

Die Beeinflussung der Kotflora des Pferdes durch antibakteriell wirksame Substanzen – Eine Literaturstudie

Kerstin Fey und H. H. L. Sasse

Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen, Professur für Innere Krankheiten der Pferde

Zusammenfassung

Die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) stellt ein bei Mensch und Pferd bekanntes Phänomen dar. Über Häufigkeit und Schwere dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung liegen für das Pferd allerdings nur sehr unzureichende Informationen vor. Noch weniger erforscht ist die Natur der durch antibakteriell wirksame Substanzen ausgelösten Darmflorastörungen, die dem klinischen Bild der AAD zugrunde liegen sollen. Es erfolgt eine Übersicht über AAD-Fallberichte beim Pferd und eine Auflistung der antibiotisch wirksamen Substanzen, deren Verabreichung bei Pferden mit einem hohen Risiko der Auslösung einer AAD behaftet ist. Lincomycin und Clindamycin sind aus diesem Grund für die Anwendung beim Pferd kontraindiziert. Kotflora-Untersuchungen wurden unter Einfluß von Lincomycin und Clindamycin, Oxytetracyclin, potentierten Sulfonamiden, Gentamicin, Ampicillin, Penicillin V sowie einer Penicillin-Streptomycin-Kombination vorgenommen. Die Ergebnisse der Studien konnten zusammengefaßt werden: als wahrscheinlich angesehen werden kann bislang, daß schwere Diarrhoen nach Gabe von Lincomycin und Clindamycin sowie von Oxytetracyclin als Folge einer Vermehrung toxinbildender Clostridien (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* etc.) anzusehen sind. In mehreren Untersuchungen wurden 1 bis 2 Tage vor der Vermehrung der Clostridien deutliche Anstiege coliformer Keimarten nachgewiesen und bei klinisch manifester AAD kam es in einigen Fällen zusätzlich zu Erhöhung der Streptokokkenanzahl. Bei Salmonella-Trägern ist ferner unter Oxytetracyclin-Gabe eine selektive Vermehrung und verlängerte Ausscheidung dieser Bakterien nachgewiesen. Besaß die Verabreichung antibakteriell wirksamer Substanzen keine Auswirkung auf die Kotkonsistenz, so ergaben Florauntersuchungen in der Regel Keimzahlerniedrigungen oder keine über eine Zehnerpotenz hinausgehenden Keimzahlveränderungen. Insgesamt ist die Anzahl der Untersuchungen aber sehr gering und die aus ihnen abgeleiteten Aussagen bedürfte der Absicherung und Differenzierung durch weitere Studien.

Schlüsselwörter: Pferd, Antibiotika, Diarrhoe, Kotflora, Clostridienn

The impact of antibiotics on the fecal flora of the horse – a review

Antimicrobial-associated diarrhoea (AAD) is a well known phenomenon in horse medicine, but information about the incidence and severity of these cases is scarce. There is even less information about the nature of antibiotic-induced gastrointestinal disturbances, which are assumed to be responsible for the clinical picture. This article enlists the substances which are said to have a high risk of inducing diarrhoea in the horse and reviews the existing case reports. Because of this risk lincomycin and clindamycin are contraindicated for the use in horses. Macrolides, tylosin, metronidazole, oxytetracyclin, potentiated sulfonamides and penicillins are said to possibly induce severe diarrhoea, especially in combination with stress factors. Bacteriological examinations of the gastrointestinal flora are rare in cases of AAD and often concentrate on the search of pathogens like clostridia and/or salmonella. Therefore, most of the article reviews the results of studies, which were performed to analyse the fecal flora of initially sound horses or ponies under the influence of antibiotics, namely lincomycin and clindamycin, oxytetracycline, potentiated sulfonamides, ampicillin, penicillin, a penicillin-streptomycin-combination and gentamicin. In cases of AAD, induced by lincomycin, clindamycin or oxytetracyclin the most consistent findings in several studies by different authors are rises in *Clostridium* counts, which are frequently identified as *Clostridium perfringens*. There are hints, that the proliferation of *Clostridia* is preceded by rises in coliform counts and accompanied by rises in streptococci counts in clinically manifest cases. In *Salmonella* carriers oxytetracyclin is able to induce diarrhoea and to prolong the shedding of these bacteria. However, up to now, there are no results which allow conclusions on the mechanisms of the proliferation of pathogens like clostridia or salmonella. Fecal flora studies of faeces with normal consistency from antibiotic treated horses revealed in most cases decreases in bacterial numbers or no relevant changes in bacterial counts. However, studies are very limited and further evaluations are needed to ensure and probably differentiate these results.

keywords: horse, antibiotics, diarrhoea, fecal flora, clostridia

Einleitung

Nachdem in einem vorhergehenden Artikel die Kenntnisse zur Funktion und Zusammensetzung der physiologischen Darmflora sowie Normbereiche für einige Keime in der Kotflora des Pferdes vorgestellt wurden (Fey und Sasse 1996), soll hier der aktuelle Kenntnisstand zur Auslösung von Darmflorastörungen durch antibiotisch wirksame Substanzen (im folgenden auch unabhängig von ihrem Syntheseweg kurz „Antibiotika“ genannt) dargestellt werden. Da diese Substanzen neben den er-

wünschten Effekten auf pathogene Keime auch unerwünschte Wirkungen auf empfindliche Anteile der Wirtsflora besitzen können, wird ihre Verabreichung als Möglichkeit zum Studium von Darmflorastörungen angesehen. Beim Menschen gilt als häufigster Grund für Störungen der physiologischen Gastrointestinalflora die Gabe von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln (Nord et al. 1984). Die Einnahme solcher Präparate geht bei bis zu 30% der Patienten mit dem Auftreten von Diarrhoen ein-

her (Beaugerie 1996). Unvollständige Resorption nach oraler Verabreichung oder Sekretion antimikrobiell aktiver Substanzen mit dem Speichel, der Galle oder über die Darmschleimhaut sind als Ausgangspunkt einer Schädigung der normalen Flora anzusehen. Veränderungen in der Zusammensetzung der Stuhlflora gelten in der Humanmedizin als Nachweis solcher Schädigungen (Ketyi und Barna 1964, Knothe 1965, Schröter et al. 1970, Nord et al. 1984, Vogel und Knothe 1985).

Typischerweise manifestiert sich eine Darmflorastörung als Diarrhoe (Gedek 1991). Treten Durchfälle nach Gabe antibakteriell wirksamer Chemotherapeutika auf, so wird diese unerwünschte Arzneimittelwirkung auch beim Pferd als Antibiotika-assoziierte Diarrhoe bzw. im englischen Sprachraum als Antimicrobial-Associated Diarrhoe (AAD) bezeichnet (Kohn 1982, Palmer und Whitlock 1991, Brumbaugh 1992, Raisbeck 1992, Eades et al. 1995). Die AAD läßt sich meist durch Absetzen des verwendeten Präparates beenden, doch können sich auch schwere, akute oder chronische, therapieresistente Durchfälle entwickeln (Manahan 1970, Divers et al. 1986). Aus Sicht des Pferdepraktikers ist in diesem Zusammenhang von Interesse, ob auch Fälle der Colitis X als eine schwere Form von AAD angesehen werden müssen. Im Schrifttum werden u.a. Antibiotikagaben als (Mit-)Ursache dieser meist tödlich verlaufenden Erkrankung diskutiert (White und Prior 1982, Whitlock 1986, Deegen 1989, Staempfli et al. 1991). Als bedeutender pathogenetischer Faktor in der Entwicklung der AAD wie der Colitis X wird eine Störung der Dickdarmflora angenommen (Lauk et al. 1987, Murray 1987, Eades et al. 1995, Greiß et al., 1996). Es stellt sich die Frage, ob die These der initialen Darmflorastörung als Ursache der AAD beim Pferd durch Studien gestützt wird.

Die Ziele dieses Artikels bestehen darin, einen Überblick über die bislang in der Literatur dokumentierten Fälle von Antibiotika-assoziierten Diarrhoen beim Pferd zu geben und die Kenntnisse zur Beeinflussung der Darmflora des Pferdes durch Antibiotika zusammenzufassen.

Zum Begriff Darmflorastörung (Dysbiose)

Prinzipiell läßt sich die physiologische Darmflora sowohl im Sinne einer Förderung als auch einer Störung beeinflussen. Antibakteriell wirksame Substanzen in Form von „Leistungsförderern“ sind allerdings unserer Kenntnis nach beim Pferd bislang nicht eingesetzt worden.

Unter Darmflorastörung (Dysbiose) werden Veränderungen in den Anzahlen der im Darm nachweisbaren Keime, im Keimspektrum, in ihrer Stoffwechselaktivität und/oder eine Veränderung des Ansiedlungsorts von Keimspezies im Gastrointestinaltrakt verstanden (Sonnenborn und Greinwald 1991). Der Begriff der Darmflorastörung schließt somit bakteriell bedingte Darminfektionen ein. Er ist aber so weit gefaßt, daß auch quantitative Veränderungen der physiologischerweise vorhandenen Keimspezies als Störung angesprochen werden. Unserer Kenntnis nach liegen keine Studien zu veränderten Stoffwech-

selaktivitäten oder Ansiedlungsorten unter Einfluß antibakterieller Substanzen beim Pferd vor.

Zur Genese Antibiotika-assoziiierter Diarrhoen werden zwei im Grundsatz unterschiedliche Thesen diskutiert:

- a.) Infektionsthese: Antimikrobiell wirksame Substanzen führen initial zu einer Schädigung der residenten Keime und damit zur Herabsetzung der Kolonisationsresistenz der Darmschleimhaut (van der Waaij und van der Waaij 1990). Daraus kann ein Anheften und vermehrtes Wachstum in der Flora vorhandener oder mit der Nahrung aufgenommener, potentiell pathogener Keime resultieren, die wiederum direkt oder über Toxinbildung die Symptome der AAD auslösen (Owen et al. 1983; Nord et al. 1984; Prescott et al. 1988).
- b.) Endotoxin-These: Antimikrobiell wirksame Substanzen führen zum Zerfall gramnegativer Keime und damit zu einer übermäßigen Freisetzung von Endotoxinen, die entweder lokal oder nach Resorption schwere Entzündungsreaktionen an der Dickdarmschleimhaut des Pferdes hervorrufen können (Lauk et al. 1987; Murray 1987; Morris 1991).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Antibiotika beim Pferd

Zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Tiermedizin schwanken die Angaben zwischen 0,17% bei 39541 Klinikpatienten (Ndiritu und Enos 1977) und 18,6% nach Angaben von Rinderpraktikern in Frankreich (Ruckebush 1983). Dabei wurden in der Mehrzahl der Fälle Antibiotika für die Unverträglichkeitsreaktionen verantwortlich gemacht. Beim Pferd schätzen Puyt und Malet (1985) die Inzidenz aller schweren Zwischenfälle nach Antibiotika-Gabe auf 0,8%. Die Auslösung einer AAD durch für das Pferd in Deutschland zugelassene Antibiotika stellt sicher eine seltenere unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) dar. Als häufigste UAW sind lokale Reaktionen auf Injektionen anzusehen, wie Muskelschwellungen und -nekrosen sowie Thrombophlebitiden (Brandt et al. 1994). Weiter werden allergische Reaktionen in Form von Urtikaria, anaphylaktischen (oder -oiden) Reaktionen bis hin zum Kollaps relativ häufig nach der Verabreichung Antibiotika-haltiger Präparate beschrieben. Schließlich muß bei einigen Präparaten und Patientengruppen mit toxischen Effekten, kardiovaskulären Zwischenfällen und neuromuskulären Depressionen gerechnet werden (Weinstein 1970, Adams 1975, English und Roberts 1983, Puyt und Malet 1985).

Antibiotika, die beim Pferd Antibiotika-assoziierte Diarrhoen auslösen können

Aufgrund der schweren Durchfälle, die beim Pferd nach Lincomycin- und Clindamycin-Gabe auftreten, sind beide Substanzen bei dieser Tierart kontraindiziert (Burrows 1980; Raisbeck 1981; Puyt und Malet 1985; Divers et al. 1986; Whitlock 1986; Brumbaugh 1992; Raisbeck 1992).

Weiter gilt die Anwendung von Tylosin (*Whitlock* 1986) und Vancomycin (*Brumbaugh* 1992) wegen der Diarrhoeauslösung als gefährlich, wobei diese Substanzen wohl auch nur sehr selten als Therapeutika in der Pferdeheilkunde in Betracht gezogen werden dürften. Dagegen kann in Ausnahmefällen der Gebrauch von Erythromycin, Metronidazol und Cephalosporinen durchaus auch in Deutschland indiziert sein, obgleich dann das Risiko der Diarrhoe als unerwünschte Arzneimittelwirkung eingegangen werden muß (*Whitlock* 1986; *Divers* 1988; *White* 1990; *Brumbaugh* 1992; *Bertone* 1995).

Von den in Deutschland zur Anwendung beim Pferd zugelassenen Substanzen mit antibakterieller Wirksamkeit werden in Lehrbüchern der Pferdemedizin als Auslöser von Durchfallerkrankungen an erster Stelle Tetrazykline (nach oraler und parenteraler Gabe), gefolgt von mit Trimethoprim potenzierten Sulfonamiden (vorwiegend nach oraler, aber auch nach parenteraler Gabe) sowie die orale oder hochdosierte parenterale Verabreichung von Penicillin und Ampicillin genannt (*White* 1990; *Palmer* und *Whitlock* 1991; *Brumbaugh* 1992; *Murray* 1992; *Bertone* 1995; *Eades et al.* 1995).

Betrachtet man die Fallbeschreibungen, in denen die in Deutschland zugelassenen Antibiotika für Diarrhoen und/oder Colitiden beim Pony und Pferd verantwortlich gemacht werden, so wird das Oxytetrazyklin am häufigsten und in Verbindung mit den schwersten Veränderungen erwähnt. Sowohl nach oraler (*Cook* 1973, *Anonym* 1980, *Puyt* und *Malet* 1985) als auch nach parenteraler Verabreichung (*Andersson et al.* 1971, *Smithcors* 1972, *Cook* 1973, *Baker* und *Leyland* 1973, *Bader* 1985) kam es zu Diarrhoen, die vor der Tetrazyklin-Verabreichung nicht bestanden hatten und in einigen Fällen zum Tode führten. *Knight* (1975) hält die unerwünschten Wirkungen von Oxytetrazyklin für ernst genug, um dieses Arzneimittel nicht routinemäßig beim Pferd anzuwenden. Es wurde gefordert, Oxytetrazyklin-Gaben zur Prophylaxe und bei Pferden, die weiteren Stressoren ausgesetzt sind (insbesondere chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie), wegen der Diarrhoe-Gefahr zu vermeiden (*Baker* 1975, *Smith et al.* 1978). *Roberts* und *English* (1979) halten den Gebrauch von Tetrazyklinen beim Pferd ausschließlich in Situationen, in denen ein nachgewiesener Erreger nur gegenüber dieser Substanzgruppe empfindlich ist, für vertretbar, während *Puyt* und *Malet* (1985) die Tetrazykline zwar zu den risikoreichsten Therapeutika beim Pferd zählen, aber keine ausreichende Begründung für ein Verbot der Anwendung sehen. Über die Auslösung von teilweise tödlichen Gastroenteritiden durch die alleinige Gabe von Sulfonamiden liegen zwei Fallbeschreibungen vor (*Neumann-Kleinpaul* und *Sinell* 1954, *Puyt* und *Malet* 1985). Letztere berichten von Diarrhoe und Todesfällen nach oraler Gabe von Sulfaguanidin, einem nicht resorbierbaren Sulfonamid. Im Gegensatz zu Literaturangaben, welche die mit Trimethoprim potenzierten Sulfonamide als vom Pferd gut toleriert bewerten (*Roberts* und *English* 1979, *Pilloud* 1984, *Puyt* und *Malet* 1985) wird an anderer Stelle der Verdacht geäußert, diese Arzneimittel verursachten gastrointestinale Reaktionen: die orale Gabe

einer Sulfadiazin/Trimethoprim-Kombination soll über Störungen der Caecum- und Dickdarmflora milde Diarrhoen (*Murray* und *DuPont-Scott* 1988), aber auch Colitis X-artige Durchfallerkrankungen (*Roberts* 1990) auslösen können. *Divers* (1988) berichtet gleichfalls von Diarrhoen unterschiedlichen Schweregrades nach oraler Verabreichung von Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen. Nach *Palmer* und *Whitlock* (1991) wird die AAD beim Pferd am häufigsten durch Tetrazykline sowie durch mit Trimethoprim potenzierte Sulfonamide ausgelöst. Die Häufigkeit, mit der diese Substanzen an Pferde verabreicht werden, wird von den genannten Autoren nicht erwähnt. Von schweren Diarrhoen und dadurch bedingten Todesfällen nach Gabe von Fütterungsarzneimitteln, die Kombinationen von Tetrazyklin und Sulfonamiden enthalten, berichten *Kuiper* und *Franken* (1980) sowie *Malet* (1982). Letzterer beobachtete in zwei Beständen die Behandlung von 216 Pferden mit entsprechenden Kombinationspräparaten. Bei allen behandelten Tieren traten Allgemeinstörungen auf und 47 Pferde starben infolge von Diarrhoen.

Weiter liegen Erfahrungsberichte vor, in denen milde Durchfälle nach parenteraler (*Smith et al.* 1978) oder oraler (*Murray* und *DuPont-Scott* 1988) Penicillinverabreichung dokumentiert werden.

Dagegen ergaben zwei kontrollierte Studien an Klinikpatienten keine erhöhte Diarrhoe-Häufigkeit bei mit potenzierten Sulfonamiden behandelten Pferden. Die gleichzeitige Verabreichung von Penicillin und potenzierten Sulfonamiden, alleinige Penicillingaben und der Einsatz weiterer Antibiotika (vorwiegend Aminoglykoside und Cephalosporine) erhöhten die Durchfallrate in der genannten Reihenfolge, allerdings handelte es sich um statistisch nicht signifikante Unterschiede (*Wilson et al.* 1996).

Nach experimenteller Gabe von Penicillin V per Nasenschlundsonde wurden bei 5 von 6 adulten Pferden schwere Koliken und wäßrige Diarrhoen beschrieben. Bei 4 Fohlen, die jünger als 2 Wochen waren, blieb eine gleichartige Behandlung ohne unerwünschte Wirkungen (*Baggot et al.* 1990). Nach oraler Amoxicillinverabreichung entwickelte eine Stute von 6 gleichartig behandelten Tieren milde Koliksymptome und Diarrhoe (*Wilson et al.* 1988).

Darmflorauntersuchungen beim Pferd nach Antibiotikagabe

Kotflorabestimmungen mit dem Ziel, Veränderungen der Flora unter Einfluß von antibiotisch wirksamen Substanzen festzustellen, haben *Andersson et al.* (1971), *Nurmio et al.* (1973), *White* und *Prior* (1982), *Bader* (1985), *Kropp* (1991) und *Fey* (1994) durchgeführt. Über die Ergebnisse dieser und einiger weiterer Studien, in denen bakteriologische Untersuchungen von Darminhalt oder Faeces nach Gabe antibiotisch wirksamer Substanzen durchgeführt wurden, wird im folgenden zusammenfassend berichtet. Dabei werden zum einen Keimgruppen berücksichtigt, die von mehreren Autoren bestimmt wurden und bei denen somit eine Vergleichsgrundlage besteht. Zum

anderen werden seltener differenzierte Keimarten aufgeführt, wenn sie sich nach Ansicht des jeweiligen Untersuchers unter Einfluß des Antibiotikums in ihrer Anzahl auffällig veränderten. Die Angaben erfolgen geordnet nach der jeweils eingesetzten antibiotisch wirksamen Substanz in alphabetischer Reihenfolge. Die unserer Ansicht nach wichtigsten Informationen sind zusammengefaßt und schematisiert in den Tabellen 1 bis 3 dargestellt. Alle Keimzahl-Angaben erfolgen im dekadischen Logarithmus und beziehen sich jeweils auf 1 Gramm Probenmaterial (Feuchtgewicht).

wortlich gemacht (siehe Tabelle 3). Deutliche Keimzahlerniedrigungen zeigten sich weiter bei Mikrokokken, coryneformen Bakterien und Acinetobacter spp. (Kropp 1991). Diese Auswirkungen der Gentamicin-Therapie auf die Kotflora sind besonders interessant, da klinisch erfaßbare gastrointestinale Nebenwirkungen dieses praktisch ausschließlich renal eliminierten Antibiotikums unserer Kenntnis nach beim Pferd nicht beschrieben sind.

Lincomycin/Clindamycin

Das Wirkungsspektrum der Lincosamide umfaßt sowohl

Tab. 1: Einige Auswirkungen der Oxytetracyclin-Gabe auf ausgewählte Keimgruppen in der Kotflora des Pferdes

- ± Keimzahlschwankungen kleiner als eine Zehnerpotenz
- ↑ ↓ Keimzahl-Anstieg bzw. -Abfall um mehr als eine Zehnerpotenz
- ↑↓ Keimzahl-Anstieg bzw. -Abfall um mehr als zwei Zehnerpotenzen
- k.A. keine Angaben

Some effects of oxytetracyclin on compounds of the equine fecal flora

- ± effect less than one log
- ↑ ↓ increase resp. decrease of more than one log
- ↑↓ increase resp. decrease of more than two log
- k.A. no data available

| | Appl. Art | Dosis/d [mg/kg] | n | Klinik | Streptokokken | Coliforme | Laktobazillen | Clostridien | Sonstige |
|-------------------------|-----------|-----------------|---|----------------------------|---------------|-----------|---------------|-------------|------------------------------------|
| Andersson et al. 1971 | i.v. | 27-40 | 2 | Typhlokolitis (n=8) | ↑ ↑ | ↑ ↑ | k.A. | ↑ ↑ | Proteus sp. ↑ |
| White a) and Prior 1982 | oral | 10 | 2 | weicher Kot | ↑ ↑ | ↑ ↑ | +/- +/- | ↑ ↑ | Veillonella ↓ ↓ Bacteroides ↓ ↑ |
| | oral | 40 | 1 | weicher Kot, Allgemeimb. ↓ | ↑ | ↑ | +/- | ↑ | Veillonella ↓ Bacteroides ↑ |
| Bader 1983 | i.v. | 5-10 | 8 | weicher Kot | k.A. | k.A. | k.A. | ↑ | β-häm. Strep. ↓ |
| Kropp 1991 | i.v. | 15 | 2 | o.b.B. | +/- ↓ | ↓ ↓ | ↓ ↓ | ↑ ↑ | Mikrokokken ↓ aerobe Baz. ↓ |

Ampicillin

Das Aminopenicillin Ampicillin mit seinem über das Penicillin G hinausgehenden Wirkungsspektrum – empfindlich sind z.B. Enterokokken, aber auch viele E. coli- und Proteus mirabilis Stämme – führte nach intravenöser Injektion über acht Tage bei zwei Ponies zu Keimzahlerniedrigungen um deutlich mehr als eine Zehnerpotenz bei Laktobazillen, aeroben Bazillen, Mikrokokken und coryneforme Bakterien. Auffällig verhielten sich auch die coliformen Keime, deren Anzahl nach Beendigung der Ampicillintherapie deutlich abfiel. Erniedrigungen der aeroben Gesamtkeimzahl und der Streptokokken wurden als geringgradig angesehen. Ein Einfluß auf Clostridiengehalte konnte nicht festgestellt werden (siehe auch Tabelle 3, Kropp 1991).

Gentamicin

Intravenöse Gaben des Aminoglykosids Gentamicin wurden für Erniedrigungen der Anzahl von E. coli, aeroben Bazillen und Laktobazillen um zwei bis drei Zehnerpotenzen verant-

grampositive Kokken (Staphylokokken) als auch gramnegative, obligat anaerob wachsende Stäbchen. Clindamycin wird vom Menschen zu über 60% biliär eliminiert (Rosin 1992). Eine bekannte unerwünschte Wirkung dieser Antibiotika stellt in der Humanmedizin die pseudomembranöse Enterocolitis dar, ausgelöst durch toxinbildende Clostridium difficile Stämme.

Beide Substanzen wurden experimentell bei Ponies eingesetzt, um die Ätiologie der idiopathischen Typhlocolitis des Pferdes (Colitis X) zu erforschen. Typische Erkrankungen ließen sich durch alleinige Verabreichung von Lincosamide zwar in vielen, jedoch nicht in allen Fällen reproduzieren (Prescott et al. 1988; Staempfli et al. 1992a; Staempfli et al. 1992b). In den Faeces von 4 Ponies kam es ab dem 2. Tag einer Therapie mit Clindamycin und Lincomycin zu vorübergehenden Anstiegen der E. coli-Anzahl um eine bis zwei Zehnerpotenzen. Zwei Tiere, die am 2. Behandlungstag zusätzlich Darminhalt von Pferden

Tab. 2: Einige Auswirkungen der Gabe potenziierter Sulfonamide auf ausgewählte Keimgruppen in der Kotflora des Pferdes. Für Legende siehe Tabelle 1.

Some effects of potentiated sulfonamides on compounds of the equine fecal flora. For key see caption to table 1.

| | Appl. Art | Dosis/d [mg/kg] | n | Klinik | Streptokokken | Coli-forme | Laktobazillen | aerobe Bazillen | Clostridien |
|--|-----------|-----------------|---|--------|---------------|------------|---------------|-----------------|-------------|
| White and Prior 1982 | a) oral | 30 | 2 | o.b.B. | +/- ↓ | ↓ ↓ | +/- +/- | k.A. | +/- +/- |
| | b) oral | 120 | 1 | o.b.B. | ↓ | ↓ | +/- | k.A. | +/- |
| Kropp 1991 | oral | 20 | 2 | o.b.B. | +/- +/- | +/- ↓ | ↓ ↓ | ↓ ↓ | ↓ +/- |
| | | | | | | | | | |
| Fey 1994 | oral | 20 | 7 | o.b.B. | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- |
| (geometrische Mittelwerte bei 4 unterschiedlichen Fütterungen) | oral | 20 | 7 | o.b.B. | +/- | ↑ | +/- | +/- | +/- |
| | oral | 20 | 7 | o.b.B. | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- |
| | oral | 20 | 7 | o.b.B. | +/- | +/- | +/- | +/- | +/- |

erhielten, die an Colitis X gestorben waren, schieden ab dem 3. Tag vermehrt Clostridium perfringens mit dem Kot aus und zeigten 6 bis 7 Tage später schwere Colitis-Symptome. Zwei weitere Ponies, die keine antibiotische Behandlung, aber gleichfalls Darminhalt der Colitis X-Fälle erhielten, zeigten ebenfalls einen Anstieg der Clostridienanzahl im Kot, aber keine vorangehende Erhöhung der coliformen Keime und keine Colitissymptome. Bei allen vier mit dem Darminhalt behandelten Tieren stieg die Anzahl von Clostridium perfringens von nicht nachweisbaren Keimzahlen auf bis zu lg 5 an. Im Colinhalt waren Clostridien allerdings nur bei einem der Tiere (lg 4) nachweisbar (Prescott et al. 1988).

Aufgrund der Ergebnisse weiterer Experimente machen Staempfli et al. (1992b) für Fälle der idiopathischen Typhlocolitis und der Lincomycin-assoziierten Colitis toxinbildende Clostridien, möglicherweise einzelne Toxintypen von Clostridium perfringens, verantwortlich. Sie nehmen an, daß Pferde, die nach Lincomycin-Gabe keine Colitis entwickeln, auch keine Träger derartiger Clostridientypen sind.

In einem natürlich aufgetretenen Colitis-Fall nach Lincomycin-Vergiftung wurden keine Clostridien im Magen-Darm-Inhalt nachgewiesen (Raisbeck et al. 1981).

Procain-Penicillin G/Streptomycin-Kombination

Die tägliche intramuskuläre Injektion einer handelsüblichen Penicillin-Streptomycin-Kombination in der vom Hersteller empfohlenen Dosis für sieben bis acht Tage an 8 Pferde veränderte die Kotkonsistenz nicht. Die Untersuchung der Kotflora zeigte gleichwohl einen geringfügigen Anstieg der coliformen Keime und vermehrte Nachweisbarkeit von Clostridien: während vor der Behandlung bei 2 Pferden Clostridien auftraten (Mittelwert lg 3,4), wurden bei der Folgeuntersuchung bei vier Tieren Clostridien (Mittelwert lg 6,2) gefunden. Die Autoren beobachteten ferner ein Verschwinden β -hämolisierender Streptokokken sowie einen Anstieg von Hefen und Schimmelpilzen in den Proben der behandelten Tiere (Nurmio et al. 1973).

Tab. 3: Einige Auswirkungen der Gabe weiterer Antibiotika auf ausgewählte Keimgruppen in der Kotflora des Pferdes. Für Legende siehe Tabelle 1.

Some effects of further antimicrobials on compounds of the equine fecal flora. For key see caption to table 1.

| | Appl. Art | Dosis/d [mg/kg] | n | Klinik | Streptokokken | Coli-forme | Laktobazillen | aerobe Bazillen | Clostridien |
|---|-----------|-----------------------|---|--------|---------------|------------|---------------|-----------------|-------------|
| Proc.-Pen. G/ Streptomycin Nurmio et al. 1973, Mittelwert | i.m. | 4-8Mio IE + 5-10 g | 8 | o.b.B. | +/- | +/- | +/- | k.A. | ↑ |
| Gentamicin Kropp 1991 | i.v. | 9 | 2 | o.b.B. | +/- +/- | ↓ ↓ | ↓ ↓ | ↓ ↓ | ↓ ↑ |
| Ampicillin Kropp 1991 | i.v. | 20 | 2 | o.b.B. | +/- +/- | ↓ ↓ | ↓ ↓ | ↓ ↓ | +/- +/- |

Oxytetracyclin (s. Tab. 1)

Die Tetracycline gelten als klassische Breitbandantibiotika. Sie werden überwiegend mit der Galle ausgeschieden. In Kotproben von Equiden wurden 24 Stunden nach intravenöser Injektion von Oxytetracyclin (10 mg/kg) stärkere antibakterielle Wirkungen nachgewiesen als in zur gleichen Zeit genommenen Plasmaproben (*Horspool* und *McKellar* 1991). In der Humanmedizin stellen gastrointestinale Störungen die häufigste unerwünschte Wirkung nach Tetracyclinverabreichung dar (*Rosin* 1992).

Nach der einmaligen, intravenösen Behandlung von 4 Pferden ohne gastrointestinale Erkrankungen mit der hohen Dosis von 15 g Oxytetracyclin (27–40 mg/kg KGW – die vom Hersteller empfohlene Dosierung beträgt 4 mg/kg, während in Lehrbüchern bis zu 10 mg/kg KGW empfohlen werden) entwickelten sich bei drei Tieren tödliche Typhlokolitiden (*Andersson* et al. 1971). Ein weiteres Pferd, das wegen einer ZNS-Erkrankung mit Oxytetracyclin behandelt wurde, starb ebenfalls an einer Colitis. Die Autoren führten daraufhin bei vier klinisch unauffälligen Pferden vor und nach Verabreichung von je 15 g Oxytetracyclin sowohl umfangreiche klinische und labordiagnostische, als auch bakteriologische Untersuchungen von Kotproben und Organen durch. Alle vier der so behandelten Pferde entwickelten eine wäßrige Diarrhoe, zwei starben nach 4 bzw. 5 Tagen, ein weiteres mußte am zwölften Tag post injectionem eingeschläfert werden. Bei dem eingeschläferten und dem überlebenden Tier wurden täglich Kotflora-Untersuchungen durchgeführt. Auffällig war zum einen ein Anstieg der coliformen Keime von Ig 2 bzw. Ig 3 am Tag der Oxytetracyclin-Injektion auf Ig 9 bzw. Ig 6 an den ersten beiden Tagen nach der Injektion. Zum anderen stellten die Autoren einen Anstieg von *Clostridium perfringens* Toxintyp A fest: vor der Behandlung lagen die Keimzahlen unter der Nachweisgrenze, während sie auf bis zu Ig 6 in den ersten beiden Tagen nach der Injektion anstiegen. Während bei dem überlebenden Tier am fünften Tag nach der Behandlung keine Clostridien mehr nachzuweisen waren und sich die Zahl der coliformen Keime ab dem sechsten Tag zu normalisieren schien, persistierten bei dem eingeschläferten Pferd die Clostridien in Anzahlen über Ig 5 und die coliformen Keime in Anzahlen über Ig 7. Bei allen drei gestorbenen Pferden ließ sich *Clostridium perfringens* Typ A im Colon nachweisen, bei zwei Tieren auch im Dünndarm. Daneben fanden die Autoren 3-4 Tage nach der Behandlung einen moderaten Anstieg von *Proteus* sp. und deutliche Erhöhungen der Streptokokken in den Kotproben. Alle untersuchten Organe erwiesen sich als bakteriologisch negativ. Aus den klinischen, pathologisch-anatomischen, labordiagnostischen und bakteriologischen Ergebnissen folgerten die Autoren, daß das klinische Bild als Folge einer Toxämie anzusehen ist und daß das Oxytetracyclin zur Vermehrung der toxinbildenden Clostridien geführt hat. Sie weisen ausdrücklich auf den initialen Anstieg der coliformen Keime hin und vermuten, die Vermehrung der Clostridien sei ein hierzu sekundäres Phänomen (*Andersson* et al. 1971).

Owen (1975) weist auf die mögliche Beteiligung von Salmonellen in Fällen hin, bei denen es nach Stresseinwirkungen (insbesondere nach Operationen in Allgemeinanästhesie) und Tetracyclin-Gabe zu Durchfallerkrankungen kam. Er konnte zeigen, daß chronisch mit Salmonellen infizierte Ponies, die einem Streß wie Transport und/oder Operation ausgesetzt wurden, nach zusätzlicher Gabe von Oxytetracyclin Salmonellen länger und in höheren Keimzahlen ausgeschieden. Weitere Keimgruppen wurden in diesen Untersuchungen nicht differenziert (*Owen* et al. 1983).

White und *Prior* (1982) analysierten die Kotflora von 5 Ponies nach oraler Gabe von Oxytetracyclin in unterschiedlichen Dosierungen. Sie beobachteten eine dosisabhängige Verminderung der Kotkonsistenz. Bakteriologisch der wichtigste Befund war ein deutlicher Anstieg von *Clostridium perfringens* Typ A von Keimzahlen unter der Nachweisgrenze von Ig 3 auf einen Gehalt von Ig 6 bis Ig 8. Gleichzeitig verschwanden die vor der Arzneimittel-Applikation regelmäßig nachweisbaren Angehörigen der Gattung *Veillonella*. Coliforme Keime stiegen in den ersten 24 Stunden nach der Oxytetracyclin-Gabe um zwei bis drei Zehnerpotenzen an und fielen ab dem dritten Tag der Applikation wieder langsam ab. Für die fäkalen Streptokokken wurde ein ähnlicher Verlauf beobachtet: ihre Ausgangszahl zwischen Ig 5 und Ig 6 erhöhte sich bis zum vierten Behandlungstag auf Ig 7 bis Ig 8 und kehrte anschließend in den Ausgangsbereich zurück. Entsprechend war ein Anstieg um eine Zehnerpotenz und nach vier bis fünf Tagen ein Abfall bei *Bacteroides* spp. zu beobachten.

Bader (1985) untersuchte die Kotflora von acht Pferden unter drei- bis fünfmaliger, intravenöser Gabe einer therapeutischen Oxytetracyclindosis und gleichzeitiger Einwirkung verschiedener Stressoren. Keines der Tiere erkrankte schwer, es wurden aber regelmäßig verminderte Kotkonsistenz, Verfärbung der Schleimhäute und geringgradige Tachykardie festgestellt. Auch in dieser Untersuchung stieg *Clostridium perfringens* von vor der Behandlung nur unregelmäßig nachweisbaren Keimzahlen, die maximal Ig 2 erreichten, um bis zu fünf Zehnerpotenzen an. Während der Autor keine Angaben zu coliformen Keimen macht, stellte er parallel zu den Clostridien-Anstiegen einen Abfall β -hämolyisierender Streptokokken fest. Er vermutet, daß das Oxytetracyclin über eine Verminderung der Streptokokken zu einem verminderten Antagonismus dieser Keime auf die Clostridien und somit zu deren Vermehrung führt.

Kropp (1991) fand nach intravenöser Gabe von Oxytetracyclin über acht Tage an zwei Ponies, deren Kotkonsistenz sich nicht veränderte, erhebliche Keimzahl-Erniedrigungen bei *E. coli*, aeroben Bazillen, Mikrokokken und coryneformen Bakterien. Bei beiden Tieren waren vor Oxytetracyclin i.v. keine Clostridien nachweisbar, nach der Antibiotikagabe wurden Clostridien jedoch in geringen Keimzahlen (nach Anreicherung, bzw. bis Ig 2) gefunden. Die erste Messung unter Einfluß des Antibiotikums fand am vierten Behandlungstag statt. Daher könnte *Kropp* der von *Andersson* et al. (1971) sowie *White* und *Prior* (1982) beobachtete An-

stieg von coliformen Keimen und Streptokokken in den ersten beiden Tagen nach der Applikation entgangen sein (s. Tabelle 1).

Sulfonamid/Trimethoprim-Kombinationen (s. Tab. 2):

Bei der Tierart Pferd ist nachgewiesen, daß Trimethoprim zu etwa 50% über den Darm ausgeschieden wird (Rasmussen et al. 1979) und Sulfadimethoxin hohe Konzentrationen in der Galle erreicht (*Oh-Ishi* 1968). Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe potenziertes Sulfonamid können antibakterielle Wirkungen in Kotproben nachgewiesen werden (*Fey et al.* 1996). In Studien, die die Kotflora des Pferdes unter Einfluß potenziertes Sulfonamids untersuchten, wurden gleichwohl bislang keine klinisch sichtbaren Veränderungen der Kotkonsistenz dokumentiert.

Während 3 klinisch unauffällige Pferde eine Sulfadiazin/Trimethoprim Kombination über fünf Tage in therapeutischer und dreifach höherer Dosierung erhielten, konnte bakteriologisch ein Abfall der coliformen Keime um 1 bis 1,5 Zehnerpotenzen festgestellt werden (*White und Prior* 1982).

Kropp (1991) untersuchte bei 2 Ponies die Veränderungen der Kotflora nach oraler Gabe einer Sulfadimethoxin/Trimethoprim-Kombination. Sie fand ebenfalls einen Abfall der coliformen Keime um 0,9 bzw. 1,5 Zehnerpotenzen. Zusätzlich wies sie bei beiden Versuchstieren Keimzahlerniedrigungen um mindestens eine Zehnerpotenz bei Bazillen und Laktobazillen nach. Die Anzahl der nicht in jeder Probe nachweisbaren *Acinetobacter* spp. und der coryneformen Bakterien erniedrigten sich gleichfalls um 1,5 bis 2 Zehnerpotenzen.

Fey (1994) untersuchte die Auswirkungen der auch von *Kropp* verwandten, oral gegebenen Sulfadimethoxin/Trimethoprim-Kombination auf die Kotflora von 7 Pferden unter vier unterschiedlichen Fütterungsbedingungen. Die Ergebnisse zeigten, daß die Veränderung der Fütterung einen stärkeren Einfluß auf die Zusammensetzung der Kotflora besaß als die Verabreichung des potenzierten Sulfonamids.

Schlußfolgerungen und Aussichten

Bei Gaben von Antibiotika, die die Kotkonsistenz nicht beeinflussten, blieben die am häufigsten untersuchten Keimgruppen (Streptokokken, coliforme Keime, aerobe Bazillen, Laktobazillen) in der Kotflora des Pferdes in der gleichen Größenordnung oder zeigten Erniedrigungen (s. Tab. 2 und 3).

Bei klinisch feststellbarer Veränderung der Kotkonsistenz, wie sie nach Gaben von Oxytetracyclin (s. Tab. 1) und Lincosamiden beobachtet wurde, konnten in den Kotproben deutliche Anstiege der Clostridienzahl nachgewiesen werden (*Bader* 1983; *Staempfli et al.* 1992a; *Staempfli et al.* 1992b). Nach AAD-auslösenden Oxytetracyclingaben zeigte sich weiter ein Anstieg von Enterobakteriaceen und Streptokokken (*Andersson et al.* 1971; *White und Prior* 1983). Den Anstieg der coliformen Keime beobachteten auch *Prescott et al.* (1988) nach AAD-auslösender Gabe von Clinda- und Lincomycin. Die Anzahl der Streptokokken wurde nach Gabe von Lincosamiden nicht dokumentiert.

In Fällen, bei denen nach Verabreichung von Oxytetracyclin keine Veränderung der Kotkonsistenz beobachtet wurde, kam es zwar zu einem Anstieg der Clostridienzahl (*Kropp* 1991), die coliformen Keime und Streptokokken nahmen jedoch ab (s. Tab. 1). Die Gabe einer Penicillin-Streptomycin-Kombination (*Nurmio et al.* 1973), die die Kotkonsistenz nicht beeinflusste, führte ebenfalls zum Anstieg von Clostridien, während die Anzahl der Streptokokken und coliformen Keime im gleichen Bereich blieb (s. Tab. 3).

Aus den bislang erfolgten Untersuchungen kann gefolgert werden, daß eine klinisch manifeste AAD beim Pferd mit Keimzahlerhöhungen von Clostridien, coliformen Keimarten und Streptokokken einhergeht. Allerdings ist die Anzahl der Untersuchungen, in denen diese drei Keimgruppen quantitativ unter Antibiotika-Einfluß bestimmt wurden, gering. Einen Überblick über die Bedeutung von Clostridien bei Enteropathien des Pferdes geben *Traub-Dargatz* und (*Jones* 1993, *Greiß et al.* 1996)). *Clostridium difficile*, in der Humanmedizin als Auslöser der pseudomembranösen Enterocolitis, die als schwere AAD nach Lincosamiden auftritt, anerkannt, wurde in den letzten Jahren auch beim adulten Pferd für Colitiden verantwortlich gemacht (*Perrin et al.* 1993; *Beier et al.* 1994; *Madewell et al.* 1995). In der Humanmedizin können Stämme gesunder Träger und erkrankter Ausscheider anhand der Toxinausstattung und weiterer Virulenzfaktoren unterschieden werden (*Karjalainen et al.* 1995). Derartige Differenzierungen wären auch bei *Clostridium difficile* Isolaten von Pferden mit und ohne AAD wünschenswert.

Die Interpretation der bei AAD des Pferdes beobachteten Anstiege von Clostridien, coliformen Keimen und Streptokokken im Sinne einer Infektion würde den Nachweis erfordern, daß das Antibiotikum primär Bakterien schädigt, die antagonistisch gegen die genannten Keimgruppen wirksam sind. Aufschlußreich, wengleich methodisch sehr aufwendig, wäre die quantitative Bestimmung möglichst vieler verschiedener Keimgruppen in ihrer zeitlichen Abfolge. Ein anderer Ansatz bestünde im Versuch, die Diversität der vorhandenen Keimgruppen mittels biochemischer Methoden zu erfassen (*Kühn et al.* 1995), um festzustellen, ob eine verminderte Vielfalt an Stämmen, z.B. innerhalb der coliformen Keime oder Streptokokken, dem vermehrten Wachstum potentiell pathogener Keimgruppen bzw. Stämmen vorangeht.

Literatur

- Adams, H.R.* (1975): Acute adverse effects of antibiotics. *JAVMA* 166, 983–987.
- Anonyme* (1980): Accidents consécutifs a un traitement antibiotique par voie orale chez les chevaux. *Notes de Toxicologie Vétérinaires* 9, 548–549.
- Andersson, G; Ekman, L.; Mansson, I.; Persson, S.; Rubarth and S.; Tufvesson, G.* (1971): Lethal complications following administration of oxytetracycline in the horse. *Nord. Vet.-Med.* 23, 9–22.
- Bader, R.* (1985): Nebenwirkungen der Therapie mit Oxytetracyclin in Stressituationen beim Pferd. *Wien. tierärztl. Mschr.* 72, 59–60.
- Baggot, J.D.; Love, D.N.; Love, R.J.; Raus, J. and Rose, R.J.* (1990): Oral dosage of penicillin V in adult horses and foals. *Equine Vet. J.* 22, 290–291.

- Baker, J.R. (1975): Diarrhoea in horses associated with tetracycline therapy. *Vet. Annual* 15, 178–180.
- Baker J.R. und Leyland, A. (1973): Diarrhoea in the horse associated with stress and tetracycline therapy. *Vet. Rec.* 93, 583–584.
- Beaugerie, L. (1996): Diarrhees des traitements antibiotiques. *Rev. Prat.* 46, 171–176.
- Beier, R.; Amtsberg, G. und Peters, M. (1994): Bakteriologische Untersuchungen zum Vorkommen und zur Bedeutung von *Clostridium difficile* beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 10, 3–8.
- Bertone, J.J. (1995): Medical diseases of the lower alimentary tract. In: Kobluk, C.N.; Ames, T.R.; Geor, R.J. (eds.): *The horse: diseases and clinical management*. W.B. Saunders, Philadelphia, 323.
- Brandt, Kirstin; Deegen, E. und Grüneberg, W. (1994): Komplikationen nach intravenöser Arzneimittelapplikation beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 10, 83–93.
- Brumbaugh, G.W. (1992): Toxicity of pharmacological Agents. In: Robinson, N.E. (ed.): *Current Therapy in Equine Medicine* 3, W.B. Saunders, Philadelphia, 353–358.
- Burrows, G.E. (1980): Pharmacotherapeutics of macrolides, lincosymins, and spectinomycin. *JAVMA* 176, 1072–1077.
- Cook, W.R. (1973): Diarrhoea in the horse associated with stress and tetracycline therapy. *Vet. Rec.* 93, 15–16.
- Deegen, E. (1989): Wichtige Faktorenkrankheiten beim Pferd. In: 18. Kongress der DVG, Bad Nauheim, 5.–8. April 1989, 156–165.
- Divers, T.J.; Sweeney, R.W. und Perkons, S. (1986): Miscellaneous groups of antimicrobial agents – sulfonamides, trimethoprim, rifampin, metronidazole, spectinomycin, vancomycin and polymyxin. *American Assoc. Equine Pract.* 32, 195–199.
- Divers, T.J. (1988): Acute Diarrhea in the horse. *Proc. 10th Bain-Fallon Memorial Lect.*, 26–33.
- Eades, S.C.; Booth, A.J.; Hansen, T.O.; Mueller, P.O.E. und Williamson, L. (1995): The gastrointestinal and digestive system. In: Higgins, A.J.; Wright, I.M. (eds.): *The Equine Manual*, W.B. Saunders, Philadelphia, 518.
- English, P.B. und Roberts, M.C. (1983): Adverse reactions to antimicrobial agents in the horse. *Vet. Res. Commun.* 7, 207–210.
- Fey, Kerstin (1994): Auswirkungen der peroralen Gabe von Sulfadimethoxin/Trimethoprim (Trafigal® 30% ad us. vet.) beim Pferd. *Vet. med. Diss.*, Gießen.
- Fey, Kerstin; Weiss, R. und Sasse, H.H.L. (1996): Aktivitätsnachweis zweier potenziert Sulfonamide in Kotproben von Pferden nach oraler und intravenöser Verabreichung. *Tierärztl. Prax.* 24, 261–269.
- Fey, Kerstin und Sasse H.H.L. (1996): Zur Darmflora des Pferdes – Eine Literaturstudie. *Pferdeheilkunde* 12, 855–863
- Gedek, B.R. (1991): Regulierung der Darmflora über die Nahrung. *Zbl. Hyg.* 191, 277–301.
- Greiß, Claudia, Verspohl, Jutta, Kropp, Sabine, Rohde Judith, Pohlenz, J., Scheidemann, W. Deegen, E., Amtsberg, G. (1996): Die Zusammensetzung der Zäkalfloora des Pferdes und ihre mögliche Bedeutung für die Entstehung der Typhlocolitis. *Pferdeheilkunde* 12, 725–736
- Horspool, L.J.I. und McKellar, Q.A. (1991): Faecal consistency and drug concentrations of oxytetracycline after intravenous administration to equidae. *Acta vet. scand. Suppl.* 87, 371–373.
- Karjalainen, T.; Poilane, I.; Collignon, A.; Barc, M.-C.; Gomez-Trevino, M.; Boureau, H. und Boulioux, P. (1995): *Clostridium difficile* virulence: correlation between toxigenicity, adherence, enzyme production and serogroup. *Microecology and Therapy* 25, 157–163.
- Ketyi, J. und Barna, K. (1964/65): II. Alterations in the intestinal flora of patients treated with antibiotics. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* 11, 215–224.
- Knight, H.D. (1975): Antimicrobial agents used in the horse. *A.A.E.P.* 21, 131–144.
- Knothe, H. (1965): Darmflora und Antibiotica. *Arch. Hyg.* 149, 642–659.
- Kohn, C.W. (1982): Acute Diarrhea. In: Mansman, R.A.W.; McAllister, S.; Pratt, P.W. (eds.): *Equine Medicine and Surgery*, 3rd ed., American Vet. Publ., Goleta, 537–538.
- Kropp, S. (1991): Bakteriologische Untersuchungen zur Zusammensetzung der Darmflora des Pferdes und deren Beeinflussung durch Chemotherapeutika. *Vet. med. Diss.*, Hannover.
- Kühn, I.; Katouli, M.; Wallgren, P.; Söderlind, O. and Möllby, R. (1995): Biochemical fingerprinting as a tool to study the diversity and stability of intestinal microfloras. *Microecology and Therapy* 23, 140–148.
- Kuiper, R. und Franken, P. (1980): Voorzichtigheid geboden. *Tijdschr. Diergeneesk.* 105, 156.
- Lauk, H.D.; von Plocki, K.A.; Jaenich, U. und Neuhaus, F. (1987): Colitis X beim hospitalisierten Pferd. *Pferdeheilkunde* 3, 109–115.
- Madewell, B.R.; Tang, Y.J.; Jang, S.; Madigan, J.E.; Hirsh, D.C.; Gummerlock, P.H. und Sylva, J. (1995): Apparent outbreaks of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in horses in a veterinary medical teaching hospital. *J. Vet. Diagn. Invest.* 7, 343–346.
- Malet, P. (1982): Ateliers d'engraissement de chevaux. Risques thérapeutiques. Responsabilité civile. *Bull. Soc. Vét. Prat. France* 66, 711–724.
- Manahan, F.F. (1970): Diarrhoea in horses with particular reference to a chronic diarrhoea syndrome. *Austr. Vet. J.* 46, 231–234.
- Morris, D.D. (1991): Endotoxemia in horses. A review of cellular and humoral mediators involved in its pathogenesis. *J. Vet. Int. Med.* 5, 167–181.
- Murray, M.J. (1987): Peracute toxemic colitis: colitis X. In: Robinson, N.E. (ed.): *Current therapy in equine medicine* 2. W.B. Saunders, Philadelphia, 94–96.
- Murray, M.J. und DuPont-Scott, M. (1988): Digestive physiology of the large intestine in adult horses. Part II. Pathophysiology of colitis. *Comp. Cont. Educ. pract. Vet.* 10, 1309–1316.
- Murray, M.J. (1992): Acute colitis. In: Robinson, N.E. (ed.): *Current therapy in equine medicine* 3. W.B. Saunders, Philadelphia, 244–250.
- Ndiritu, C.G. und Enos, L.R. (1977): Adverse reactions to drugs in a veterinary hospital. *JAVMA* 171, 335–339.
- Neumann-Kleinpaul, K. und Sinell, H.-J. (1954): Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Supronals bei Pferden. *Zbl. Vet. Med.* 1, 525–553.
- Nord, C.E.; Kager, L. und Heimdahl, A. (1984): Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infections. *Am. J. Med.* 76, 99–106.
- Nurmio, P.; Koironen, L. und Tupamäki, A. (1973): Hevosen fekaalinen microbiflora (The fecal microflora of horses). *Suomen Eläinlääkäri-lehti* 79, 668–681.
- Oh-Ishi, S. (1968): Tissue distribution of sulfadimethoxine and sulfamonomethoxine in horses after intravenous injection. *Jpn. J. Vet. Sci.* 30, 21–23.
- Owen, R.R. (1975): Post stress diarrhoea in the horse. *Vet. Rec.* 96, 267–270.
- Owen, R.R.; Fullerton, J.; Barnum, D.A. (1983): Effects of transportation, surgery, and antibiotic therapy in ponies infected with salmonella. *Am. J. Vet. Res.* 44, 46–50.
- Palmer, J.E. und Whitlock, R.H. (1991): Antimicrobial-associated diarrhea. In: Colahan, P.T.; Mayhew, I.G.; Merritt, A.M.; Moore, J.N. (eds.): *Equine Medicine and Surgery*, 4th ed., 657–658. American Vet. Publ., Goleta.
- Perrin, J.; Cosmetatos, I.; Gallusser, A.; Lobsiger, L.; Straub and R.; Nicolet, J. (1993): *Clostridium difficile* associated with typhlocolitis in an adult horse. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5, 99–101.
- Pilloud, M. (1984): Antibiotika und Chemotherapeutika in der Tierheilkunde. 1. Teil. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 126, 571–587.
- Prescott, J.F.; Staempfli, H.R.; Barker, I.K.; Bettoni, R. und Delaney K. (1988): A method for reproducing fatal idiopathic colitis (colitis X) in ponies and isolation of a clostridium as a possible agent. *Eq. Vet. J.* 20, 417–420.
- Puyt, J.D. und Malet, P. (1985): Les accidents médicamenteux dus aux agents anti-infectieux chez le cheval. *Rev. Méd. Vét.* 136, 3, 193–202.
- Raisbeck, M.F.; Holt, G.R. und Osweiler, G.D. (1981): Lincomycin-associated colitis in horses. *JAVMA* 179, 362–363.

- Raisbeck, M.F. (1992): Feed-associated poisoning. In: Robinson, N.E.: Current therapy in equine medicine 3, 366–372. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Rasmussen, F.; Gelsa, H. and Nielsen, P. (1979): Pharmacokinetics of sulphadoxine and trimethoprim in horses. Half-life and volume of distribution of sulphadoxine and TMP and cumulative excretion of C14-TMP. J. vet. Pharmacol. Ther. 2, 245–255.
- Roberts, M.C. and English, P.B. (1979): Antimicrobial chemotherapy in the horse: II. The application of antimicrobial therapy. J. Eq. Med. Surg. 3, 308–315.
- Roberts, M.C. (1990): Acute equine colitis: experimental and clinical perspectives. Vet. Ann. 30, 1–11.
- Rosin, H. (1992): Antibiotika und Chemotherapeutika, Antiinfektiöse Therapie. In: Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K. (Hrsg.). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 613–721.
- Ruckebush, Y. (1983): Adverse drug reactions and interactions (1979–1981). In: Ruckebush, Y.; Toutain, P.L.; Koritz, G.D. (eds.): Veterinary Pharmacology and Toxicology. Boston, MTP Press, 737–744.
- Schröter, G.; Seeliger, H.P.R. und Knothe, H. (1970): Der Einfluß der Antibiotika auf die Darmflora des Menschen. Zbl. Bakt. Abt. 1 Ref. 219, 363–406.
- Smith, B.P.; Reina-Guerra, M. and Hardy, A.J. (1978): Prevalence and epizootiology of equine salmonellosis. JAVMA 172, 353–356.
- Smithcors, J.F. (1972): Salmonellosis following antibiotic therapy. Eq. Pract. July 1972, 9.
- Sonnenborn, U. und Greinwald, R. (1991): Beziehungen zwischen Wirtsorganismus und Darmflora. Schattauer, Stuttgart, New York. 2. Aufl.
- Staempfli, H.R.; Townsend, H.G.G.; and Prescott, J.F. (1991): Prognostic features and clinical presentation of acute idiopathic enterocolitis in horses. Can. Vet. J. 32, 232–237.
- Staempfli, H.R.; Prescott, J.F. and Brash, M.L. (1992a): Lincomycin-induced severe colitis in ponies: association with Clostridium cadaveris. Can. J. Vet. Res. 56, 168–169.
- Staempfli, H.R.; Prescott, J.F.; Carman, R.J. and McCutcheon, Laura J. (1992b): Use of bacitracin in the prevention and treatment of experimentally-induced idiopathic colitis in horses. Can. J. Vet. Res. 56, 233–236.
- Traub-Dargatz, J.L. and Jones, R.L. (1993): Clostridia-associated enterocolitis in adult horses and foals. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 9, 411–421.
- Vogel, F. and Knothe, H. (1985): Changes in aerobic faecal bacterial flora of severely ill patients during antibiotic treatment. Klin. Wschr. 63, 1174–1179.
- Waaij, van der D. and Waaij, van der B.D. (1990): The colonization resistance of the digestive tract in different animal species and in man; a comparative study. Epidemiol. Infect., 105, 237–243.
- Weinstein, L. (1970): Antimicrobial Agents. In: Goodman, L.S.; Gilman, A. (eds.): The pharmacological basis of therapeutics. MacMillan Publishing Co. Inc., New York, 5th ed., 1106.
- White, A.W. (1990): Intensive care. In: White, N.A. II: The equine acute abdomen. Lea and Febiger, Philadelphia, London, 319.
- White, G. and Prior S.D. (1982): Comparative effects of oral administration of trimethoprim/sulphadiazine or oxytetracycline on the faecal flora of horses. Vet. Rec. 111, 316–318.
- Whitlock, R.H. (1986): Colitis: differential diagnosis and treatment. Equine Vet. J. 18, 278–283.
- Wilson D.A.; MacFadden, K.E.; Green E.M.; Crabill, M.; Frankeny, R.L. and Thorne, J.G. (1996): Case control and historical cohort study of diarrhea associated with administration of trimethoprim-potentiated sulphphonamides to horses and ponies. J. Vet. Intern. Med. 10, 258–264.
- Wilson W.D.; Spensley, M.S.; Baggot, D and Hietala, S.K. (1988): Pharmacokinetics and estimated bioavailability of amoxicillin in mares after intravenous, intramuscular, and oral administration. Am. J. Vet. Res. 49, 1688–1694.

Danksagung

Herrn Dr. Reinhard Weiss, Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Justus-Liebig-Universität Gießen, danken wir herzlich für seine Auseinandersetzung mit dem Manuskript und der daraus hervorgegangenen konstruktiven und anregenden Kritik.

Dr. Kerstin Fey

Professur für Innere Krankheiten der Pferde
Justus-Liebig-Universität Gießen
Frankfurter Straße 126

35392 Gießen

Tel.: 0641/99 38634

Fax: 0641/99 38629

Prof. Dr. H.H.L. Sasse

Professur für Innere Krankheiten der Pferde
Justus-Liebig-Universität Gießen
Frankfurter Str. 126

35392 Gießen

Tel.: 0641/99 38650

Fax: 0641/99 38629