, waren *Escherichia coli* (59,5%), *Enterococcus* spp. (42,4%) und *Staphylococcus* spp (25,4%). Die isolierten Bakterien waren 57% gramnegativ und 43% grampositiv. 92% (96/104) der isolierten Bakterien waren resistent gegen Penicillin. 18% (21/119) der isolierten Bakterien waren resistent gegen Gentamicin. 16,3% (17/104) waren resistent gegen die beiden Antibiotika Penicillin und Gentamicin. Die am häufigsten auftretenden Bakterien, die aus den Wunden in den Studien (Klohn u. Biedrzycki 2009; Rodriguez et al. 2009) isoliert wurden, waren *Staphylococcus* spp., β - hämolytische *Streptococcus* spp. und *Escherichia coli*. Die meisten Krankheitsfälle bzw. postoperativen Wundinfektionen traten am Tag 7 nach der Operation auf (Grönlund u. Bergström 2013; Isgren et al. 2016).

In der Studie von Darnaud et al. (2016) wurde festgestellt, dass bei einer Schnittlänge des Hautschnitts über 27 cm im Zusammenhang mit Laparotomien bei Pferden postoperative Wundinfektionen häufiger auftreten. Die Studie empfiehlt, die Schnittlänge des Bauchhöhlenzugangs bei Kolikoperationen möglichst gering zu wählen, um das Risiko einer Kontamination der Wunde und postoperative Koliken zu vermeiden. Bei Primärerkrankungen, die im Kolon- oder Zäkumbereich eine Enterotomie erforderlich machen, empfiehlt die Studie demgegenüber nicht einen kleinen Hautschnitt.

In einer *in vitro* Studie von Thomas et al. (2006) ist der Wirkungseintritt von Cefquinom bei grampositiven Bakterien später (7,7 bis 23,3 Stunden) als bei gramnegativen Keimen (4 bis 7,4 Stunden). Die Autoren fanden weiterhin heraus, dass man durch eine Erhöhung der Cefquinomkonzentration diesen Zeitraum *in vitro*

nicht mindern konnte. Adam u. Christ (1987) erklärten in ihrem Buch, dass bei Konzentrationen des 2- 4 fachen über MHK ein Wirkungszeitraum von 20 Minuten bis 2 Stunden als ausreichend für eine wirksame Therapie bei den konzentrations- und zeitabhängigen wirksamen Antibiotika erachtet werden kann.

Laut Hanberger et al. (1990), Hanberger (1992) und Rubinstein u. Lang (1992) bezeichnet der postantibiotische Effekt die anhaltende Hemmung des Bakterienwachstums nach Ausscheidung des Antibiotikums. Dieser Effekt spielt laut Rubinstein u. Lang (1992) bei verschiedenen β -Lactam-Antibiotika, sowie bei anderen Klassen, wie Aminoglykosid- Antibiotika eine Rolle.

Die Voraussetzungen, damit diese Wirkung auftritt, sind gemäß Rubinstein u. Lang (1992) unter anderem eine gute Sensibilität des Erregers gegenüber dem ausgewählten Antibiotikum und eine möglichst lang über der MHK anhaltende Antibiotikakonzentration am Infektionsort. Der postantibiotische Effekt kann laut Hanberger (1992) und Rubinstein u. Lang (1992) bewirken, dass sich die Dosierungsintervalle vergrößern, womit sich Kosten und Nebenwirkungen bei gleichem Ergebnis vermindern.

In der vorliegenden Untersuchung war die Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit aufgrund der zusätzlichen intraperitonealen Applikation in der Gruppe 2 höher als in der Gruppe 1. Hier lag zum Beispiel der Medianwert der Cefquinomkonzentration zum Zeitpunkt 25 Stunden in der Gruppe 1 bei 1,1 $\mu\text{g/ml}$, wohingegen er in der Gruppe 2 zum gleichen Zeitpunkt 25 Stunden bei 10,5 $\mu\text{g/ml}$ lag. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich AUC (Fläche unter der Konzentrationskurve) in der Peritonealflüssigkeit hoch signifikant ($P=0,0003$). Ebenso war der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich AUC im Blut hoch signifikant ($P=0,0008$). Die Messungen zeigten überwiegend höhere Medianwerte der Cefquinomkonzentrationen im Blut bei Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1. Zum Beispiel lagen die Medianwerte der Cefquinomkonzentrationen im Blut in der Gruppe 1 bei 3; 1; 4; 0,6 und 0,09 $\mu\text{g/ml}$ zu den Zeitpunkten 25, 26, 27, 32 Stunden respektive. In der Gruppe 2 lagen die Medianwerte der Cefquinomkonzentrationen im Blut bei 2,9; 2,1; 1,0 bzw. bei 0,12 $\mu\text{g/ml}$ zu den gleichen Zeitpunkten 25, 26, 27 und 32 Stunden respektive. Es war auffällig in der vorliegenden Untersuchung in beiden Gruppen, dass das Cefquinom

schnell im Blut und in der Peritonealflüssigkeit abgesunken ist. Mittels des vorhandenen Agardiffusionstests war seine Konzentration im Blut in beiden Gruppen nur bis 8 Stunden nach Applikation nachweisbar. Dieses Ergebnis zeigt, dass Cefquinom eine hohe Penetration aus der Blutbahn in Richtung Körpergewebe bzw.-Flüssigkeiten zeigt. Dies steht im Einklang mit anderen Untersuchungen von Allan u. Thomas (2003) und Winther et al. (2010). Eine weitere Erklärung dieser schnellen Absenkung kann darin bestehen, dass das Cefquinom verstoffwechselt und ausgeschieden wurde.

Trotz der zusätzlichen intraperitonealen Dosierung war eine Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit in Gruppe 2 ebenso wie in Gruppe 1 bis zu 12 Stunden nachweisbar.

Zu den Zeitpunkten 12, 36 und 60 Stunden lagen die Medianwerte der Cefquinomkonzentrationen in der Peritonealflüssigkeit bei 0,06; 0,06 und 0,08 µg/ml in Gruppe 1 und bei 0,07; 0,065; und geschätzt bei 0,05 µg/ml in Gruppe 2 respektive. Auffallend war es, dass die Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit in Gruppe 2 geringer als die theoretisch erwartete Konzentration war. Gleichfalls war überraschend bei gleicher Gruppe, dass Cefquinom in hoher Konzentration im Blut zu den Zeitpunkten 13, 16, 40, 56 und 64 Stunden vorlag, wobei die Medianwerte der Cefquinomkonzentrationen im Blut in dieser Gruppe bei 0,5; 0,4; 0,45; 0,2 und 0,4 µg/ml zu den Zeitpunkten 13, 16, 40, 56 und 64 Stunden lagen. Das nachgewiesene Antibiotikum in diesen Blutproben war hier nicht durch systemische Dosierung sondern aus der Bauchhöhle, wobei das Cefquinom von der Peritonealflüssigkeit in die Blutbahn und andere Gewebe penetriert sein muss, da die Peritonealflüssigkeit eine hohe Konzentration von Cefquinom aufgrund der intraperitonealen Anwendung von Cefquinom hatte und der Druck in der Bauchhöhle aufgrund der Peritoneallavage entsprechend hoch war. Diese hohe Penetration aus der Peritonealflüssigkeit in das Blut, ins Körpergewebe und -Flüssigkeiten kann die Absenkung der gemessenen unter die erwarteten Cefquinomkonzentration in der Bauchhöhle bei Gruppe 2 begründen.

Die Cefquinomkonzentration zeigte im Blut nach Applikation von nur einer systemischen Dosierung in Höhe von 1 mg/kg KM (Cobactan® IV 4.5 %) deutlich

höhere Mittelwerte in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur Studie von Winther et al. (2010). Die Mittelwerte der Cefquinomkonzentrationen lagen im Blut in der vorliegenden Untersuchung eine Stunde nach alleiniger systemischer Applikation (Messzeitpunkt 25) bei $3,62 \pm 2,09$, zwei Stunden nach Applikation bei $1,35 \pm 0,57$ (Messzeitpunkt 26), 8 Stunden nach Applikation bei $0,11 \pm 0,06$ (Messzeitpunkt 32) und 12 Stunden nach Applikation (Messzeitpunkt 36) bei $0,03 \pm 0,01$ $\mu\text{g/ml}$. Demgegenüber lagen in der Untersuchung von Winther et al. (2010) die Mittelwerte der Cefquinomkonzentrationen im Blut bei $2,53 \pm 0,57$; $1,02 \pm 0,26$; $0,08 \pm 0,04$ und $0,06 \pm 0,03$ $\mu\text{g/ml}$ zu den gleichen Zeitpunkten 1, 2, 8 und 12 Stunden nach einer systemischen Applikation des Cefquinom in analoger Dosierung.

Noch höhere Messwerte zeigten die Cefquinomkonzentrationen im Blut nach einmaliger systemischer Applikation in derselben Dosierung von 1 mg/kg KM (Cobactan[®] IV 4.5 %) in der Studie von Sczesny et al. (2006). Während die Mittelwerte der Cefquinomkonzentrationen im Blut in der vorliegenden Untersuchung zwei Stunden nach Applikation bei $1,35 \pm 0,57$ $\mu\text{g/ml}$ und 6 Stunden später bei $0,37 \pm 0,44$ $\mu\text{g/ml}$ lagen, stellten Sczesny et al. (2006) zu den analogen Zeitpunkten im Mittel Cefquinomkonzentrationen im Blut von 1,65 bzw. 0,39 $\mu\text{g/ml}$ fest. Die Untersucher. (Sczesny et al. 2006; Winther et al. 2010). haben als Nachweismethode Hochleistungsflüssigkeitschromatographie angewandt. Da zu der vorliegenden Studie ein biologisches Nachweisverfahren angewendet wurde, können auch methodische Ursachen zu den Unterschieden führen.

Das Cefquinom zeigte in der vorliegenden Arbeit in der Peritonealflüssigkeit nach der Applikation von nur einer systemischen Dosierung 1 mg/kg KM (Cobactan[®] IV 4.5 %) deutlich höhere Mittelwerte der Konzentration und eine hohe Penetration von der Blutbahn in die Bauchhöhle im Vergleich zu den Messergebnissen von Winther et al. (2010) hinsichtlich Konzentration und Penetration aus der Blutbahn in die Lungenflüssigkeit. Die Mittelwerte der Cefquinomkonzentrationen lagen in der Peritonealflüssigkeit in der vorliegenden Untersuchung bei $1,24 \pm 0,62$; $1,22 \pm 0,81$ und $0,37 \pm 0,70$ $\mu\text{g/ml}$ zu den Zeitpunkten 1 (Messzeitpunkt 25), 2 (Messzeitpunkt 26) und 8 (Messzeitpunkt 32) Stunden nach nur einer systemischen Applikation des Cefquinom, wohingegen in der Untersuchung von Winther et al. (2010) die Mittelwerte der Cefquinomkonzentrationen in der Lungenflüssigkeit bei $0,71 \pm 0,25$;

0,62 ± 0,04 und 0,05 ± 0,04 µg/ml zu den gleichen Zeitpunkten 1, 2 und 8 Stunden nach nur einer systemischen Applikation des Cefquinom in Dosierung 1 mg/kg KM (Cobactan[®] IV 4.5 %) lagen. Die Penetration von der Blutbahn in die Bauchhöhle betrug in der vorliegenden Arbeit 0,8 µg/ml/h. In der Arbeit von Winther et al. (2010) lag die Penetration aus der Blutbahn in die Lungenflüssigkeit bei 0,33 µg/ml/h. Die Penetration eines Antibiotikums ergibt sich aus dem Quotienten AUC (Körpergewebe oder Körperflüssigkeit) durch AUC (Blut) gemäß Winther et al. (2010).

In der vorliegenden Arbeit zeigte Cefquinom in der Peritonealflüssigkeit nach nur einer systemischen Applikation in der Dosierung 1 mg/kg KM (Cobactan[®] IV 4.5 %) eine deutlich niedrigere Konzentration und eine niedrigere Penetration aus der Blutbahn in die Bauchhöhlenflüssigkeit im Vergleich zu den von Sczesny et al. (2006) ermittelten Werten für Konzentration und Penetration aus der Blutbahn in die Gelenkflüssigkeit. Die Mittelwerte der Cefquinomkonzentrationen lagen in der Peritonealflüssigkeit in der vorliegenden Untersuchung bei 1,22 ± 0,81 und 0,30 ± 0,14 µg/ml zu den Zeitpunkten 2 (Messzeitpunkt 26) und 6 (Messzeitpunkt 6) Stunden nach nur einer systemischen Applikation des Cefquinom respektive. Demgegenüber lagen in der Untersuchung von Sczesny et al. (2006) die Mittelwerte der Cefquinomkonzentrationen in der Gelenkflüssigkeit bei 0,82 bzw. 0,82 µg/ml zu den gleichen Zeitpunkten 2 und 6 Stunden nach einer nur systemischen Applikation des Cefquinom in gleicher Dosierung 1 mg/kg KM (Cobactan[®] IV 4.5 %). Die Penetration aus der Blutbahn in die Gelenkflüssigkeit war in der Arbeit von Sczesny et al. (2006) mit 1,26 µg/ml/h angegeben. In der Arbeit von Sczesny et al. (2006) wurde Cefquinomkonzentration in Gelenkflüssigkeit zum Zeitpunkt 2,4 und 6 Stunden nach Applikation untersucht. Die Cefquinomkonzentration betrug 0,82 µg/ml zum Zeitpunkt 2 Stunden, 1,11 µg/ml zum Zeitpunkt 4 Stunden und 0,82 µg/ml zum Zeitpunkt 6 Stunden nach der Applikation, wobei es kein Messwert zum Zeitpunkt 4 Stunden in der vorliegenden Studie gibt. Die ersten Messung zum Zeitpunkt 2 Stunden nach der Applikation war in der Arbeit von Sczesny et al. (2006) relativ niedriger als in der vorliegenden Arbeit zum ähnlichen Zeitpunkt, aber der Verlauf der Kurve der Cefquinomkonzentration erhöhte sich zum Zeitpunkt 4 Stunden nach der Applikation und blieb höher als in der vorliegenden Arbeit zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Applikation.

Mit der vorliegenden Arbeit liegen erstmals publizierte Daten zur Penetration von Cefquinom nach systemischer intravenöser Applikation in die Bauchhöhle vor.

In beiden eingeteilten Gruppen lag die in der Peritonealflüssigkeit erreichte Cefquinomkonzentration über der MHK_{90} und war somit für folgende Keime wirksam: *Streptococcus* spp., *Streptococcus equi* subsp. *equi*, *Clostridium* spezie (*Clostridium perfringens*), *Streptococcus equi* subsp. (*zooepidemicus*), *Actinobacillus equuli*, *Citrobacter* spp. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Fusobacterium* spp., *Enterobacter cloacae*, *Aeromonas* spp. (*Aeromonas hydrophila*) und *Salmonella* spp. (*Salmonella typhimurium*).

Jedoch zeigte sich, dass in Gruppe 1 die Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit im Durchschnitt 12 Stunden nach i.v. Applikation unter die Nachweisgrenze absinkt und somit keine den MHK_{90} Werten entsprechenden Konzentrationen vorhanden sind. Demgegenüber sanken in Gruppe 2 die Konzentrationen nur unmittelbar vor zusätzlicher lokaler intraperitonealer Applikation in den Bereich der Nachweisgrenze ab. Zu allen anderen Messzeitpunkten waren hohe Cefquinomkonzentrationen nachweisbar. Es konnten Gewebekonzentrationen in der Bauchhöhle erreicht werden, die zum Teil deutlich über den MHK_{90} Werten lagen, die zum Beispiel für *E.coli* ($MHK_{90} = 0,391 \mu\text{g/ml}$), *Salmonella* spp. ($MHK_{90} = 0,195 \mu\text{g/ml}$), *Staphylococcus epidermidis* ($MHK_{90} = 4 \mu\text{g/ml}$), *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* und subsp. *equi* ($MHK_{90} = 0,024$ bzw. $0,032 \mu\text{g/ml}$) angegeben werden (Limbert et al. 1991; Thomas et al. 2006). Es kann somit postuliert werden, dass gegen die aufgeführten Erreger, die als Peritonitischeime bekannt sind, ein wirksamer Wirkstoffspiegel in der Bauchhöhle erreicht werden kann. Unter dem hier untersuchten Behandlungsregime einer Peritoneallavage sank die Cefquinomkonzentration jedoch in Gruppe 1 regelmäßig, in Gruppe 2 teilweise unter MHK_{90} für einzelne Keime ab.

In der zweiten Gruppe lagen die Cefquinomkonzentrationen signifikant höher als in Gruppe 1 und es wurden dabei Konzentrationen erreicht, die zusätzlich über der MHK_{90} für die Keime *Staphylococcus epidermidis*, *Rhodococcus equi* (*Corynebacterium equi*) und *Corynebacterium pyogenes* lagen und somit einen wirksamen Wirkstoffspiegel auch gegen diese Keime widerspiegeln.

Allerdings konnte in beiden Gruppen die MHK_{90} des Cefquinom für die Keime *Enterococcus faecium* (*Streptococcus faecium*) und *Bacteroides* spp. (*Bacteroides fragilis*) nicht erreicht werden, wobei die $MHK_{90} = 64\mu\text{g/ml}$ für *Enterococcus faecium* und die $MHK_{90} > 64\mu\text{g/ml}$ für *Bacteroides* spp laut Chin et al. (1992) beträgt.

Schließlich hängt gemäß Adam u. Christ (1987) die Antibiotikakonzentration am Infektionsort von der Dosierung und der Penetrationsfähigkeit ab, d.h. der pro Einzelgabe verabreichten Substanzmenge, dem Dosierungsintervall und den Gewebeeigenschaften.

Die Penetrationsfähigkeit eines Antibiotikums ist nach Radouane et al. (1996) abhängig von zwei Faktoren: der Lipophilität und der Plasmaproteinbindung des Antibiotikums, wobei sich der freie Anteil des Antibiotikums im Blut im Gleichgewicht mit der Konzentration im Gewebe befindet (Graninger 1983, Bergan 1987). Der gebundene Anteil eines Antibiotikums hingegen kann den Intraavasraum nicht verlassen und ist auch antibakteriell nicht wirksam (Wise 1978; Simon u. Stille 1982; Tawara et al. 1992). Wegen seiner geringen Lipophilität und Plasmaproteinbindung unter 5 % (Sczesny et al. 2006) besitzt Cefquinom laut Winther et al. (2010) eine hohe Penetrationsfähigkeit in den Geweben. In der vorliegenden Studie zeigte Cefquinom gleichfalls eine niedrige Plasmaproteinbindung von 4,7 % bei 1 $\mu\text{g/ml}$ Cefquinomkonzentration gemäß der Gleichung von Tohamy et al. (2011) und eine hohe Penetration in die Peritonealflüssigkeit. Bei der ersten Probenentnahme (intraoperativ) 30 Minuten nach intravenöser Applikation war Cefquinom in hoher Konzentration (Mittelwerte in Gruppe 1 lagen bei $0,60 \pm 0,33$ und in Gruppe 2 bei $1,03 \pm 0,92 \mu\text{g/ml}$) in der Peritonealflüssigkeit nachweisbar. Die entsprechenden Medianwerte der Cefquinomkonzentrationen in der Peritonealflüssigkeit lagen bei 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (Gruppe 1) und bei 0,7 $\mu\text{g/ml}$ (Gruppe 2). Eine hohe Penetration wurde nicht nur aus der Blutbahn in die Peritonealflüssigkeit festgestellt, sondern in Gruppe 2 auch von der Peritonealflüssigkeit aus in Richtung Blutbahn nach intraperitonealen Applikationen.

Cefquinom zeigte während der vorliegenden Untersuchung eine gute Verträglichkeit im Bauchraum. Die Untersuchung der klinische Parameter und der Laborparameter in Blut und Peritonealflüssigkeit zeigten eine leichte milde Entzündungsreaktion. Eine geringe Erhöhung der inneren Körpertemperatur außerhalb des Referenzbereichs in

beiden Gruppen von 12 bis 27 Stunden nach der Kolikoperation kann auf Resorption des Wundexsudates (aseptisches Fieber) zurückgeführt werden (Köther 2007). Die innere Körpertemperatur lag in beiden Gruppen nach 27 Stunden nach der Kolikoperation bis Ende des Untersuchungszeitraums innerhalb des Referenzbereiches von 37,5 bis 38 °C (Jaksch und Glawischnig 1990; Baumgartner 1999). Der Mittelwert der Herzfrequenz hat sich nach der Kolikoperation bei den Pferden in beiden Gruppen normalisiert und lag am letzten Tag des Untersuchungszeitraumes innerhalb des Referenzbereiches von 28 - 40 Schlägen/Min (Popp 2012). Die Atemfrequenz, die vor der Kolikoperation über dem Referenzbereich lag, fiel postoperativ in beiden Gruppen ab und blieb im Verlauf des gesamten Untersuchungszeitraums leicht über dem Referenzbereich von 9 bis 15 Atemzügen/Min (Weiss et al. 2009). In beiden Gruppen zeigten die Leukozyten nach der Kolikoperation eine leichte Absenkung im Blut wegen ihrer Penetration in die Bauchhöhle. Trotzdem blieb ihr Mittelwert in beiden Gruppen innerhalb des Referenzbereiches ($5 - 12 \times 10^9/l$; Frank u. Mark 2004, Gassmann u. Lutz 2005). Der Mittelwert der Granulozyten lag in der vorliegenden Untersuchung innerhalb des Referenzbereiches von $4,8 - 6,1 \times 10^9/l$ (Nelson 1979) bzw. bei 45 - 82 % (Kraft u. Dürr 1995). Totalprotein und Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit lagen in beiden Gruppen relativ höher als bei gesunden Pferden. Diese Erhöhung des Totalproteins und der Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit wird als Normalwert bei laparotomierten Pferden betrachtet (Santschi et al. 1988, Sapper u. Gerhards 2005). Die gemessenen Abweichungen der genannten Parameter bzw. die dadurch erkennbare Entzündungsreaktion entsprachen der aus der Literatur bekannten Reaktion auf eine Laparotomie.

6 Schlussfolgerung

Basierend auf den Ergebnissen eines Vergleiches zwischen verschiedenen zugelassenen Antibiotika wurde Cefquinom für die vorliegenden Untersuchungen wegen seiner ausgezeichneten Eigenschaften zur peri- und postoperativen Behandlung und damit zur Prävention einer möglichen Peritonitis bei laparotomierten Pferden ausgewählt. Die Antibiotikawahl basierte auf Erfahrungen aus vorangegangenen Erreger- und Resistenzbestimmungen, die in der Klinik für Pferde (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt worden waren.

Gemäß der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheint Cefquinom gut geeignet zu sein, um postoperative bakterielle Infektionen in der Bauchhöhle und im Blut zu verhindern. Bei den laparotomierten Pferden manifestierten sich in beiden Gruppen keine Symptome einer bakteriellen Peritonitis oder Septikämie. Durch das ausgewählte Behandlungsregime konnte in Gruppe 2 eine höhere Cefquinomkonzentration als in Gruppe 1 erreicht werden.

Aus vorliegender Arbeit kann abgeleitet werden, dass der systemische Einsatz des Cefquinom in der üblichen vom Hersteller empfohlenen Dosierung bei Pferden, bei denen eine Peritoneallavage durchgeführt wird, nicht ausreichend ist. Es ist ein zusätzlicher lokaler Einsatz von Cefquinom intraperitoneal notwendig, wie in der vorliegenden Studie in der Gruppe 2 in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KM zur Anwendung kam. Alternativ ist eine höhere oder häufigere systemische intravenöse Applikation denkbar. Eine exakte Dosierung sollte in weiteren Studien geprüft werden.

Bei Durchführung einer Peritoneallavage kann es zum Verlust einer großen Menge von Antibiotikum kommen. Dadurch kann es, wie in der vorliegenden Studie festgestellt, zum Absinken der Wirkstoffkonzentration unter die notwendige MHK kommen. Deshalb muss eine höhere Dosierung gewählt werden. Eine zusätzliche lokale Anwendung nach der Peritoneallavage wird empfohlen.

Wegen der guten Verträglichkeit von Cefquinom für die Bauchhöhlenorgane, und zur Vermeidung von Keimresistenzen können die Erhöhung der Dosierung und eine Verminderung des Dosierungsintervalls empfohlen werden.

Bei dem lokalen intraperitonealen Einsatz von Cefquinom wäre es sinnvoll eine Depot- Wirkung zu erzielen, um eine höhere Konzentration in der Bauchhöhle halten zu können.

Bei der Prävention einer Peritonitis beim Pferd soll das Antibiotikum die Anforderungen einer Prävention einer Septikämie erfüllen, da die Septikämie mit der Peritonitis einhergehen kann. Die Anwendung sollte unter Beobachtung der Entzündungsparameter im Blut und der Peritonealflüssigkeit erfolgen.

Das Differentialblutbild und das Totalplasmaalbumin werden als die wichtigsten Entzündungsfaktoren im Blut betrachtet, in der Peritonealflüssigkeit zählen zu den wichtigsten Entzündungswerten die Zellzahl, das Totalprotein, das spezifische Gewicht, die Glukose, der pH-Wert, das Fibrinogen sowie die Lactat-Dehydrogenase und die bakteriologische Untersuchung.

7 Zusammenfassung

Ahmad Yassin

Untersuchungen zur Cefquinomkonzentration im Blut und im Bauchraum bei laparotomierten Pferden

Aus der Klinik für Pferde (Chirurgie) mit Lehrschmiede der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht im September 2016

194 Seiten, 26 Abbildungen, 46 Tabellen, 260 Literaturangaben, Anhang mit 4 Tabellen.

Schlüsselwörter: Antibiotika, Cefquinom, Pferd, Peritonitis, Agardiffusionstest

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Cefquinomkonzentrationen im Blut und in der Bauchhöhlenflüssigkeit im Zusammenhang mit einer präventiven Behandlung der postoperativen Bauchhöhlenentzündung bei laparotomierten Pferden zu bestimmen. Schließlich folgte der Vergleich zwischen den Ergebnissen einer alleinigen systemischen Antibiotikatherapie und den Ergebnissen einer systemischen Antibiotikatherapie mit zusätzlicher lokaler intraperitonealer Antibiotikatherapie. Es wurden verschiedene klinische als auch Laborparameter verglichen.

Die Literaturübersicht beschreibt eine aktuelle Übersicht über Antibiotika, die bei Pferden eingesetzt wurden, Probleme und Leitlinien des Antibiotikaeinsatz in der Tiermedizin, Cephalosporine und Cefquinom, Messung der Antibiotikakonzentration in Blut und Körperflüssigkeiten mittels Agardiffusionstest, Diagnose und Therapie der Bauchhöhlenentzündung beim Pferd.

16 laparotomierte Pferde wurden in zwei Gruppen randomisiert verteilt. Die Pferde der beiden Gruppen wurden perioperativ i.v. mit Cefquinom behandelt. Gruppe 1 umfasste 9 Pferde. Die Applikation des Cefquinom erfolgte i.v. alle 24 Stunden. Gruppe 2 umfasste 7 Pferde. Die Pferde der zweiten Gruppe wurden systemisch (i.v.) alle 24 Stunden mit Cefquinom behandelt. Zusätzlich erhielten alle Pferde dieser Gruppe alle 12 Stunden Cefquinom intraperitoneal. Die Pferde der beiden Gruppen

erhielten über den Katheter eine Peritoneallavage mit 5 Liter physiologischer (0,9% ig) Kochsalzlösung im Abstand von 12 Stunden. Die Dokumentation der Blutentnahme sowie der Peritonealflüssigkeit ist im Entnahmeprotokoll (siehe Anhang) dargestellt. Die klinische Untersuchung wurde bei jedem Pferd zeitgleich mit der Gewinnung der Proben durchgeführt. Laborparameter im Blut wurden für Hämatokrit, Totalplasma protein und Differentialblutbild bestimmt. Laborparameter in der Peritonealflüssigkeit wurden für Zellzahl, Gesamteiweiß und spezifisches Gewicht untersucht. Cefquinomkonzentrationen im Blut und in der Peritonealflüssigkeit wurden mittels Agardiffusionstest gemessen.

Statistisch ausgewertet wurden die klinischen Parameter, Laborparameter im Blut und in der Peritonealflüssigkeit, Cefquinomkonzentration im Blut und in der Peritonealflüssigkeit.

Die Auswertung der genannten Parameter führte zu folgenden Ergebnissen:

Der Allgemeinzustand war bei den beiden Gruppen insgesamt mäßig bis gut nach der Operation. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der inneren Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Darmperistaltik statistisch nicht signifikant. Der Effekt der Zeit war diesbezüglich statistisch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war statistisch bezüglich innerer Körpertemperatur hoch signifikant ($p = 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war bezüglich der Herzfrequenz und Atemfrequenz statistisch nicht signifikant ($p = 0,8$).

Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich des Gesamteiweiß und des spezifisches Gewichtes in der Peritonealflüssigkeit statistisch signifikant ($p = 0,013$ und $0,027$ respektive). Der Effekt der Zeit war diesbezüglich statistisch nicht signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war auch diesbezüglich statistisch nicht signifikant. Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der Zellzahl in der Peritonealflüssigkeit statistisch nicht signifikant. Der Effekt der Zeit war diesbezüglich statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war diesbezüglich statistisch signifikant ($p = 0,018$).

Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der Laborparameter im Blut statistisch nicht signifikant. Der Effekt der Zeit war statistisch hoch signifikant bezüglich des Totalplasmaalbumin (p < 0,0001), des Hämatokrit (p < 0,0001), des Hämoglobin (p < 0,0001) und der Granulozyten/10⁶/ml (p < 0,0001), signifikant bezüglich der MCHC (p < 0,037), der Granulozyten % (p < 0,03), und der Lymphozyten/ Monozyten % (p < 0,04). Der Effekt der Zeit war diesbezüglich für andere Laborparameter im Blut statistisch nicht signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war diesbezüglich für alle Laborparameter im Blut statistisch auch nicht signifikant.

Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch bezüglich der Cefquinomkonzentration im Blut nicht signifikant (p = 0,14). Der Effekt der Zeit war diesbezüglich statistisch hoch signifikant (p < 0,0001). Die Wechselwirkung zwischen Gruppen und Zeit war diesbezüglich statistisch signifikant (p = 0,014). Der globale Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich der Cefquinomkonzentration in der Peritonealflüssigkeit statistisch hoch signifikant (p < 0,0001). Der Effekt der Zeit war diesbezüglich statistisch hoch signifikant (p < 0,0001). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war diesbezüglich statistisch auch hoch signifikant (p < 0,0001). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich AUC im Blut hoch signifikant (P=0,0008). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bezüglich AUC in der Peritonealflüssigkeit auch hoch signifikant (P=0,0003).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass nach einmaligen systemischen i.v. Applikation von Cefquinom in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung einer wirksamen Antibiotika-Konzentration sowohl im Blut als auch in der Bauchhöhlenflüssigkeit erreicht wird. Unter den Bedingungen einer Peritoneallavage kommt es jedoch innerhalb von ca. 12 Stunden zum Absinken des verfügbaren Wirkstoffspiegels unter die Nachweisgrenze des Testkeimes. Durch die zusätzliche Verabreichung von Cefquinom in Gruppe 2 mit Spülflüssigkeit kann das Absinken der Cefquinomkonzentration vermindert bzw. verhindert werden. Die Cefquinomkonzentration lag in Gruppe 2 in der Peritonealflüssigkeit signifikant höher als in der Gruppe 1 und es werden bei den erreichten Konzentration mehr pathogene Keime einer Peritonitis erfasst.

8 Summary

Ahmad Yassin

The Examinations of Cefquinome Concentration in the Blood and in the Abdominal Cavity of the Laparotomised Horses.

From the Equine clinic (surgery) of Justus Liebig University Giessen

Handed in September 2016

194 pages, 26 figures, 46 tables, 260 references, appendix with 4 tables.

Keywords: Antibiotics, Cefquinome, Horse, Peritonitis, Agar diffusion test.

Aim of the present study was to determine the concentration of cefquinome in the blood and in the peritoneal fluid in connection with the preventive treatment of the postoperative abdominal inflammation of the laparotomised horses. Finally followed the comparison between the results of the solitary systemic antibiotic therapy and the results of the systemic antibiotic therapy with additional local intraperitoneal antibiotic therapy. The various clinical and laboratory parameters were compared.

The literature part describes the actual overall view of the antibiotics that were used for the horses, the problems and the guide lines in the use of antibiotics in veterinary medicine, cephalosporins and cefquinome, the measurement of the concentration of the antibiotics in the blood and body fluids with the help of agar diffusion test, diagnosis and treatment of the abdominal inflammation of horses.

16 laparotomised horses were randomized divided into two groups. The horses of the groups were treated perioperative with cefquinome. Group 1 consisted of 9 horses. The application of cefquinome occurred i.v. every 24 hours. The horses of the second group were treated systemically (i.v.) every 24 hours with cefquinome. Additionally all the horses of this group received cefquinome intraperitoneally every 12 hours. The horses of the both groups received the peritoneal lavage with 5 litre physiological (0.9% ig) saline solution through catheter at 12 hours interval. The extractions of blood

and peritoneal fluid are presented in the sampling protocol (see Appendix). The clinical examination was conducted for every horse simultaneously with the sampling plan once before the collection of every plan. The laboratory parameters in the blood were determined for Hematocrit, total plasma protein and differential blood count. Peritoneal fluid was tested for the following laboratory parameters: cell count, total protein and specific gravity. The concentration of cefquinome in the blood and in the peritoneal fluid was measured with the help of agar diffusion test.

The clinical parameters, laboratory parameters in the blood and in the peritoneal fluid, and the concentration of cefquinome in the blood and in the peritoneal fluid were statistically evaluated.

The evaluation of the listed parameters resulted in following findings:

The general condition was for the both groups altogether moderate. The global difference between the two groups was in the regard of the inner body temperature, heart rate, breathing rate and intestinal peristalsis statistically not significant. The effect of time was in this regard statistically significant. The interaction between the group and time was in the regard of the inner body temperature highly significant ($p = 0.0001$). The interaction between the group and time was in the regard of the heart rate and breathing rate statistically not significant ($p = 0.8$).

The global difference between the two groups in the regard of the total protein and the specific gravity in the peritoneal fluid statistically significant ($p=0.013$ and 0.027 respectively). The effect of time was in this regard statistically not significant. The interaction between the group and time was also in this regard statistically not significant. The global difference between the two groups was in the regard of cell count in the peritoneal fluid statistically not significant. The effect of the time was in this regard statistically highly significant ($p<0.0001$). The interaction between the group and time was in this regard statistically significant ($p=0.018$).

The global difference between two groups was in the regard of all laboratory parameters in blood statistically not significant. The effect of the time was statistically highly significant in the regard of total plasma protein ($p<0.0001$), of hematocrit

($p < 0.0001$), of hemoglobin ($p < 0.0001$) and of granulocytes ($p < 0.0001$), significant in the regard of MCHC ($p < 0.037$), of granulocyte % ($p < 0.03$) and of Lymphocyte/monocyte % ($p < 0.04$) The effect of the time was in this regard for other laboratory parameters in blood statistically not significant. The interaction between the group and time was in this regard for all laboratory parameters in blood also statistically not significant.

The global difference between the two groups was in the regard of concentration of cefquinome in the blood statistically not significant ($p = 0.14$). The effect of the time was in this regard statistically highly significant ($p < 0.0001$). The interaction between the group and time was in this regard statistically significant ($p = 0.014$). The global difference between the two groups was in the regard of concentration of cefquinome in the peritoneal fluid statistically highly significant ($p < 0.0001$). The effect of time was in this regard statistically highly significant ($p < 0.0001$). The interaction between the group and time was in this regard also statistically highly significant ($p < 0.0001$). The difference between the two groups in the regard of the AUC in the blood highly significant ($P = 0.0008$). The difference between the two groups in the regard of the AUC in the peritoneal fluid was highly significant ($P = 0.0003$).

The results of the current study assumed that the desired antibiotic concentration in both blood and abdominal fluid is achieved through single intravenous administration of cefquinom in the dose recommended by the manufacture. However, it requires about 12 hours under the circumstances of the peritoneal lavage to decrease the drug level below the MIC. In the second group, the decline of the drug concentration can be minimized through the addition of cefquinom to the administrated washing solution and even prevent that. The cefquinom concentration in the second group was significantly higher than that of the first group. It is reached in the second group more pathogens of peritonitis.

9 Literaturverzeichnis

Adam, D. und Christ, W. (1987): Antibiotika und Chemotherapeutika, Antiinfektiöse Therapie. In: Lehrbuch der Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. Hrsg: Forth, W. und Henschler, D. Mannheim; Wien; Zürich: Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus AG. S. 580 – 587.

Adams, S. B.; Fessler, J. F. and Rebar, A. H. (1980): Cytologic interpretation of peritoneal fluid in the evaluation of equine abdominal crises. *Cornell Vet.*, 70(3), S. 232 - 246.

Adamson, P. J.; Wilson, W. D.; Hirsh, D. C.; Baggot, J. D. and Martin, L. D. (1985): Susceptibility of equine bacterial isolates to antimicrobial agents. *Am J Vet Res.*, 46(2), S. 447 - 450.

Akina, J. E. and Johnson, R. (1999): Antimicrobial Resistance Issues in Animal Agriculture, the Centers for Epidemiology and Animal Health. C10.1299. S. 1.

Allan, M. J. and Thomas, E. (2003): Pharmacokinetics of cefquinome after parenteral administration of an aqueous solution in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 26 Suppl., 1, S. 282 - 307.

Allen, D. G.; Dowling, P. M. and Smith, D. A. (2005): Handbook of Veterinary Drugs. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA), 3. Edition. (Zitaten nach Institute of Pharmacology and Toxicology, university of Zurich).

Al-Nazawi, M. (2005): Pharmacokinetics of Amoxicillin in Camel. *Journal of Biological Sciences.*, 5(2), S. 149 - 152.

Al-Taher, A.Y. (2010): Pharmacokinetics of Cefquinome in Camels. *Journal of Animal and Veterinary Advances.*, 9(4), S. 848 - 852.

Arbeiter, K.; Awad-Masalmeh, M.; Kopschitz, M.; Lorin, D.; Willinger, H. (1976): Uterusgewebespiegel- und Blutserumspiegelbestimmungen bei der Stute nach

parenteraler Verabreichung von Penicillin (Penicillin Novo gepuffert) und Ampicillin (Binotal). Wien Tierarztl Monatsschr 63: 298.

Arret, B.; Johnson, D. P. and Kirshbaum, A. (1971): Outline of details for microbiological assays of antibiotics: second revision. J Pharm Sci., 60(11), S. 1689 - 1694.

Auhagen, E.; Gloxhuber, C.; Hecht G, Knott, T.; Oten, H.; Rauenbusch, E. (1962): Ampicillin-Binotal, a broad spectrum penicillin. Arzneimittelforschung. 12:791-801.

Bailey, G.D. and Love, D. N. (1991): Oral associated bacterial infection in horses: studies on the normal anaerobic flora from the pharyngeal tonsillar surface and its association with lower respiratory tract and paraoral infections. Vet Microbiol., 15, 26(4), S. 367 - 379.

Barton, M. D. (2000): Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. Nutr Res Rev., 13(2), S. 279 - 299.

Barza, M. and Miao, P. V. (1977): Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of antibiotics. Part 3: cephalosporins. Am J Hosp Pharm., 34(6), S. 621 - 629.

Baumgartner, W. (1999): Innere Körpertemperatur. In: Lehrbuch der Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere. Hrsg: Walter Baumgartner. Parey Buchverlag Berlin. S. 111- 115.

Becker, J. L.; Aune, M. W.; Brugnara, C.; Canfield, W.; Dorfman, D. M.; Fiehn, W.; Fischer G.; Fitzpatrick, P.; Flaming; T. H.; Henriksen, H. K.; Kunicka, J. E.; Lackner, K. J. Minchello, E.; Mullenix, P. A.; Myers, M.; Petersen, A.; Ternstrom, W. and Wilson, S. J. (2004): Automated flow cytometric analysis of blood cells in cerebrospinal fluid: analytic performance. Am J Clin Pathol., 121(5), S. 690 - 700.

Becker, M.; Zittlau, E. and Petz, M. (2004): Residue analysis of 15 penicillins and cephalosporins in bovine muscle, kidney and milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry., 520, 1-2, S. 19 - 32.

Becker, M. (2007): A Comparative Study of Seven in House and Two Laboratory Hematology Instruments. Inaug. - Diss., JLU Gießen.

Beckfield, W.J.; Dervinis, A.; Glassman, J. M. and Gore, E. M. (1955): The toxicologic properties of penicillin V and N, N'-dibenzylethylenediamine (DBED) dipenicillin V. *Antibiot Annu.*, 3, S. 534 - 539.

Bennett, J. V.; Brodie, J. L.; Benner, E. J. and Kirby, W. M. (1966): Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Appl Microbiol.*, 14(2), S. 170 - 177.

Bergan, T. (1987): Pharmacokinetic properties of the cephalosporins. *Drugs.*, 34, 2, S. 89 -104.

Bernd Wiedemann (2007): Antibiotikaaanwendung und Resistenzentwicklung Krankenhaushygiene, DOI 10.1055. S. 21.

Bertone, J.J. (2004): Appendix. Drugs and dosages for use in equines. A book of Equine Clinical Pharmacology (JJ Bertone & LJI Horspool, eds), WB Saunders, London (UK), 1. Edition: pp 365-380.

Bienert, A.; Bartmann, C. P.; Verspohl, J. and Deegen, E. (2003): Bacteriological findings for endodontical and apical molar dental diseases in the horse. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.*, 110(9), S. 358 - 361.

Bird, I. M. (1989): High performance liquid chromatography: principles and clinical applications. *BrMedJ*; 299, S. 783 -787.

Bird, I. M. (1989): High performance liquid chromatography: principles and clinical applications. *BMJ*. 299(6702): 783–787.

Bisht, R.; Katiyar, A.; Singh, R. and Mittal, P. (2009): Antibiotic resistance- A global issue of concern. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2(2). S. 34 – 39.

Blood, D.C., Henderson, J.A., Radostits, O.M., Arundel, J.H. and Gay, C.C. (1979): Veterinary Medicine: a Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs and Horses. Baillière Tindall, London (UK); 1135 pp.

Bodey, G. P. and Nance, J. (1972): Amoxicillin: in vitro and pharmacological studies. Antimicrob Agents Chemother.,1(4), S. 358 - 362.

Boeckh , M. und Böckers T. (2002): Ein Buch der Original-Prüfungsfragen mit Kommentar GK 2. Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. Thieme Verlag, Stuttgart, Auflage: 15. S. 348 – 489.

Boonchan, T.; Wilasrusmee, C.; McEvoy, M.; Attia, J.; Thakkinstian, A.(2017): Network meta-analysis of antibiotic prophylaxis for prevention of surgical-site infection after groin hernia surgery. Br J Surg. 104(2): 106-117.

Bowman, K.F.; Dix, L.P.; Riond, J.L.; Riviere, J.E. (1986): Prediction of pharmacokinetic profiles of ampicillin sodium, gentamicin sulfate, and combination ampicillin sodium-gentamicin sulfate in serum and synovia of healthy horses. Am J Vet Res. 47(7):1590-6.

Brady, M. S. and Katz, S. E. (1990): Factors influencing optimization of diffusion assays for antibiotics. J Assoc Off Anal Chem. 73(2):202-5.

Bradford, P.A. and Jonc, C.H. (2012): The Discoverz of the first Tetracycline. Ein Buch der Antibiotic Discovery and Development. herausgegeben von Thomas J. Dougherty,Michael J. Pucci. Springer New York Dordrecht Heidelberg. P.156-158.

Bristol, U. K. and White L. 0. (1986): The development of microbiological and immunological assays for antibiotics. Trends in analytical chemistry. 5(2), S. 29 -31.

Brodt, H. R.; Stille, W.; Groll, A. und Just-Nübling, G. (2005): Grundbegriffe der Antibiotika-Therapie. In Buch der Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. Hersg: Stille, W., Schattauer Verlag ; Auflage: 11. S. 7.

Brook, I. (1993): Use of cephalosporins for prophylaxis and therapy of polymicrobial infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother.*, 37(7), S.1531 - 1535.

Brook, I. (2009): The bacteriology of salivary gland infections. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.*, 21(3), S. 269 - 274.

Brook, I. and Frazier, E. H. (1996): Aerobic and anaerobic microbiology of superficial suppurative thrombophlebitis. *Arch Surg.*, 131(1), S. 95 - 97.

Brown, M. P.; Kelly, R. H.; Stover, S. M. and Gronwall, R. (1983): Trimethoprim-sulfadiazine in the horse: serum, synovial, peritoneal, and urine concentrations after single-dose intravenous administration. *Am J Vet Res.*, 44(4), S. 540 - 543.

Brown, M. P.; Stover, S. M.; Kelly, R. H.; Farver, T. B. and Knight, H.D. (1981): Oxytetracycline hydrochloride in the horse: serum, synovial, peritoneal and urine concentrations after single dose intravenous administration. *J Vet Pharmacol Ther.*, 4(1), S. 7 - 10.

Browning, A. (2005): Diagnosis and management of peritonitis in horses. *In Practice.*, 27, S. 70 -77.

Brownlow, M. A.; Hutchins, D. R. and Johnston, K. G. (1981): Reference values for equine peritoneal fluid. *Equine Vet J.*, 13(2), S. 127 - 130.

Bruckner, D. A.; Colonna, P. and Bearson, B. L. (1999): Nomenclature for aerobic and facultative bacteria. *Clin Infect Dis.*, 29(4), S. 713 - 723.

Bryant, R. E.; Hartstein, A. I.; Starr, A. and Beals, R. K. (1982): Chemoprophylaxis in cardiac and orthopedic surgery: comparison of cephalothin and cephapirin. *South Med J.*, 75(9), S. 1057 - 1062.

Bundestierärztekammer (BTK) und Arbeitsgruppe Tierarzneimittel (AGTAM) der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz. (2015): Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln- mit Erläuterung, Beilage zum Deutschen Tierärzteblatt.

Burman, W. J.; Zhu, M.; Jaresko, G. S.; Berning, S. E.; Jelliffe, R. W. and Peloquin, C. A. (2001): Population pharmacokinetics of intravenous and intramuscular streptomycin in patients with tuberculosis. *Pharmacotherapy.*, 21(9), S. 1037 - 1045.

Bush, K. and Bradford, P. A. (2016): β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1;6 (8).

Büthe R. (2011): Buch der Der Pfad der Pferde. Epubli GmbH. S. 94.

Bywater, R. J. (1991): Sulphonamides and Diaminopyrimidines. a book *Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics.*, Eds: Brander, G. C.; Pugh, D. M.; Baywater, R. J. and Jenkins, W. L., Baillière Tindall, London (UK), 5. Edition, S. 489 - 496.

Cannon, M.1.; Harford, S.; Davies, J. (1990): A comparative study on the inhibitory actions of chloramphenicol, thiamphenicol and some fluorinated derivatives. *J Antimicrob Chemother.* 26(3):307-17.

Caprile, K. A. (1988): The cephalosporin antimicrobial agents: a comprehensive review. *J Vet Pharmacol Ther.* 11(1):1-32.

Chan, C. Y.; Chan, K. and French, G. L. (1986): Rapid high performance liquid chromatographic assay of cephalosporins in biological fluids. *J Antimicrob Chemother.* 18(4):537-45.

Chang-Kee, L. I. M. and Gwyn, L. O. R. D. (2002): Current Developments in LC-MS for Pharmaceutical Analysis. *Biol. Pharm. Bull.* 25(5) 547-557 547.

Chin, N. X.; Gu, J. W.; Fang, W. and Neu, H. C. (1992): In vitro activity of cefquinome, a new cephalosporin, compared with other cephalosporin antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 15(4), S. 331 - 337.

Chiu, C. C.; Lin, T. C.; Wu, R. X.; Yang, Y. S.; Hsiao, P. J.; Lee, Y.; Lin, J. Cand Chang, F. Y. (2016): Etiologies of community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial susceptibilities of causative microorganisms. *J Microbiol Immunol Infect.* S1684-1182(16)30143-8.

Christopher, M. and Brown (2002): The 5 minute veterinary consult equine, Wiley Verlag.

Clark, C.; Greenwood, S.; Boison, J. O.; Chirino- Trejo, M. and Dowling, P. M. (2008): Bacterial isolates from equine infections in western Canada (1998 - 2003). *Can Vet J.*, 49(2), S. 153 - 160.

Cox, A. L.; Meewis, J. M. and Horton, R. (1989): Penetration into lung tissue after intravenous administration of amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother.*, 24, S. 87 - 91.

CVMP. (1995, 2005): Committee for Veterinary Medicinal Products, Cefquinome. Summary report. EMEA/MRL/005/95. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK.

CVMP. (1999): Committee for Veterinary Medicinal Products, Cefquinome (Extension to Pigs). Summary Report (2). EMEA/MRL/545/99-FINAL. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK.

Dahlkamp, M.; Töth, J. and Huskamp, N. H. (2006): Operativae Entfernung einer Fremkörperbedingten zäkokutanen Fistel bei Pony. *Tierärztl Prax.*, 34(6), 51, S. 56 - 58.

Daliri, A. (2006): Einfluss von psychischer Belastung auf Thrombozytenzahl und – aggregation Inaug. -Diss., JLU Gießen.

Dargatz, D. A. and Traub-Dargatz, J. L. (2004): Multidrug-resistant Salmonella and nosocomial infections. *Vet Clin North Am Equine Pract.*, 20(3), S. 587 - 600.

Darnaud, S. J.; Southwood, L. L.; Aceto, H. W.; Stefanovski, D.; Tomasson, L. and Zarucco, L. (2016): Are horse age and incision length associated with surgical site infection following equine colic surgery? *Vet J.* 217:3-7.

Dasenaki, M. E. and Thomaidis, N. S. (2010): Multi-residue determination of seventeen sulfonamides and five tetracyclines in fish tissue using a multistage LC–ESI–MS/MS approach based on advanced mass spectrometric techniques. *Analytica Chimica Acta*, 672, 93–102.

Davis, J. L. (2003): Treatment of peritonitis. *Vet Clin North Am Equine Pract.*, 19(3), S. 765 - 778.

Davis, W. W.; McGuire, J. M. and Parke, T. V. (1949): Some new procedures and instruments useful for microbiological antibiotic testing by diffusion methods. I. A new zone reader. *J. Amer. Pharm. Soc. Sci. Ed.* 38:459-462.

Demuth, D. C. und Müntener, C. R. (2003): Tierarzneimittelkompendium der Schweiz 2003/2004. *Tierarzneim-Kompend Schweiz* 6: 1-666. (Zitaten nach Institute of Pharmacology and Toxicology, university of Zurich http://www.vetpharm.uzh.ch/wir/00008495/7302__F.htm).

Dixon, W. J. (1993): *BMDP Statistical Software Manual, Volume 1 and 2.* University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London.

Drommer, W. u. Schäfer, M. (2006): Hämatologische und biochemische Parameter des gesunden Pferdes. In: *Handbuch der Pferdepraxis.* Hrsg: Dietz, O. und Huskamp, B. Ferdinand Enke Verlag. S. 2.

Drost, M.; Thomas, P. G. A.; Seguin, B. and Troedsson, M. H. T. (2002): Female reproductive disorders. *A book of large animal internal medicine.* Ed: Smith, B. P., Mosby Inc., St. Louis (USA), 3, S. 1292 - 1332.

Dubreil, E.; Gautier, S.; Fourmond, M. P.; Bessiral, M.; Gaugain, M.; Verdon, E. and Pessel, D. (2016): Validation approach for a fast and simple targeted

screening method for 75 antibiotics in meat and aquaculture products using LC-MS/MS. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.

Dura, A. (2005): Dissertation: Blutzellzählung und -differenzierung bei Pferd und Schwein mit dem Hämatologiesystem ADVIA 120 Gerätevalidierung und Softwareadaptation.S. 44-46.

Düsterdiek, K. F. (2003): Obstructive disease of the urinary tract. A book of Current Therapy in Equine Medicine. Ed: Robinson, N.E., Saunders, St. Louis (USA), 5, S. 832 - 839.

Dyson, S. (1983): Review of 30 cases of peritonitis in the horse. Equine Vet J., 15(1), S. 25 - 30.

Easter, J. L.; Hague, B. A.; Brumbaugh, G. W.; Nguyen, J.; Chaffin, M. K.; Honnas, C. M. and Kemper, D. L. (1997): Effects of postoperative peritoneal lavage on pharmacokinetics of gentamicin in horses after celiotomy. Am J Vet Res., 58(10), S. 1166 - 1170.

Effler, D. B.; Gensini, G. G. Giambartolomei, A. A. (1982): A comparative study of cephapirin, cephalothin, and methicillin in cardiovascular surgery. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol., 20(7), S. 313 - 316.

EMA (2003): Cefquinome. Extension to horses. European Medicines Agency.

Eucast, (2009): Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST disk diffusion method, version 1.0., www.eucast.org

Fadok, V. A. (1995): An overview of equine dermatoses characterized by scaling and crusting. Vet Clin North Am Equine Pract., 11(1), S. 43 - 51.

Fischer, J. H.; Hedrick, P. J. and Riff, L. J. (1984): Pharmacokinetics and antibacterial activity of two gentamicin products given intramuscularly. Clin Pharm., 3(4), S. 411 - 416.

- Foreman, J. H. (1999):** Equine respiratory pharmacology. *Vet Clin North Am Equine Pract.*, 15(3), S. 665 - 686.
- Frimmer, M. (1986):** *Pharmakologie und Toxikologie. Ein Lehrbuch für Veterinärmediziner und Naturwissenschaftler.* Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer. S. 374 – 402.
- Fuselli, F.; Guarino, C.; La Mantia, A.; Longo, L. ; Faberi, A. and Marianella, R. M. (2012):** Multi-detection of preservatives in cheeses by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 906, 9–18.
- Garma-Aviña, A. (1998):** Cytology of 100 samples of abdominal fluid from 100 horses with abdominal disease. *Equine Vet J.*, 30(5), S. 435 - 444.
- Gassmann, M. G. und Lutz, T. H. A. (2005):** Blut. In: *Buch der Physiologie der Haustiere.* Hrsg: Engelhardt, W. und Breves, G., Enke Verlag. S. 193 - 210.
- Gavin, J. (1957):** Microbiological process report. *Analytical microbiology. II. The diffusion methods.* *Appl. Microbiol.* 5:25-33.
- Giguère, S.; John, F.; Prescott, J. and Desmond, B. (2007):** Book; *Antimicrobial therapy in veterinary medicine.* Wiley-Blackwell; 4 edition.
- Gleiss, J. and Hinsberg, K. (1951):** Fractional colorimetry of blood proteins in the clinical laboratory. *Z Gesamte Exp Med.*, 116(6), S. 599 - 620.
- Goldstein, E. J.; Citron, D. M. and Cherubin, C. E. (1991):** Comparison of the inoculum effects of members of the family Enterobacteriaceae on cefoxitin and other cephalosporins, beta-lactamase inhibitor combinations, and the penicillin-derived components of these combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 35(3):560-6.
- Golland, L. C.; Hodgson, D. R.; Hodgson, J. L.; Brownlow, M. A.; Hutchins, D. R.; Rawlinson, R. J.; Collins, M. B.; McClintock, S. A. and Raisis, A. L. (1994):** Peritonitis associated with *Actinobacillus equuli* in horses: 15 cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc.*, 205(2), S. 340 - 343.

Goodwin, C. S.; Blake, P.; Blincow, E. (1986): The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. *J Antimicrob Chemother.*, 17(3), S. 309 - 314.

Grabner, A. (2007): Praxisbezogene Labordiagnostik in der Beurteilung einer Kolikerkrankung. *Pferdespiegel.*, 10(1), S. 3 - 7.

Graninger, W. (1983): Pharmacokinetics and metabolism of the cephalosporins. *Wien Klin Wochenschr Suppl.*, 142, S. 11 - 5.

Greninger, A. L.; Chatterjee, S. S.; Chan, L. C.; Hamilton, S. M.; Chambers, H. F and Chiu, C. Y. (2016): Whole-Genome Sequencing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Resistant to Fifth-Generation Cephalosporins Reveals Potential Non-mecA Mechanisms of Resistance. *PLoS One.* 18;11(2):e0149541.

Grönlund, U. and Bergström, K. (2013): Monitoring of surgical site infections in three equine hospitals in Sweden. In: *Proceedings of the 22nd European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, 2013 - Rome, Italy.* pp 1-2.

Hague, B. A.; Honnas, C. M.; Berridge, B. R. and Easter, J. L. (1998): Evaluation of postoperative peritoneal lavage in standing horses for prevention of experimentally induced abdominal adhesions. *Vet Surg.*, 27(2), S. 122 - 126.

Haines, G. R.; Brown, M. P.; Gronwall, R. R.; Merritt, K. A. and Baltzley, L. K. (2001): Pharmacokinetics of orbifloxacin and its concentration in body fluids and in endometrial tissues of mares. *Can J Vet Res.*, 65(3), S.181 - 187.

Halbmayer, E. (2009): Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Pferden. Schattauer GmbH., S. 15.

Hanberger, H. (1992): Pharmacodynamic effects of antibiotics. Studies on bacterial morphology, initial killing, postantibiotic effect and effective regrowth time. *Scand J Infect Dis Suppl.*, 81, S. 51 - 52.

- Hanberger, H.; Nilsson, L. E.; Maller, R. and Nilsson, M. (1990):** Pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics on gram-negative bacteria: initial killing, morphology and postantibiotic effect. *Scand J Infect Dis Suppl.*, 74, S. 118-123.
- Hanson, R. R. DVM. (1999):** How I treat horses with peritonitis. *Compendium on Continuing for the Practising Eterinary Surgeon.*, 21, S. 965 - 973.
- Harold, C. Neu and Kwung P. FU. (1980):** In Vitro Activity of Chloramphenicol and Thiamphenicol Analogs. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* P. 311-316.
- Harris, N.; Jou, J. M.; Devoto, G.; Lotz, J.; Pappas, J.; Wranovics, D.; Wilkinson, M.; Fletcher, S. R. and Kratz, A. (2005b):** Performance evaluation of the ADVIA 2120 hematology analyzer: an international multicenter clinical trial. *Lab Hematol.*, 11(1), S. 62 -70.
- Harris, N.; Kunicka, J. and Kratz, A. (2005a):** The ADVIA 2120 hematology system: flow cytometry-based analysis of blood and body fluids in the routine hematology laboratory. *Lab Hematol.*, 11(1). S. 47 - 61.
- Hart, A. und James, R (2006):** Buffy Coat Profile 3: Normal Horse. ein Casebook IDEXX VetAutoread™ Hematology Analyzer. IDEXX Laboratories, Inc. S. 2.
- Harvey, R. G. Hunter, P. A. (1999):** The properties and use of penicillins in the veterinary field, with special reference to skin infections in dogs and cats. *Vet Dermatol*, 10, S. 177 - 186.
- Hawkins J. J., Lurie M. h. (1952):** The ototoxicity of streptomycin. *Trans Am Otol Soc.*, 40, S. 133 - 153.
- Hawkins, J. F.; Bowman, K. F.; Roberts, M. C, Cowen, P. (1993):** Peritonitis in horses: 67 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc.*, 203(2), S. 284 - 288.
- Hawser, S. P.; Bouchillon, S. K.; Hoban, D. J. and Badal R. E. (2009):** In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from

patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study. *Int J Antimicrob Agents.*, 34(6), S. 585 - 588.

Helmuth, R. (1999): Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin Zum Stand der Diskussion. *Bundesgesundheitsblatt.*, 1, S. 26 - 34.

Henderson, I. S.; Mair, T. S.; Keen, J. A.; Shaw, D. J. and McGorum, B. C. (2008): Study of the short- and long-term outcomes of 65 horses with peritonitis. *Vet Rec.*, 163(10), S. 293 - 297.

Hillyer, M. H. and Wright, C. J. (1997): Peritonitis in the horse. *Equine vet.*, 9(3), S. 136 - 142.

Hoefler, H. L. (1995): Antimicrobials in birds. A book of Kirk's Current Veterinary Therapy XII - Small Animal Practice (JD Bonagura, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 7. S. 1278 - 1284.

Hofmann-Lehmann, R.; Wegmann, D.; Winkler, G. C. and Lutz, H. (1998): Evaluation of the QBC-Vet Autoread Haematology System for Domestic and Pet Animal Species. *Comparative Haematology International.*, 18, S. 108 - 116.

Holmes, K.; Bedenice, D.; Papich, M. G. (2011): Florfenicol pharmacokinetics in healthy adult alpacas after subcutaneous and intramuscular injection. *J Vet Pharmacol Ther.* 35(4):382-8.

Holzer, H. Leopold, H., Hinghofer-Szalkay, H. Stübchen-Kirchner, H. Maurer, E. (1978): Determination of the serum protein concentration based on the measurement of density by the mechanical oscillator technique. *J Clin Chem Clin Biochem.*, 16(7), S. 391 - 395.

Huyghe, B.; Rialland, C.; Pinturaud, E.; Desa, C. and Cox, p. (2006): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefquinome after intrauterine administration to post-partum cows Blackwell Publishing Ltd, *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 29 (1), S. 239 - 301.

- Irie, Y.; Tateda, K.; Matsumoto, T.; Miyazaki, S.; Yamaguchi, K. (1997):** Antibiotic MICs and short time-killing against *Helicobacter pylori*: therapeutic potential of kanamycin. *Antimicrob Chemother.*, 40(2), S. 235 - 240.
- Isgren, C. M.; Salem, S. E.; Archer, F. C. F.; Worsman, and Townsend, N. B. (2016):** Risk factors for surgical site infection following laparotomy: Effect of season and perioperative variables and reporting of bacterial isolates in 287 horses. *Equine Veterinary Journal*. pp 1-6.
- Jaksch, W. und Glawischnig, E. (1990):** Innere Körpertemperatur. In: *Lehrbuch der Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere* Hrsg: Walter Jaksch und Erich Glawischnig. Berlin/Hamburg Buchverlag Parey. S. 75.
- Jehl, F.; Birckel, P. and Monteil, H. (1987):** Hospital routine analysis of penicillins, third-generation cephalosporins and aztreonam by conventional and high-speed high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 23;413. S.109-119.
- Jehl, F.; Birckel, P. and Monteil, H. (1987):** Hospital routine analysis of penicillins, third-generation cephalosporins and aztreonam by conventional and high-speed high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 23;413:109-19.
- Jenni, W. (2001):** Neue Antibiotika gegen grampositive Bakterien und oral wirksame Cephalosporine. Inaug. -Diss., LMU München.
- Kahoru, N.; Mikawa, K. and Takao, Y. (1998):** Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Anesthesiology* ., 88, S. 1300 - 1309.
- Kaltenböck, K. (2008):** Chromatographie für Einsteiger. Grundlagen der Chromatographie. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, S.1- 10.
- Kaplan, L. A.; Chen, I. W.; Gau, N.; Fearn, J.; Maxon, H.; Volle, C. and Stein, E. A. (1981):** Evaluation and comparison of radio-, fluorescence, and enzyme-linked immunoassays for serum thyroxine. *Clin Biochem.*, 14(4), S. 182 -186.

Kernodle, D. S. 1. and Kaiser, A. B. (1994): Comparative prophylactic efficacies of ciprofloxacin, ofloxacin, cefazolin, and vancomycin in experimental model of staphylococcal wound infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 38(6):1325-30.

Kietzmann, M.; Böttner, A.; Hafez, H. M.; Kehrenberg, C.; Klarmann, D.; Krabisch, P.; Kühn, T.; Luhofer, G.; Richter, A.; Schwarz, S.; Traeder, W.; Waldmann, K. H.; Wallmann, J. and Werckenthin, C. (2004): Arbeitsgruppe "Antibiotikaresistenz" der Deutschen Veterinärmedizinischen; Gesellschaft eV. Antimicrobial susceptibility testing of bacteria isolated from animals: considerations concerning the predefinition of breakpoints from the clinical pharmacological viewpoint. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.*, 117(3-4), S. 81 - 87.

Kimura, A.; Yossapol, M.; Shibata, S. and Asai, T. (2017): Selection of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in the feces of healthy dogs after administration of first-generation cephalosporins. *Microbiol Immunol.* 61(1):34-41.

Klein, N. C. and Cunha, B. A. (1995): The selection and use of cephalosporins: a review. *Adv Ther.* 12(2):83-101.

Klohn, A. and Biedrzycki, A. (2009): Operating theatre practice, post operative and intraoperative care. In: Proceedings of the 48th British Equine Veterinary Association Congress, Birmingham. 1-4.

Knudsen, E. T.; Brown, D. M. and Rolinson, G. N. (1962): A new orally effective penicillinase-stable penicillin-BRL. 1621. *Lancet.*, 2(7257), S. 632 - 634.

Kolbert, M. and Shah, P. M. (2002): Diffusion or Dilution: Antimicrobial Susceptibility Testing in Routine Laboratories. *J. Lab.*, 26(7/8), S. 420 - 424.

Köther, I. (2007): Altenpflege Professionell. 2. Auflage, Thieme Verlag. S. 122.

Kraft und Dürr.(2005): Buch der Klinischen Labordiagnostik in der Tiermedizin. Schattauer Stuttgart, New York. S. 49 - 74.

- Kraft, W. und Dürr, D. (1995):** Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Schattauer Stuttgart, New York. S. 64.
- Krasemann, C. and Hildenbrand, G. (1980):** Interpretation of agar diffusion tests. J Antimicrob Chemother., 6(2), S. 181 - 187.
- Kroker, R. (2006):** Pharmak zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen. In : Buch der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Hrsg: Kroker, R.; Ungemach, F. R. und Löscher, W. Parey Bei Mvs; Auflage: 7., S. 234 - 241.
- Kroker, R., Scherkel, R., Ungemach, F. R. (2002):** Betalaktamantibiotika. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Hrsg: Frey, Frey, H. H. und Löscher, W., Enke Verlag, Stuttgart., S. 359 - 366.
- Kroker, R.; Löscher, W.; Simunek, J.; Trolldenier, H. and Ungemach, F. R. (1996):** Chemotherapie bakterieller Infektionen. Lehrbuch der Pharmakologie Toxikologie für Veterinärmedizin. Hrsg: Frey, H. H. und Löscher, W. Enke Verlag Stuttgart., S. 454 - 461.
- Kronthaler, F. X. (2009):** Untersuchungen zur in-vitro-Antibiotikaempfindlichkeit aerober Bakterien beim Wirtschaftsgeflügel mittels Agardiffusionstest und Bouillon Mikrodilutionsmethode. Inaug.- Diss., LMU München.
- Krüger, M. und Seidler, T. (2002):** Allgemeine Bakteriologie. Buch der Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Hrsg: Rolle, Mayr, 7. Auflage, Enke Verlag Stuttgart., S. 377 - 415.
- Kucisec-Tepes, N.; Bejuk, D. and Kosuta, D. (2006):** Characteristics of war wound infection. Acta Med Croatica., 60(4), S. 353 - 363.
- Lanz, O. I.; Ellison, G. W.; Bellah, J. R.; Weichman, G. and VanGilder, J. (2001):** Surgical treatment of septic peritonitis without abdominal drainage in 28 dogs. J Am Anim Hosp Assoc., 37(1), S. 87 - 92.
- Li, W., Shen, H.; Hong, Y.; Zhang, Y.; Yuan, F. and Zhang, F. (2016):** Simultaneous determination of 22 cephalosporins drug residues in pork muscle using l

iquidchromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1;1022: 298-307.

Limbert, M.; Isert, D.; Klesel, N.; Markus, A.; Seeger, K.; Seibert, G. and Schrunner, E. (1991): Antibacterial activities in vitro and in vivo and pharmacokinetics of cefquinome (HR 111V), a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother.*, 35(1), S.14 - 19.

López, I. A.; Montes, J. C.; Álvarez, M. J.; Mazarrasa, C. F. and Martínez-Martínez, L. (2016): Cephalothin is not a reliable surrogate marker for oral cephalosporins in susceptibility testing of Enterobacteriaceae causing urinary tract infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 86(4):412-416.

Lorian V. M. D. (2005): A book. Antibiotics in laboratory medicine, Lippincott, Williams & Wilkins Verlag, S. 287.

Love, D. N.; Rose, R. J.; Martin, I. C. and Bailey, M. (1983): Serum concentrations of penicillin in the horse after administration of a variety of penicillin preparations. *Equine Vet J.*, 15(1), S. 43 - 48.

Lucha, S.; Taibon, J.; Pongratz, S.; Geletneky, C.; Huber, E.; Wintterle-Roehm, C.; Lang, R.; Grimm, S. H.; Duelffer, T.; Tarasov, K.; Zander, J.; Vogeser, M. and Kobold, U. (2017): An LC-MS/MS based candidate reference method for the quantification of total gentamicin in human serum and plasma using NMR characterized calibrator material. *Clin Chim Acta.*;464:211-217.

Lüllmann, H.; Mohr, K.und Wehling, M. (2006): Ein Buch der Pharmakologie und Toxikologie., ThiemeVerlag. S. 460.

Lund, M. E.; Blazevic, D. J. and Matsen, J. M. (1973): Rapid gentamicin bioassay using a multiple-antibiotic-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 4(5), S. 569 - 573.

Luscombe, D. K. and Nicholls, P. J. (1975): Possible interaction between cephacetrile and frusemide in rabbits and rats. *J Antimicrob Chemother.*, 1(1), S. 67 - 77.

Maddison, J. E. and Watson, A. D. J. (2002): Antibacterial drugs. A book of Small Animal Clinical Pharmacology. Eds: Maddison J. E.; Page S. W. and Church, D., WB Saunders, London (UK), S.115 - 149.

Maden, M.; Tras, B.; Bas, A. L.; Elmas, M.; Yazar, E. and Birdane, F. M. (2001): Investigation of biochemical and haematological side-effects of cefquinome in healthy dogs. *Vet Q.*, 23(1), S. 32 - 34.

Madhavan, H. N.; Biswas, A.; Malathy, J. and Mukesh, B. N. (1998): Microbiological assay of ampicillin in serum and aqueous humor of patients given ampicillin-sulbactam injection. *Indian J Ophthalmol.*, 46(2), S. 97 - 101.

Mair, T. S.; Hillyer, M. H. and Taylor, F. G. (1990): Peritonitis in adult horses: a review of 21 cases. *Vet Rec.*, 126(23), S. 567 - 570.

Martin, S. J.; Micek, S. T. and Wood, G. C. (2010): Antimicrobial resistance: consideration as an adverse drug event. *Crit Care Med.*, 38(6), S. 155 - 161.

Mateos, E.; Piriz, S.; Valle, J.; Hurtado, M. and Vadillo, S. (1997): Minimum inhibitory concentrations for selected antimicrobial agents against *Fusobacterium necrophorum* isolated from hepatic abscesses in cattle and sheep. *J Vet Pharmacol Ther.*, 20(1), S. 21 - 23.

Mathur, M. N., Patrick, W. G., Unsworth, I. P., Bennett, F. M. (1995): Cellulitis owing to *Aeromonas hydrophilia*: treatment with hyperbaric oxygen. *Aust N Z J Surg.*, 65(5), S. 367 - 369.

Matthews, S.; Dart, A. J.; Dowling, B. A.; Hodgson, J. L. and Hodgson, D. R. (2001): Peritonitis associated with *Actinobacillus equuli* in horses: 51 cases. *Aust Vet J.*, 79(8), S. 536 - 539.

Maul, C. und Dammeyer T. (2013): Die Gas-Chromatographie, Apparatives Praktikum Physikalische Chemie, TU Braunschweig, Institut für Physikalische und Theoretische Chemie. S. 1- 25.

May, A. (2007): Evaluierung von Stressparametern beim Pferd im Zusammenhang mit dem Klinikaufenthalt. Inaug.- Diss., LMU München. McGowan, K. L. and Mangano, M. F. (1991): Infections with *Rhodococcus equi* in children. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 14(4), S. 347 - 352.

McKellar, Q.A. and Varma, K.J. (1996): Pharmacokinetics and tolerance of florfenicol in Equidae. *Equine Vet J.* 28(3):209-213.

Mengozi, G.1.; Intorre, L.; Bertini, S.; Giorgi, M.; Secchiari, P.L.; Soldani, G. (2002): A comparative kinetic study of thiamphenicol in pre-ruminant lambs and calves. *Res Vet Sci.* 73(3):291-5.

Miller, E. P.; Gunderson, G. R. and Collier, M. A. (1984): Clinical field evaluation of a sulfadiazine-trimethoprim combination in horses. *Vet Med Small Anim Clin.*, 79, S. 227 -232.

Molavi, A. (1991): Cephalosporins: rationale for clinical use. *Am Fam Physician.*, 43(3), S. 937 - 948.

Moll, H. D.; Schumacher, J.; Wright, J. C. and Spano J. S. (1991): Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in ponies. *Am J Vet Res.*, 52(1), S. 88 - 89.

Moritz A (2000): Der Einsatz lasergestützter Multiparameter-Hämatologiesysteme in der Veterinärmedizin. Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen, Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik, Innere Krankheiten der Kleintiere, Habilitation.

Munro, A. J.; Landon, J. and Shaw E. J. (1982): The basis of immunoassays for antibiotics. *J Antimicrob Chemother.*, 9(6), S. 423 - 432.

Murphy, S. P.; Erwin, M. E.; Jones, R. N. (1994): Cefquinome (HR 111V). In vitro evaluation of a broad-spectrum cephalosporin indicated for infections in animals. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 20(1), S. 49 - 55.

Nathwani, D. Wood, M. J. (1993): Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs.*, 45(6), S. 866 - 894.

Nelson A. W. (1979): Analysis of equine peritoneal fluid. *Vet Clin North Am Large Anim Pract.*, 1(2), S. 267 - 274.

Neu, H. C. (1987): Penicillin-binding proteins and beta-lactamases: their effects on the use of cephalosporins and other new beta-lactams. *Curr Clin Top Infect Dis.* 8:37-61.

Ngui-Yen, J. H.; Hofmann, T.; Wigmore, M. and Smith, J. A. (1981): Comparative evaluation of three methods for measuring gentamicin and tobramycin in serum. *Antimicrob Agents Chemother.*, 20(6):821-825.

O'Leary, T. D.; Ratcliff, R. M. and Geary, T. D. (1980): Evaluation of an enzyme immunoassay for serum gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.*, 17(5), S. 776 - 778.

Ortelli, D.; Cognard, E.; Jan, P. and Edder, P. (2009): Comprehensive fast multiresidue screening of 150 veterinary drugs in milk by ultra-performance liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 877, 2363–2374.

Ospina, P. A.; Rota, N.; Locatelli, C.; Colombo, L.; Pollera, C.; Giacinti, G.; Bronzo, V.; Casula, A.; Arpinelli, A.; Brossette, V.; Facchi, M.; Patelli, A.; Ruggeri, A.; Barberio, A.; Potenza, G.; Nydam, D. V. and Moroni, P. (2016): Randomized noninferiority field trial comparing 2 first generation cephalosporin products at dry off in quarters receiving an internal teat sealant in dairy cows. *J Dairy Sci.* 99(8):6519-31.

Panchaud, Y.; Gerber, V.; Rossano, A. and Perreten, V. (2010): Bacterial infections in horses: a retrospective study at the University Equine Clinic of Bern. Schweiz Arch Tierheilkd. 152(4), S. 176 - 182.

Parlevliet, J. M.; Paccamonti, D. L. and Barker S. A. (2009): Cefquinome concentrations in endometrium after intrauterine treatment of cobactan 4.5% in mares and inflammatory response of the endometrium to this treatment. Reprod Domest Anim., 44(2), S.189 - 193.

Pérez-Lozano, P.; García-Montoya, E.; Orriols, A.; Miñarro, M.; Ticó, J. R.; Suñé-Negre, J. M. (2006): Stability evaluation of amoxicillin in a solid premix veterinary formulation by monitoring the degradation products through a new HPLC analytical method. J Pharm Biomed Anal., 42(2), S. 192 - 199.

Plumb, D. C. (2002): Veterinary Drug Handbook. PharmaVet Publishing, White Bear Lake (USA), 4. Edition. (Zitaten nach Institute of Pharmacology and Toxicology, university of Zurich http://www.vetpharm.uzh.ch/wir/00008495/7302__F.htm).

Popp, K. (2012): Gesunderhaltung Pferd. Das vet Book. Herstellung u. Verlag: Bod-Books on Demand Gmbh, Norderstadt. S. 19

Prescott, J. F. and Baggot, J. D. (1988): A book of Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Blackwell Scientific Publications, Boston (USA), S. 367.

Preston, D. A.; Jones, R. N.; Barry, A. L. and Thornsberry, C. (1983): Comparison of the antibacterial spectra of cephalexin and cefaclor with those of cephalothin and newer cephalosporins: reevaluation of the class representative concept of susceptibility testing. J Clin Microbiol. 17(6):1156-8.

Priebe, S. (2003): Untersuchungen zur in-vitro Empfindlichkeit boviner und porciner Erreger von Infektionen des Respirationstraktes gegenüber Florfenicol. Inaug. - Diss., Hannover.

Radostits, O. M. (2007): Diseases of the alimentary Tract-1. Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. New York: Elsevier Saunders, S. 181, 255.

Radostits, O. M.; Gay, C. C.; Blood, D. C.; Hinchcliff, K. W.; Arundel, J. H. and Jacobs, D. E. (1999): Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. WB Saunders Company Ltd, London, 9, S.1881.

Radouane, A.; Péhourcq, F.; Tramu, G.; Creppy, E. E. and Bannwarth, B. (1996): Influence of lipophilicity on the diffusion of cephalosporins into the cerebrospinal fluid. *Fundam Clin Pharmacol.*, 10(3), S. 309 - 313.

Ravizzola, G.; Carezzi, A.; Manca, N.; Peretti, P. (1984): In vitro antibacterial activity of thiamphenicol. *Chemioterapia.* 3(3):163-6.

Reddy, C. A.; Cornell, C. P. and Fraga, A. M. (1982): Transfer of *Corynebacterium pyogenes* (Glage) Ebersson to the Genus *Actinomyces* as *Actinomyces pyogenes* (Glage) comb. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology.*, S. 419 - 429.

Rimbäck, G.; Cassuto, J. and Tollesson, P. O. (1990): Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg.*, 70(4), S. 414 - 419.

Rodriguez, F.; Kramer, J.; Fales, W.; Wilson, D. and Keegan, K. (2009): Evaluation of intraoperative culture results as a predictor for short-term incisional complications in 49 horses undergoing abdominal surgery. *Vet. Ther.* 10, E1-E13.

Rohdich, N.; Zschiesche, E.; Heckeroth, A.; Wilhelm, C.; Leendertse, I. and Thomas, E. (2009): Treatment of septicemia and severe bacterial infections in foals with a new cefquinome formulation: a field study. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.*, 116(9), S. 316 - 320.

Rolinson, G.N. and Stevens, S. (1979): Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin, "Penbritin". *Br Med J.* 22; 2(5246):191-6.

Rose, R. J., Love, D. N. (1979): Staphylococcal septic arthritis in three horses. Equine Vet J. 11(2), S. 85 - 89.

Rosin H. und Henschler D. (1996): Antibiotika und Chemotherapeutika, Antiinfektiöse Therapie. Lehrbuch der Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. Hrsg: Forth W. und Henschler, D. Heidelberg; Berlin; Oxford: Spektrum, Akad. Verl., S. 677 - 683.

Rouan, M. C. (1985): Antibiotic monitoring in body fluids. J Chromatogr., 10(340), S. 361 - 400.

Rubinstein, E. and Lang, R. (1992): Once-a-day beta-lactam antibiotic administration. J Clin Pharmacol., 32(8), S. 711 - 715.
S. 6.

Sabath, L. D. (1989): Reappraisal of the antistaphylococcal activities of first-generation (narrow-spectrum) and second-generation (expanded-spectrum) cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 33(4):407-11.

Samanidou, V. F.; Giannakis, D. E. and Papadaki, A. (2009): Development and validation of an HPLC method for the determination of seven penicillin antibiotics in veterinary drugs and bovine blood plasma. J Sep Sci., 32(9), S. 1302 - 1311.

San- Martine , B. N.; Bataglia, J.; Hernández, P.; Quiroz, A. and Cañon, H. (1998): Absorption and excretion of cefquinome in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) in freshwater at 10 degrees C. Zentralbl Veterinarmed A., 45(10), S. 615 - 623.

Santschi, E. M.; Grindem, C.B.; Tate, L. P. Jr. and Corbett, W. T. (1988): Peritoneal fluid analysis in ponies after abdominal surgery. Vet Surg., 17(1), S. 6 - 9.

Sapper, C. and Gerhards, H. (2005): Untersuchung der Bauchhöhlenflüssigkeit nach diagnostischen und therapeutischen Laparotomien beim Pferd. Pferdeheilkunde 21, S. 20 - 28.

Schiebler, T. H. und Korf, H. W. (2007): Blut und Immunsystem in: Buch der Anatomie. Hrsg: Schiebeler, T. H. und Korf, H. W., 10 Auflage, Steinkopff Verlag. S. 126 -128.

Schiefer, U. R. (2004): Antibiotika- haltige Knochenzemente: In vitro Untersuchungen der Freisetzungskinetiken und antimikrobiellen Wirkung . Inaug.-Diss., JLU Giessen.

Schmid, P.; Böttner, A. and Humke, R. (1994): In vitro testing of bacterial field strains from bovine origin for sensitivity to cefquinome. Hoechst veterinary GmbH, Rheingaustraße 190, D-65203 Wiesbaden. pp 539- 542.

Schmidt, C. A.; Agarrayua, D. A.; Laporta, L. V.; Machado, J. C.; Manfio, M. L.; Bittencourt, C. F. (2009): Development and validation of a microbiological agar assay for determination of cefuroxime sodium in pharmaceutical preparations. J Microbiol Methods. 77(3), S. 308 - 315.

Schneider, R. K.; Meyer, D. J.; Embertson, R. M.; Gentile, D. G. and Buergelt, C. D. (1988): Response of pony peritoneum to four peritoneal lavage solutions. Am J Vet Res., 49(6), S. 889 - 894.

Schumacher, J. DVM, MS1, WL, Scrutchfield, DVM, MS1, Michael, T. and Martin, DVM, MS. (1987): Peritonitis following castration in 3 horses. Journal of Equine Veterinary Science., 7, 4, S. 220 - 221.

Schwarz, S., Chaslus-Dancla, E. (2001a): Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. Vet Res., 32(3-4), S. 201 - 225.

Schwarz, S.; Kehrenberg, C. and Walsh, T. R. (2001b): Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. Int J Antimicrob Agents. 17(6), S. 431- 437.

Schwarz, S.; Kehrenberg, C.; Salmon, S. A. and Watts, J. L. (2004): In vitro activities of spectinomycin and comparator agents against *Pasteurella multocida* and

Mannheimia haemolytica from respiratory tract infections of cattle. J Antimicrob Chemother., 53(2), S. 379 - 382.

Szczesny, S.; Allan, M. and Thomas, E. (2006): Determination of cefquinome in synovia and plasma of horses after intramuscular administration at a dose rate of 1 mg kg⁻¹ body weight. Blackwell publishing Ltd, J. vet. Pharmacol. Therap., 29(1), S. 239 - 301.

Siemens (2009): ADVIA® 2120i/2120/120 Trainingshandbuch, Revision: 2.

Simon, C. und Stille, W. (1982): Antibiotika- Therapie in Klinik und Praxis, Aufl. - Stuttgart; New York: Schattauer, S. 5 - 15.

Simon, H. J. and Yin, E. J. (1970): Microbioassay of antimicrobial agents. Appl Microbiol., 19(4), S. 573 - 579.

Smith, D. S. and Eremin, S. A. (2008): Fluorescence polarization immunoassays and related methods for simple, high-throughput screening of small molecules. Anal Bioanal Chem. 391(5):1499-1507.

Smiet, E.; Haritova, A.; Heil, B.A.; Fink-Gremmels, J. and Wijnberg, I. D. (2012): Comparing the pharmacokinetics of a fourth generation cephalosporin in three different age groups of New Forest ponies. Equine Vet J Suppl. (41):52-6.

Songer, J. G. (1999): Corynebacterium Species Infections. A book of Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice. Ed: Howard, J. L., WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Edition., S. 351-352.

Spoo, J. W. and Riviere, J. E. (2001): Sulfonamides. A book of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Ed: Adams, H. R., Iowa State University Press, Ames (USA), 8. Edition., S. 796 - 817.

Staempfli, H.; Oliver, O. (1999): Tetanus, Botulism and Blackleg A book of Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice. Ed: Howard, J.L., WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Edition. S. 383 - 386.

Stahlmann, R. and Lode, (2001): Betalaktamantibiotika. In: Buch der Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Hrsg: Forth, W. Henschler, D., Rummel, W. Förstermann, U. und Starke, K., Urban & Fischer Verlag, München., S. 805 - 827.

Stahlmann, R.und Lode, H. (2005): Antibiotika und Chemotherapeutika - antiinfektiöse Therapie. In: Ein Buch der Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Hrsg. Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F. und Starke, K., Urban K & Fischer Verlag, München. S. 784 - 902.

Stamper, A. R.; Brown, M. P.; Gronwall, R. R.; Castro, L. and Stone, H. W. (1992): Serum concentrations of cefepime (BMV-28142), a broad-spectrum cephalosporin, in dogs. Cornell Vet., 82(1), S. 69 - 77.

Switala, M.1.; Hrynyk, R.; Smutkiewicz, A.; Jaworski, K.; Pawlowski, P.; Okoniewski, P.; Grabowski, T.; Debowy, J. (2007): Pharmacokinetics of florfenicol, thiamphenicol, and chloramphenicol in turkeys. J Vet Pharmacol Ther. 30(2):145-50.

Tawara, S.; Matsumoto, S.; Kamimura, T. and Goto, S. (1992): Effect of protein binding in serum on therapeutic efficacy of cephem antibiotics. Antimicrob Agents Chemother., 36(1), S. 17 - 24.

Thal, J.; Steffen, M.; Meier, B.; Schneider, E.; Adriany, A. and Usleber, E. (2010): Development of an enzyme immunoassay for the antibiotic cefquinome and its application for residue determination in cow's milk after therapeutical mastitis treatment. Anal Bioanal Chem. 399(3):1051-1059.

Thomas, E.; Thomas, V. and Wilhelm, C. (2006): Antibacterial activity of cefquinome against equine bacterial pathogens. Vet Microbiol., 115(1-3), S. 140 - 147.

Tohamy, M. A.; EL-Gendy, A. A. M. Taha, A. Attia. (2011): Some pharmacokinetic aspects of tulathromycin in Fresian cattle calves. Journal of American Science., 7(5), S. 651 - 655.

Toutain, P. L.; del Castillo, J. R. E. and Bousquet-Melou, A. (2002):

The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res. Vet. Sci.* 73, 105-114.

Traub-Dargatz; Josie, L.; DVM, MS, Diplomate ACVIM; David, A. Dargatz, DVM, PhD, Diplomate ACT; Paul, S. (2002): Antimicrobial Resistance: What's the Big Deal? Importance of Antimicrobial Resistance to the Equine Practitioner. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP. S. 138 - 144.

Trolldenier, H. (1977): Buch der Antibiotika in der Veterinärmedizin. VEB Fischer Verlag, Jena (D), 1. Edition., S. 284. (Zitaten nach Institute of Pharmacology and Toxicology, university of Zurich http://www.vetpharm.uzh.ch/perldocs/index_y.htm).

Trolldenier (2004): Prinzipien der antimikrobiellen Chemotherapie .Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie für Tiermedizin. Hrsg: Dietz, O. und Litzke, L. F., Enke Verlag. Stuttgart., S. 184 -194.

Turkmani, A.; Ioannidis, A.; Christidou, A.; Psaroulaki, A.; Loukaides, F.; Tselentis, Y. (2006): In vitro susceptibilities of *Brucella melitensis* isolates to eleven antibiotics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, 2(5), S. 24.

Ungemach, F. R.; Müller-Bahrtd, D. and Abraham, G. (2006): Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol.*, 296 (41), S. 33 - 38.

Vaala, W.E. (1985): Aspects of pharmacology in the neonatal foal. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1(1):51-75.

Vaden, S. L. and Riviere, J. E. (2001): Penicillins and related Betalactam antibiotics. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (HR Adams, ed) Iowa State University Press, Ames (USA); pp 818-827.

Valdez, H.; Scrutchfield, W. L. and Taylor, T. S. (1979): Peritoneal lavage in the horse. *J Am Vet Med Assoc.*, 175(4), S. 388 - 391.

Van Hoogmoed, L.; Rodger, L. D.; Spier, S. J.; Gardner, I. A.; Yarbrough, T. B. and Snyder, J. R. (1999): Evaluation of peritoneal fluid pH, glucose concentration, and lactate dehydrogenase activity for detection of septic peritonitis in horses. *J Am Vet Med Assoc.*, 214(7), S.1032 - 1036.

Varettas, K.; Mukerjee, C. and Schmidt, M. (1995): A comparative study of the BBL crystal enteric/nonfermenter identification system and the biomerieux API20E and API20NE identification systems after overnight incubation. *Pathology. Verlag Schattauer, Stuttgart, New York.*, 27(4), S. 358 - 61.

Vet Times (2015): New antibiotic wound spray now available. Dechra Veterinary Products has unveiled a next generation antibiotic wound treatment with the launch of its new TAF Spray.

Wall, D. M.; Srikanth, C. V. and McCormick, B. A. (2010): Targeting tumors with salmonella Typhimurium- potential for therapy. *Oncotarget.*, 1(8), S. 721 - 728.

Wegmann, D.; Hofmann-Lehmann, R. and Lutz, H. (1997): Short evaluation of the QBC-Vet Autoread System. *Tierarztl Prax.*, 25(2), S. 185 - 191.

Weiss, J.; Becker K., Bernsmann, E.; Dietrich, H. und Nebeldahl, K. (2009): *Buch der Tierpfleger in Forschung und Klinik.* Enke Verlag. S. 421.

Whittem, T. (1999): Formulary of common equine drugs. *Vet Clin North Am Equine Pract.*, 15(3), S. 747 - 768.

Wieland, C. A.; Ehinger, A. M.; Kietzmann, M. and Nolte, I. (2001): Pharmacokinetics of kanamycin after subcutaneous and intravenous administration in dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.*, 114(1-2), S. 57 - 60.

Wilczek, C. und Merl, K. (2012): Dosierungsvorschläge in *Buch der Merl MemoVet: Praxis-Leitfaden Tiermedizin.* Schattauer GmbH Stuttgart S. 399.

- Williams, P. D.; Laska, D. A.; Tay, L. K .and Hottendorf, G. H. (1988):**
Comparative toxicities of cephalosporin antibiotics in a rabbit kidney cell line (LLC-RK1). *Antimicrob Agents Chemother.* 32(3):314-8.
- Wilson, R. C.; Hammond, L. S.; Clark, C. H. and Ravis, W. R. (1989):**
Bioavailability and pharmacokinetics of sulfamethazine in the pony. *J Vet Pharmacol Ther.*, 12(1), S. 99 - 102.
- Wilson, W.D. (2001):** Rational selection of antimicrobials for use in horses. *Proc Am Assoc Equine Pract* 47: 75-93.
- Winther, L. Baptiste, K. E. Friis, C. (2010):** Antimicrobial disposition in pulmonary epithelial lining fluid of horses, part III. cefquinome. *J Vet Pharmacol Ther.*, 34(5), S. 482 - 486.
- Wintzer, H. J. und Kraft W. (1997):** Krankheiten des Verdauungsapparates, Peritonitis, Buch Krankheiten des Pferdes. Hrsg: Wolfgang B., Frey H. H., Heinz G., Peter G. Ein Leitfaden für Studium und Praxi. Parey Buchverlag Berlin., S. 235.
- Wise, R. (1978):** Use of antibiotics. Cephalosporins. *Br Med J.*, 2(6129), S. 40 - 42.
- Wobus, A. und Hilbig, S. (2010):** Arbeitsvorschriften für das Kurspraktikum, Technische Mikrobiologie für den Studiengang Molekulare Biotechnologie, Sommersemester 2010 vom 31.05. 2010-11.06.2010. Technische Universität Dresden, Fachrichtung Biologie Studiengang Molekulare Biotechnologie. S. 1 - 37.
- Wold, J. S. (1977):** Rapid analysis of cefazolin in serum by high-pressure liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother.* 11(1):105-9.
- Won, S. Y.; Lee, C. H.; Chang, H. S.; Kim, S. O.; Lee, S. H. and Kim, D. S. (2011):** Monitoring of 14 sulfonamide antibiotic residues in marine products using HPLC-PDA and LC-MS/MS. *Food Control*, 22, 1101–1107.
- Zasloff M. (2002):** Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 415, 389-395.

10 Anhang

Untersuchungsprotokoll (Seite 1)

Klinische Untersuchung

Datum:	Lokal Zeit:	Patientennummer:
Name des Besitzers:		Name des Tieres:
Rasse:	Geschlecht:	
Alter:	Körpermasse (kg):	

Präoperative Parameter

AZ (Allgemeinzustand)	
IKT (Körpertemperatur)	
HF (Herzfrequenz)	
AF (Atemfrequenz)	
DP (Darmperistaltik)	
HKT	
TPP	
Befund rektal	
Befund NSS	

Diagnose:	
------------------	--

Untersuchungsprotokoll (Seite 2)

Klinische Untersuchung

Datum:	Lokal Zeit:	Patientennummer:
Name des Besitzers:		Name des Tieres:
Rasse:	Geschlecht:	
Alter:	Körpermasse (kg):	

Postoperative Parameter

	Zeitplan	0	6	12	13	16	24	25	26	27	32	36	40	48	56	60	64	72
	Lokal Zeit	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	Datum	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
Vorgang / Parameter																		
AZ (Allgemeinzustand)																		
IKT (Körpertemperatur)																		
HF (Herzfrequenz)																		
AF (Atemfrequenz)																		
DP (Darmperistaltik)																		
Befund rektal (bei Bedarf)																		
Befund NSS (bei Bedarf)																		
Sonographie (bei Bedarf)																		
Diagnose:																		

Untersuchungsprotokoll (Seite 2) und Probenentnahmeprotokoll

Postoperative Überwachung

Datum:	Patientennummer:
Name des Besitzers:	Name des Tieres:
Rasse:	Geschlecht:
Alter:	Körpermasse (kg):

Vorgang / Parameter	Zeitplan	0	6	12	13	16	24	25	26	27	32	36	40	48	56	60	64	72
	Lokal Zeit	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	Datum	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
Applikation Cobactan i.v.		○					○							○				○
BHL mit/ohne Cobactan i.p.				○			○					○		○		○		
AK Blut Probenentn.		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AK Bauchhöhle Probenentn.		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Differenzialblutbild		○	○				○							○				○
HKT Blut		○	○				○							○				○
TPP Blut		○	○				○							○				○
ZZ Bauchhöhle		○	○				○							○				○
Gesamteiweiß Bauchhöhle		○	○				○							○				○
Spez. Gew. Bauchhöhle		○	○				○							○				○

Liegende: i.v.- intravenös, i.p.- intraperitoneal, Ak- Antibiotikakonzentration, HKT- Hämatokrit, BHL- Bauchhöhlenlavage, TPP- totales Plasmaprotein, ZZ- Zellzahl, Spez. Gew- Spezifisches Gewicht.

Standardverdünnung

1 mg → 1000 µg

1 ml → 1000 µl

.....
Stammlösung ist Gobactan 4.5 %

Verdünnungslösung ist entweder Serum oder Kochsatzlösung

.....
1 ml Stammlösung → 45 mg → 45000 µg Cefquinom

.....
1000 µl Stammlösung → 45000 µg Cefquinom (100 µl Stammlösung → 4500 µg Cefquinom)

↓

- 100 µl Stammlösung + 900 µl Verdünnungslösung → 1000 µl

1000 µl → 4500 µg Cefquinom (100 µl → 450 µg Cefquinom)

↓

- 100 µl + 900 µl Verdünnungslösung → 1000 µl

1000 µl → 450 µg Cefquinom (222.22 µl → 100 µg Cefquinom)

↓

- 222 µl + 778 µl Verdünnungslösung → 1000 µl

1000 µl → 100 µg Cefquinom (100 µl → 10 µg Cefquinom)

↓

- 100 µl + 900 µl Verdünnungslösung → 1000 µl

1000 µl → 10 µg Cefquinom (100 µl → 1 µg Cefquinom)

↓

- 100 µl + 900 µl Verdünnungslösung → 1000 µl

1000 µl → 1 µg Cefquinom (100 µl → 0.1 µg Cefquinom)

↓

- 100 µl + 900 µl Verdünnungslösung → 1000 µl

1000 µl → 0.1 µg Cefquinom (100 µl → 0.01 µg Cefquinom)

↓

- 100 µl + 900 µl Verdünnungslösung → 1000 µl

1000 µl → 0.01 µg Cefquinom

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Hochschulminister in Syrien Prof. Dr. Abd Al-Razzaq Sheikh Issa, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in Deutschland zu erstellen, bedanken. Größte Dankbarkeit gilt Herrn Dekan Prof. Dr. Martin Kramer für seine Hilfe und Unterstützung in meiner Probezeit zur Erledigung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer Herrn Prof. Dr. Lutz-F. Litzke für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die intensive Betreuung. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Michael Bülte und seinen Mitarbeitern, in deren Abteilung ich einen Großteil meiner praktischen Dissertation erledigt habe. Mein Danke gilt ebenso meinem ersten Betreuer Herrn Prof. Dr. Johannes Handler, bei dem ich meine Erfahrungen über die Erledigung der wissenschaftlichen Forschungen gesammelt habe. Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. Kerstin Wolff für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Herrn Dr. Klaus Failing und seinen Mitarbeitern danke ich für die Hilfe der statistischen Bearbeitung meiner Ergebnisse. Mein spezieller Dank gilt meinem Verwandten Herrn Dahir Younis für viele wertvolle Anregungen und Unterstützung in Syrien, damit ich in Europa weiter studieren kann. Frau Ursula Godl, die mich in allen schwierigen Situationen in Deutschland unterstützt hat, danke ich von ganzem Herzen für ihre unermüdliche Hilfe. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Christov Pilz für seine Hilfsbereitschaft. Herzlich möchte ich mich auch für Rechtschreib- und Grammatikkorrekturen bei Frau Karina Winkler, Frau Anja Sehrt, Frau Maren Ullman und Herrn Thorsten Förnges bedanken. Schließlich danke ich allen, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit auf die eine oder andere Art unterstützt haben. Vielen Dank für die vielen aufmunternden Worte.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Yassin



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6775-5



9 17 8 3 8 3 5 19 6 7 7 5 5 1