

**Die quantitative Limulus-Amoebocyten-Lysat-Endotoxin-
bestimmung bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik
unter besonderer Berücksichtigung der
Endotoxämieentwicklung im Krankheitsverlauf**

DISSERTATION
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med. vet.

der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Diplom-Tierarzt Aleksandar Vidović
geboren am 27.05.1966 in Novi Sad

angefertigt an der Universität Leipzig
Veterinärmedizinische Fakultät
Medizinische Tierklinik
(Direktor: Prof. Dr. G. F. Schusser)

betreut von Prof. Dr. B. Huskamp
Tierklinik Hochmoor

Beschluß über die Verleihung des Doktorgrades vom 7. Mai 1997

Die Annahme der Dissertation haben empfohlen:

1. Professor Dr. Gerald Fritz Schusser
Medizinische Tierklinik,
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig
2. Professor Dr. Monika Krüger
Institut für Bakteriologie und Mykologie,
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig
3. Universitätsdozent Dr. Norbert Kopf
Kleintierklinik Breitensee, Wien

Bibliographische Beschreibung:

Aleksandar Vidović

Die quantitative Limulus-Amoebocyten-Lysat-Endotoxinbestimmung bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik unter besonderer Berücksichtigung der Endotoxämieentwicklung im Krankheitsverlauf

Universität Leipzig, Diss.,
181 S., 175 Lit., 20 Abb., 16 Tab.

Referat:

Ziel dieser Arbeit ist, die Häufigkeit und das genaue Ausmaß einer Endotoxämie bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik zu bestimmen. Weiterhin soll herausgefunden werden, inwieweit die Endotoxine am Krankheits- und Schockgeschehen des Kolikpatienten beteiligt sind. Die Entwicklung einer Endotoxämie wird beim Kolikpatienten im Krankheitsverlauf verfolgt.

Das Probenmaterial der Untersuchung stammt von 52 klinisch gesunden Pferden und von 105 mit Kolik.

Die quantitative Endotoxinbestimmung wurde mit dem Limulus-Amoebocyten-Lysat (LAL)-Test, durch die Methode mit chromogenem Substrat, photometrisch durchgeführt.

Zusätzlich wurden Puls, Atmung, innere Körpertemperatur, Hämatokrit, Plasma-Gesamtprotein, Blutgase, SDH, GLDH, AT III, Fibrinogen und Anion gap bestimmt.

Im Plasma aller gesunden Pferde und bei allen Kolikpatienten sind Endotoxine nachgewiesen worden.

-Mittelwert Kontrollgruppe: $\bar{x} = 5,90 \pm 2,78$ pg/ml

-bei 90,5% der Patienten lag der LPS-Spiegel über 10 pg/ml

-Mittelwert Patienten:

1. Probe (0h)	$\bar{x} = 65,90 \pm 29,90$ pg/ml
2. Probe (8h)	$\bar{x} = 48,46 \pm 25,03$ pg/ml
3. Probe (16h)	$\bar{x} = 34,73 \pm 20,97$ pg/ml
4. Probe (40h)	$\bar{x} = 38,16 \pm 11,99$ pg/ml

МОЈИМ РОДИТЕЉИМА
И СВИМ МОЈИМ ПРИЈАТЕЉИМА

Meinen Eltern
und allen meinen Freunden

To my parents
and to all of my friends

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>ABKÜRZUNGEN</u>	12
1. <u>EINLEITUNG</u>	14
2. <u>SCHRIFTTUM</u>	16
2.1. <u>Herkunft und Aufbau der Endotoxine</u>	16
2.1.1. Struktur der Zellwand der gram-negativen Bakterien	16
2.1.2. Chemische Struktur der Endotoxine	17
2.1.2.1. Das O-spezifische Polysaccharid	18
2.1.2.2. Das Kern-Oligosaccharid	18
2.1.2.3. Das Lipoid-A	19
2.2. <u>Biologische Wirkung der Endotoxine</u>	22
2.2.1. Bindung der LPS und Aktivierung der Zellen	23
Endotoxinrezeptoren im Plasma	24
Endotoxinrezeptoren auf der Zellmembran	24
2.2.2. Freisetzung und biologische Wirkung der Vermittlermoleküle	25
2.2.2.1. Lipide	25
Prostaglandine (PG)	26
Leukotriene (LT)	29
2.2.2.2. Proteine	29
Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin-1	30
Interleukin-8	32
Akute-Phase-Antwort und Interleukin-6	33
2.2.2.3. Andere endogene Mediatoren	35
2.2.3. Experimentelle Erfahrungen	37

2.3.	<u>Die Darmmikroflora des Pferdes als Ausgangspunkt für die Entstehung einer Endotoxämie</u>	38
2.4.	<u>Darmkanal/Blut-Schranke für Endotoxine; Rolle der Leber</u>	41
2.5.	<u>Endotoxine und Krankheiten des Pferdes</u>	42
2.5.1.	Hämodynamische und hämostatische Anomalien	43
2.5.1.1.	Der Schock	43
2.5.1.2.	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)	44
	Labor-Nachweisverfahren:	46
	Thrombozyten	46
	Antithrombin III	46
	Fibrin/Fibrinogen-Degradationsprodukte	48
	Fibrinogen	48
	Andere hämostatische Parameter	49
2.5.2.	Magen-Darm-Erkrankungen des Pferdes	50
	Begriffsbestimmung: Kolik	50
2.5.2.1.	Endotoxämie bei Magen-Darm-Koliken	51
2.5.2.2.	Begleiterkrankungen, die sich durch die Wirkung der Endotoxine aus Magen-Darm-Koliken entwickeln	54
2.5.2.3.	Kolitis, Typhlokolitis	56
	Kolitis	56
	Typhlokolitis	58
	Klinisches Bild	59
	Pathomorphologische Befunde	60
	Ätiologie und Pathogenese	62
2.5.2.4.	Laktat-Azidose und Anion gap bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik	66
2.6.	<u>Therapeutische Möglichkeiten zur Bekämpfung der Endotoxämie</u>	68
2.6.1.	Hemmung der Zytokininduktion durch Lipoid-A-Teilstrukturen	69
2.6.2.	Anwendung von entzündungshemmenden Präparaten	70
2.6.3.	Infusionstherapie	72

2.6.4.	Eine alternative Möglichkeit zur Vorbeugung der Endotoxinwirkung durch Fütterungsmaßnahmen	73
2.6.5.	Antiendotoxische Immuntherapie	73
2.6.6.	Endotoxinneutralisierendes Protein	76
3.	<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	77
3.1.	<u>Material</u>	77
3.2.	<u>Methodik</u>	79
3.2.1.	Angewandte Materialien	79
3.2.2.	Gewinnung der Proben	81
3.2.3.	Endotoxinbestimmung	82
3.2.3.1.	Analysator	82
3.2.3.2.	Reagenzien	82
3.2.3.3.	Herstellung der Reaktionsansätze	83
3.2.3.4.	Analyse	83
	Reaktionsprinzip	83
	Standardisierung	84
	Probenbehandlung	84
	Beschickung der Mikroküvette	85
	Erstellung der Standardkurve	86
3.2.4.	Fibrinogenbestimmung	88
3.2.4.1.	Reagenzien	88
3.2.4.2.	Analyse	89
	Reaktionsprinzip	89
	Standard	89
	Plasmaproben	90
3.2.5.	Erklärung zum Index Endotoxin/Fibrinogen	90
3.2.6.	Bestimmung der Antithrombin III-Aktivität	91
	Reaktionsprinzip	92
3.2.7.	Anion gap-Bestimmung	92
3.2.8.	Enzymaktivitätsbestimmung	92
3.2.9.	Statistische Auswertung	93

	Erklärung zu Pearson Korrelationskoeffizienten und der Zeichen der Differenzsignifikanz	94
	Erklärung der Elemente des Plot-Box-Diagrammes	94
3.3.	<u>Ergebnisse</u>	96
3.3.1.	Vergleich der Ergebnisse der klinisch gesunden Pferde und der Pferde mit Kolik	96
3.3.2.	Untersuchungsergebnisse der Kolikpatienten	99
3.3.2.1.	Ergebnisse der Endotoxinbestimmung	101
3.3.2.2.	Ergebnisse der Fibrinogenbestimmung	104
3.3.2.3.	Vergleich der Parameter Endotoxin – Fibrinogen; Index Endotoxin/Fibrinogen	106
3.3.2.4.	Ergebnisse der Voruntersuchungen der AT-III-Aktivität im Plasma	109
3.3.2.5.	Ergebnisse der Anion gap-Bestimmung	110
3.3.2.6.	Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmung	112
3.3.2.7.	Vergleich der Ergebnisse von konservativ und chirurgisch behandelten Patienten	114
3.3.2.8.	Vergleich der Ergebnisse von überlebenden und verendeten Patienten	117
3.3.3.	Korrelationsanalyse der Meßparameter	119
4.	<u>DISKUSSION</u>	122
4.1.	<u>Endotoxine</u>	122
	Aufgabe und Methodik	122
	Endotoxine bei gesunden Pferden	123
	Endotoxine bei Pferden mit Kolik	124
4.2.	<u>Endotoxämie und Magen-Darm-Koliken</u>	125
4.3.	<u>Endotoxine und Fieber</u>	127
4.4.	<u>Begleiterkrankungen der Magen-Darm-Koliken</u>	128
	Disseminierte intravasale Gerinnung	128
	Hufrehe	129

	Typhlokolitis; Salmonelleninfektion	130
4.5.	<u>Anion gap</u>	131
4.6.	<u>Schlußwort</u>	131
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	133
6.	<u>SUMMARY</u>	135
7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	137
8.	<u>ANHANG</u>	160

ABKÜRZUNGEN

A.	Atemfrequenz [min^{-1}]
Abb.	Abbildung
AGAP	Anion gap (Anionen-Mangel) [mmol/l]
APA	Akute-Phase-Antwort
APP	Akute-Phase-Proteine
AT III	Antithrombin III
BE	Base Excess (aktueller Basenüberschuß) [mmol/l]
CD14	Endotoxinrezeptor CD14
Cl⁻	Chloridionenkonzentration im Serum [mmol/l]
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
ETOX	Endotoxinkonzentration im Plasma [pg/ml] (1 pg = 0,012 EU)
FDP	Fibrin/Fibrinogen-Degradationsprodukte
FIBR	Fibrinogenkonzentration im Plasma [g/l]
GDJ	Gastro-Duodeno-Jejunitis
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase [U/l]
Hk	Hämatokrit [$\times 10^{-2}$ l/l]
HCO₃⁻	Bikarbonatkonzentration im Plasma [mmol/l]
HFO	Hernia foraminis omentalis
IL	Interleukin
INDEX	Index Endotoxin/Fibrinogen
i. p.	intraperitoneal
i. v.	intravenös
K⁺	Kaliumkonzentration im Serum [mmol/l]
Kdo	2-Keto-3-deoxyoktansäure
KM	Körpermasse
LAL	Limulus-Amoebocyten-Lysat
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharide; Endotoxine
LT	Leukotrien
max.	maximaler Wert
min.	minimaler Wert
n	Anzahl der Proben/Observationen

Na⁺	Natriumkonzentration im Serum [mmol/l]
OD	optical density (optische Dichte)
(p)	Differenzsignifikanz
P.	Pulsfrequenz [min ⁻¹]
PAF	Plättchenaggregierender Faktor
PCA	Leukozyten-Prokoagulatoraktivität
PCV	packed cell volume (Hämatokrit)
PG	Prostaglandin
PGP	Plasma-Gesamtprotein [g/l]
PKK	Pearson-Korrelationskoeffizient
p. o.	per os
Pr.	Proben Nummer
s	Standardabweichung
S.	Seite
SDH	Sorbitol-Dehydrogenase [U/l]
SFM	Soluble fibrin monomer (lösliche Fibrinmonomere)
T.	innere Körpertemperatur [°C]
TC	Typhlokolitis
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TxA₂	Thromboxan A ₂
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
95% CI	95%-Konfidenzintervall

1. EINLEITUNG

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde das ursächlich selbstständige Syndrom „Kolik“ nicht mehr anerkannt, sondern in eine Reihe verschiedener Organerkrankungen aufgelöst, die das Symptom des Bauchschmerzes gemeinsam hatten.

Der Bauchschmerz wird verursacht einerseits durch einen Darmkrampf, andererseits durch eine Durchblutungsstörung im Darmwandbereich. Beide Zustände führen zur Motilitätsstörung, die wiederum als die gemeinsame Ursache der „Koliken“ der Pferde angesehen wurden. Daraus ergaben sich einheitliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Faktoren, die Magen-Darm-Koliken auslösen oder beeinflussen, sind durch wissenschaftliche Untersuchungen an großen Pferdebeständen erkannt worden (GRATZL 1936 a, b, 1937 a, b, c, 1942, 1952).

Da vor allem die Strangulation eines Darmabschnittes den Kreislauf stark beeinträchtigt und folglich zum Schock führt, werden heute noch umfangreiche Untersuchungen durchgeführt, um die Vielzahl der ätiologischen Faktoren dieser Erkrankung zu erforschen. Aus diesem Grund werden auch die Endotoxine (Pyrogene) mit der Pathogenese der Magen-Darm-Koliken in Zusammenhang gebracht.

Die quantitative LAL-Endotoxinbestimmung wurde erst vor wenigen Jahren als diagnostisches Verfahren eingeführt. Deswegen stammen die herkömmlichen Kenntnisse über die biologische Wirkung der Endotoxine meist aus Tierversuchen und aus Untersuchungen beim Menschen.

Da die LAL-Verfahren mit einer sehr komplizierten und empfindlichen Testdurchführung, aber auch mit relativ hohen Kosten verbunden sind, haben sich diese Methoden noch nicht in der täglichen Diagnostik durchgesetzt.

So fand die quantitative LAL-Methode bis jetzt ihre Anwendung in der Humanmedizin im Rahmen von zahlreichen Forschungsarbeiten. In der Veterinärmedizin sind die Arbeiten von BIRK (1988) und DREIST (1988) zu nennen, die sich durch die quantitative LAL-Endotoxinbestimmung mit der Rolle von LPS in der Pathogenese der Coli-Mastitis bei Kühen befassen. Da bei Pferden noch keine ähnlichen Studien vorliegen, soll es Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, die quantitative LAL-Endotoxinbestimmung im Blut der an Kolik erkrankten Pferde vorzunehmen. Die Entwicklung der Endotoxämie bei Kolikpatienten wurde durch die wiederholten Messungen im Krankheitsverlauf bzw. während der Erholungsphase besonders berücksichtigt.

2. SCHRIFTTUM

2.1. Herkunft und Aufbau der Endotoxine

2.1.1. Struktur der Zellwand der gramnegativen Bakterien

Eine Besonderheit der gramnegativen Bakterien, im Unterschied zu den grampositiven, ist die Struktur ihrer Zellwand. Auf die innere Zellmembran, die man auch bei grampositiven Bakterien findet, ist eine Schicht aus Proteinen, Lipoiden und Polysacchariden aufgelagert, die untereinander zu einem Komplex zusammengefaßt sind. Dieser Polysaccharid-Lipoid-Proteinkomplex bildet eine stabile äußere Membran, die die gramnegativen Bakterien umhüllt und vor äußeren Einflüssen schützt (GÖING und KAISER 1966).

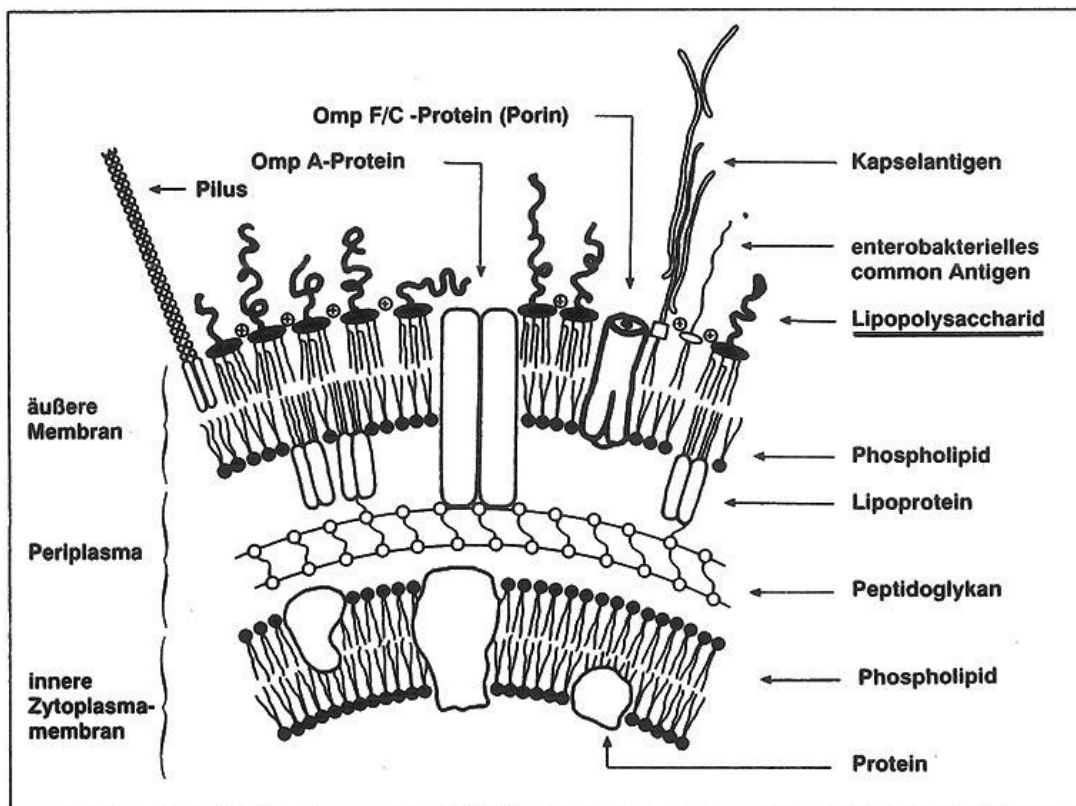


Abb. 1: Schematische Darstellung der Zellwand eines gramnegativen Darmbakteriums wie *Escherichia coli* (RIETSCHERL et al. 1993 a).

2.1.2. Chemische Struktur der Endotoxine

Eines der wichtigsten Bestandteile der Zellwand der gram-negativen Bakterien sind Lipopolysaccharide: „Lipopolysaccharide sind in der Zellwand der gramnegativen Bakterien lokalisiert, deren äußere Schicht sie im Komplex mit Lipiden und Proteinen formieren. Sie sind die O-Antigene und Endotoxine dieser Organismen“ (LÜDERITZ et al. 1973). Es wurden drei Regionen der LPS mit unterschiedlichen chemischen und biologischen Eigenschaften beschrieben: Das für die serologische Spezifität verantwortliche O-spezifische Polysaccharid (Region I), das Kern-Oligosaccharid (Region II) und der Lipid-Anteil, Lipoid A, (Region III) (LÜDERITZ et al. 1973).

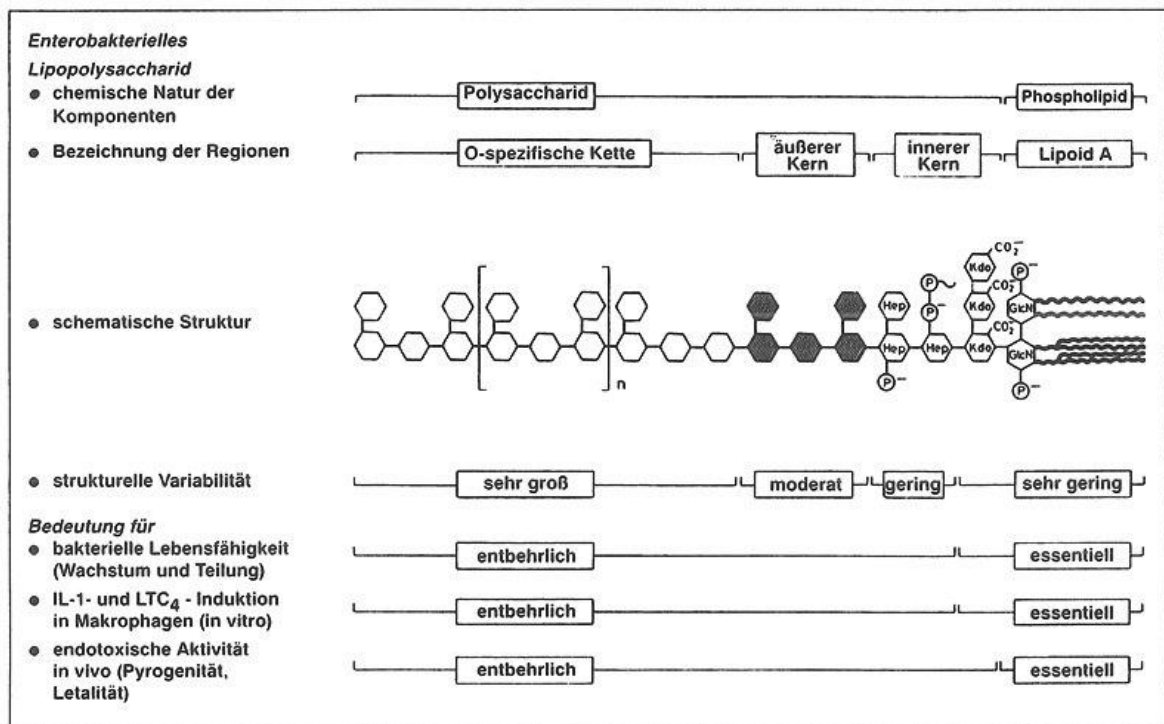


Abb. 2: Synoptische Darstellung der Beziehung zwischen chemischer Struktur, biologischer Funktion (in Bakterien) und endotoxischer Wirkung (in höheren Organismen) von Lipopolysacchariden (RIETSCHEL et al. 1993 a).

2.1.2.1. Das O-spezifische Polysaccharid

Das strukturell variabelste, von der Bakterien-Zelle nach außen gerichtete O-spezifische Polysaccharid besteht meist aus 20-50 sich wiederholenden Oligosaccharideinheiten, wobei jede Einheit bis zu acht Monosaccharidreste enthält. Die Anzahl der Einheiten sowie Art, Reihenfolge und Verknüpfung der Monosaccharide innerhalb dieser Einheit variieren bei jeder Art und jedem Typ der Bakterien (RIETSCHEL u. BRADE 1993). Dadurch läßt sich die hohe serologische Variabilität der LPS von gramnegativen Bakterien erklären (GALANOS 1985).

2.1.2.2. Das Kern-Oligosaccharid

Die Kernregion der LPS ist ein Heterooligosaccharid mit mindestens 15 Monosaccharidresten. Die Kernregion (core) der enterobakteriellen LPS läßt sich weiter in zwei Bereiche unterteilen: Den Lipoid-A-proximalen inneren Kern (inner core) und den Lipoid-A-distalen äußeren Kern (outer core), der die O-spezifische Kette trägt. Der äußere Kern enthält eine Anzahl der in der Natur weit verbreiteten D-Glukose, D-Galaktose, N-Acetyl-D-Glukosamin und (bei Citrobacter) N-Acetyl-D-Galaktosamin. Deshalb wurde dieser auch als Hexoseregion bezeichnet. Die chemische Charakteristik der inneren Kernregion bestimmen zwei Zucker: 2-Keto-3-deoxy-oktansäure (Kdo), auch als 3-Deoxy-D-manno-2-oktulonsäure (dOclA) bezeichnet, und die L-Glyzero-D-manno-Heptose (Hep) in den beiden L,D-Hep- und D,D-Hep-Erscheinungsformen. Die Zuckersäure Kdo wurde in allen LPS als ihre Verbindungskomponente zum Lipoid A gefunden (HOLST u. BRADE 1992). Da die Kernregion aller bisher untersuchten gramnegativen Bakterien mindestens einen Kdo-Rest enthält, wurde die Kdo als genereller Bestandteil der Kernregion jeder bakteriellen LPS bezeichnet.

Heptosen liegen in enterobakteriellen LPS und in LPS vieler anderer Bakterien phosphoryliert vor und sind im inneren Kern meist distal von Kdo vorhanden. Sie können aber auch in den LPS mancher Bakterien fehlen oder im äußeren Kernbereich erscheinen.

Die Kernregion der Enterobakterien ist in ihrer chemischen Struktur wenig variabel. So wurde bei allen Serotypen der Gattung Salmonella nur ein Kerntyp (Ra-core) identifiziert. Bei Escherichia coli wurden bisher fünf Kerntypen (R1 bis R4 und K-12) ermittelt, die sich vor allem in der Struktur der äußeren Kernregion unterscheiden (HOLST u. BRADE 1992).

2.1.2.3. Das Lipoid A

Die Aufklärung der chemischen Struktur von Lipoid A war wesentlich schwieriger. Die ersten Arbeiten von WESTPHAL u. LÜDERITZ (1954) galten der Entdeckung der Hauptbestandteile. Diese wurden erst von RIETSCHEL et al. (1987) durch eine detaillierte Erforschung der Struktur des Lipoid A bei Salmonellen und Escherichia coli ergänzt. Das Lipoid A besteht aus einer kovalent gebundenen Lipoidkomponente in Lipopolysacchariden. Polysaccharidfreies Lipoid A kommt nach heutigem Kenntnisstand in Bakterien nicht vor. Auch Enzyme, die die Bindung zwischen Lipoid A und Polysaccharid-Komponente spalten, sind nicht bekannt, so daß freies bakterielles Lipoid A nur durch chemischen Abbau, d. h. durch säurekatalysierte Hydrolyse, aus LPS gewonnen werden kann (RIETSCHEL et al. 1993 a).

Da für die vorliegende Studie vor allem die *Enterobacteriaceae* von Bedeutung sind, wird hauptsächlich der Aufbau des Lipoid A der Escherichia coli diskutiert.

Das Lipoid A von Escherichia coli besteht aus einem $\beta(1-6)$ -gebundenen Disaccharid, welches zwei Phosphatgruppen und

vier Hydroxymyristinsäuren trägt. Von den zwei Phosphatgruppen ist eine an Position 4' (des nicht reduzierenden, distalen Glukosaminrestes, GlcN II) verestert, und eine α -glykosidisch an Position 1 (des reduzierenden Glukosaminrestes, GlcN I) gebunden. Die vier (R)-3-Hydroxymyristinsäurereste sind an den Positionen 2 und 3 (GlcN I) sowie 2' und 3' (GlcN II) verknüpft. Die zwei 3-Hydroxyfettsäuren an den Positionen 2' und 3' sind an ihren Hydroxygruppen mit Laurin- bzw. Myristinsäure azyliert. In dem freien Lipoid A sind die Hydroxygruppen in den Positionen 4 und 6' unbesetzt, wobei die primäre Hydroxygruppe in Position 6' im LPS als Anknüpfungsstelle für die Kdo der Polysaccharidkomponente dient (RIETSCHEL et al. 1993 a).

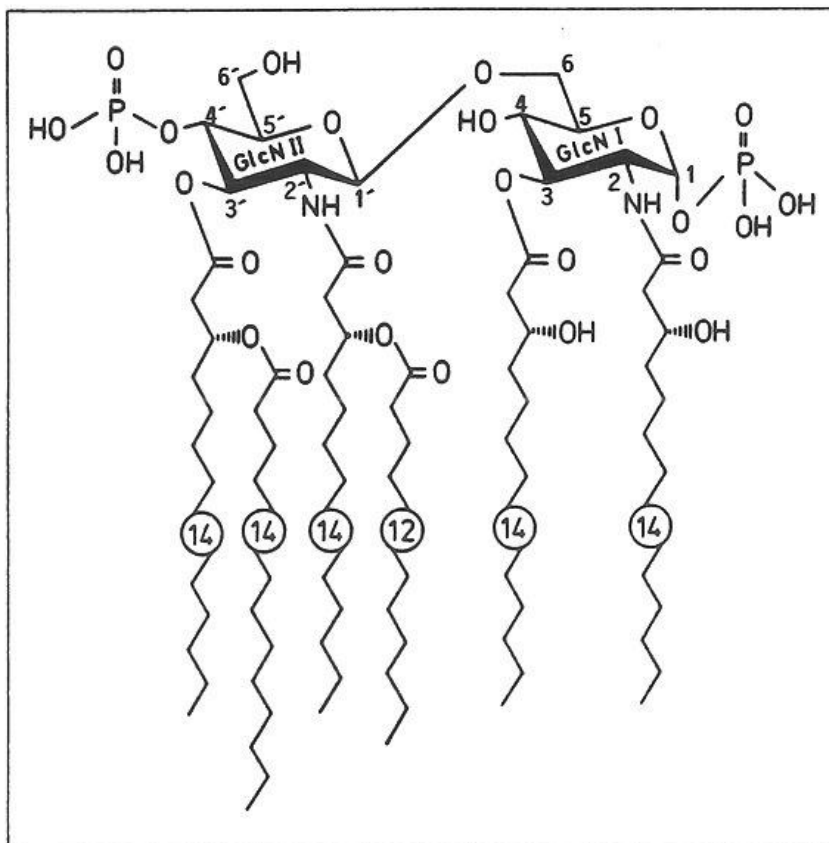


Abb. 3: Primärstruktur der Lipoid-A-Komponente des LPS aus *Escherichia coli* (identisch auch bei *Salmonella typhimurium*). Die Zahlen in Kreisen geben die Anzahl der C-Atome in den Fettsäuren an. Die Hydroxygruppe in Position 6' repräsentiert die Anknüpfungsstelle für die Polysaccharidkomponente (RIETSCHEL et al. 1991).

Die Analysen der Lipoid-A-Struktur von *Pseudomonas aeruginosa* (KULSCHIN et al. 1991) und *Campylobacter jejuni* CCUG 10936 (MORAN et al. 1991) zeigten, daß die Lipoid-A-Präparate strukturell eng miteinander verwandt sind.

RIETSCHEL et al. (1992) beschreiben die Lipoid-A-Komponente der bisher untersuchten Bakterienarten. Daraus läßt sich zusammenfassen:

- a) Die bisher untersuchten Lipoid-A-Komponenten verschiedener Herkunft umfassen generell zwei phosphorylierte, $\beta(1-6)$ -gebundene D-Hexosamin-Reste. Nur selten kann Lipoid A als Monosaccharid auftreten.
- b) Da die $\beta(1-6)$ -Bindung nicht in anderen Naturstoffen gefunden wurde, ist diese Struktur einzigartig und charakteristisch für Endotoxine.
- c) In Abhängigkeit von der Bakterienfamilie können die Phosphatreste substituiert sein.
- d) Das biphosphorylierte Disaccharid trägt mittel- bis langkettige (R)-3-Hydroxyfettsäuren (C10 bis C28), wobei manche von ihnen an ihren 3-Hydroxygruppen azyliert sind.
- e) Von solchen Variationen abgesehen, stellt das Lipoid A strukturell die am wenigsten variable Region der Endotoxine dar.

Es hat sich immer wieder die Frage gestellt, welche Strukturen aus dem LPS-Komplex die „endotoxischen“ Eigenschaften der Lipopolysaccharide besitzen. LÜDERITZ et al. (1973) sehen das Lipoid A als biologisch aktives Zentrum der LPS. Dazu RIETSCHEL et al. (1984): „Das Lipoid A wurde identifiziert als aktives Prinzip der Lipopolysaccharide in der Vermittlung der biologischen Effekte auf die Eukaryoten und als Teilnehmer in zahlreichen physiologischen Funktionen der Prokaryoten“.

Die Strukturaufklärung des Lipoid A hat die chemische Synthese vieler Varianten der natürlichen Lipoid-A-Moleküle ermöglicht. Durch die biologische Analyse von synthetischem Lipoid A, von Lipoid-A-Analogen und -Teilstrukturen *in vivo* und *in vitro* konnten die strukturellen Voraussetzungen für die Entfaltung endotoxischer Eigenschaften bzw. der biologischen Wirksamkeit von Lipoid A überprüft werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterstützten die Meinung, daß Lipoid A das endotoxische Zentrum der LPS ist. Es wurde bewiesen, daß die vollständige endotoxische Wirksamkeit von einem Molekül entfaltet wird, welches - wie bei *Escherichia coli* - zwei $\beta(1-6)$ -gebundene D-Glukosaminreste, zwei Phosphatgruppen und sechs Fettsäurereste in definierter Position enthält. Die Anzahl, Natur und Position der Fettsäuren scheinen dabei von entscheidender Bedeutung zu sein. Moleküle, denen eine dieser Komponenten fehlt oder strukturelle Abweichungen zeigt, sind endotoxisch weniger oder nicht aktiv (RIETSCHEL et al. 1993 b).

2.2. Biologische Wirkung der Endotoxine

Versuche mit Lämmern (KASTING et al. 1979) zeigten, daß 5 Stunden alte Tiere nach i. v. Verabreichung des Endotoxins von *Salmonella abortus equi* kein Fieber entwickelten. Der erste Fieberanstieg als Antwort auf die Endotoxingabe erfolgte 32 Stunden post partum. Eine im Ausmaß mit erwachsenen Tieren vergleichbare Fieberreaktion nach einer Endotoxingabe wird nicht vor dem 9. Lebenstag erreicht.

TUREK et al. (1987) fanden, daß Pferde-Endothelzellen (Zellkultur aus Lungenblutgefäßen und der Aorta) nach 24stündiger Inkubation mit Endotoxin keine Veränderungen zeigten. Erst die Inkubation neutrophiler Granulozyten in Gegenwart von Endotoxin verursachte, daß die Zellen der Kultur rund und vom Boden abgetrennt wurden. Die zytopathologischen

Veränderungen waren in Form eines Anschwellens und einer Verformung der Mitochondrien sowie einer Vakuolisierung des Zytoplasmas zu erkennen.

Diese und andere Versuche *in vivo* und *in vitro* unterstützten die Auffassung, daß die Interaktion bakterieller Endotoxine mit dem Mononukleären Phagozyten-System (MPS) entscheidend für ihre Wirkung ist. Nach Erkenntnissen der biomedizinischen Forschung der letzten Jahre wirken Endotoxine nicht direkt durch selektive Zerstörung oder Hemmung der Integrität oder Funktion von Organsystemen, sondern es werden durch sie Zellen des Immunsystems aktiviert, die ihrerseits mit der Ausschüttung von Mediatoren antworten. Diese Mediatoren besitzen potente biologische Eigenschaften und sind letztlich für die biologische Wirkung der Endotoxine verantwortlich (RIETSCHEL u. SCHLAAK 1993).

2.2.1. Bindung der LPS und Aktivierung der Zellen

Bei der initialen Wechselwirkung zwischen Endotoxin und Zielzellen können zwei Ereignisse unterschieden werden: Die spezifische Bindung an Zellen und die sich anschließende Aktivierung der Zellen. Die Untersuchungen von RIETSCHEL et al. (1993 c) haben deutlich gemacht, daß es zwei unterschiedliche Bereiche des Lipoid-A-Moleküls sind, die an der zellulären Bindung einerseits und der Aktivierung der Zelle andererseits beteiligt sind. Nach diesem Konzept repräsentiert das hydrophile, phosphorylierte Disaccharid denjenigen Bereich, der die spezifische Bindung von Lipoid A determiniert, und die hydrophobe Fettsäurenregion den Bereich, der die Lipoid-A-induzierte Aktivierung von Zellen und die damit verbundene Zytokinbildung bewirkt. Die experimentelle Trennung der Phänomene Bindung und Aktivierung hat schließlich zu dem Konzept der Bindung ohne Aktivierung,

d.h. zu der Idee des Antagonismus durch Lipoid-A-Teilstrukturen, geführt.

Endotoxinrezeptoren im Plasma

Nach ihrem Eintritt in die Blutbahn der höheren Organismen binden sich die Endotoxine an die Serumproteine, wie nieder- und hochmolekulare Lipoproteine, Serum-Albumine, Komplement-Komponente, 28-kDa-Faktor, und mit wahrscheinlich größter Bedeutung an das als Lipopolysaccharid-Bindungsprotein (LBP) bezeichnete Akute-Phase-Protein. Diese Serumkomponenten vermitteln den spezifischen Transport der Endotoxine zu den Organen der Endotoxin-Akkumulation, wie Leber, Milz und Lunge, und die Wechselwirkung mit den nachfolgend beschriebenen Zielzellen in diesen Organen (RIETSCHHEL et al. 1991).

Endotoxinrezeptoren auf der Zellmembran

Endothelzellen, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, B-Lymphozyten und Makrophagen/Monozyten stellen die primären Zielzellen für die Endotoxine dar. Das zentrale Ereignis in der Auslösung der Endotoxin-bedingten Reaktionskaskade ist die Bindung der Lipoid-A-Komponente an die Membran der Makrophagen/Monozyten (RIETSCHHEL et al. 1991).

Von den Endotoxinrezeptoren auf der Membran der Makrophagen wurden die 40-kDa- und 80-kDa-LPS-bindenden Proteine (RIETSCHHEL et al. 1991) sowie der Scavenger-Rezeptor und der CD14-Endotoxinrezeptor (SCHÜTT u. SCHUMANN 1993) beschrieben. Der Scavenger-Rezeptor scheint zur Inaktivierung von Endotoxinen durch Endozytose und Detoxifikation zu führen. Die Endotoxinbindung an Rezeptor CD14 steht im Mittelpunkt, weil sie eine massive zelluläre Aktivierung

mit Freisetzung von Zytokinen, Gerinnungsfaktoren und z.B. Sauerstoffradikalen hervorruft.

Die Bindung der Endotoxine an membranständiges CD14 beschrieben RIETSCHEL u. BRADE (1993). Nach diesem Konzept heften sich die ins Blut gelangten Endotoxine an das spezifische LPS-bindende Serumprotein, das lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP). Durch den LPS-LBP-Komplex wird der Rezeptor CD14 aktiviert, der nun entweder direkt die Makrophagen zur Produktion von Vermittlermolekülen veranlaßt oder nur das ungebundene LPS in die Lage versetzt, mit einem zweiten, dem eigentlichen LPS-Rezeptor, zu interagieren. Es wäre aber auch alternativ eine direkte Wirkung von LPS auf seine Rezeptoren ohne Einbeziehung von LBP oder CD14 möglich.

2.2.2. Freisetzung und biologische Wirkung der Vermittlermoleküle

2.2.2.1. Lipide

Die Interaktion von Endotoxinen mit der Oberfläche von Makrophagen führt zur Aktivierung des membrangebundenen Enzyms Phospholipase A₂. Dieses Enzym spaltet die Arachidonsäure aus membranständigen Phospholipiden (BONNEY u. HUMES 1984; MENGER u. WOOD 1989).

Die freigesetzte Arachidonsäure steht als Substrat den Enzymen Cyclooxygenase und 5-Lipoxygenase aus Makrophagen zur Verfügung, welche die Bildung von Prostaglandinen, Thromboxanen sowie Hydroperoxyeicosatetraenoic-Säure (5-HPETE) und Leukotrienen katalysieren (LAVIOLETTE et al. 1988; UNGEMACH 1991) (Abb. 4).

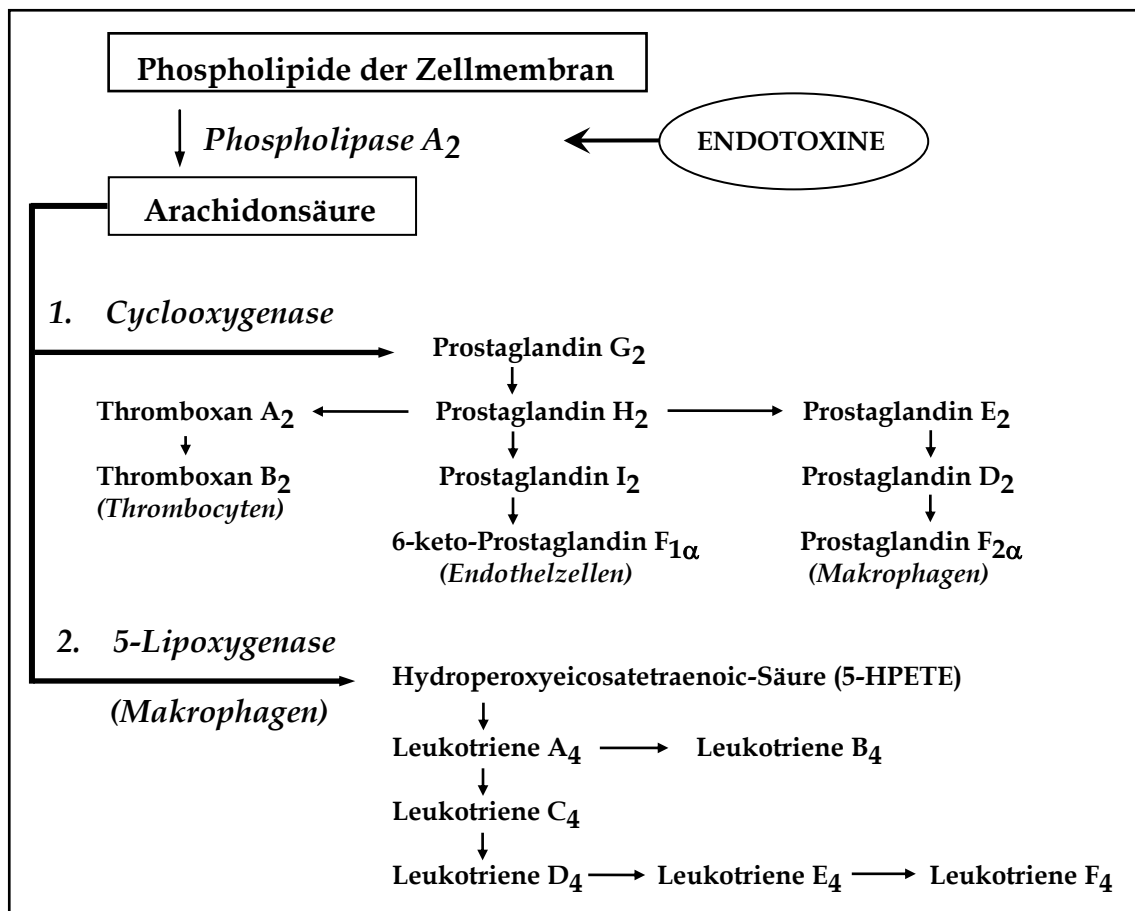


Abb. 4: Schematische Darstellung des Arachidonsäuremetabolismus (Nach ZINKL (1989) und MOORE (1990), modifiziert).

Prostaglandine (PG)

LUTHMANN und BENGSTON (1989) untersuchten die lipolytischen Effekte von *Salmonella typhimurium*-Endotoxin *in vivo* und stellten fest, daß einer *i. v.* Verabreichung von LPS bei Kälbern ein rapider Anstieg von freien Fettsäuren und $\text{PGF}_{2\alpha}$ folgt.

Von AIUMLAMAI et al. (1990) wurde ein biphasischer Anstieg in der Konzentration von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Blut von Ziegenböcken nach der Gabe von *Salmonella typhimurium*-Endotoxin gemessen. Einem initialen kleinen Gipfel von $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration 30 min nach der Endotoxingabe folgte ein

sekundärer Gipfel 60 min nach der Verabreichung. Nach 105 min wurde ein signifikanter Abfall von $\text{PGF}_{2\alpha}$ gemessen. Die rektale Temperatur stieg innerhalb von 3 bis 5 h nach der Endotoxingabe. Diese Ergebnisse legten den Gedanken nahe, daß die Prostaglandine grundsätzlich ein sehr zuverlässiger Parameter in der Beurteilung von Endotoxinwirkungen sind.

SCHADE u. RIETSCHHEL (1982) berichten über die mögliche Beteiligung von Prostaglandinen bei der Vermittlung der akuten, unspezifischen, pathophysiologischen Effekte der Endotoxine.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zeigten,

- daß die Makrophagen, als Zielzellen für die Endotoxine nach der Stimulation durch Lipoid A Prostaglandine produzieren,
- daß in einer Endotoxämie TxA_2 und PGI_2 von größerer Bedeutung als PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ sind,
- daß die Makrophagen nicht TxA_2 und PGI_2 zu produzieren vermögen, obwohl sie das Potential dazu besitzen, sondern nur PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Es stellte sich die Frage, welche anderen Zellen TxA_2 und PGI_2 produzieren und mit welchen Mediatoren die Makrophagen an einer Endotoxämie beteiligt sind.

Im Gegensatz dazu beschreiben MORRIS u. MOORE (1987) die Fähigkeit von peritonealen Pferd Makrophagen, nach Stimulation mit Endotoxin *in vitro* die Prostaglandine TxA_2 und PGI_2 zu bilden. Makrophagen der Pferde sind demnach ein bedeutsamer Ort der Bildung von TxA_2 und PGI_2 .

SKARNES et al. (1981) untersuchten die Rolle der Prostaglandine in der endotoxinbedingten biphasischen Fieberantwort beim Schaf. Eine Endotoxindosis von 20-40 ng/kg verursachte eine einmalige Temperaturerhöhung. Eine Dosis von 80-200 ng/kg führte zu einem biphasischen Temperaturanstieg mit einer Blutdruckerhöhung während der ersten Phase. Der

initiale Temperatur- und Blutdruckanstieg wird vermutlich durch die Auswirkung von PGE_2 auf das zentrale Nervensystem ausgelöst. Für die zweite Fieberphase sollen andere pyrogene Metaboliten der Arachidonsäure verantwortlich sein. Die Versuche mit einzelnen Prostaglandinen ergaben, daß der Verabreichung von PGE_2 eine monophasische Temperatur- und Blutdruckerhöhung folgt, PGD_2 hat eine Blutdruckerhöhung ohne Temperaturanstieg zur Folge, während die Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ weder Fieber noch Blutdruckanstieg verursacht.

Nach MOORE (1990) entsteht aus der freien Arachidonsäure über den Cyclooxygenaseweg ein sehr labiles Endoperoxid-Zwischenprodukt. Dieses Zwischenprodukt kann danach zum PGI_2 (Prostacyclin), PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ oder Thromboxan A_2 (TxA_2) werden. An der Synthese der Prostaglandine sollen primär die Endothelzellen, Thrombozyten und Makrophagen/Monozyten beteiligt sein. Die Endothelzellen produzieren überwiegend PGI_2 und weniger TxA_2 . Die Thrombozyten wurden als ergiebige Quelle des TxA_2 bezeichnet, während die Monozyten/Makrophagen PGE_2 , TxA_2 und zum Teil PGI_2 metabolisieren sollen. Generell verursachen PGE_2 und PGI_2 eine Vasodilatation durch die Erhöhung der cAMP-Konzentration. $\text{PGF}_{2\alpha}$ und TxA_2 vermögen die Konzentration des verfügbaren cAMP zu senken, was in einer Vasokonstriktion resultiert.

Dem initialen Endotoxämie-Geschehen beim Pferd, wie Tachypnoe, Dyspnoe, Tachykardie, Hypoxämie, Lungenhypertension, Leukopenie, sowie der Entwicklung der Abdominalschmerzen scheint die Erhöhung der Plasmakonzentration von TxA_2 und TxB_2 zugrunde zu liegen. Die Abnahme der Lungenhypertension, die Verfärbung der Schleimhäute, die Verlängerung der Kapillarfüllungszeit, die Leukozytose nach der Leukopenie, die Hämokonzentration und die Depression korrelieren als spätere Ereignisse mit der Erhöhung der

Konzentration von PGI₂, 6-keto PGF_{1α}, PGE₂ und Milchsäure (MOORE 1990).

Leukotriene (LT)

Eine deutlich höhere Überlebensquote bei Labortieren, bei denen gemeinsam mit Endotoxin auch selektive Antagonisten der LT-Rezeptoren oder LT-Synthese-Inhibitoren appliziert wurden, deutet auf eine wichtige Rolle dieser Lipoxxygenase-Metaboliten in der Pathogenese der Endotoxämie hin (MORRIS 1991). Die Wirkung der Leukotriene zeichnet sich durch eine Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität, Vasokonstriktion und Bronchokonstriktion aus. Sie sind auch potente chemotaktische Stoffe für die Leukozyten (UNGEMACH 1991).

Wegen eines schnellen Metabolismus in der Leber ist die Halbwertszeit der Leukotriene im Kreislauf relativ kurz. Aus diesem Grund sind sie keine zuverlässigen Parameter in der Beurteilung einer Endotoxämie (APPLGREN u. HAMMORSTRÖM 1982).

2.2.2.2. Proteine

Im Hinblick auf die Pathogenese des Fiebers beschreibt DINARELLO (1979) niedermolekulare pyrogene Proteine, welche im Körper als Antwort auf verschiedene toxische Agenzien produziert werden. Diese von außen zugeführten Agenzien werden als exogene Pyrogene, und dementsprechend die körpereigenen Stoffe, deren Bildung sie veranlassen, als endogene Pyrogene bezeichnet. Die Endotoxine der gramnegativen Bakterien werden als die potentesten exogenen Pyrogene angesehen.

Endogene Pyrogene produzieren die Monozyten aus der Blutbahn, eosinophile Granulozyten, alveoläre Makrophagen,

peritoneale Makrophagen und Histiozyten, wie die sinusoidalen Zellen der Milz und die Kupffer'schen Sternzellen der Leber. Endogene Pyrogene werden von Makrophagen *de novo* synthetisiert und ausgeschüttet ohne signifikante intrazelluläre Speicherung (DINARELLO 1979).

Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin-1

Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), auch als Cachectin bezeichnet, ist ein 17 Kilodalton großes Polypeptid. Es wird von endotoxinaktivierten Makrophagen produziert. Dieses Polypeptid mit zytotoxischen Eigenschaften vermag nach TRACEY et al. (1988) den akuten Schock und die chronische Abmagerung auszulösen.

Nach RIETSCHEL et al. (1991) induzieren Endotoxine in Makrophagen die Aktivierung des Enzyms 15-Lipoxygenase, das die Oxydation von Linolensäure zur **(S)-13-Hydroxyoctadecadienoic-Säure** (13-HODD) katalysiert. Dieses Derivat der Linolensäure wird im Unterschied zu den Prostaglandinen und Leukotrienen (Derivate der Arachidonsäure) von Makrophagen nicht ausgeschüttet. Es ist noch unbekannt, ob die freie oder die gebundene Linolensäure dem Enzym 15-Lipoxygenase als Substrat dient. Weil 15-Lipoxygenase-Inhibitoren die Bildung von TNF blockieren und 13-HODD aber seine Produktion in vollem Umfang wiederherstellt, scheint die (S)-13-HODD bei der Aktivierung von Makrophagen, d. h. bei der Bildung und Freisetzung von TNF, eine wesentliche Rolle zu spielen.

Interleukin-1 (IL-1) stellt eine Familie von Polypeptiden dar, die als Schlüsselvermittler verschiedener infektiöser, entzündlicher und/oder immunologischer Prozesse des Körpers erscheinen (DINARELLO 1985).

IL-1 wurde oft als Produkt der antigenstimulierten Monozyten beschrieben, das die Proliferation der sensibilisierten T-

Lymphozyten veranlaßt. Die anderen biologischen Eigenschaften des IL-1 umfassen eine Fieberinduktion, Muskelproteolyse durch erhöhte PGE₂-Produktion, Chemotaxis für neutrophile Granulozyten, Auslösung der Akute-Phase-Proteine-Produktion der Leber und Hemmung der Albuminsynthese. Viele Funktionen von IL-1 in einer Endotoxämie laufen parallel zu denen von TNF, wobei Makrophagen auf eine TNF-Stimulation mit der Freisetzung von IL-1 reagieren (MORRIS 1991).

Die Untersuchungen von MACKAY et al. (1991) zur TNF-Aktivität im Plasma von Pferden ergaben, daß Plasma und Serum, sowohl nach einmaliger Gabe (i. v. Bolus) von LPS als auch nach langsamer i. v. Infusion, eine zytotoxische Aktivität besaßen.

CHENSUE et al. (1991) beschreiben eine erhebliche Produktion von TNF und IL-1 *in vitro*, mit der die sinusoidalen Makrophagen der Leber (Kupffer'sche Sternzellen) auf die Gegenwart der LPS reagieren.

SEETHANATHAN et al. (1990) konnten mit einer Endotoxin-gabe bei gesunden Pferden in der Menge, wie bei manchen Pferden mit Kolik gemessen wurde (0,1 µg/ml), einen Anstieg des TNF-Spiegels im Plasma hervorrufen, dem eine Erhöhung des IL-1-Spiegels folgte.

TABOR et al. (1988) berichten, daß alveoläre Makrophagen von Hunden, bei denen ein akuter Lungenschaden durch die Gabe von 2 mg/kg LPS i. v. ausgelöst wurde, eine erhöhte Konzentration von TNF und IL-1 aufwiesen. Zu ähnlichen Ergebnissen sind DE ROCHEMONTEIX-GALVE et al. (1991) gekommen. Im Laufe einer akuten Lungenentzündung, die bei Schweinen durch ein- und zweimaliges Inhalieren von LPS-Aerosol auftrat, wurde die Aktivität von TNF und IL-1 aus alveolären Makrophagen bestimmt. Die erste LPS-Inhalation hatte einen Anstieg an TNF- und IL-1-Aktivität zur Folge, während der zweiten nur eine erhöhte IL-1- ohne meßbare TNF-Aktivität folgte.

ZUCKERMAN et al. (1991) sind der Auffassung, daß die TNF- und IL-1-Freisetzung unabhängig voneinander reguliert werden. Einer sub oder letalen Dosis von LPS bei Mäusen folgte ein Gipfel des TNF-Gehaltes im Serum, eine vorübergehende Erhöhung, die nicht länger als 3-4 Stunden nach der LPS-Gabe dauerte. Zu diesem Zeitpunkt war der Spiegel von IL-1 im Serum noch signifikant erhöht. Nach einer wiederholten Gabe von LPS (20 Stunden später) fiel der zweite TNF-Gipfel aus, was einen endotoxintoleranten Status vortäuschte.

Es konnte aber im Serum dieser Tiere nach dem zweiten LPS-Stimulus noch eine deutliche Erhöhung des IL-1-Spiegels festgestellt werden.

Interleukin-8

IL-8 ist ein Zytokin mit chemoattraktanten Eigenschaften, bekannt als potenter und spezifischer Aktivator der neutrophilen Granulozyten. Es wurde erst vor kurzem im Kreislauf entdeckt (während eines septischen Schocks, Endotoxämie und nach Verabreichung von IL-1 α). Bei der Verabreichung der humanen IL-8 an andere Primaten wiesen VAN ZEE et al. (1992) nach, daß beide Verfahrensweisen von i. v. Verabreichung (einmalige Gabe und Dauerinfusion von 8 h) mit einer schnellen, aber vorübergehenden, schwerwiegenden Granulozytopenie enden, gefolgt von einer Granulozytose, die solange besteht, wie der IL-8-Spiegel im Kreislauf nachweisbar ist. Interleukin-8 moduliert die Dynamik der Granulozyten aus dem Kreislauf und lenkt voraussichtlich ihre Aktionen. Nach der i. v. Verabreichung bei gesunden Tieren (sowohl als Bolus als auch als Dauerinfusion) bewirkt IL-8 keine hämodynamischen und metabolischen Abweichungen oder akute Organschäden, wie sie einem Sepsisgeschehen folgen.

Akute-Phase-Antwort und Interleukin-6

Die Akute-Phase-Antwort (APA) bezeichnet die Reaktion des Körpers auf die Störungen der Homöostase, die einer Infektion, Gewebeschädigung, einem neoplastischen Wachstum oder einer Immunkrankheit folgt. Diese Reaktion umfaßt Fieber, Leukozytose, beschleunigte Erythrozytensedimentation, erhöhte Ausschüttung von ACTH und Cortisol, Aktivierung der Komplement- und Gerinnungskaskade, Abfall der Eisen- und Zinkkonzentration im Serum, negative Stickstoffbilanz und dramatische Verschiebungen der Konzentration einiger Plasmaproteine. Diese Proteine wurden als Akute-Phase-Proteine (APP) bezeichnet. Dabei ist das Muster dieser Proteine von Spezies zu Spezies unterschiedlich gestaltet (HEINRICH et al. 1990).

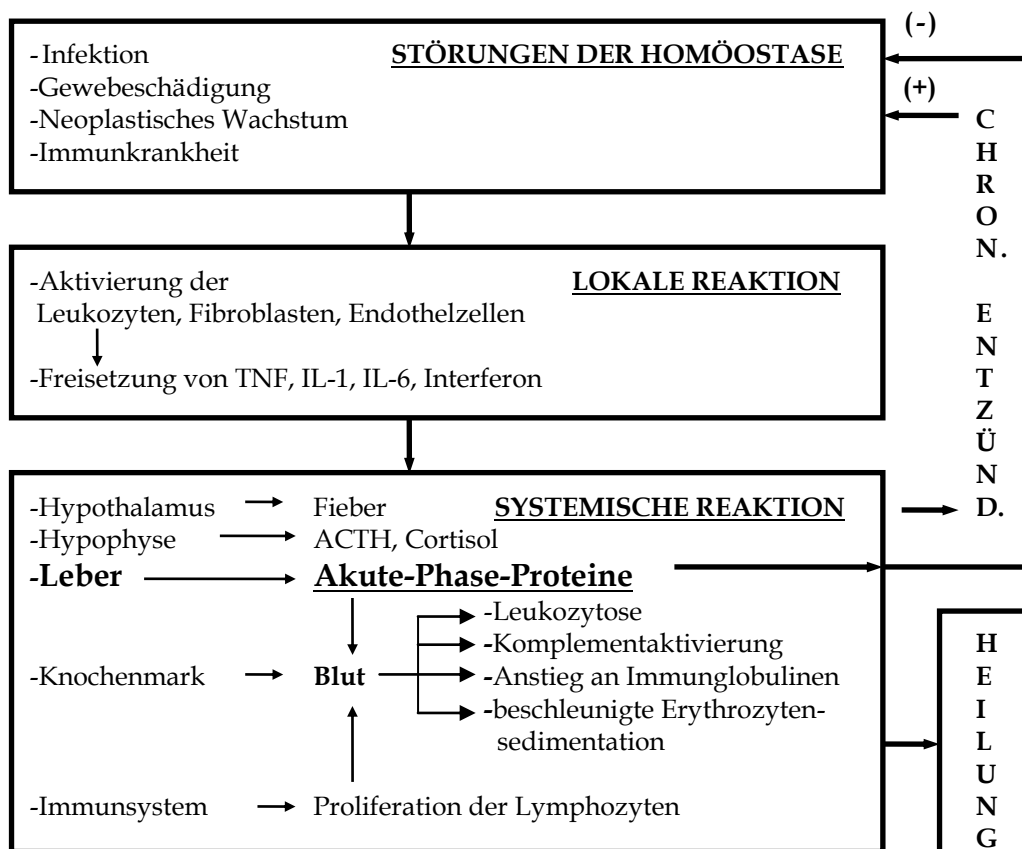


Abb. 5: Akute-Phase-Antwort des Organismus
(Nach HEINRICH et al. (1990), modifiziert).

Bevorzugter Ort der Synthese der APP sind Leberzellen. Sekundäre Synthesestellen dieser Proteine sind Plazenta und Plexus chorioideus. Mit Ausnahme einiger negativer APP, wie Transferrin, Albumin und Präalbumin, steigt der Plasma-gehalt der anderen APP in der Regel während der Infektion und erreicht bei Menschen über 50% bis zu mehreren hundert Prozent der normalen Konzentration (MACKAY u. LESTER 1992).

Tabelle 1: Akute-Phase-Proteine Muster bei Menschen (TILLEY et al. 1989).

Akute-Phase-Proteine	$t_{1/2}$ ⁽¹⁾	früh ⁽²⁾	mittel	spät
1. C-reaktives Protein	24 St.	++++	+	-
2. Amyloid A Protein	??	+++	+	-
3. α_1 -Antitrypsin	4 Tage	+++	++	+
4. α_1 -acid Glycoprotein	5 Tage	+++	++	+
5. Haptoglobin	2 Tage	++	++	-
6. Fibrinogen	2 Tage	+	++	+
7. Ceruloplasmin	4 Tage	-	++	++
8. Complementkomponente 3	??	-	++	+++
9. Complementkomponente 4	??	-	++	+++
10. Albumin (neg.)	17 Tage	-	-	-
11. Transferrin (neg.)	7 Tage	-	-	-
12. Präalbumin (neg.)	12 St.	-	-	-

⁽¹⁾ Die charakteristische Halbwertszeit im Kreislauf.

⁽²⁾ Nach der Erscheinungszeit können APP auf frühe (6-24 h), mittlere (2.-3. Tag) und späte (3.-7. Tag) aufgeteilt werden.

In das APP-Muster beim Pferd kommen nach PRASSE et al. (1993) Haptoglobin, Transferrin, Ferritin, Fibrinogen, Ceruloplasmin, Serum-Amyloid-A-Protein und C-reaktives Protein hinzu.

Bei Ratten und in Zellkulturen aus humanen Hepatozyten sind die IL-6-Typ-Zytokine (Hepatozytenstimulierender Faktor/Interleukin-6 (IL-6)) in der Lage, das volle Spektrum der APP-Sekretion auszulösen. Die proinflammatorischen Zytokine, TNF und IL-1, können die APP-Sekretion aus Hepatozytenzellkulturen nur teilweise veranlassen. *In vivo* dienen

diese Zytokine voraussichtlich zum Modifizieren des durch IL-6 herausgeholtten APP-Muster (MACKAY u. LESTER 1992). Die experimentelle Verabreichung von Endotoxin bewirkt bei Pferden eine Erhöhung an TNF- und IL-6-Aktivität im Kreislauf, zeitlich korrespondierend mit der Entfaltung der klinischen Symptome einer Endotoxämie. Bis zur Erreichung der max. Plasmaaktivität nach Endotoxingabe dauerte es für TNF 2 Stunden und für IL-6 3 Stunden (MACKAY u. LESTER 1992).

Ergebnisse der Studien *in vivo* mit anti-TNF-Sera wiesen darauf hin, daß der Großteil der Sekretion von IL-6 bei endotoxinbehandelten Tieren durch TNF ausgelöst wird. In der Pathogenese der Endotoxämie sind beide dieser Zytokine verwickelt. Während der TNF einen proximalen Hauptvermittler eines endotoxischen Schockgeschehens repräsentiert, erscheint IL-6 in der Beziehung vorwiegend als endogenes Pyrogen. Der Zeitpunkt der Temperaturerhöhung bei endotoxinbehandelten Pferden dieser Untersuchung stimmte mit dem IL-6-Anstieg im Kreislauf dieser Pferde überein (MACKAY u. LESTER 1992).

Da einerseits Lebermakrophagen die Zielzellen der Endotoxinwirkung und andererseits Hepatozyten die Zielzellen für IL-6 sind, untersuchten BUSAM et al. (1990) *in vitro* die IL-6-Produktion der Kupffer'schen Sternzellen während der LPS-Stimulation. Die Untersuchung ergab, daß diese Zellen schon auf eine Endotoxinkonzentration von $<1,0$ ng/ml im Medium mit einer maximalen Ausschüttung von IL-6 antworteten, wobei der IL-6-Spiegel im untersuchten System 4- bis 8mal höher lag, als im endotoxinfreien Kontrollsystem.

2.2.2.3. Andere endogene Mediatoren

Aktivierte Sauerstoff-Verbindungen; freie Radikale sind hochreaktive sauerstoffhaltige Verbindungen, wie Hyperoxid-Anion (O_2^-), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Stickoxid

(NO). Sie werden von endotoxinstimulierten Makrophagen gebildet. Die Rolle der aktivierten Sauerstoff-Verbindungen im Abwehrsystem des Organismus ist an eine Zerstörung der durch Makrophagen inkorporierten Mikroorganismen gebunden. Ihre toxische Wirkung betrifft eine Lysis der Zellmembran, Enzyminaktivierung und eine Zerstörung von extrazellulärer Matrix, was zu einer lokalen und/oder multisystemischen Organschädigung führt (VAN STEENHOUSE 1987; RIETSCHEL u. BRADE 1993).

Der Plättchenaggregierende Faktor, [platelet-activating factor, (PAF)] ist ein Phospholipid, dessen Rolle in der Pathogenese der Endotoxämie erst vor kurzem aufgeklärt wurde. Die Freisetzung von PAF erfolgt durch verschiedene Zellen, einschließlich Makrophagen, als Antwort auf Entzündungsreize. Neben einer Induktion der Thrombozytenaggregation und -degranulation bewirkt PAF auch eine Aggregation, Chemotaxis und Granula-Sekretion von polymorphonuklearen Leukozyten und von Monozyten. Ferner aktiviert PAF die Makrophagen, stimuliert die Kontraktionen der viszeralen, glatten Muskeln einschließlich einer Bronchokonstriktion, hat eine negative inotropische und arrhythmogene Wirkung auf das Herz, erhöht die mikrovaskuläre Permeabilität und verursacht Ödeme. Es werden eine systemische Hämokonzentration und eine profunde Hypotension hervorgerufen (MORRIS 1991).

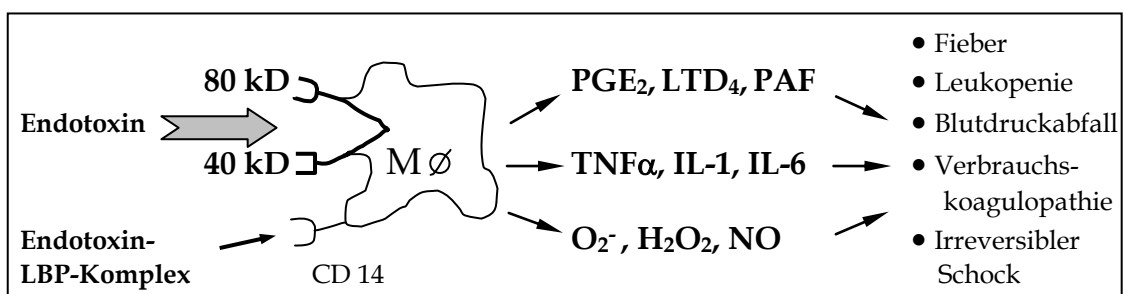


Abb. 6: Schematische Darstellung der initialen Schritte der Auslösung von Endotoxinwirkungen (RIETSCHEL et al. 1993 a).

2.2.3. Experimentelle Erfahrungen

Die dosisabhängigen Abweichungen der klinischen Parameter nach der i. v. und i. p. Verabreichung von Endotoxin wurden von BURROWS (1981 b) beim Pferd untersucht:

- a) Die Leukopenie (Neutropenie und Lymphopenie) und die Thrombozytopenie wiesen keine Dosisabhängigkeit auf.
- b) Eine erhöhte Plasma-Fibrinogenkonzentration, Verschiebungen in der Glukosekonzentration (Hyperglykämie und anschließend Hypoglykämie), eine Pyrexie und ein erhöhtes Laktat/Pyruvat Verhältnis waren ebenfalls bei allen Endotoxindosen festzustellen.
- c) Kapillarfüllungszeit, Hämatokrit sowie Laktat- und beta-Glukuronidasespiegel waren in dosisabhängigem Maße erhöht.

Die einmalige Verabreichung einer Endotoxindosis von 150 µg/kg i. v., eine Dosis von 300 µg/kg i. p. sowie vier Dosen von 100 µg/kg i. p. alle 3 Stunden bewirken Veränderungen des Allgemeinbefindens und Verschiebungen an hämatologischen Parametern. Diese Symptome sind nach der einmaligen Endotoxingabe am stärksten, aber nur vorübergehend ausgeprägt, während die multiplen Dosen langsamere, aber anhaltende Störungen verursachen. Eine Erhöhung des Laktat- und beta-Glukuronidasespiegels ist nach einmaliger Endotoxingabe und ein erhöhter Fibrinogenspiegel nach wiederholter Verabreichung festzustellen. Die beiden i. p. Endotoxämie-Modelle zeigen allerdings mehr Ähnlichkeit mit einer spontanen Endotoxämie als das i. v. Modell (BURROWS 1979 b).

Die Pferde, bei denen ein moribunder Zustand durch eine i.v. Endotoxingabe ausgelöst wurde, weisen im Blut eine sehr hohe Laktat-Konzentration auf. Nach STADLER u. VAN

AMSTEL (1989) liegt diese potentielle letale LPS-Dosis für Pferde bei 10 µg/kg.

Die wiederholten Endotoxinapplikationen bewirken eine Abschwächung der klinischen Symptome, wie die, die nach der einmaligen Verabreichung auftreten. Das betrifft auch die Veränderungen von Hämatokrit, beta-Glukuronidasespiegel und der Anzahl der neutrophilen Granulozyten. Es ist ebenfalls eine wesentlich geringere Mortalität zu beobachten. Eine Abschwächung der Fieberantwort ist im Gegensatz dazu nicht vorhanden (BURROWS 1979 a).

Fohlen im Alter von 2 bis 5 Tagen, denen LPS in einer subletalen Dosis von 0,5 µg/kg über 5 Stunden infundiert wurde, zeigen qualitativ ähnliche klinische Symptome wie adulte Pferde. Sie äußern sich folgendermaßen:

1) Depression, 2) Anorexie, 3) erhöhte Rektaltemperatur, 4) Leukopenie mit anschließender Leukozytose, 5) Hypoglykämie, 6) längere Prothrombin- und partielle Thromboplastinzeit, 7) Lungenhypertension und 8) milde Hypoxämie (LAVOIE et al. 1990).

2.3. Die Darmmikroflora des Pferdes als Ausgangspunkt für Entstehung einer Endotoxämie

Als Pflanzenfresser benötigen Pferde für die Verdauungsprozesse im Magen-Darm-Kanal eine Vielzahl verschiedener Mikroorganismen. Dabei erscheinen Zäkum und Kolon als Hauptlokalisationen der mikrobiellen Verdauung des Pferdes, weil in diesen Darmabschnitten keine direkte Ausschüttung von Verdauungsenzymen erfolgt (REITNOUR u. MITCHELL 1979).

Durch den mikrobiellen Abbau von unlöslichen Kohlenhydraten aus zellulosehaltigen Futtermitteln werden im Dickdarm die flüchtigen Fettsäuren, wie Essigsäure, Propionsäure und

Buttersäure, produziert (ARGENZIO 1975). Nach der Angabe von ARGENZIO et al. (1974) können diese flüchtigen Fettsäuren den Energiebedarf des Pferdes bis zu 25% decken.

Die von KERN et al. (1974) angegebenen Zahlen für den Gehalt an zellulytischen Bakterien im Dickdarm zeigen für das Zäkum einen Wert von 43×10^6 zellulytischen Bakterien/g Darminhalt und für das Kolon von 7×10^6 /g, womit die Anzahl dieser Bakterien im Zäkum 6x höher als im Kolon liegt.

In der Untersuchung über die Zusammensetzung der Zäkumflora bei 6 gesunden Pferden kamen SPROUSE und GARNER (1982) zu dem Ergebnis, daß die Enterobacteriaceae mit $5,5 \times 10^{10}$ /g Darminhalt die höchste Keimzahl besaßen. Mit einer niedrigeren Keimzahl waren die anaeroben Bakterien mit $6,5 \times 10^9$ /g Darminhalt, Streptokokken mit $4,2 \times 10^9$, Bazillen mit $4,0 \times 10^8$, Laktobazillen mit $1,9 \times 10^5$, Clostridien mit $5,1 \times 10^4$ und die anaeroben Streptokokken mit $4,5 \times 10^3$ beteiligt.

Neben den Endotoxinen existieren im Darmkanal auch die Exotoxine bzw. Enterotoxine als bakterielle Produkte.

Exotoxine sind generell Proteine, die von Bakterien aktiv nach außen abgegeben werden. Eines ihrer Hauptmerkmale ist, daß sie sich durch Erhitzen inaktivieren lassen. Der höchstpotente Vertreter dieser Gruppe ist das Botulinus-Toxin (RIETSCHEL u. BRADE 1993).

Die Enterotoxine sind Exotoxine, die ihre Wirkung spezifisch auf die Mukosazellen ausüben. Dieser Begriff wird auch manchmal gebraucht, um die im Darm entstandenen Toxine zu bezeichnen (BURROWS 1981 a).

Die Endotoxine werden, entgegen der bisherigen Annahme, von den gram-negativen Bakterien nicht nur bei ihrem Absterben, sondern in geringem Umfang auch bei Zellteilungsvorgängen als blasenartige Membranfragmente

freigesetzt, die neben LPS auch Proteine und Phospholipide enthalten (HOEKSTRA et al. 1976).

Von KAMPHUES (1992) wurde die LPS-Konzentration als Indikator für gram-negative Bakterien im Magen-Darm-Inhalt bei 8 Ponys nach unterschiedlicher Fütterung bestimmt. Zur Freisetzung der LPS sind die Ingesta nach der Entnahme für 1h bei 80 °C erhitzt worden.

Mit dieser Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob, im Vergleich zu einer eher natürlichen Fütterung, die kraftfutterreichere Fütterung, bei hoher Leistung von Pferden, die Besiedlung der Ingesta mit gram negativen Bakterien beeinflusst. Die Ergebnisse zeigten, daß eine extrem kraftfutterreiche Fütterung bei Pferden zu einem ca. 10fach höheren Besatz der Ingesta mit gram negativen Bakterien führt. Dabei wurden von allen untersuchten Abschnitten des Verdauungskanals im Zäkum allgemein die höchsten LPS-Gehalte bestimmt (nach Fütterung von Heu: ca. 11 bzw. von Kraftfutter: 104 µg/g ursprüngliche Substanz).

Tabelle 2: Durchschnittliche LPS-Konzentrationen in Ingestafrischmasse (Ifm) verschiedener Darmabschnitte (KAMPHUES (1992), Untersuchungsergebnisse).

Darmabschnitt	Fütterungsart	
	Heu (µg/g Ifm)	Kraftfutter (µg/g Ifm)
Magen:		
-Antrum	10,0	10,0
-Pylorus	0,7	3,4
Jejunum	0,5	3,2
Ileum	1,1	14,0
Zäkum	11,0	104,0
Colon ventrale	3,0	72,0
Colon dorsale	2,4	30,3
Colon descendens	4,8	34,1

Die Messung der Endotoxinaktivität in den Fäzes gesunder Pferde von KAWAMURA et al. (1990) ergab eine Menge von 5,7 µg Endotoxin/g Frischmasse. Eine Korrelation zwischen gemessenem Endotoxingehalt und fäkaler mikrobieller Flora konnte nicht beobachtet werden.

2.4. Darmkanal/Blut-Schranke für Endotoxine; Rolle der Leber

Das Zäkum der Pferde wird von MOORE et al. (1981 b) in klinischen Fällen eines endotoxischen Schocks als Ort der Absorption der Endotoxine angesehen. Es wird für die normalen adulten Pferde eine LPS-Menge von 90 µg/ml Zäkuminhalt angegeben. Um eine transmurale Bewegung der Endotoxine und Bakterien zu verhindern oder zu beschränken, wurden etliche adaptive Prozesse entwickelt. Diesem Zweck dient die hocheffektive und komplexe Mukosabarriere. Darunter versteht man eine Schutzdeckung der Lamina propria mucosae durch die untereinander dicht verbundenen Enterozyten sowie eine zelluläre Sekretion von Schutzstoffen, wie Lysozyme, Azid-Hydrolase und Immunglobuline. Desweiteren ist eine normale Zusammensetzung der Darmmikroflora sehr wichtig. Eine Mehrzahl der saprophytären Bakterien verhindert die unkontrollierte Vermehrung und Auswirkung der potentiell pathogenen Bakterien auf die Darmschleimhaut (MOORE 1988).

Es ist aber festgestellt worden, daß die Endotoxine in gewissem Maße schon physiologisch aus dem Darmlumen ständig resorbiert und durch die Leber beseitigt werden (BURROWS 1981 a). Um einen Übertritt der Endotoxine in das periphere Blut auf ein Mindestmaß zu senken, existieren im Organismus Mechanismen, die eine weitgehende Verteilung der LPS verhindern. Der wichtigste „Entgifter“ ist das mononukleare Phagozytensystem der Leber. Durch die Kupffer'schen Stern-

zellen werden die Endotoxine aus dem portalen Blut rasch beseitigt. Die Studien zeigen, daß die Halbwertszeit für die Endotoxine im Blut der Pferde nach der experimentellen Verabreichung weniger als 2 Minuten beträgt (MOORE 1988).

Die Kapazität der Leber, LPS aus portalem Blut zu eliminieren, kann durch eine verstärkte Endotoxin-Absorption vorübergehend überschritten werden. Andererseits können die Endotoxine in die freie Bauchhöhle gelangen und sich daher in der peripheren Zirkulation weiter verteilen. Obwohl es über den Ductus thoracicus beim Pferd keine Studien gibt, erscheint dieser bei anderen Spezies als ein wichtiger Leber-Bypass, durch welchen die LPS aus dem Darmlumen und aus der Bauchhöhle das periphere Blut erreichen können (MORRIS 1991).

2.5. Endotoxine und Krankheiten des Pferdes

Die Endotoxämie kommt nicht als ein primäres Krankheitsgeschehen vor, sondern erscheint sekundär, im Anschluß an andere vorausgehende Krankheiten (MOORE 1988).

Krankheiten, die beim Pferd zu einer Endotoxämie führen oder deren Pathogenese meistens die Endotoxine als ätiologische Faktoren zugrunde liegen, sind folgende:

- a) Septikämie und septischer/endotoxischer Schock beim Fohlen (DRUMMOND 1990; ROSE u. WRIGHT 1991) und bei adulten Pferden (MUIR 1987; ROSE u. WRIGHT 1991; MEISTER et al. 1992),
- b) Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) (MORRIS 1992; MORRIS u. BEECH 1983),
- c) Kolitis, Typhlokolitis (GAO et al. 1988; MURRAY 1990; POHLENZ 1993) und

d) Hufrehe (SPROUSE et al. 1987; STASHAK 1989).

2.5.1. Häodynamische und hämostatische Anomalien

2.5.1.1. Der Schock

Vier prinzipielle Ursachen wurden für die Entstehung des Schocks von WEIL u. HENNING (1979) beschrieben, nämlich Hypovolämie, Herzinsuffizienz (kardiogener Schock), vaskuläre Obstruktion und Defekte in der Blutstromverteilung (Distribution). Der distributive Schock kann dabei eine gering-, normal- oder hochresistente Entwicklungsform bekommen. Der distributive und obstruktive Schock sind Begriffe für eine vaskuläre Abnormität und bezeichnen die Prozesse, denen Störungen der Gewebe-Perfusion zugrunde liegen.

Hypovolämie und Defekte der Blutstromverteilung sind zwei der häufigsten Schockformen beim Pferd. Die Endotoxämie erscheint dabei als das einzige und wichtigste Problem, die dabei eine normal- oder hochresistente Schockform verursacht (MUIR 1987).

MEISTER et al. (1992) sehen die Möglichkeit für das Auftreten eines Schocks beim Pferd besonders im Anschluß an eine durch Endotoxine ausgelöste DIG (Obstruktion der Endstrombahn). Andererseits kann eine länger anhaltende Hypovolämie zu einem Abfall der koronaren Durchblutung und der intestinalen Perfusion führen, was im Endeffekt ein Herzversagen, die Absorption von Bakterien und Endotoxinen aus ischämischen Darmabschnitten und die Entwicklung der DIG zur Folge hat (MUIR 1987).

Von BOTTOMS et al. (1982, 1983) wurden die hämodynamischen Veränderungen sowie die Konzentration von LPS-Mediatoren TxA_2 und PGI_2 in einem durch Endotoxine verursachten Schock bei narkotisierten Pferden und Hunden verfolgt. Dabei sind ein qualitativ gleicher Verlauf des Schockgeschehens und ein Anstieg der TxA_2 - und PGI_2 -Konzentration nach der LPS-Applikation sowohl bei Pferden als auch bei Hunden beobachtet worden. Das TxA_2 wies die höchste Konzentration in der frühen Phase des Schocks, unmittelbar nach der Verabreichung von LPS, auf. Das war mit einer arteriellen pulmonalen und einer zentralvenösen Hypertension sowie mit einer arteriellen Hypotension und einem Abfall des systolischen Herzvolumens verbunden. Der Anstieg an PGI_2 -Konzentration erfolgte 1 bis 2 Stunden nach der LPS-Gabe und war mit einer systemischen Hypotension verbunden. Erfolgt eine Endotoxingabe in einer geringeren Menge ($0,03 \mu\text{g}/\text{kg}$), so tritt ebenfalls eine Lungenhypertension auf, es bleibt allerdings ein hypotensiver, hypodynamischer Schock aus (CLARK et al. 1991).

2.5.1.2. Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)

Der Begriff „Disseminierte intravasale Gerinnung“ (Verbrauchskoagulopathie, Disseminated intravascular coagulation, DIC, intravascular coagulation and fibrinolysis, defibrination syndrome) bedeutet nach MORRIS (1988) eine pathologische Aktivierung der Gerinnungskaskade, die eine mikrovaskuläre Vernetzung verursacht und im Anschluß an den Verbrauch von Koagulationsfaktoren und/oder die Aktivität von Fibrin-Abbauprodukten zur hämorrhagischen Diathese führen kann.

Aus praktischer Sicht kann die DIG als Zustand einer intermittierenden oder kontinuierlichen, generellen Koagulationsaktivierung angesehen werden, deren Dauer und Äußerung

von der Stärke des primären Stimulus abhängig sind (MORRIS 1988).

Die DIG ist niemals primäres Krankheitsgeschehen, sondern ein Hinweis auf eine zugrundeliegende Krankheit. Aufgrund der dynamischen Natur der DIG und einer Vielzahl von Krankheiten, die ihr zugrunde liegen, reichen die klinischen Erscheinungen der DIG von diffusen Thrombosen mit ischämischem Organversagen bis hin zu starken hämorrhagischen Diathesen (MORRIS 1988).

Eine Reihe von Krankheiten kann beim Pferd eine DIG auslösen. Dazu zählen:

- Schock und Endotoxämie bei schweren Magen-Darm-Koliken (GERHARDS 1983),
- Diarrhoe (JOHNSTONE et al. 1986),
- Kolitis X (SCHIEFER 1981),
- Ehrlichiose/Kolitis (MORRIS et al. 1988),
- Septikämie und Endotoxämie (MEYERS et al. 1982),
- hämolytische Anämie (MORRIS 1992),
- Rehe (HOLLAND et al. 1986),
- maligne Tumore (MORRIS u. BEECH 1983).

Endotoxine können die DIG auf vielen verschiedenen Wegen auslösen:

- 1) Durch eine direkte Koagulationsfaktor-XII-Aktivierung (Hageman-Faktor).
- 2) Indirekte Aktivierung von Faktor XII, entweder durch eine Endothelschädigung oder durch die Stimulation von Granulozyten, Monozyten oder Endothelzellen zur Gewebefaktorproduktion (Faktor III, Gewebethromboplastin oder Thrombokinase) (MORRIS u. BEECH 1983; MORRIS 1988).
- 3) Veranlassung der Monozyten/Makrophagen zur Produktion von plättchenaggregierendem Faktor (PAF) und Leukozyten-Prokoagulatoraktivität (PCA) (HENRY u. MOORE 1988; MORRIS 1988).

- 4) Thrombozytenstimulation zur Produktion von TxA_2 .
- 5) Durch die anderen Makrophagenmediatoren, wie IL-1 und TNF, werden diese Vorgänge verstärkt (MORRIS 1992).

Die Endothelschädigung durch Immunkomplexbildung führt zu einer konsekutiven Freisetzung von Thromboplastin aus dem geschädigten Gewebe. Durch diesen Mechanismus kann grundsätzlich jeder Entzündungsprozeß eine Koagulopathie bedingen (MORRIS u. BEECH 1983).

Die Diagnostik der DIG erfordert immer eine komplexe Laborarbeit. Da jeder Test der hämostatischen Funktion eine gewisse Beschränkung hat, kann die Diagnose der DIG aufgrund nur eines einzigen Nachweisverfahrens weder ausgeschlossen noch bestätigt werden (MORRIS u. BEECH 1983).

Labor-Nachweisverfahren:

Thrombozyten

Die Thrombozytopenie ist ein unspezifischer, aber nutzbarer und empfindlicher Parameter in der Beurteilung der hämostatischen Funktion, weil Patienten mit normaler Thrombozytenanzahl meistens keine Koagulationsstörungen haben (MORRIS u. BEECH 1983).

Antithrombin III

Antithrombin III (AT III, Heparin-Kofaktor I) ist ein 65-Kilodalton- α_2 -Glykoprotein und physiologisch der wichtigste Koagulationshemmer. AT III trägt mehr als 70% der gesamten prokoagulant-hemmenden Aktivität im Plasma.

AT III gehört zur Gruppe der Plasma-Serin-Protease-Hemmer. Die Wirkung von AT III erfolgt durch eine Hemmung von Thrombin und Faktor Xa (Stuart-Prower-Faktor). AT III vermag auch die Koagulationsfaktoren IXa, XIa, XIIa, Kallikrein und Plasmin zu neutralisieren (DARIEN et al. 1989; MOUREY et al. 1990).

Die biologische Wirkung von AT III ist Heparin-bedingt. Heparin verursacht die Konformationsveränderungen im AT-III-Molekül, die eine 2000x schnellere Protease-Hemmung zur Folge haben. Die Produktion von AT III erfolgt in der Leber und in einer geringeren Menge im Endothel der Blutgefäße. Pferde haben eine 1,5- bis 2x höhere AT-III-Plasma-Aktivität als andere Haustiere bzw. Menschen. Die klinischen Erfahrungen zeigen im Gegensatz dazu, daß die Veranlagung zur Thrombose beim Pferd nicht geringer ist (MORRIS 1988; WILLIAMSON 1991).

Bei Menschen und Hunden ist die geringe AT-III-Aktivität im Plasma ein empfindlicher Indikator der DIG. Die Abnahme der AT-III-Aktivität im Plasma korreliert beim Pferd zwar mit der Aktivierung der Hämostase, sie ist aber kein empfindlicher Parameter in der Beurteilung der frühen Phase einer Koagulopathie. Pferde, die an Leberkrankheiten leiden, haben öfter eine erhöhte AT-III-Aktivität, was auf eine mögliche Beteiligung von AT III in der Akute-Phase-Antwort beim Pferd hindeutet (MORRIS 1988).

Die Bestimmung der AT-III-Aktivität durch JOHNSTON et al. (1987) im Plasma von 24 gesunden Pferden ergab einen Referenzbereich von 80-106% des Standards, mit einem Mittelwert bei 94%. Bei 17 Patienten mit Krampfkolik oder Obstipation wurden keine Abweichungen bei diesem Parameter festgestellt. 15 Patienten mit akuter Kolitis/Diarrhoe hatten eine wesentlich geringere AT-III-Aktivität, die 74% des Standards betrug. Bei sieben Pferden mit einer Hepatopathie erreichten diese Werte den Bereich von 127-177% des Standards.

DARIEN et al. (1991) berichten über die AT-III-Bestimmung im Plasma von 46 Kolikpferden. Bei 19 nicht-chirurgisch behandelten Patienten lag der Mittelwert für AT-III-Aktivität bei 76,2% des Standards. Bei 11 von 13 chirurgisch behandelten und überlebenden Patienten war die AT-III-Aktivität über 60% des Standards. Bei 10 von 14 nicht überlebenden Patienten lag dieser Wert unter 60%. Der Referenzbereich bei gesunden Pferden betrug 92-108% des Standards.

Fibrin/Fibrinogen-Degradationsprodukte

Die sogenannten Fibrin/Fibrinogen-Degradationsprodukte (FDP) entstehen durch die Einwirkung von fibrinolytischem Enzym Plasmin. Die Anwesenheit von FDP im Blut kann auf die Aktivierung des Koagulationssystems bzw. auf den Abbau von intravaskulärem Fibrin hinweisen (MEYERS et al. 1982). Die Bestimmung von Serum-FDP repräsentiert eine indirekte Messung der DIG, weil die Aktivierung des fibrinolytischen Systems nachträglich, im Anschluß an die Aktivierung der Koagulationskaskade, erfolgt (MORRIS u. BEECH 1983).

MEYERS et al. (1982) berichten über eine hohe Mortalität bei Kolikpatienten, bei denen „Endotoxin-ähnliche Stoffe“ und Fibrin/Fibrinogen-Degradationsprodukte im Plasma nachgewiesen wurden.

Fibrinogen

Fibrinogen, eines der Akute-Phase-Proteine, wird während der Entzündungsphase in der Leber schnell produziert. Da bei Pferden mit DIG meist auch andere entzündliche Prozesse im Hintergrund stehen, überschreitet die erhöhte Leberproduktion in der Regel den durch DIG entstehenden Verbrauch. Über die Hypofibrinogenämie beim Pferd wird nur in

Verbindung mit fulminanten Leberschäden berichtet (MORRIS u. BEECH 1983).

Der Plasmafibrinogenspiegel nimmt beim Pferd im Verlauf des entzündlichen Krankheitsgeschehens zu, um nach 5-7 Tagen einen maximalen Wert zu erreichen. Ein Fibrinogenspiegel von 5-6 g/l deutet auf eine frühe Phase oder einen perakuten Verlauf hin. Bei Patienten, die sich in der chronischen Phase befinden oder an fortgeschrittenen, schwerwiegenden Krankheiten leiden, erreicht der Fibrinogenspiegel Werte von über 10 g/l (SCHALM 1979). Im Hinblick darauf ist ein hoher Fibrinogenspiegel in 30-35% der Fälle ein besseres Zeichen für die Schwere des Krankheitsprozesses als die Leukozytenanzahl (SCHALM 1975).

Andere hämostatische Parameter

Von den anderen Parametern, die in der Diagnostik der DIG eine Bedeutung haben, wurden die Prothrombinzeit, die partielle Thromboplastinzeit, die Thrombinzeit und lösliche Fibrinmonomere (SFM, Soluble fibrin monomer) angegeben (JOHNSTONE et al. 1986).

Die Untersuchung der hämostatischen Parameter bei 30 Kolikpferden von JOHNSTONE u. CRANE (1986 a) ergab, daß 28 Patienten mindestens eine Abweichung hatten. Als häufigste Abnormitäten waren hohe Fibrinogenkonzentration, hohe SFM oder eine lange Prothrombin- oder Thrombinzeit festzustellen. Die Aufteilung der Patienten in Diagnosegruppen zeigte, daß Pferde mit Kolitis und/oder Diarrhoe die am stärksten veränderten Werte hatten. Bei Pferden mit Darmobstipation wurde üblicherweise nur eine „erhöhte“ Plasmakonzentration von Fibrinogen und/oder SFM gemessen.

Die größte prognostische Bedeutung (hinsichtlich Überleben und Tod) sehen JOHNSTONE u. CRANE (1986 b) in der

Bestimmung von AT III. Eine Abweichung in der AT-III-Aktivität wurde 8,6-mal häufiger bei verendeten als bei überlebenden Patienten beobachtet. Das Verhältnis zwischen überlebenden und verendeten Patienten ergab für die Prothrombin- oder Thrombinzeit 1:7,1, für FDP 1:5,7 und für die Thrombozytopenie 1:3,6. Als Parameter mit beschränktem prognostischem Wert wurden Fibrinogen, SFM und die partielle Thromboplastinzeit angegeben.

PRASSE et al. (1993) haben 233 Kolikpatienten auf ihren Koagulationszustand durch die Bestimmung von 11 Hämostase-relevanten Parametern getestet. Nicht überlebende Pferde und solche mit schwersten Kolikformen hatten Abweichungen, die als hyperkoagulativ angesehen wurden. Dabei handelte es sich primär um Pferde mit devitalisierten Darmteilen. Patienten mit einem Strangulationsileus und mit entzündlichen Krankheiten haben an schwersten Koagulationsstörungen gelitten. Die Beurteilung der einzelnen Parameter ergab, daß ein Unterschied zwischen überlebenden und verendeten Patienten in der niedrigen AT-III-Aktivität und in den längeren Gerinnungszeiten (PT und APTT) zu sehen war. Deshalb wurde die verringerte AT-III-Aktivität als prinzipielles Merkmal der DIG bezeichnet.

2.5.2. Magen-Darm-Erkrankungen des Pferdes

Begriffsbestimmung: Kolik

Der Terminus „Kolik“ bezeichnet keine Krankheit, sondern ein Syndrom. Dieses verstehen GRATZL (1952) und HUSKAMP et al. (1982) als Aufforderung, eine differenzierte Diagnostik zu betreiben. Obwohl in den letzten Jahren die Differentialdiagnostik bei Pferden mit Kolik weit über 60

Einzelkrankungen unterscheidet, wird der Begriff „Kolik“ auch heute noch als Verständigungsmittel zwischen Laien und Tierärzten, aber auch in der Fachliteratur für das Krankheitsgeschehen gebraucht, bei dem der Magen-Darm-Trakt der Pferde betroffen ist und bei dem die dabei auftretenden Schmerzen von den Pferden durch ein besonders auffälliges Verhalten zum Ausdruck gebracht werden (HUSKAMP 1994).

2.5.2.1. Endotoxämie bei Magen-Darm-Koliken

Nach einer experimentell ausgelösten intestinalen Ischämie und nach einer Verabreichung vom Salmonella-Endotoxin in das Dickdarmlumen bei Ratten wurden durch SCHOEFFEL et al. (1989) Endotoxine in der Darmwand, in den Darmlymphknoten, in der Bauchhöhle und in den Sinusoiden der Leber sowie Bakterien in der Bauchhöhle gefunden.

Da die Endotoxine aufgrund ihrer chemischen Natur eine extrem hohe Löslichkeit in den Phospholipiden der Zellmembran aufweisen, erlaubt ihnen diese Eigenschaft bei einer Darmwandschädigung eine unbeschränkte Passage in die Bauchhöhle. Eine Unterbrechung der Darmwand-Blutversorgung (Ischämie) hat eine Zerstörung der Mukosabarriere zur Folge, was neben der Endotoxin-Passage auch eine transmurale Bewegung von Erythrozyten und Bakterien ermöglicht (MOORE 1985).

Grundsätzlich kommt es jedesmal, wenn durch Schädigung oder Verlust von Epithelzellen die intakte Mukosabarriere zerstört wird (Stase, Azidose oder auch Parasitose), zu einer verstärkten LPS-Absorption aus dem Darmtrakt und zum Auftreten einer Endotoxämie und/oder einer Septikämie (KAMPHUES 1992; LATIMER 1991).

Die Angaben über die Anwesenheit der Endotoxine im Blut der Pferde mit Koliken sind aber immer noch ungenügend. Es

handelt sich meistens um qualitative oder semiquantitative Nachweisverfahren, die sich auf „endotoxin-positive“ oder „endotoxin-negative“ Befunde beschränken. Ein direkter Vergleich von vorhandenen Studien ist ebenfalls schwierig, da sich die Extraktionsvorgänge und Testverfahren voneinander unterscheiden (KING u. GERRING 1988).

Endotoxin-ähnliche Stoffe wurden erstmals durch MEYERS et al. (1982) im Blut einiger Kolikpatienten nachgewiesen und mit einer schlechten Prognose in Zusammenhang gebracht. Es handelte sich dabei um 43% der an Kolik erkrankten Pferde. Nach MOORE (1991) kommt die Endotoxämie bei mindestens 25% der Pferde mit Kolik vor.

KING u. GERRING (1988) bestimmen die Endotoxine im Plasma und in der Peritonealflüssigkeit bei den Kolikpatienten. Eine maximale Verdünnung des Endotoxin-Standards, die im Testvorgang eine noch sichtbare Reaktion ergab, ließ als Modifikation des eigentlich qualitativen Endotoxinnachweisverfahrens eine semiquantitative Aussage zu. Die Empfindlichkeitsgrenze dieser Methode lag bei 0,06 ng/ml für das Plasma und bei 0,1 ng/ml für die Peritonealflüssigkeit. Von 37 getesteten Pferden mit Kolik wiesen 10 Patienten einen positiven Endotoxin-Titer im Plasma auf. Das positive Ergebnis des Endotoxintests zeigte bei diesen Patienten eine signifikante Korrelation mit hoher Herzfrequenz, hohem Hämatokrit und schlechter Prognose. Die Peritonealflüssigkeit wurde bei 18 der restlichen 27 Patienten auf Endotoxine getestet. Ein positives Ergebnis wurde bei 2 Patienten nachgewiesen. Bei 10 gesunden Kontrollpferden wurden Endotoxine weder im Plasma noch in der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen (Tab. 3).

Tabelle 3: Klinische Parameter und Endotoxinspiegel im Plasma und in der Peritonealflüssigkeit von 10 Kolikpatienten mit positivem Plasma-Endotoxintiter (KING u. GERRING 1988).

Fall Nr.	Farbe der Schleimhäute	Puls	Hk	Endotoxinspiegel		Operativer Befund und Auskommen
				Plasma (ng/ml)	Peritonealflüssigkeit (ng/ml)	
1	rot <u>1. Probe, intra OP</u>	94	43	0,1	56	30 cm Intussusception im Jejunum, Resektion; Exitus letalis nach 5h wegen Magenruptur
	zyanotisch <u>2. Probe, 4h post OP</u>	100	55	1,07	56	
2	sehr gerötet	76	47	0,1	3,2	GDJ, massive Magenüberladung und Dünndarmüberdehnung; gute Erholung
3	rot bis zyanotisch	100	66	0,19	0,18	Jejunum-Strangulation durch Riß am Mesenterium 40 cm nekrotisch, toxisch; Schock und Exitus post OP
4	rot bis zyanotisch	100	60	0,1	negativ	Exitus bei Narkoseeinleitung; HFO, 75 cm Jejunumnekrose
5	leicht gerötet	66	36	0,1	1,0	HFO, 70 cm Jejunumnekrose; gute Erholung
6	ziegelrot, überfüllt	108	65	1,9	31,6	Ileumruptur; Exitus letalis
7	---	60	--	0,1	--	Obstipatio coli ascendens Nach 4 Tagen entwickelte sich purpura haemorrhagica; Exitus letalis
8	---	62	38	0,1	3,2	Peritonitis nach der Darmpunktion; Erholung nach Einsatz von Antibiotika
9	sehr gerötet	88	48	0,14	1,0	GDJ, Magenüberladung u. Dünndarmüberdehnung, Darmserosa hämorrhagisch; schnelle Erholung
10	gerötet	82	53	0,1	0,32	Jejunumstrangulation durch Riß am Mesenterium 40 cm nekrotisch; Erholung

2.5.2.2. Begleiterkrankungen, die sich durch die Wirkung der Endotoxine aus Magen-Darm-Koliken entwickeln

Aus klinischer Sicht wird die Endotoxämie bei Pferden mit Kolontorsion, besonders wenn durch die Strangulation der Blutgefäße die betroffenen Darmabschnitte nekrotisch werden, einerseits mit möglichen Komplikationen während der Operation und andererseits mit hoher postoperativer Morbidität und Mortalität in Zusammenhang gebracht (HOLLAND et al. 1986).

Bei einer Strangulation sowohl im Dünndarm-, als auch im Dickdarmbereich entstehen proximal von dem vaskulären Insult rapide, schwerwiegende Verluste an Wasser und Elektrolyten ins Darmlumen. Die dadurch verursachte Hypovolämie führt, zusammen mit der Endotoxämie, zu einer metabolischen Azidose und einem hypovolämischen Schock (MOORE 1985, MORRIS 1987 a). Dieser Schock, der sich bei vielen Kolikformen, besonders aber beim Darmverschluß als wichtigste Begleiterkrankung entwickelt, wird klinisch von einer Erhöhung der Herz- und Pulsfrequenzen, Kälte in der Peripherie, Zyanose der sichtbaren Schleimhäute, von verminderten Kapillarfüllungszeiten sowie von Oligurie oder sogar Anurie geprägt (HUSKAMP et al. 1982).

KING u. GERRING (1991) versuchen das postoperative Auftreten von paralytischem Ileus beim Pferd durch die Wirkung der Endotoxine zu erklären. Um einen Endotoxinspiegel, wie er im Blut bei manchen Patienten mit postoperativem Ileus ermittelt wurde, zu erzeugen, wurde den Pferden eine kumulative Endotoxindosis von 0,1 µg/kg i. v. appliziert. Die Auswirkung dieser Endotoxindosis auf die gastrointestinale Funktion ist als profund geschildert, obwohl die Magen-Anus-Transitzeit dagegen unverändert blieb. Es wurde eine Motilitätshemmung von Magen und kleinem Kolon sowie im Bereich der linken dorsalen Lage des großen Kolons

festgestellt. Im Dünndarmbereich wurde nur eine Dysorganisation der normalen Darmmotorik beobachtet. Durch die Verabreichung von PGE₂ wurden die gleichen Effekte hervorgerufen. Die Wirkung von PGI₂ war weniger ausgeprägt, während die Applikation von PGF_{2α} auf die Darmmotorik keinen Einfluß hatte.

Pferde mit schweren Magen-Darm-Koliken sind potentiell gefährdet, an Komplikationen, wie z. B. Hufrehe, zu erkranken. Das Auftreten dieser Krankheit scheint mit der systemischen Absorption von Endotoxinen zusammenzuhängen. Die Hufrehe ist bei anfälligen Pferden ein Teil der Reaktion auf eine Endotoxämie (WHITE II 1990).

In einer retrospektiven Studie diskutieren COHEN et al. (1994) das Vorkommen der Hufrehe in einer Gruppe an Gastro-Duodeno-Jejunitis (GDJ) erkrankter Pferde. Es stellte sich heraus, daß Pferde mit einer Körpermasse über 550 kg und Pferde, die infolge der Erkrankung einen hämorrhagischen Reflux in den Magen hatten, fast zweimal anfälliger für Hufrehe waren als andere mit gleichem, aber milderem Krankheitsverlauf. In dieser Beziehung wurde der hämorrhagische Reflux als Zeichen eines erheblichen Darmschadens angesehen. Diese Permeabilitätsstörung der Mukosa für gram negative Bakterien und Endotoxine wird als auslösender Faktor für die Entstehung der Hufrehe gewertet.

Die experimentelle Überfütterung mit Kohlenhydraten bei Pferden hat eine Laktat-Azidose und einen Anstieg der Endotoxinkonzentration im Zäkum zur Folge. Anschließend kommt es zur Entfaltung der klinischen Symptome einer Endotoxämie und zum Auftreten der Hufrehe (MOORE et al. 1979). SPROUSE et al. (1987) berichten in diesem Zusammenhang, daß über 65% der Pferde nach Überfütterung mit Kohlenhydraten innerhalb von 56 Stunden eine Lahmheit der Obelstufe III entwickelten. Mit dem Auftreten der Lahmheit Obelstufe

III wurde eine Erhöhung der Endotoxin-Plasmakonzentration bei 85% der Pferde meßbar. Im Vergleich zu Kontrollwerten (unter 0,1 ng/l), streuten die Endotoxinkonzentrationen im Plasma zum Zeitpunkt des Auftretens der Lahmheit von 2,4 bis 81,53 ng/l. Bei 86% der Pferde, die keine Lahmheit der Obelstufe III entwickelten, wurde keine Erhöhung der Endotoxinkonzentration im Plasma festgestellt.

2.5.2.3. Kolitis, Typhlokolitis

Kolitis

Der Begriff KOLITIS bezeichnet eine Entzündung des Kolons, die klinisch von Diarrhoe und/oder Abdominalschmerzen bzw. Koliksymptomen geprägt ist (WHITLOCK 1986). Diese Entzündung, die auch das Zäkum einschließt, kann Fieber, Endotoxämie und septischen Schock zur Folge haben (MURRAY 1990).

Als ätiologische Faktoren, die bei adulten Pferden Kolitis auslösen können, werden Salmonellen (WHITLOCK 1986; PALMER u. WHITLOCK 1991), Clostridien (MURRAY 1990), Ehrlichia risticii (Equine monocytic ehrlichiosis/Potomac horse fever) (BREIDER u. HENTON 1987; ROHRBACH et al. 1993), Parasiten, z. B. kleine Strongyliden (ADAMS 1991; SCHUSSER 1995), und der Einsatz von bestimmten Antibiotika (WHITLOCK 1986) und nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (MURRAY 1988) genannt.

Als eine häufige Ursache für Kolitis beschreibt WHITLOCK (1986) vier unterschiedliche Salmonellose-Syndrome beim Pferd:

- 1) Asymptomatische Infektion bei aktiven und passiven Salmonellenträgern.
- 2) Chronische Diarrhoe als seltene klinische Form der Salmonellose.
- 3) Akute Enterokolitis mit starker Diarrhoe als am meisten beobachtete klinische Form der Salmonellose.
- 4) Salmonella-Septikämie; meistens bei Fohlen.

Die wichtigste Aufgabe des Zäkums und großen Kolons ist die Produktion und Absorption von flüchtigen Fettsäuren, die durch mikrobiellen Abbau von löslichen und unlöslichen Kohlenhydraten entstehen. Die Absorption dieser Säuren ist mit dem Transport von Wasser-, Natrium-, Chlorid-, Kalium-, Bikarbonat- und Wasserstoffionen durch die Kolonmukosa eng verbunden. Bei einer Kolitis werden diese Prozesse erheblich gestört, was große Verluste an Wasser, Natrium, Chlorid, Bikarbonat und Kalium zur Folge hat. Zusätzlich kommt es, durch die Wirkung der bakteriellen Toxine und Entzündungsmediatoren auf die Schleimhautblutgefäße von Zäkum und Kolon, zu einem umfangreichen Austritt von Plasmaproteinen aus den Kapillaren. Das endet meist in einer Hypoproteinämie, wodurch der onkotische Druck in den Kapillaren um mehr als 50% sinkt. Die Folgen sind ein lokales Ödem von Mukosa und Submukosa und weiterer Flüssigkeitsaustritt (MURRAY 1990).

Nach WILSON u. GREEN (1986) lassen sich die pathophysiologischen Prozesse, die einer Diarrhoe zugrunde liegen, auf gestörte gastrointestinale Permeabilität, Motilität und intraluminalen Osmolarität zurückführen.

MURRAY (1988) beschreibt zwei Systeme der Darmsekretion:

Das erste ist der aktive Transport durch die Epithelzellen in Form einer durch das cAMP-System bedingten Hypersekretion, die bei Kolitisferden auch teilweise stattfindet.

Bakterielle Enterotoxine, Prostaglandine E₁ und E₂, Leukotriene, Bradykinin, Kalzium-Ionophore A23187 und vasoaktive intestinale Peptide stimulieren die aktive intestinale Flüssigkeitssekretion.

Durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität für Flüssigkeit und Makromoleküle entsteht ein passiver Ausfluß ins Darmlumen. Hypoproteinämie, Endotoxine, Sauerstoff-Radikale, Histamin und Prostaglandine sind die Agenzien, die diese Art der Sekretion unterstützen.

Bei einer Diarrhoe werden die Prostaglandine insbesondere in den Enterozyten und subepithelialen Zellen gebildet. Lokale Folge einer erhöhten Bildung von Prostaglandinen sind Vasodilatation, erhöhte Gefäßpermeabilität und erhöhte Schmerzempfindlichkeit (KASKE 1993).

Die Kolitis verursacht starke Flüssigkeits- und Elektrolytverluste. In diesen Entzündungsprozeß sind sowohl eine direkte Wirkung von bakteriellen Virulenzfaktoren (von Salmonellen) als auch die Wirkung von Entzündungsmediatoren des Wirtes verwickelt (MURRAY 1988). Die an Kolitis erkrankten Pferde zeigen in der Regel klinische Symptome einer Endotoxämie. Es handelt sich dabei entweder um eine Invasion und Vermehrung von gram-negativen Bakterien im Kolon oder um eine Schädigung der Schleimhautbarriere des Kolons und Absorption bereits vorhandener Endotoxine (MURRAY 1990).

Typhlokolitis

ROONEY et al. (1963) beschreiben eine sporadische, perakute und meist fatal verlaufende Form der Kolitis beim Pferd, die wegen ihrer unbekanntem Ätiologie als „Kolitis X“ bezeichnet

wurde. Als Hauptmerkmale wurden eine starke Diarrhoe und Symptome der Toxämie angegeben.

Im Hinblick auf den recht dramatischen Verlauf und das akute Kreislaufversagen ist dieser Zustand auch unter der klinischen Bezeichnung „Erschöpfungsschock“ (Exhaustionshock) zu finden (ROONEY et al. 1966). In letzter Zeit wird im deutschen Sprachraum für diese Krankheit der Terminus „Typhlokolitis“ (TC) gebraucht (HUSKAMP 1991).

Klinisches Bild:

Die Typhlokolitis wurde als nicht kontagiös geschildert; Einzelfälle treten sporadisch, unabhängig von der Jahreszeit und den Haltungsbedingungen, auf. Für erkrankte Pferde besteht weder eine Altersgrenze noch Geschlechts- oder Rassenprädisposition. Dennoch gehören die betroffenen Pferde meistens zur Alterskategorie zwischen 1 und 10 Jahren.

Obwohl der Großteil der erkrankten Pferde klinische Symptome einer Diarrhoe entwickelt, wurden auch Fälle beschrieben, die ohne Diarrhoe verliefen. In beiden Fällen sind eine rasche Dehydratation, eine Hämokonzentration und eine deutliche Leukopenie augenscheinlich. Die Körpertemperatur ist während der Anfangsphase in der Regel erhöht, um später normale oder subnormale Werte zu erreichen. Die Pferde können schon nach 3 bis 24h, unabhängig von einer begonnenen Therapie, an einem Schockzustand verenden (ROONEY et al. 1963).

Das unkontrollierbare Schockgeschehen bei an TC erkrankten Pferden wurde von STRAUB (1993) mit einer Mortalität von fast 50% beziffert. Als Kardinalsymptome der Erkrankung werden Inappetenz, Apathie, Diarrhoe, Hypoproteinämie und

eine starke Neutropenie mit mehr als 60%igem Abfall der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut geschildert. Die Körpertemperatur hat immer subnormale Werte. Demgegenüber wurden bei durch Salmonellen verursachten TC-Patienten grundsätzlich Rektaltemperaturen von >40,0 °C gemessen.

Eine endotoxinbedingte Neutropenie scheint beim Pferd außerordentlich rasch aufzutreten. Nach experimentellen i. v. Endotoxin-Applikationen manifestiert sich dieses Phänomen in knapp 2 Stunden. Damit verbunden ist ein Anstieg der Pulsfrequenz und etwas verzögert auch der Körpertemperatur auf hochfebrile Werte (GERBER 1993).

Eine vorübergehende Verschiebung von neutrophilen Granulozyten aus der Blutbahn in die Peripherie zeigt sich im Leukogramm als Neutropenie, obwohl die absolute Anzahl der Leukozyten unverändert bleiben kann. Die Neutropenie kommt aufgrund einer verstärkten Wanderung der neutrophilen Granulozyten in das Gewebe vor. Endotoxämie, ausgelöst durch Störung im Darmbereich, wie bei Strangulation, chronischer Enteritis, Ehrlichiose, Salmonellose, Zäkumruptur oder Phenylbutazon-Toxikose, verursacht die Neutropenie (LATIMER 1991).

Pathomorphologische Befunde:

Nach ROONEY et al. (1966) sind das Zäkum und das ventrale Kolon von den schwersten pathomorphologischen Veränderungen betroffen. Als mögliche Variationen der Beteiligung dieser Darmabschnitte wurden angegeben:

- alleinige Beteiligung der ventralen und dorsalen Kolonlage,
- alleinige Beteiligung der ventralen Kolonlage und
- alleinige Beteiligung des Zäkums.

Die anderen Darmabschnitte zeigen keine signifikanten Veränderungen. Auffällig sind die mit dunklem, teerigem, nicht koaguliertem Blut hochgradig gefüllten submukösen Blutgefäße.

HERMANN (1985) beschreibt 9 Fälle von an Typhlokolitis erkrankten Pferden. Hierbei handelte es sich pathologisch um eine hämorrhagische Kolitis und Typhlitis mit schwarz-rot verfärbter Schleimhaut. Der Dickdarminhalt ist dünnflüssig und manchmal mit Blut vermischt. Histologisch fallen ein Ödem, stark gestaute Lymphgefäße und frische muköse oder submuköse Blutungen auf.

Nach SCHIEFER (1981) treten typische makroskopische und mikroskopische Befunde am Kreislauf- und Verdauungsapparat auf. Die multiplen, hyalinen Thromben in Lunge, Niere, Darm und allen kleineren Blutgefäßen weisen auf eine Koagulopathie (disseminierte intravaskuläre Gerinnung, DIG) hin.

Im Kolon sind massive Schleimhautnekrosen und eine Vielzahl von Bakterien in devitalisierter Schleimhaut vorhanden. Deutlich erkennbar ist eine Infiltration der Submukosa mit degranulierten Mastzellen sowie eosinophilen und neutrophilen Granulozyten. Die kontrahierten Arteriolen zeigen Vakuolen in ihrer Muskelschicht. Die Venolen und Kapillaren sind dilatiert und oft mit Fibrin und Erythrozyten gefüllt (POHLENZ et al. 1992; WEISS 1993).

Die Mastzellen haben eine wichtige Funktion beim Ablauf der Schockereignisse. Die Mastzellinfiltration der Schleimhaut führt u. a. durch Histaminausschüttung zu einer Erhöhung der Permeabilität im Zellmembranbereich und im Bereich der Interzellularbrücken. Histaminbedingt ist auch die Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Durch Flüssigkeitsaustritt entstehen dann ein Schleimhautödem und Verluste ins Darmlumen hinein (POHLENZ 1993). Bedeutsamer als die Histaminausschüttung findet WEISS (1993) für das Schockgeschehen die

Mukosamastzellen in Verbindung mit der Freisetzung von Mediatoren, wie Interleukin 1 und Tumor-Nekrose-Faktor.

Ätiologie und Pathogenese:

In der vergangenen Zeit hat es nicht an Versuchen gefehlt, diese Krankheit ätiologisch aufzuklären. Dennoch bleibt die Ätiopathogenese der Kolitis X bzw. Typhlokolitis bis heute nicht vollkommen geklärt (DEEGEN et al. 1992).

ROONEY et al. (1963) bringen die klinischen und pathologischen Manifestationen dieser Krankheit mit der Endotoxinwirkung in Zusammenhang. Der Grund dafür ist, daß nach i. v. Injektion von Escherichia coli-Endotoxin bei Pferden ein klinisch identisches Krankheitssyndrom zu beobachten ist.

GAO et al. (1988) berichten über 15 an Kolitis erkrankte und an einem Schocksyndrom eingegangene Pferde. Es wurden die Escherichia coli-Stämme 055 und 086 aus Organen der betroffenen Pferde isoliert. Pathologisch wurden eine Degeneration der Organparenchyme, ein Zäkum- und Kolonödem und allgemeine Mikrozirkulationsstörungen festgestellt. Als Krankheits- und Todesursache wurde die Wirkung von Escherichia coli-Endotoxin angegeben.

Eine Streßsituation kann als auslösender Faktor mitwirken. Dabei kann der Streß sehr unterschiedlicher Art sein und manchmal sogar 10-14 Tage zurückliegen. Im Zusammenhang damit wird **das Kolon als „Schock-Organ“ des Pferdes** betrachtet, das auf die Wirkung verschiedener Streßfaktoren mit Durchblutungsstörungen reagiert. Demzufolge wäre eine erhöhte Absorption von toxischen Aminen und Endotoxinen zu erwarten, die ihrerseits zu weiterem Schaden führen (ROONEY et al. 1966).

Es wird weiterhin wiederholt auf die mögliche Rolle einiger Medikamente (Behandlung mit Oxytetracyclin) und bestimmter Arten der Fütterung hingewiesen. SCHIEFER (1981) schließt daraus, daß das initiale Ereignis bei der Pathogenese der Typhlokolitis eine Zerstörung der normalen Darmmikroflora ist. Als unmittelbare Todesursache bei einer TC werden Endotoxämie, DIG sowie intestinale Elektrolytverluste genannt.

Retrospektiv konnte GERBER (1993) einige Fälle von TC auf wiederholte, hohe Dosen von Phenylbutazon zurückführen. Eine hämatologische Reaktion auf derartige Applikationen von Phenylbutazon bestand in einer Neutropenie nach dem dritten und vierten bis sechsten Tag nach Beginn der Verabreichung. Wie allerdings nichtsteroidale Entzündungshemmer zu einer Kolitis oder Typhlokolitis führen, ist nach wie vor nicht ganz geklärt.

PRESCOT et al. (1988) berichten über die experimentelle Auslösung einer akuten TC bei 2 Pferden mit fatalem Ausgang. Nach diesem Modell wird die normal vorhandene Kolonmikroflora durch einmalige p. o. Applikation von Lincomycin zerstört. Danach erfolgt eine p. o. Verabreichung von Koloninhalt der an Typhlokolitis verendeten Pferde. Die klinische Symptomatik und die pathomorphologischen Befunde waren analog jener bei TC. STAEMPFLI et al. (1992) konnten diese Krankheit nur durch die p. o. Verabreichung von Lincomycin auslösen. Da in beiden Untersuchungen post mortem aus dem Koloninhalt Clostridium cadaveris isoliert wurde, werden die Toxine dieser Erreger in Verbindung mit der Pathogenese der TC gebracht.

Andererseits konnte HERRMAN (1985) bakteriologisch im Dickdarminhalt von 5 an Typhlokolitis eingegangenen Pferden weder Clostridien noch Salmonellen nachweisen. Nach BECKMANN (1993) scheint eine orale Aufnahme der

spezifischen Erreger mit dem Futter keine entscheidende Bedeutung für die Auslösung der Typhlokolitis zu haben.

DEEGEN (1993) vertritt die Auffassung, daß die TC als eigenständiges Krankheitsbild streng von der akuten Salmonellenenteritis abzugrenzen ist.

HUSKAMP (1993) wertete 38 Typhlokolitisfälle und 55 Patienten mit einer Salmonellenenteritis aus. Die Analyse der Salmonellenfälle ergab, daß typischerweise Jungtiere betroffen waren. Insbesondere Pferde bis zu einem Alter von einem Jahr zeigten Diarrhoe, deren Ursache Salmonellen waren. Im Gegensatz dazu wurden im TC-Patientenmaterial nur selten erkrankte junge Tiere festgestellt. Die meisten TC-Patienten fanden sich in der Altersgruppe zwischen 7 und 13 Jahren.

Als pathologischer Befund bei einigen an TC erkrankten Pferden dominierte der Befall mit kleinen Strongyloiden. Da diese Parasitose in bestimmten Beständen endemisch angetroffen wird, wäre es durchaus möglich, daß sie immer wieder einmal akute bis perakute Krankheitsausbrüche mit dem Bild der TC bedingen kann (WEISS 1993).

Die Fütterung hat nach MEYER (1993) bei der Entstehung der Typhlokolitis eine bisher nicht eindeutig definierte ätiologische Bedeutung. Ein größerer Einfluß kommt offenbar Wechselwirkungen zwischen Fütterungsmaßnahmen und der Dickdarmflora des Pferdes bei der Entstehung der TC zu. Bei einem erheblichen Übergang von leicht fermentierbaren Kohlenhydraten in das Zäkum kommt es zu einer Umschichtung der Flora und einer verstärkten Laktatbildung.

Signifikante Veränderungen in der Dickdarmschleimhaut, die als disponierend für die Entstehung der Absorptionsstörungen angesehen werden, konnte POHLENZ (1993) nach einseitiger Gabe von Kraftfutter feststellen. Der Abfall des pH-

Wertes führt andererseits zum Absterben eines Teiles der normalen Darmflora mit der Freisetzung von Endotoxinen. Die unmittelbare Absorption von Endotoxinen kann im Auftreten eines Schockgeschehens münden (POHLENZ et al. 1992) (Abb. 7).

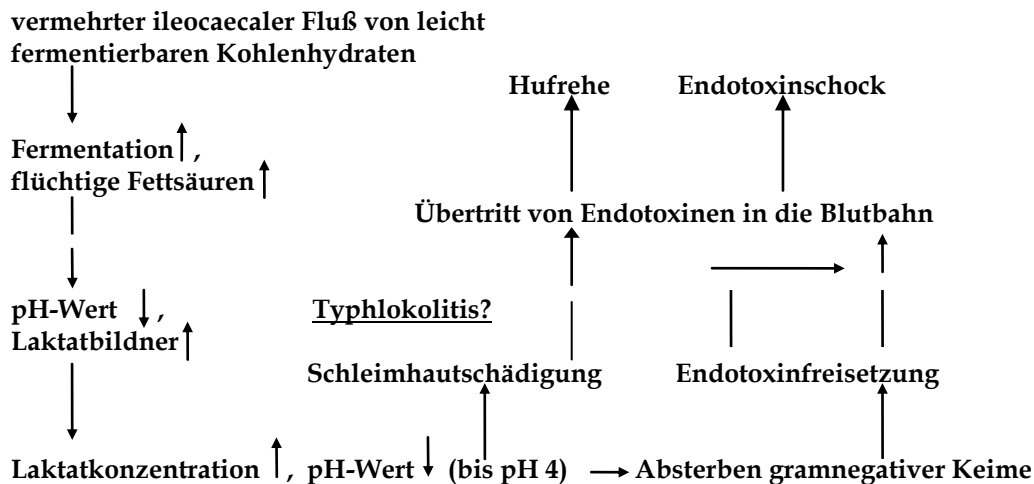


Abb. 7: Pathogenese der Blinddarmazidose (experimentelles Modell) (POHLENZ 1993).

Durch Futterumstellung oder Überfütterung wäre auch eine Provozierung von endogenen Infektionen bzw. Intoxikationen möglich (Salmonellen, Clostridien oder Coli-Stämme). Mit Rücksicht auf nutritive Faktoren und weitere nicht nutritive Einflüsse (Einsatz mancher Antibiotika, Streß) scheint ein wesentlicher Ausgangspunkt für die Typhlokolitis eine **Dysbiose** im Dickdarmbereich zu sein. Eine solche Dysbiose der Darmflora im Sinne einer Veränderung in der Zahl und Zusammensetzung kann auf unterschiedlichen Wegen zu Störungen der Wasser- und ElektrolytabSORPTION bzw. einer verstärkten Sekretion in den Dickdarm führen (MEYER 1993). Neben einer erheblichen Schädigung der Flora (Antibiose, Nahrungsentzug, verbunden mit einer geringeren Produktion flüchtiger Fettsäuren) sind Einflüsse von Enterotoxinen oder

Endotoxinen auf das Darmepithel zu nennen, wobei eine vorherige Schädigung der Schleimhaut durch organische Säuren (Laktat) diese Wirkung möglicherweise verstärkt (MEYER 1993).

2.5.2.4. Laktat-Azidose und Anion gap bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik

Die Laktat-Azidose ist eine häufige Stoffwechselstörung bei Pferden mit Kolik. Eine erhöhte Produktion der L-Milchsäure tritt hauptsächlich bei einem Schockgeschehen, infolge einer verstärkten anaeroben Glykolyse, auf.

Durch die Absorption von flüchtigen Fettsäuren (Laktat, Azetat, Propionat, Butyrat) aus dem Magen-Darm-Trakt kann die metabolische Azidose noch verstärkt werden (BRISTOL 1982).

Die Laktatkonzentration im Blut der Kolikpatienten wird als Zeichen der Schwere des Schockgeschehens und als Hinweis für die Notwendigkeit einer Operation gebraucht (GOSSETT et al. 1987). Außerdem hat die Bestimmung der Laktatkonzentration in der klinischen Untersuchung der Pferde mit Kolik auch eine prognostische Bedeutung. Nach ORSINI et al. (1988) wiesen in einer Gruppe der Kolikpatienten alle überlebenden Pferde eine Laktatkonzentration von $< 3,6$ mmol/l bzw. alle verendeten Pferde einen Laktatspiegel von ≥ 7 mmol/l auf.

Die Anion gap-Ermittlung (Anionen-Mangel) stellt eine indirekte Bestimmung der metabolischen Azidose dar. Nach SHULL (1978) liegt die größte klinische Bedeutung dieses Parameters in der Charakterisierung der Ursache der metabolischen Azidose. GOSSETT et al. (1987) finden die Erhöhung des Anion gap-Wertes als guten Hinweis für die Anwesenheit, aber nicht für die Stärke einer Laktat-Azidose.

Anion gap wird aus der Differenz zwischen Summe von Natrium und Kalium und der Summe von Chlorid und Bikarbonat berechnet:

$$\text{Anion gap} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Die Anion gap-Bestimmung beruht auf der Tatsache, daß die gesamten Kationen- und Anionenkonzentrationen im Plasma gleich sind:

$$\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NK} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{NA}$$

NK = nichtgemessene Kationen und

NA = nichtgemessene Anionen

Daraus folgt, daß $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{NA} - \text{NK}$.

Da Natrium und Kalium die Hauptkationen sind und die Konzentration der nicht gemessenen Kationen (hauptsächlich Kalzium und Magnesium) wenig variiert, beziffern Verschiebungen im Anion gap-Wert vorwiegend die Veränderungen an der Konzentration der nicht gemessenen Anionen. Obwohl also der Anion gap mit den bekannten Konzentrationen der meßbaren Kationen und Anionen berechnet wird, hängt er in Wirklichkeit von der Konzentration der nicht gemessenen Kationen und Anionen ab. Die Werte für Anion gap liegen bei normalen Pferden im Bereich von 6,6 bis 14,7 mmol/l (SHULL 1978).

Über den prognostischen Wert der Bestimmung des Anion gap bei Pferden mit Kolik berichtet BRISTOL (1982). Die Überlebensquote lag bei Patienten mit Anion gap < 20,0 mmol/l bei 81%, bei Patienten mit Anion gap zwischen 20,0 und 24,9 mmol/l bei 47% und bei Patienten, bei denen dieser Wert ≥ 25 mmol/l betrug, lag die Überlebensquote bei 0%. Nach GOSSET et al. (1987) scheint die Anion gap-Bestimmung

im Vergleich zur Messung der Laktatkonzentration eine größere prognostische Bedeutung zu haben bzw. wäre es zur Erhebung einer Prognose unnötig, den Anionen-Mangel-Wert durch die Messung der Laktatkonzentration zu ergänzen.

SCHUSSER (1989) bringt die Anion gap-Werte von 245 Pferden mit Magen-Darm-Kolik zur Auswertung. Die Untersuchungsergebnisse konnten die aktuelle Meinung über den prognostischen Wert von Anion gap und über die gute Korrelation mit Laktat nicht vollständig bestätigen. Einerseits überlebten viele Pferde mit Anion gap über 25 mmol/l und wurden als geheilt entlassen. Andererseits hatten einige schwer erkrankte und verendete Patienten annähernd oder gleich hohe Anion gap-Werte wie die gesunden Pferde. Es wird daher die Meinung vertreten, daß Anion gap als prognostischer Indikator ungeeignet ist.

Der Anion gap ist nur eine errechnete Größe, die zur Variabilität von Natrium, Kalium, Chlorid und Bikarbonat keinen Bezug hat. Das bedeutet, daß die Patienten mit einer isotonen oder hypotonen Dehydratation, die dabei eine metabolische Azidose oder Alkalose haben, je nachdem sehr unterschiedliche Anion gap-Werte aufweisen, die nicht unbedingt mit ihrem Allgemeinbefund korrelieren. Nur eine isotone Dehydratation mit einer metabolischen Azidose oder einem Chloridverlust bei gleichbleibender oder niedriger Bikarbonatkonzentration setzt eine Erhöhung des Anion gap voraus (SCHUSSER 1989).

2.6. Therapeutische Möglichkeiten zur Bekämpfung der Endotoxämie

Die Bekämpfung der Endotoxämie beruht grundsätzlich entweder auf der Unterdrückung der Endotoxinwirkung durch die Unterbrechung verschiedener Stufen der

Reaktionskaskade, die sie auslösen, oder auf der Neutralisierung der Endotoxine selbst (Immuntherapie).

2.6.1. Hemmung der Zytokininduktion durch Lipoid-A-Teilstrukturen

Die Untersuchungen mit Tritium-markierten Lipopolysacchariden und peritonealen Makrophagen der Mäuse bewiesen, daß sich die Endotoxine bzw. Lipoid A spezifisch und reversibel an diese Zellen binden. Daß sich die Bindung der radioaktiv markierten LPS an die Zellen durch nichtmarkiertes LPS hemmen läßt, bedeutet, daß diese spezifische Assoziation sättigbar ist (TAHRI-JOUTI u. CHABY 1990). Der Nachweis, daß im humanen System die spezifische Bindung von LPS oder Lipoid A an Zellen durch biologisch inaktive Teilstrukturen gehemmt werden kann (Bindung ohne Aktivierung), legte den Gedanken nahe, daß solche Partialstrukturen als Inhibitoren der Zytokinbildung wirksam sein könnten (RIETSCHHEL et al. 1993 a).

Die Anwendung von Monophosphoryl-Lipid-A (MPL), eines nicht toxischen Lipoid-A-Derivates, induziert eine frühe Endotoxin-Toleranz bei Ratten. Die Applikation des MPL erfolgt 3-4 Tage vor der Endotoxingabe. Die durch MPL induzierte LPS-Toleranz ist dabei durch eine Abschwächung der hämodynamischen Effekte von LPS, eine höhere Überlebensquote und eine Hemmung der TNF-, Interferon- und IL-6-Produktion geprägt (HENRICSON et al. 1990; ASTIZ et al. 1991).

Lipoid-A-Teilstrukturen, Verbindung 406 (LA-14-PP) und Verbindung 401 (Lipid X) hemmen *in vitro* die LPS-induzierte IL-6-Bildung in humanen Makrophagen. Die LPS-induzierte IL-6-Bildung und die Hemmung dieser durch die Präparate 406 und 401 erfolgen in dosisabhängigem Maße (WANG MING-HAI et al. 1991).

Nach RIETSCHEL et al. (1993 a) beruht die Wirkung von Präparat 406 nicht auf einer Hemmung der Freisetzung von Monokinen. Vielmehr scheint die Zytokinbildung in einem frühen Schritt der Zellaktivierung unterdrückt zu werden. Dafür spricht der Befund, daß eine Vorinkubation der Zellen mit der Verbindung 406 die Ausbildung von mRNS für IL-6 und TNF unterdrückt.

2.6.2. Anwendung von entzündungshemmenden Präparaten

Antiphlogistische Pharmaka (Kortikosteroide und nicht-steroidale Antiphlogistika) werden eingesetzt, um physiologische Reaktionen des Organismus als Antwort auf eine Endotoxämie zu unterdrücken. Die Wirkung der nicht-steroidalen Antiphlogistika wird durch eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese ausgeübt. Die Kortikosteroide bzw. Glukokortikoide hemmen die Phospholipase A₂ indirekt, indem sie die Synthese von Lipocortin, einem spezifischen Hemmprotein dieses Enzyms, induzieren. Dadurch kommt es zu einer verringerten Freisetzung von Arachidonsäure aus der Zellmembran. Die Glukokortikoide greifen somit auf einer früheren Stufe als die nicht-steroidalen Antiphlogistika in den Arachidonsäurestoffwechsel ein und unterdrücken dadurch nicht nur die Bildung von Prostaglandinen, sondern auch die von Leukotrienen (UNGEMACH 1991).

Flunixin-Meglumin ist einer der wirksamsten Stoffe aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika. Die ersten Untersuchungen über die Flunixin-Wirksamkeit (BOTTOMS et al. 1981; MOORE et al. 1981 a) zeigten, daß eine vorangehende Behandlung der Ponys mit Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg KM) die durch E. coli-Endotoxin ausgelösten kardiopulmonären und gastrointestinalen Funktionsstörungen unterdrückt.

Das Auftreten der klinischen Symptome einer Endotoxämie und eine Erhöhung der PG-Konzentration im Plasma lassen sich durch Flunixin-Meglumin-Behandlung verhindern. Eine Wirkung auf im Plasma vorhandene Prostaglandine, kardio-vaskuläre Parameter sowie auf eine Neutropenie ist nach WARD et al. (1987) nicht festzustellen. Die Halbwertszeit für Flunixin-Meglumin beträgt beim Pferd nur 1,5-2 h. Dennoch hält eine Hemmung der Prostaglandinsynthese 6-8 Stunden an (UNGEMACH 1991).

Obwohl versucht wurde, auch die anderen Vertreter der nicht-steroidalen Antiphlogistika, wie Phenylbutazon oder Ibuprofen, in der Antiendotoxintherapie einzusetzen (BURROWS 1981 c; EMAU et al. 1985), überschreitet die Wirkung von Flunixin-Meglumin deutlich die therapeutischen Effekte der anderen (MOORE 1992).

Wegen der möglichen Empfindlichkeit der Pferde mit schlechtem Allgemeinbefinden gegen toxische Effekte von Flunixin-Meglumin und wegen seiner starken analgetischen Wirkung wurde versucht, die eruierte Flunixin-Meglumin-Dosierung von 1,1 mg/kg KM in der Antiendotoxintherapie zu vermindern. Nach experimentellen Ergebnissen von SEMRAD et al. (1987) läßt sich diese Dosierung bis zu einer Dosis von 0,25 mg/kg KM senken. Diese „Anti-Endotoxin-Dosis“ soll die Produktion von Thromboxan für etwa 8 Stunden hemmen, ohne daß dabei alle Symptome der Endotoxämie oder der Kolik verdeckt werden.

Daher empfiehlt sich diese geringere Flunixin-Meglumin-Dosierung bei Kolikpatienten ohne sichere Diagnose oder zur Vorbeugung der Hufrehe. Die Verabreichung erfolgt dann über mehrere Tage (MOORE 1992).

SEMRAD und MOORE (1987) untersuchten die Auswirkung eines spezifischen Thromboxan-Synthetase-Inhibitors (UK-

38,485) auf Endotoxämie beim Pferd. Trotz einer ausgeprägten Hemmung der TxA_2 -Synthese, unterdrückte UK-38,485 die hämatologischen und metabolischen Veränderungen sowie die klinischen Symptome der Endotoxämie nicht.

Die Anwendung von Kortikosteroiden in der Antiendotoxintherapie beim Pferd ist wegen einer Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen ungeeignet. Es handelt sich dabei um ein mögliches Auftreten oder eine Verschlechterung einer sekundären Entzündung und die Gefahr der Reheinduktion („Cortison-Rehe“). Andererseits zeigen die Kortikosteroide ihre Effizienz nur dann, wenn sie vor einer Endotoxämie appliziert werden (MORRIS 1991).

Nach TEMPLETON et al. (1987) zeigen die Kortikosteroide während der ersten 2 Stunden nach der experimentellen Endotoxingabe im Vergleich zu Flunixin-Meglumin deutlich schlechtere therapeutische Effekte. Um die Synthese von PGI_2 zu blockieren und die hämodynamischen Effekte von LPS zu unterdrücken, zeigte sich Dexamethason als weniger effektiv und Prednisolon als nicht effektiv.

Hat die Endotoxämie eine DIG als Begleiterkrankung, so ist die Anwendung von Kortikosteroiden sogar kontraindiziert. Sie würden die vasokonstriktorische Wirkung der Katecholamine potenzieren, was eine Koagulopathie noch verschlechtern kann (MORRIS 1988; 1992).

2.6.3. Infusionstherapie

Um die durch Endotoxin verursachten akuten hämodynamischen Veränderungen, wie Hypovolämie und Mikrozirkulationsstörungen, zu sanieren, wird durch BERTONE et al. (1990) aufgrund experimenteller Ergebnisse die Anwendung einer hypertonen Kochsalzlösung empfohlen. Die Infusion einer

hypertonen Kochsalzlösung (7,2%) sollte in einer Menge von 5 ml/kg KM i. v. erfolgen (2,5 l/500 Kg KM).

Zur Therapie der Endotoxämie und/oder DIG empfiehlt MORRIS (1987 b) die Plasmatherapie. Dadurch sollten der Plasmaproteinspiegel und die IgG-Konzentration erhöht sowie ein Mangel an Koagulationskomponenten ersetzt werden.

2.6.4. Eine alternative Möglichkeit zur Vorbeugung der Endotoxinwirkung durch Fütterungsmaßnahmen

Die Fütterung der Labortiere mit einem hohen Anteil an α -Linolensäure im Futter hat eine Umstrukturierung der Zellmembranen sowie Änderungen im Arachidonsäurestoffwechsel zur Folge.

MORRIS et al. (1989; 1991) untersuchten die Effekte derartiger Diätfütterung beim Pferd. Als Quelle der α -Linolensäure diente das Leinsamenöl (mit einem 8%-igen Anteil im Futter über 8 Wochen). Die Inkubation der peritonealen Makrophagen dieser Pferde mit LPS resultierte in einer signifikant niedrigeren Produktion von TNF, TxA₂ und PGI₂.

2.6.5. Antiendotoxische Immuntherapie

Über die antiendotoxische Immuntherapie gibt es zurzeit sehr unterschiedliche Meinungen und auch unterschiedliche Ergebnisse der *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien.

GÖING und KEISER (1966) schreiben, daß sich die Endotoxine mit großen Anti-Endotoxindosen nicht neutralisieren lassen und daß der titrierbare Antikörpergehalt scheinbar nicht ihrem Schutzeffekt proportional ist. Dies wäre dadurch

verursacht, daß es zwischen Endotoxin und Antiendotoxin keine lineare (oder nahezu lineare) Sättigung gibt. Als eine mögliche Erklärung dazu wird angenommen, daß die Endotoxine (auch mit gebundenem Antikörper) im Organismus in kleinere, endotoxisch wirkende Untereinheiten gespalten werden, die dann zur Neutralisation einen Antikörperüberschuß benötigen.

Nach der Auffassung von BURROWS (1981 a) vermögen die Antikörper gegen O- und Kernregionen der LPS nicht die toxischen Eigenschaften von Lipoid A zu neutralisieren.

GAFFIN et al. (1986) beschreiben ein polyklones, antiendotoxisches Gammaglobulin, das Immunglobuline der G- und M-Klasse enthält und mit Endotoxinen der 12 verschiedenen Typen der Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Salmonella* und *Shigella*) kreuzreagiert. Es wurde über eine erfolgreiche Behandlung bei einem Fall der Kolitis X, einer postchirurgischen Peritonitis sowie bei mehreren Fällen der perakuten Enteritis und epizootischen Gastroenteritis bei Fohlen berichtet.

Manche R-Formen der Bakterien haben in ihrem LPS keine O-spezifische Kette. Dadurch sind die antigenen Determinanten der Kernregion exponiert, was die Synthese der spezifischen Antikörper ermöglicht. Da die Kernregion eine deutlich geringere strukturelle Variabilität zeigt, sollten die Antikörper gegen diese LPS-Domäne mit heterologen LPS kreuzreagieren. Eine solche Variante ist der J-5-Mutant der *Escherichia coli* 0111:B4 (MORRIS et al. 1986; MORRIS 1991).

Das Schutzvermögen des J-5-Antiserums wurde durch mehrere Studien untersucht. Von SPIER et al. (1989) wurde das J-5-Antiserum in der Behandlung der Pferde mit Symptomen des Endotoxin-Schocks mit einer positiven therapeutischen Wirkung eingesetzt. In der Gruppe der behandelten Patienten

befanden sich Pferde mit akuter Enteritis, *Torsio coli totalis*, Gastro-Duodeno-Jejunitis und Dünndarmstrangulation. Die Anwendung des Immunserums erhöhte die Überlebensquote um 53% bei nicht behandelten und um 87% bei behandelten Pferden. Bei allen Patienten wurde allerdings auch die übliche Behandlung (Infusionen, Antibiotika und Entzündungshemmer) durchgeführt.

Im Gegensatz dazu haben MORRIS et al. (1986) durch die Verabreichung dieses Serums beim Pferd keine ausreichende Schutzwirkung erzielen können. Die Applikation des Immunserums erfolgte bei Versuchstieren 2 bis 15 h vor der experimentellen Endotoxingabe. Die Ergebnisse der *In-vitro*-Untersuchung zeigten darüber hinaus, daß die peritonealen Makrophagen der gegen J-5-Mutant immunisierten Pferde in Gegenwart von LPS mit einer deutlich höheren Ausschüttung von TxA₂ reagierten als die Makrophagen der nicht immunisierten Pferde. Die Produktion von PGI₂ zeigte zwischen zwei Untersuchungssystemen keine deutlichen Unterschiede. Die mangelhafte Schutzwirkung des J-5-Antiserums deutet darauf hin, daß die antigenen Determinanten von der Kernregion der S-Formen der Bakterien durch die O-spezifische Kette verdeckt sind, wodurch die Bindung der Antikörper an diesen Stellen verhindert wird (MORRIS u. MOORE 1989).

Schließlich wurde durch DI PADOVA et al. (1993) ein monoklonaler Mausantikörper (WN1 222-5, IgG_{2a}) entwickelt. Das Epitop dieses Antikörpers umfaßt die inneren und die Teile der äußeren Kernregion. Der WN1 222-5 reagiert mit LPS aller untersuchten Wildtypserotypen (S-Form) und Rauhformmutanten (R-Form) aus *Escherichia coli* und *Salmonella* sowie manchen *Citrobacter*, *Enterobacter* und *Klebsiella* und entfaltet dabei einen immunologischen Kreuzschutz. *In vitro* unterdrückt dieser Antikörper die LAL-Test-Aktivität in dosisabhängigen Maßen und hemmt die LPS-induzierte Produktion von Zytokinen (TNF und IL-6). *In vivo* ist die

antiendotoxische Wirkung von WN1 222-5 durch eine Blockierung der pyrogenen (Kaninchen) und letalen (Maus) Effekte der LPS geprägt. Da als Bindungsort dieses Antikörpers die Kernregion der LPS erscheint, bedeutet das, daß die antiendotoxische Aktivität nicht an die Reaktivität mit Lipoid A gebunden ist. Möglicherweise verändert dieser Antikörper jedoch die endotoxische Konformation von Lipoid A und detoxifiziert LPS auf diese Weise (RIETSCHER et al. 1993 a).

2.6.6. Endotoxinneutralisierendes Protein

Ein 12000 Dalton-Polypeptid, das eine hohe Bindungsaffinität für bakterielles LPS aufweist, wurde ursprünglich aus Amöbozyten (Blutkörperchen) des Pfeilschwanzkrebse *Limulus polyphemus* isoliert. Durch eine Modifizierung der natürlichen Gene ist ein synthetisches Protein konstruiert worden, das als endotoxinneutralisierendes Protein (ENP) bezeichnet wurde (WAINWRIGHT u. WATSON 1991). Der Einsatz dieses Proteins hat eine Detoxifizierung der LPS in beiden, *In-vitro*- und *In-vivo*-Systemen, zur Folge. Als parenteral applizierbares Protein vermag der ENP die pathophysiologischen Effekte der LPS in einem gramnegativen, septischen Schock zu unterdrücken.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material

Das Untersuchungsmaterial stammte von 52 klinisch gesunden Pferden (Kontrollgruppe) und von 105 Pferden mit Kolik, die in die Tierklinik eingeliefert wurden. Die Entnahme der Blutproben erfolgte im Zeitraum vom 08.03. bis 21.10. 1992.

Die Patienten wurden bei der Probenentnahme in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Patienten, die operativ behandelt wurden (n = 80 Pferde).
2. Patienten, die konservativ behandelt wurden (n = 25 Pferde).

Die Aufnahme der Patienten in diese zwei Gruppen erfolgte nach folgenden Kriterien:

In die erste Gruppe wurden alle operativ behandelten Kolikpatienten aufgenommen.

In die zweite Gruppe sind nur Pferde mit besonders schwerer Kolik, die jedoch konservativ behandelt wurden oder nicht operiert werden konnten (kein Operationseinverständnis), aufgenommen worden.

In die Gruppe der konservativ behandelten Pferde wurden auch folgende aufgenommen:

- Ein Patient, bei dem die Kolikursache nicht rechtzeitig erkannt worden ist:

Fall Nr. 14 Diagnose: Hernia diaphragmatica lienalis, gastrica et coli descendentis. Colon descendens kaudal von der Einklemmung rupturiert, Peritonitis, Pleuritis.

- Drei Patienten, bei denen wegen fehlender Operationserlaubnis eine konservative Behandlung eingeleitet wurde:

Fall Nr. 30 Diagnose: Gastro-Duodeno-Jejunitis

Fall Nr. 44 Diagnose: Necrosis coli ascendens

Fall Nr. 73 Diagnose: Obstipatio ilei

- Zwei Pferde, die bei der Ankunft und während der Behandlung deutliche Koliksymptome zeigten, deren Ursache jedoch nicht eine Magen-Darm-Erkrankung gewesen ist:

Fall Nr. 24 Keine eindeutige Diagnose, Trächtigkeit im 10. Monat. Nach 20 Stunden bekam das Pferd beidseitigen Bauchbruch. Tötung wegen fehlender OP-Erlaubnis. Sektionsbefund: hochgradige Endometritis.

Fall Nr. 63 Verdachtsdiagnose: Kolitis und Niereninsuffizienz. Der Zustand wurde trotz Intensivbehandlung zunehmend schlechter und endete in einem Schock. Sektionsbefund: lymphatische Leukose mit Metastasen in den Nieren und Bauchhöhlenorganen.

Diese zwei Pferde wurden innerhalb der Gruppe der konservativ behandelten Tiere als „Übrige“ bezeichnet.

Kolikpatienten mit spastischer Kolik, Tympanie oder primärer Dickdarmverstopfung, die einen ungestörten Allgemeinbefund aufwiesen, wurden für die Untersuchung nicht berücksichtigt.

Die Proben sind zu folgenden Zeitpunkten entnommen worden:

1) Kontrollgruppe:

Es wurde jeweils nur eine Probe entnommen, unabhängig von der Tageszeit und Fütterung.

2) Chirurgisch versorgte Patienten:

- a) Erste Probe: direkt nach Ankunft bzw. vor Operation.
- b) Zweite Probe: 8 Stunden post operationem.
- c) Dritte Probe: 16 Stunden post operationem.

d) Bei Patienten mit anhaltend gestörtem Allgemeinbefund wurde die vierte Probe 40 Stunden nach der Operation entnommen.

3) Konservativ behandelte Patienten:

- a) Erste Probe: bei Patienten mit schlechtem Allgemeinbefund direkt nach der Einlieferung in die Klinik. Die Hauptkriterien für die Beurteilung waren Puls- und Atemfrequenz, innere Körpertemperatur, Hämatokrit, Plasma-Gesamtprotein und Ergebnisse der Blutgasanalyse.
- b) Zweite Probe: nur bei anhaltend gestörtem Allgemeinbefund 8 Stunden nach Entnahme der ersten Probe.

Neben der Einteilung der Patienten nach der Behandlungsart (konservative und chirurgische Therapie) wurden sie bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse nach dem Auskommen (Überlebende und Verendete), unabhängig von der Art der Behandlung, unterteilt.

Eine vollständige Aufführung der Resultate aller 52 Kontrollpferde und 105 Patienten, mit den Angaben der individuellen Diagnosen, erfolgt im Anhang dieser Arbeit.

3.2. Methodik

3.2.1. Angewandte Materialien

Es wurden bei jeder Blutentnahme drei Proben entnommen:

- a) eine Probe zur Bestimmung der Endotoxinkonzentration
- b) eine Probe zur Bestimmung der Fibrinogenkonzentration und der Antithrombin-III-Aktivität
- c) eine Probe zur Bestimmung von Anion gap und Leberenzymen

Gleichzeitig wurden Puls, Atmung, innere Körpertemperatur, Hämatokrit und Plasma-Gesamtprotein bestimmt sowie eine venöse Blutgasanalyse durchgeführt.

Bei der **Endotoxinbestimmung** wurde sowohl bei der Probengewinnung als auch bei der Probenauswertung streng auf eine pyrogenfreie Technik geachtet.

Bei der Probengewinnung wurde die Vakuumtechnik der Firma Becton Dickinson Vacutainer Systems „VACUTAINER“ verwendet; Vakuumröhrchen 13 x 100 mm, 7 ml, mit Lithium Heparin 143 Einheiten U.S.P. und Doppelkanüle 1,2 x 40 mm.

Für die Verdünnung des Plasmas bei der Analyse wurden pyrogenfreie Schraubgläschen 10 x 75 mm aus Flint-Glas mit Polypropylenkappe benutzt (Whittaker Bioproducts, Inc. 8830 Biggs Ford Road, Walkersville, Maryland 21793-0127, lot No. 2L2060).

Zur Probengewinnung für die **Fibrinogenkonzentration-** und **Antithrombin-III-Aktivitätsbestimmung** wurden die Vakuumröhrchen 13 x 75 mm, 3,15 ml mit 0,35 ml 0,129 M (entspricht 3,8 %) Natriumcitratlösung und Doppelkanüle 1,2 x 40 mm der gleichen Firma verwendet.

Bei der Blutentnahme zur Serumgewinnung für **Enzymaktivitäts-** und **Anion gap-Bestimmung** wurden einfache Glasreagenzröhrchen verwendet.

Nach Entnahme und Aufbereitung wurden alle Proben in Vakuumröhrchen 100 x 15-16 mm (10 ml) ohne Additiv der Firma „Terumo-Venoject“ Leuven-Belgium bis zum Tag der Auswertung aufbewahrt.

Plasma und Serum wurden mit Hilfe einer „Hettich-Universal“ Zentrifuge der Firma „Hettich“ gewonnen.

Zur Bestimmung des Hämatokrites und der Plasma-Gesamtproteinkonzentration wurden dafür geeignete heparinisierte Hämatokritkapillaren 1,2 x 75 mm verwendet. Zur Hämatokritbestimmung wurde die „Hettich-Hämatokrit“ Zentrifuge mit 13.000 U/min verwendet.

Die Plasma-Gesamtproteinkonzentration wurde mittels Handrefraktometer „Kruss“ HRMT-18 von der gleichen Probe abgelesen.

Die Ermittlung der Blutgasparameter erfolgte mit heparinisierten Blutgaskapillaren 75 mm 141,5 µl im „Acid-Base Analyser ABL-30“ der Firma „Radiometer-Copenhagen“.

3.2.2. Gewinnung der Proben

Die Blutprobenentnahme erfolgte aus der V. jugularis oder ausnahmsweise auch aus der V. thoracica superficialis. Die Punktionsstelle wurde vor jeder Blutentnahme rasiert, mit Alkohol entfettet und mit Jod desinfiziert. Um eine Kontamination der Blutprobe mit Umweltkeimen bei der verwendeten Doppelkanüle auszuschließen, erfolgte zuerst die Entnahme zur Fibrinogenkonzentration- und Antithrombin-III-Aktivitätsbestimmung.

Die Blutproben für die Endotoxin- und Fibrinogen- bzw. Antithrombin-III-Aktivitätsbestimmung wurden unmittelbar nach der Entnahme 15 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Danach wurde die benötigte Menge des Plasmas unter aseptischen Kautelen (für Endotoxin) abpipettiert. Das gewonnene Plasma wurde bis zum Tag der Auswertung bei -25 °C gelagert.

Die Blutproben zur Leberenzymaktivitäts- und Anion gap-Bestimmung wurden nach der Gerinnung bei 3000 U/min 15

min zentrifugiert, und das gewonnene Serum wurde, ebenso wie die Plasmaproben, bei -25 °C aufbewahrt.

3.2.3. Endotoxinbestimmung

Der quantitative Endotoxinnachweis erfolgte mit dem Limulus-Amoebocyten-Lysat (LAL)-Test mit chromogenem Substrat.

3.2.3.1. Analysator

Das für die Zwecke dieser Untersuchung zur Verfügung stehende „FP-900 analyser system“ bestand aus einem 9-Kanal-Photometer „FP-901 Chemistry Analyser“, Inkubator „FP-401“ und Pipettierungssystem „FP-900“ (Labsystems Oy, Pultitie 8, P.O.Box 8, 00881 Helsinki, Finnland).

3.2.3.2. Reagenzien

Das Test-Simplet **COATEST® Endotoxin CH-B: X0016-51** (Chromogenix AB, Taljegardsgatan 3, S-431 53 Mölndal, Sweden) zur quantitativen Bestimmung von Endotoxin in Plasma enthält folgende Reagenzien:

Reagenz:	CH.-B:
1 x S-2423 Lyophilisiertes chromogenes Substrat (Ac-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA-HCL) mit Mannitol als Füllstoff	10 mg 93619-51
5 x Limulus-Amoebocyten-Lysat (LAL)	23 mg 29357-51
1 x Puffer (0,05 mol/l Tris, pH 9,0)	10 ml 93513-54
1 x Endotoxinfreies Wasser	50 ml 29249-51
2 x Endotoxin (E. coli 0111:B4) in Humanalbumin	29238-52

Dieser Endotoxinstandard wurde gegen den FDA-Standard EC-5 lot F und den WHO-Standard 84/650 kalibriert. Ein Fläschen aus dem Test-Simplet enthält 21,6 EU (12 EU = 1 ng) lyophilisiertes Endotoxin.

3.2.3.3. Herstellung der Reaktionsansätze

Alle Reagenzien und das Plasma wurden vor dem Auflösen bzw. Verdünnen auf Raumtemperatur gebracht.

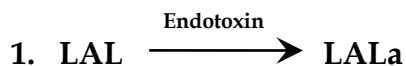
Zur Erstellung einer Standardkurve ist der Endotoxin-Standard E. coli 0111:B4, 21,6 EU/Flasche mit 1,80 ml sterilem, endotoxinfreiem Wasser gelöst und mit einem Vortexmixer 3 min geschüttelt worden. Somit wurde eine Konzentration von 12,0 EU/ml hergestellt.

Das Lysat wurde mit 1,40 ml sterilem, endotoxinfreiem Wasser aufgelöst und vorsichtig geschüttelt, um eine Schaumbildung zu vermeiden. Nach mindestens 10minütigem Stehen bei Raumtemperatur war die Lösung gebrauchsfertig.

Das S-2423-Substrat wurde mit 7,20 ml endotoxinfreiem Wasser zu einer Konzentration von 2 mmol/l aufgelöst. Die gleiche Menge von S-2423-Substratlösung und Puffer wurde gemischt und auf 37 °C erwärmt.

3.2.3.4. Analyse

Reaktionsprinzip:



Gramnegatives bakterielles Endotoxin aktiviert das Proenzym im Lymulus-Amoebocyten-Lysat (LAL). Das gebildete Enzym spaltet p-Nitroanilin (pNA) von chromogenem Substrat S-2423 ab. Die pNA-Freisetzung wird photometrisch bei 405 nm Wellenlänge, entweder nach dem Abstoppen der Reaktion mit

Essigsäure (Endpunktmethode) oder kontinuierlich (Kinetikmethode), gemessen. Die Korrelation zwischen Endotoxinkonzentration und Freisetzung von pNA läßt eine quantitative Aussage zu.

Standardisierung

Zur Erstellung einer Standardkurve diente das Plasma eines klinisch gesunden Pferdes, dem eine bekannte Menge von Endotoxin zugegeben wurde. Es wurden 5 Standardverdünnungen von Endotoxin mit Plasma nach folgendem Vorgang angefertigt:

- Die Endotoxin Stammlösung (12 EU/ml) wurde 1:10 auf 1,2 EU/ml verdünnt.

Standard	Endotoxinfreies Wasser (μ l)	Pferdeplasma (μ l)	Endotoxinlösung 1,2 EU/ml (μ l)	Standards EU/ml Plasma
1	1800	200	0	Leerwert
2	1790	200	10	0,06
3	1775	200	25	0,15
4	1750	200	50	0,3
5	1700	200	100	0,6

- Die Standards sind unmittelbar nach der Herstellung 5 min im Wasserbad bei 75 °C hitzebehandelt worden. Danach waren sie 24 Stunden bei 2 - 8 °C stabil.
- Jede Standardverdünnung wurde bei Erstellung der Standardkurve doppelt gemessen.

Probenbehandlung

Die Plasmaproben zur Endotoxinbestimmung wurden auf Raumtemperatur gebracht. Danach erfolgte ein einminütiges

Schütteln im Vortexmixer. Anschließend wurde das Plasma im Verhältnis 1:10 mit pyrogenfreiem Wasser in Schraubgläschen verdünnt und für 5 min bei 75 °C im Wasserbad hitzebehandelt. Die behandelten Proben waren 24 Stunden bei 2 - 8 °C stabil.

Um die Gefahr eines vorgetäuschten positiven Ergebnisses auszuschließen, speziell bei milchig-trüben oder hämolytischen Proben, wurde der Absorptionskoeffizient für jede Plasmaprobe ohne Zugabe der Reagenzien gemessen (sogenannte „Blankprobe“).

Beschickung der Mikroküvette

Für die Untersuchung wurden sterile, pyrogenfreie Mikroküvetten mit 9 Kavitäten bzw. Vertiefungen (3 Zeilen und 3 Spalten) benötigt („FP-900“ Labsystems Oy). Drei Kavitäten einer Spalte sind mit gleichem Standard bzw. Plasmaprobe belegt worden, so daß in einer Mikroküvette immer gleichzeitig 3 Standards oder Plasmaproben getestet werden konnten. Die ersten zwei Kavitäten der Zeile dienen der Endotoxinmessung (Doppeltbestimmung), und in der dritten Kavität wurde die Blankprobe gemessen.

Zugabe der Reaktionsansätze in die Mikroküvettenvertiefung:

-
- | | |
|---|--------|
| 1. Standard o. Plasmaprobe (20 - 25 °C) | 50 µl |
| inkubiert bei 37 °C 5 min | |
| 2. LAL Lösung (37 °C) | 50 µl |
| gemixt und inkubiert bei 37 °C genau 30 min | |
| 3. Substrat-Pufferlösung (37 °C) | 100 µl |
| gemixt und inkubiert bei 37 °C genau 10 min | |
| 4. Essigsäure 20% | 100 µl |
| sofort gemixt | |
-

Nach Zugabe von LAL in die erste Mikroküvettenvertiefung ist eine streng konstante Zeitfolge eingehalten worden. Beim Pipettieren wurde auf eine konstante Geschwindigkeit geachtet (Verwendung der Repetierpipette).

Nach Zugabe von Essigsäure waren die Proben innerhalb von 4 Stunden stabil. Die Messung des Absorptionskoeffizienten (OD-optical density) erfolgte allerdings 5-10 min nach dem Abstoppen der Reaktion im Photometer bei 405 nm Wellenlänge.

Für die „Blankprobe“ wurden der 50 µl Standard- oder Plasmaprobe 150 µl Wasser und 100 µl Essigsäure zugegeben.

Nach dem Ablesen der Absorptionskoeffizienten (OD) einer Mikroküvette wurde vom OD-Wert jeder Plasmaprobe oder jedes Standards der OD-Wert der „Blankprobe“ abgezogen:

$$\text{OD} = \text{OD}_{S/P} - \text{OD}_B$$

Die Plasmaproben hatten manchmal höhere OD-Werte als der OD-Wert des Standards mit der höchsten Endotoxinkonzentration, d.h. der OD-Wert der Plasmaprobe lag außerhalb des Bereiches der Standardkurve. In solchen Fällen wurde die vorbereitete Plasmaprobe zusätzlich 1:2 (auf 1:20) verdünnt und neugemessen.

Erstellung der Standardkurve

Für die Erstellung einer Standardkurve (Abb. 8) wurde ein PC mit Graphikprogramm genutzt. Anhand der bekannten zugegebenen Endotoxinmengen (Werte der y-Achse) und gemessenen OD (Werte der x-Achse) wurde die Standardkurve in linearer Darstellung ermittelt. Die Standardkurve zeigte für die zugegebene Endotoxinmenge im Bereich von 0,06 bis

0,6 EU/ml immer einen linearen Verlauf mit dem r-Koeffizient bis annähernd 1. Allerdings hat sich gezeigt, daß erst die zugegebene Endotoxinmenge von mehr als 1,8 EU/ml eine Standardkurve ergibt, die im oberen Bereich eine Abweichung zeigt bzw. nicht mehr linear ist (Abb. 8).

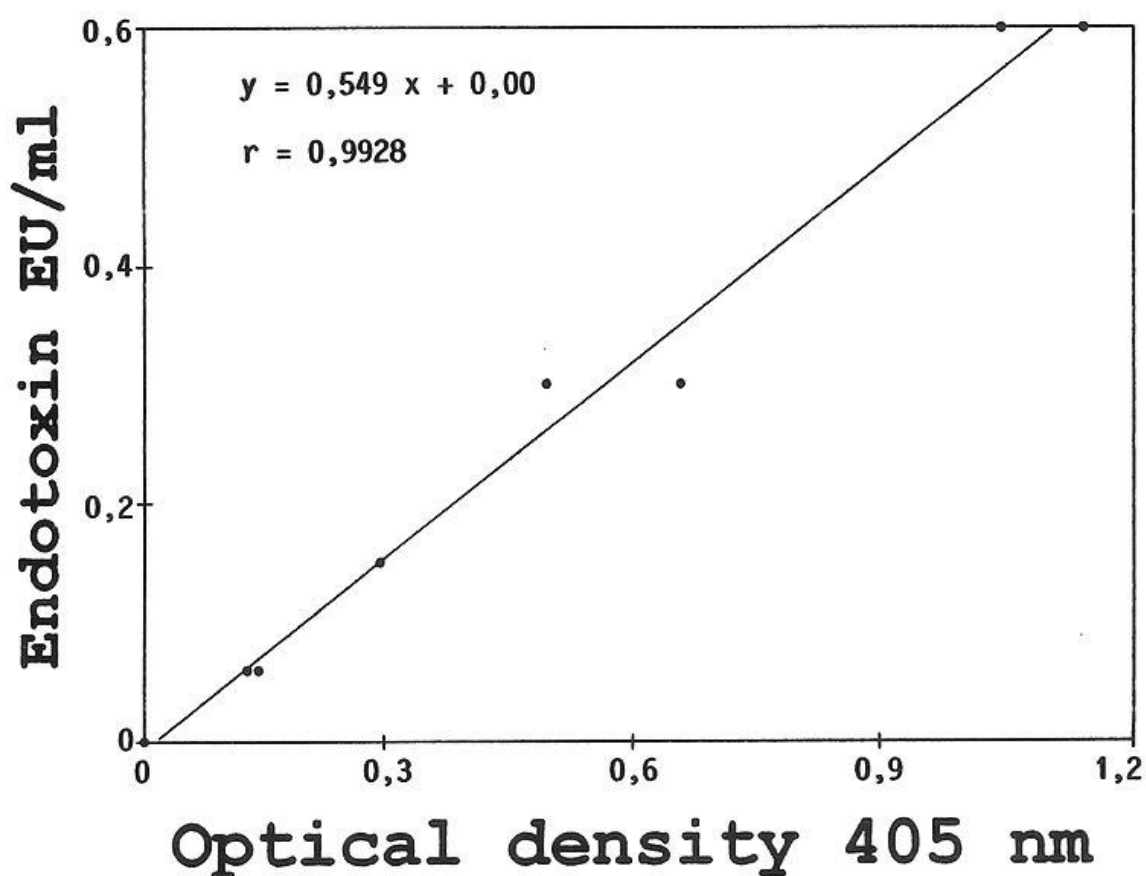


Abb. 8: Darstellung einer Standardkurve

Diese Standardkurve läßt sich mathematisch durch die Gleichung $y = Ax + B$ ausdrücken (A = Steigung der Geraden; B = Schnittpunkt mit der x-Achse; y = zugefügte Endotoxinmenge; x = Gemessener Absorptionskoeffizient (OD)). Da x und y bekannte Werte sind, lassen sich die Konstanten A bzw. B bestimmen (das Berechnen dieser Werte erfolgte durch den Computer).

Die unbekannte Endotoxinkonzentration der Plasmaprobe in EU/ml ließ sich dadurch ermitteln, daß der Absorptionskoeffizient der Plasmaprobe als x-Wert gesetzt wurde. Da die Plasmaproben doppelt gemessen wurden, ist für die Auswertung ein OD-Mittelwert genommen worden.

Zum Schluß wurden die ermittelten Endotoxinkonzentrationen aus den EU/ml-Einheiten in pg/ml-Einheiten nach der Gleichung $12 \text{ EU/ml} = 1000 \text{ pg/ml}$ umgerechnet.

3.2.4. Fibrinogenbestimmung

Der Fibrinogengehalt wurde photometrisch gemessen. Dafür stand ein 9-Kanal-Photometer „FP-901 Chemistry Analyser“ mit integriertem Inkubator-Meßschlitten für die Mikroküvette „FP-900“ mit entsprechenden Mikroküvetten (3x3 Kavitäten) zur Verfügung. (Labsystems Oy, Pulttitie 8, P.O.Box 8, 00881 Helsinki, Finnland).

Die Methode für die photometrische Fibrinogenbestimmung wurde von SANDHOLM ausgearbeitet (unveröffentlicht, sie wird in der Tierärztlichen Hochschule Helsinki, Finnland angewendet).

3.2.4.1. Reagenzien

Puffer:

Barbitalpuffer 0,02M, pH 8,6 zur Plasmaverdünnung und Thrombinauflösung:

Barbital	(Merck Art. 276)	0,80	g
Barbital-Na	(Merck Art. 6318)	4,12	g
Natrium-azid	(Merck Art. 6688)	1,00	g
Aqua destilata ad		1000,00	ml

Thrombin:

Es wurde bovines Thrombin benutzt: „Topostasine-Roche“, Ampulle mit 3000 N.I.H.-Einheiten sterilen Thrombins. Der Inhalt der Ampulle ist mit 20 ml sterilem Wasser aufgelöst worden, danach wurde Barbitol-Puffer bis 100 ml zugegeben. So wurde eine Konzentration von 30 N.I.H.-Einheiten/ml erreicht.

3.2.4.2. Analyse

Reaktionsprinzip:



Standard:

Zur Ermittlung einer Standardkurve diente das Plasma eines klinisch gesunden Pferdes, das mit 0,02M Barbitol-Puffer auf 1:8 (100%), 1:16 (50%) und 1:32 (25%) verdünnt wurde.

Mit jeder Verdünnung wurden drei Kavitäten der 9-fachen Mikroküvette ausgefüllt. Somit wurde jede Plasmaverdünnung dreifach gemessen. Nach der Zugabe von Thrombin (das Vorgehen ist unter „Plasmaproben“ genau beschrieben) wurde die Zunahme der Trübung gemessen.

Mit den gemessenen Extinktionskoeffizienten (OD-optical density) wurde im Photometer die Standardkurve automatisch ermittelt und für die Auswertung der Plasmaproben gespeichert. Das gleiche Plasma wurde für alle Analysen als Standard eingesetzt.

Die absolute Fibrinogenkonzentration des Plasmas in g/l wurde im „Finnisch Cross Blood Transfusion Laboratory“ in Helsinki anhand der Methode „The quantitative thrombin-

clottable protein assay“ (RATNOFF u. MENZIE 1951), ermittelt.

Plasmaproben:

Zitratplasma wurde mit dem Barbitalpuffer 1:8 (100%) verdünnt (300 µl Plasma + 2,1 ml Puffer). Das verdünnte Plasma wurde in die Mikroküvette übertragen, indem zwei Kavitäten der Mikroküvette mit je 300 µl Verdünnung ausgefüllt wurden (Mikroküvetten mit 9 Kavitäten, 3 x 3, was eine Doppelbestimmung von 4 Plasmaproben gleichzeitig ermöglicht, eine Kavität blieb leer). Die gleiche Menge von Thrombinlösung (300 µl) wurde mit Hilfe einer 9-Kanal-Pipette zugegeben. Hierdurch wurde die Reaktion ausgelöst, und die Zunahme der optischen Dichte wurde nach 2 und nach 60 sec bei 340 nm Wellenlänge photometrisch gemessen. Das dazu benötigte Zweipunkt-Kinetik-Programm ermöglichte die automatische Auswertung der gemessenen (OD) Werte gegen die Standardkurve. Das ganze System wurde während der Zeit der Messung bei 37 °C inkubiert (aber nicht geschüttelt).

Die Fibrinogenkonzentration der Plasmaproben wurde als prozentueller Wert (n%) von 100% Fibrinogenkonzentration des Standards ausgedruckt. In Fällen, bei denen die Fibrinogenkonzentration höher als 150% des Standards war, wurden die Plasmaverdünnungen weiter auf 1:2 verdünnt und erneut gemessen.

3.2.5. Erklärung zum Index Endotoxin/Fibrinogen

Bei der Bestimmung der Endotoxinkonzentration und der Fibrinogenkonzentration in den Plasmaproben der Kolikpatienten wurde eine negative Korrelation zwischen diesen zwei Parametern erwartet. Deshalb ist durch einen weiteren

Parameter versucht worden, Endotoxinkonzentration und Fibrinogenkonzentration gegenüberzustellen.

$$\text{Index Endotoxin/Fibrinogen} = \frac{\text{Endotoxin [EU/ml]}}{\text{Fibrinogen [n\% des Standards]}}$$

Bei den Kolikpatienten mit einer sehr hohen Endotoxinkonzentration und einer niedrigen Fibrinogenkonzentration im Plasma soll der hohe Wert des „Index“ auf einen besonders schlechten Allgemeinbefund hinweisen. Außerdem wurde der „Index“ auch für die Kontrollgruppe errechnet und als Unterschied zu den Kolikpatienten wiedergegeben.

3.2.6. Bestimmung der Antithrombin-III-Aktivität

Die Bestimmung der Antithrombin-III-Aktivität wurde durch die amidolytische Methode durchgeführt. Das dazu benötigte Test-Simplet **COATEST® Antithrombin** CH-B: 93600-51 (Chromogenix AB, Taljegardsgatan 3, S-431 53 Mölndal, Sweden) enthält folgende Reagenzien:

1 x Lyophilisiertes chromogenes Substrat S-2238	42	mg	CH-B:	93619-51
2 x Lyophilisiertes bovines Thrombin	0,44	mg	CH-B:	29333-01
1 x Puffer-Konzentrat mit Heparin	20	ml	CH-B:	93576-51
4 x Lyophilisiertes normales humanes Plasma	90	mg	CH-B:	93353-51

Das normale humane Plasma wurde als Kontrollplasma mit 100%iger AT-III-Aktivität eingesetzt.

Zur Ermittlung einer Standardkurve wurden aus Kontrollplasma die Standardverdünnungen mit 0%-, 25%-, 50%-, 75%- und 100%iger AT-III- Aktivität hergestellt.

Das Meßgerät für die photometrische Bestimmung der AT-III-Aktivität war ein FP-901 Chemistry Analyser.

Reaktionsprinzip:

1. AT III + Heparin (Überschuß) \longrightarrow [AT III • Heparin] + Heparin (Rest)
2. [AT III • Heparin] + Thrombin (Überschuß) \longrightarrow
[AT III • Heparin • Thrombin] + Thrombin (Rest)
3. S-2238 $\xrightarrow{\text{Thrombin (Rest)}}$ Peptid + p-Nitroanilin (pNA)
4. Photometrische Bestimmung des gebildeten pNA bei 405 nm Wellenlänge

3.2.7. Anion Gap-Bestimmung

Zur Bestimmung der Na-, K-, und Cl-Ionen im Blutserum wurde der KONE MICROLYTE 3+2 Ion Selective Analyser, Kone Instrument Corp., Espoo, Finnland, verwendet. Anion gap [mmol/l] wurde entsprechend der bekannten Gleichung errechnet. Die Konzentration von HCO₃⁻ Ionen wurde schon vorher, im Rahmen der Blutgasanalyse nach Blutprobenentnahme, ermittelt.

3.2.8. Enzymaktivitätsbestimmung

Um Auskunft über eine gestörte Leberfunktion zu erhalten, wurden in den Serumproben die Leberenzyme untersucht. Die Hepatozytenenzyme Sorbitol-Dehydrogenase (SDH) und Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) werden beim Pferd als „leberspezifisch“ bezeichnet (KRAFT u. DÜRR 1981; DIVERS 1993).

SDH [U/1]: Methode:

Die SDH-Bestimmung wurde anhand der Methode nach GERLACH und HIBY (1974) durchgeführt. Die benötigten Reagenzien wurden im Zentrallabor der Tierärztlichen Hochschule Helsinki, Finnland, hergestellt. Wellenlänge: 340 nm.

GLDH [U/1]: Methode:

GLDH Boehringer-Mannheim, Art. Nr. 124311, „Optimierte Standard-Methode“ der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie, Durchführung mit Berücksichtigung der unspezifischen Vorreaktion. Wellenlänge: 340 nm.

Das Meßgerät für die Enzymbestimmung war ein KONE Specific, selective chemistry analyser, Kone Instrument Corp., Espoo, Finnland. Als Kontrollserum diente Precinorm® E, Boehringer-Mannheim.

3.2.9. Statistische Auswertung

Bei der Auswertung der Daten der Kontrollgruppe und der Patienten wurden der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Für die Daten der Kontrollgruppe wurde auch das 95%-Konfidenzintervall für den arithmetischen Mittelwert berechnet. Das 95%-Konfidenzintervall (95% CI) beschreibt den Wertebereich, in welchem 95% der Meßwerte erscheinen. Das 95% CI läßt sich auch als $1,96 \times$ Standardabweichung ausdrücken, d. h., daß in der graphischen Darstellung die Standardabweichung fast exakt die Hälfte von 95% CI wäre.

Die Unterschiede zwischen den Meßwerten der verschiedenen Gruppen sind über eine Berechnung der Differenzsignifikanz mittels Mann-Whitney U-Test geprüft worden.

Die Beziehungen zwischen Endotoxinkonzentration und Puls- und Atmungsfrequenz, innerer Körpertemperatur, Hämato-

krit, Plasma-Gesamtprotein, Fibrinogen, SDH, GLDH, Anion gap, Bikarbonat, Kalium, Natrium und Chlorid sowie Fibrinogen und den Parametern SDH und GLDH wurden bei Kolikpatienten für jede einzelne Probe durch eine Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten (PKK) getestet.

Erklärung zu Pearson-Korrelationskoeffizienten
und den Zeichen der Differenzsignifikanz:

Korrelationskoeffizient = +1 - maximale positive Korrelation

Korrelationskoeffizient = 0 - minimale Korrelation

Korrelationskoeffizient = -1 - maximale negative Korrelation

$p < 0,05$, Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$,
Differenz = signifikant

$p < 0,01$, Irrtumswahrscheinlichkeit $< 1\%$,
Differenz = hoch signifikant

$p < 0,001$, Irrtumswahrscheinlichkeit $< 0,1\%$,
Differenz = sehr hoch signifikant

Erklärung der Elemente des Plot-Box-Diagrammes:

Durch ein Plot-Box-Diagramm werden mittlere Werte, Quartile, maximale und minimale Werte sowie Extremwerte dargestellt. Ein Plot-Box-Diagramm wird von den „Boxen“ gestaltet, die 50% der Werte, die zwischen dem 25ten und 75ten Prozent des aktuellen Wertebereiches liegen, umfassen. Die Querbalken bezeichnen den mittleren Wert und teilen die „Boxen“ auf Quartile (je 25% der Werte). Die von der Box beginnenden Linien strecken sich nach oben und unten, bis zu den höchsten bzw. niedrigsten Werten. Die Punkte, die an dieser Strecke getrennt von Linien liegen, bezeichnen die Extremwerte.

Die Endotoxin- und Fibrinogenbestimmung sowie die Bestimmung der AT-III-Aktivität wurden vom Autor dieser Arbeit im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Tierärztlichen Hochschule Helsinki, Finnland, vorgenommen.

Die Anion gap- und Enzymbestimmung erfolgten im Zentrallabor der Tierärztlichen Hochschule Helsinki, Finnland.

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse erfolgte im Institut für Mathematik und Statistik der Universität Oulu, Finnland.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Vergleich der Ergebnisse der klinisch gesunden

Pferde und der Pferde mit Kolik

In Tabelle 4 sind die Meßwerte der 52 Kontrollpferde und der 105 Kolikpferde (Werte der ersten Probe von sämtlichen Kolikpatienten) angegeben. Für jedes untersuchte Merkmal sind der arithmetische Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), der minimale und der maximale Wert (min., max.) aufgeführt.

Für die Kontrollgruppe ist auch das 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert (95% CI) angegeben.

Die Beziehungen zwischen allen untersuchten Parametern der zwei Gruppen wurden durch die Berechnung der Differenzsignifikanz (p) geprüft.

Tabelle 4: Statistische Auswertung der Parameter der Kontrollgruppe (K) und der Kolikpatienten (P), ermittelt bei der 1. Probe.

Parameter / Gruppe	n	\bar{x}	s	min.	max.	95% CI (p)	
P.	K	52	44,50	5,72	32	56	42,94-46,05
	P	99	70,45	20,10	32	132	< 0,001
A.	K	52	12,73	3,24	8	20	11,84-13,61
	P	97	28,66	15,50	10	80	< 0,001
T.	K	52	38,04	0,32	37,4	38,4	37,95-38,12
	P	81	38,06	0,60	36,8	40,0	> 0,5
Hk	K	52	38,98	4,24	32	52	37,82-40,13
	P	105	45,67	9,76	20	75	< 0,001

Fortsetzung von Tabelle 4:

Parameter / Gruppe		n	\bar{x}	s	min.	max.	95% CI (p)
PGP	K	52	63,1	5,40	54	78	61,6-64,6 < 0,05
	P	105	66,7	11,60	38	100	
ETOX	K	50	5,90	2,78	2,33	12,65	5,12-6,67 < 0,001
	P	105	65,90	29,90	4,35	102,32	
FIBR	K	51	3,98	1,03	1,94	8,01	3,70-4,26 < 0,001
	P	105	3,47	1,35	1,43	9,82	
INDEX	K	49	0,049	0,026	0,015	0,119	0,041-0,056 < 0,001
	P	105	0,684	0,397	0,024	1,667	
SDH	K	52	3,23	2,89	0,20	15,00	2,44-4,01 < 0,001
	P	104	9,79	19,27	0,40	168,68	
GLDH	K	52	2,21	3,11	0,00	16,40	1,37-3,06 < 0,001
	P	104	36,35	90,73	0,00	471,60	
pH	K	52	7,38	0,02	7,34	7,44	7,37-7,38 < 0,05
	P	104	7,35	0,06	7,15	7,51	
BE	K	52	+2,01	1,40	-1,4	+4,7	1,63-2,39 < 0,1
	P	104	+0,62	4,52	-13,3	+13,0	
HCO ₃ ⁻	K	52	27,48	1,83	22,2	31,4	26,98-27,98 < 0,5
	P	104	26,46	4,24	14,8	39,8	
K ⁺	K	52	4,29	0,37	3,50	5,30	4,19-4,39 < 0,001
	P	105	3,42	0,48	2,50	6,00	
Na ⁺	K	52	138,48	2,42	130,0	144,0	137,82-139,14 < 0,1
	P	105	139,29	4,55	126,0	151,0	
CL ⁻	K	52	100,88	1,85	98,0	107,0	100,38-101,38 < 0,001
	P	105	98,28	4,84	86,0	112,0	
AGAP	K	52	14,41	2,27	4,30	19,60	13,79-15,02 < 0,001
	P	104	17,96	5,10	7,30	35,50	

Die in den Tabellen angewandten Abkürzungen und Einheiten sind im Absatz „Abkürzungen“ (S. 12) angegeben.

Der Wertebereich für die Parameter **Puls**, **Atmung**, **Hämatokrit**, **Endotoxinkonzentration**, **Index**, **SDH** und **GLDH** sowie **Anion gap** liegt bei den Pferden mit Kolik höher als bei der Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu sind die **Fibrinogenkonzentration**, **Kalium** und **Chlorid** bei gesunden Pferden höher. Diese Unterschiede sind statistisch sehr hoch signifikant.

Weiterhin unterscheidet sich die Kontrollgruppe von den Kolikpatienten durch die niedrigere **Plasma-Gesamtprotein-konzentration** und den höheren **pH-Wert**. Im Hinblick auf diese Werte ist der Unterschied statistisch signifikant.

In den Parametern **innere Körpertemperatur**, **Base Excess**, **Bikarbonat** und **Natrium** unterscheiden sich die gesunden Pferde von den Kolikpatienten statistisch nicht signifikant.

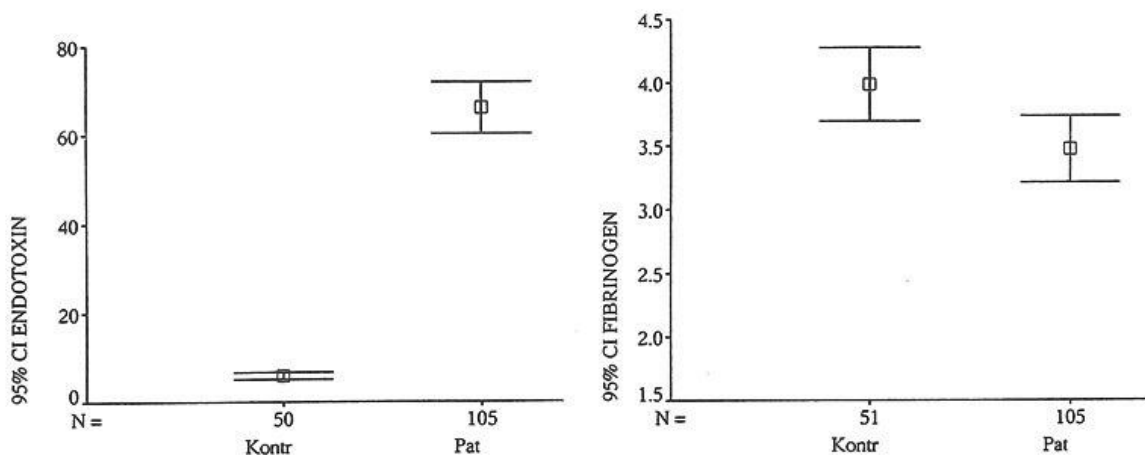


Abb. 9a

Abb. 9b

Abb. 9a und 9b: Graphische Error-Bar-Plot-Darstellung der Differenzen zwischen Kontrollgruppe (Kontr) und Kolikpatienten (Pat) für die Parameter: Endotoxin (Abb. 9a) und Fibrinogen (Abb. 9b). Der Mittelpunkt präsentiert den Mittelwert und die Querbalken bezeichnen das 95% CI.

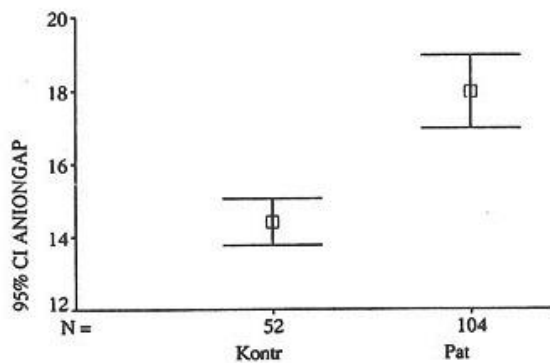


Abb. 9c

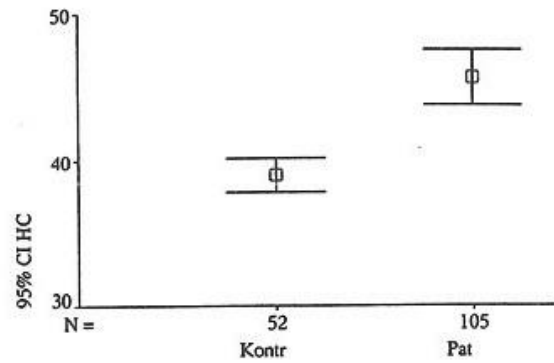


Abb. 9d

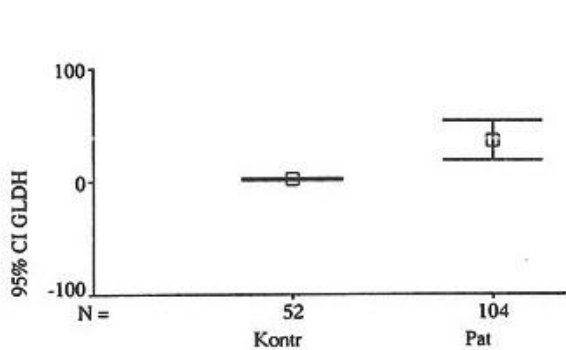


Abb. 9e

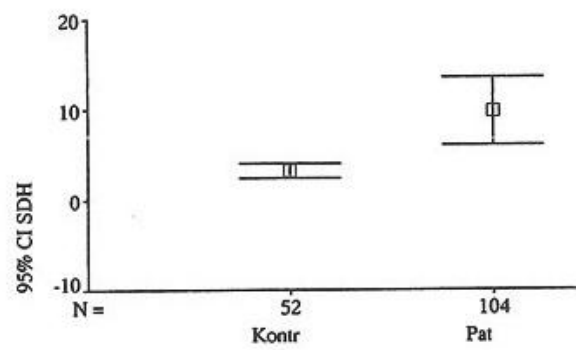


Abb. 9f

Abb. 9c bis 9f: Graphische Error-Bar-Plot-Darstellung der Differenzen zwischen Kontrollgruppe (Kontr) und Kolikpatienten (Pat) für die Parameter: Anion gap (Abb. 9c), Hämatokrit (Abb. 9d), GLDH (Abb. 9e) und SDH (Abb. 9f). Der Mittelpunkt präsentiert den Mittelwert und die Querbalken bezeichnen das 95% CI.

3.3.2. Untersuchungsergebnisse der Kolikpatienten

Die Berechnung der prozentuellen Beteiligung der verschiedenen Kolikursachen unter den Patienten zeigt:

- a) 40,9% der Patienten mit Dünndarmerkrankung, davon 69,7% überlebt und 30,3% verendet,

- b) 46,7% der Patienten mit Dickdarmerkrankung, davon 69,4% überlebt und 30,6% verendet,
- c) 4,8% der Patienten mit gemischten Kolikursachen (Dünndarm und Dickdarm), davon 80% überlebt und 20% verendet,
- d) die Patienten mit Organrupturen sind mit 3,8% beteiligt und die Patienten mit primärer Peritonitis sowie die Übrigen (Fall Nr. 24 und 63) mit jeweils 1,9%. Die hier aufgezählten Patienten verendeten.

Von der Gesamtzahl der Patienten überlebten 64,8% und 35,2% verendeten.

Tabelle 5: Absolute Beteiligung der verschiedenen Kolikursachen bei konservativ und operativ behandelten Pferden sowie bei der gesamten Patientengruppe mit der Anzahl der überlebenden (Ü) und der verendeten (Toten, T) Patienten.

Erkrankung	Behandlungsart		insgesamt			
	konservativ n		operativ n			
Dünndarm	9	Ü: 6 T: 3	34	Ü: 24 T: 10	43	Ü: 30 T: 13
Dickdarm	13	Ü: 12 T: 1	36	Ü: 22 T: 14	49	Ü: 34 T: 15
Dünndarm und Dickdarm kombiniert	--	Ü: -- T: --	5	Ü: 4 T: 1	5	Ü: 4 T: 1
Rupturen	1	Ü: -- T: 1	3	Ü: -- T: 3	4	Ü: -- T: 4
primäre Peritonitis	--	Ü: -- T: --	2	Ü: -- T: 2	2	Ü: -- T: 2
Übrige	2	Ü: -- T: 2	--	Ü: -- T: --	2	Ü: -- T: 2
insgesamt	25	Ü: 18 T: 7	80	Ü: 50 T: 30	105	Ü: 68 T: 37

3.3.2.1. Ergebnisse der Endotoxinbestimmung

Die Dynamik der Endotoxämie weist im Spiegel des Behandlungsverlaufes bei sämtlichen Kolikpatienten eine absteigende Entwicklungstendenz auf.

So beträgt der Mittelwert der Endotoxinkonzentration für die erste Probe aller Kolikpatienten $\bar{x} = 65,90 \pm 29,90$, für die zweite $\bar{x} = 48,46 \pm 25,03$, für die dritte $\bar{x} = 34,73 \pm 20,97$ und für die vierte Probe $\bar{x} = 38,16 \pm 11,99$. Die Werte sind in pg/ml angegeben. Die Anzahl der Proben von der ersten bis vierten beträgt $n=105$, $n=67$, $n=46$ und $n=10$.

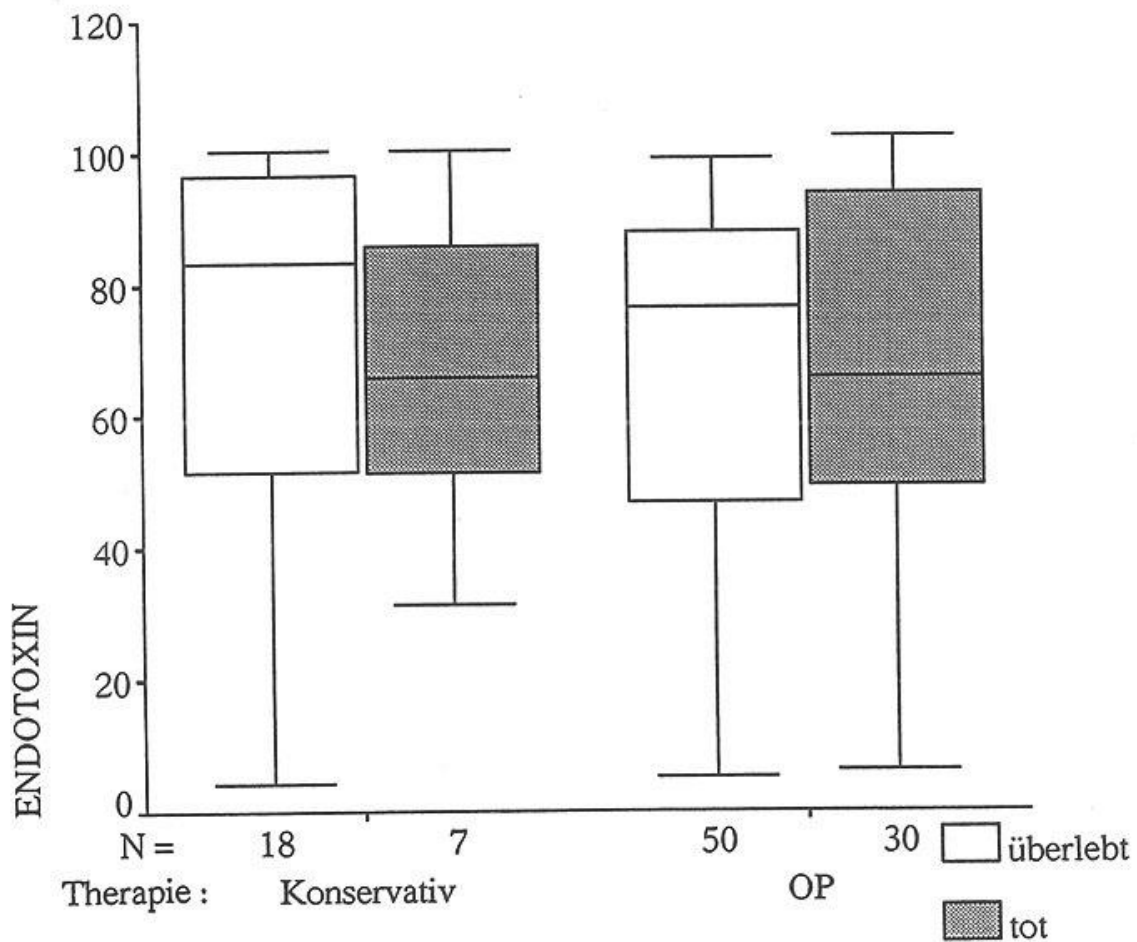


Abb 10: Plot-Box-Diagramm der Endotoxämie bei überlebten und verendeten Pferden mit Kolik, getrennt für beide Behandlungsgruppen.

Um einen Überblick über die Entwicklung der Endotoxämie bei Kolikpatienten zu schaffen, werden diese Werte in einer graphischen Form (Frequenz-Histogramm) dargestellt.

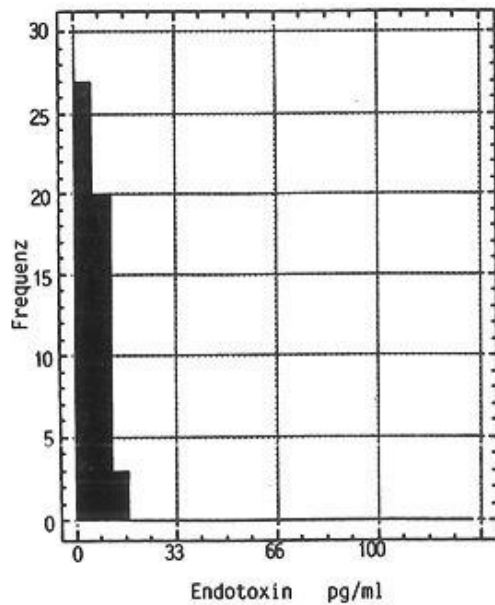


Abb. 11: Endotoxinkonzentration bei Pferden der Kontrollgruppe.

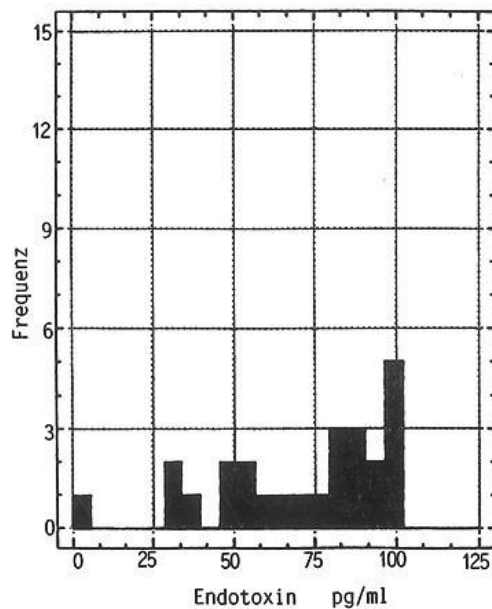


Abb. 12a

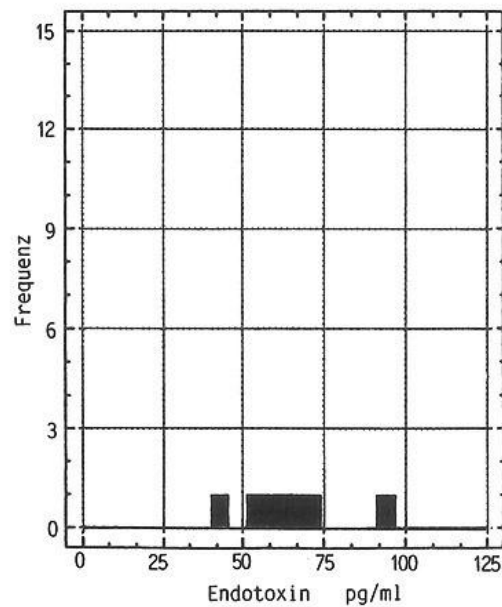


Abb. 12b

Abb. 12a, b: Endotoxinkonzentration in der ersten Probe (Abb. 12a) und 8 Stunden später in der zweiten Probe (Abb. 12b) bei konservativ behandelten Patienten.

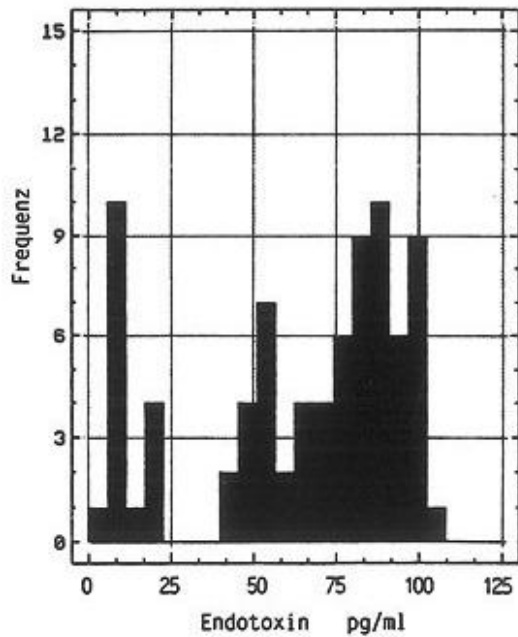


Abb. 13a

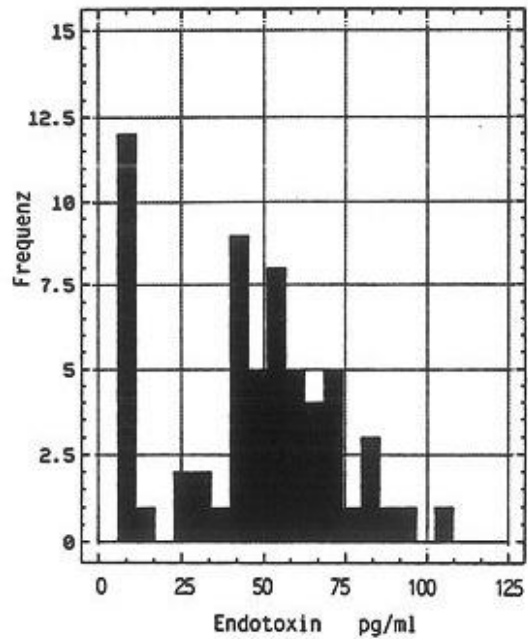


Abb. 13b

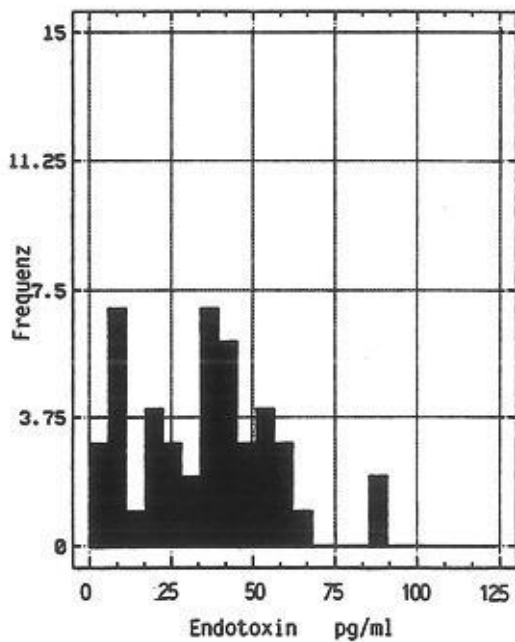


Abb. 13c

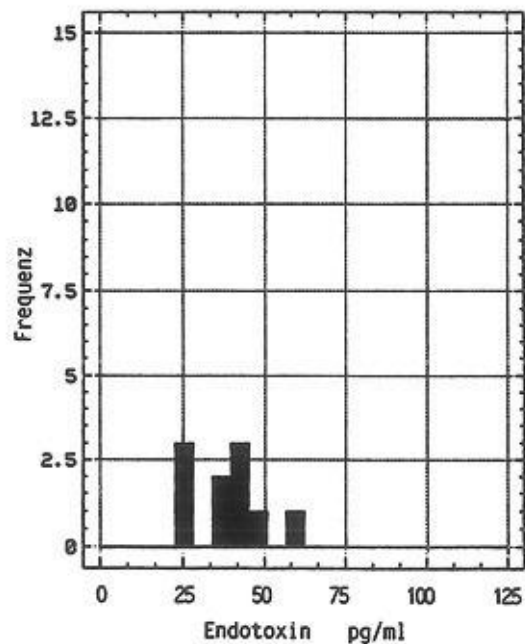


Abb. 13d

Abb. 13a bis 13d: Dynamik der Endotoxämie bei chirurgisch behandelten Patienten. Abb. 13a zeigt die Werte der ersten Probe (Entnahme vor operativem Eingriff), Abb. 13b die Werte der zweiten Probe (8 Stunden post operationem), Abb. 13c die Werte der dritten Probe (16 Stunden post operationem) und Abb. 13d die Werte der vierten Probe (40 Stunden post operationem).

3.3.2.2. Ergebnisse der Fibrinogenbestimmung

Die Fibrinogenkonzentration hat bei Pferden mit Kolik im Behandlungsverlauf im Gegensatz zur Endotoxämie eine ansteigende Tendenz. Nach einem leichten Abfall des Mittelwertes in der zweiten Probe, ist diese Steigerung in der dritten und vierten Probe deutlich sichtbar.

Für die erste Probe der sämtlichen Kolikpatienten beträgt der Mittelwert $\bar{x} = 3,47 \pm 1,35$, für die zweite $\bar{x} = 3,39 \pm 0,97$, für die dritte $\bar{x} = 3,99 \pm 1,00$ und für die vierte Probe $\bar{x} = 5,66 \pm 1,63$. Die Werte sind in g/l angegeben. Die Anzahl der Proben von der ersten bis vierten beträgt $n=105$, $n=68$, $n=46$ und $n=10$.

Bemerkenswert ist die Verteilung der Fibrinogenkonzentration bei überlebenden und verendeten Patienten. Die Abbildungen 14a bis 14d zeigen diese Verteilung bei gesunden Pferden, bei der ersten Probe aller Patienten und der ersten Probe bei überlebenden und verendeten Patienten an. Während bei den Überlebenden eine gleichmäßige Verteilung um den Mittelwert sichtbar ist, fällt in der Gruppe der Verendeten eine Anreicherung im unteren Wertebereich auf.

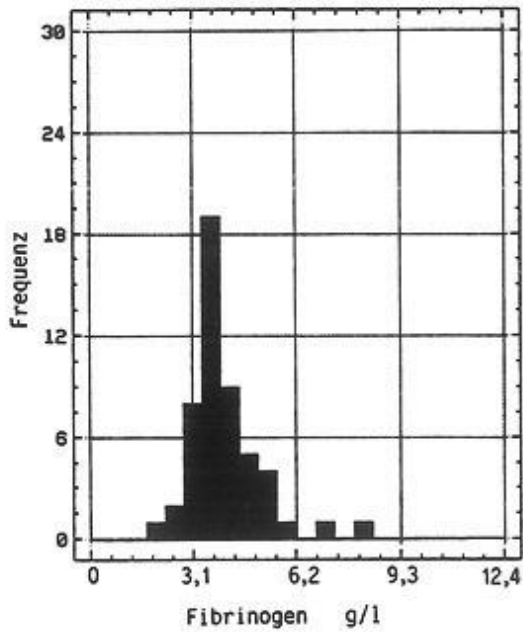


Abb. 14a

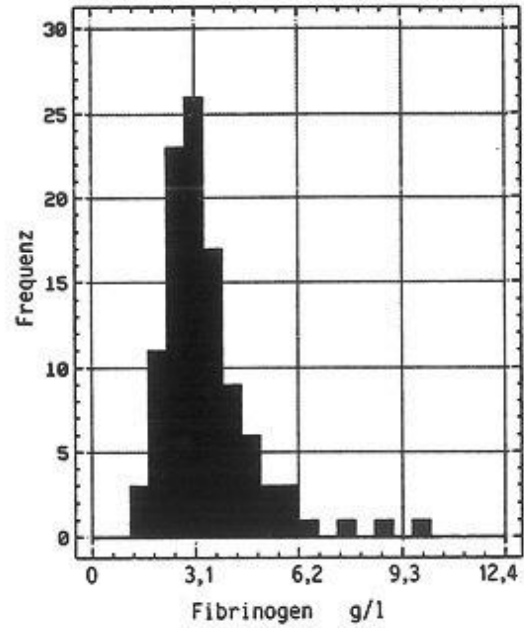


Abb. 14b

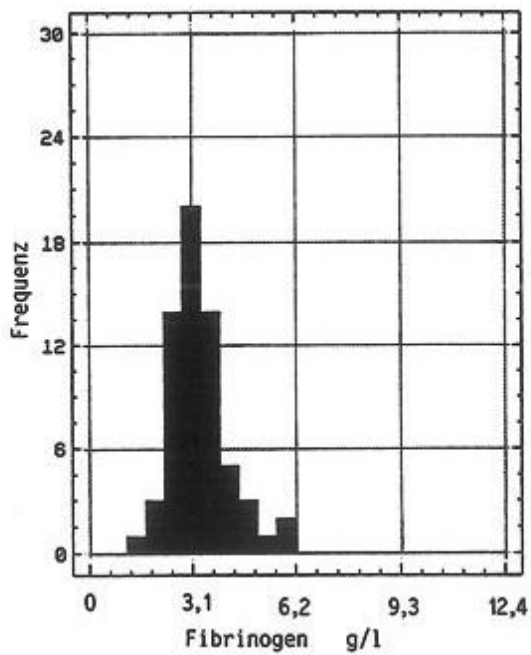


Abb. 14c

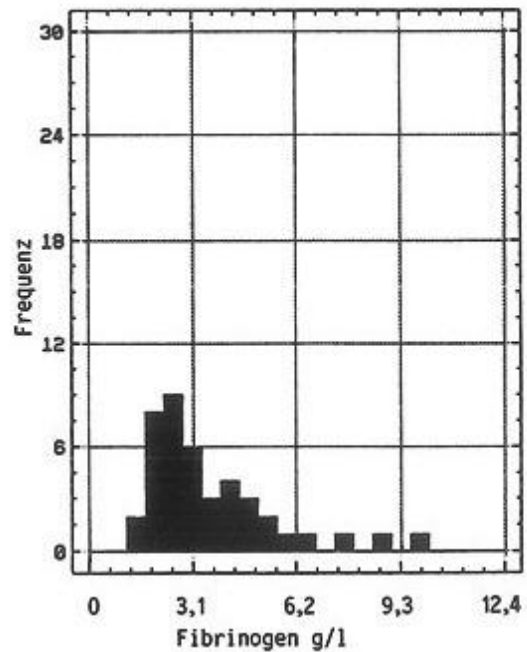


Abb. 14d

Abb. 14a bis 14d: Frequenz-Histogramme der Fibrinogenkonzentration der Kontrollgruppe (Abb. 14a), der ersten Probe aller Kolikpatienten (Abb. 14b), der ersten Probe der überlebenden (Abb. 14c) und der ersten Probe der verendeten Patienten (Abb. 14d).

3.3.2.3. Vergleich der Parameter Endotoxin - Fibrinogen; Index Endotoxin/Fibrinogen

Mit der Abbildung 15 werden die Abnahme der Endotoxämie und der Zuwachs der Fibrinogenkonzentration im Behandlungsverlauf bei Pferden der gesamten Patientengruppe komparativ dargestellt.

Die Abbildungen 16a,b,c zeigen die Verteilung von Index Endotoxin/Fibrinogen bei Pferden der Kontrollgruppe und in der ersten Probe bei überlebenden und verendeten Kolikpatienten.

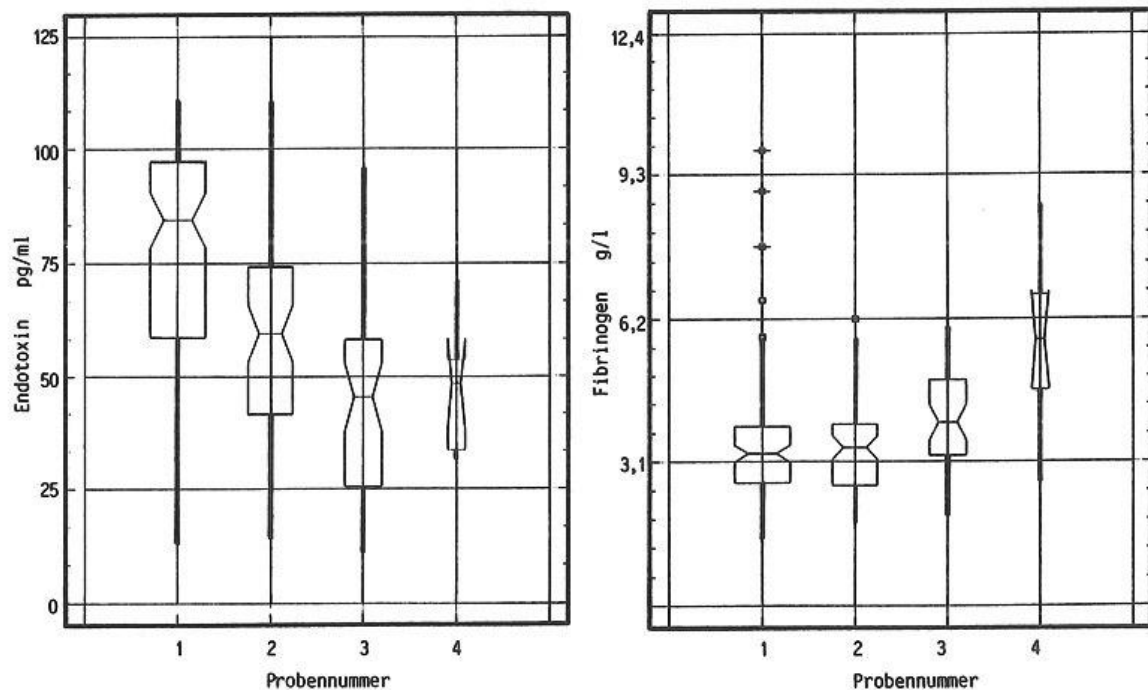


Abb. 15: Plot-Box-Diagramme des Endotoxinspiegels (links) und der Fibrinogenkonzentration (rechts) für die einzelnen Proben von sämtlichen Pferden mit Kolik.

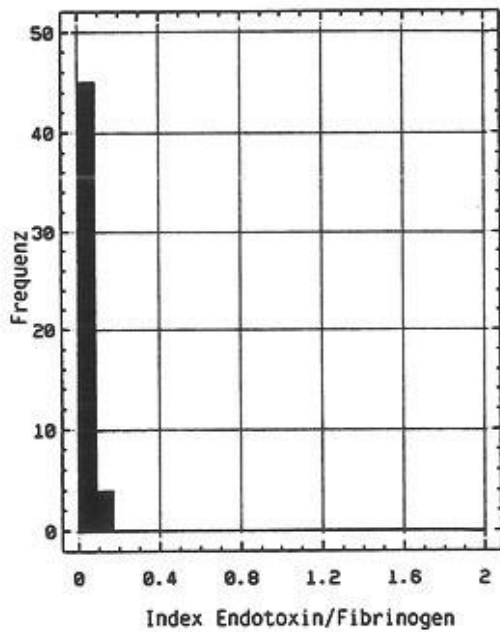


Abb. 16a

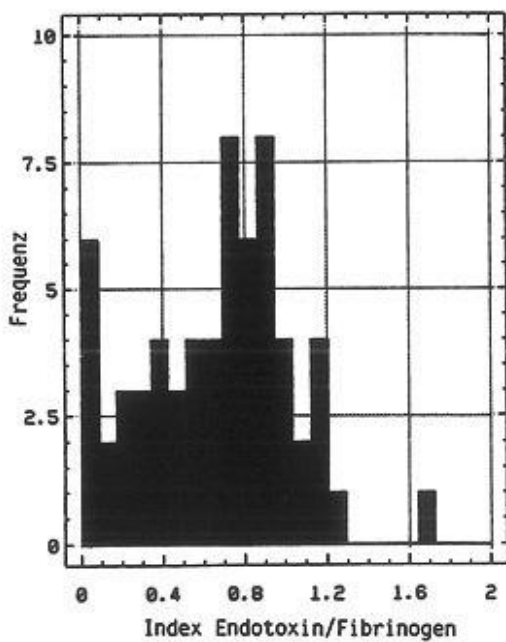


Abb. 16b

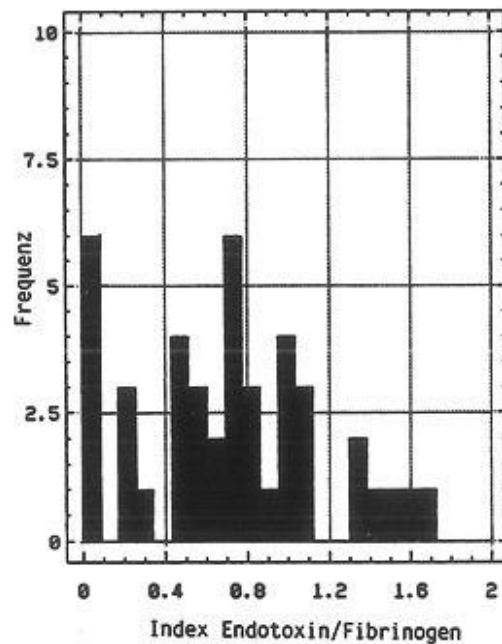


Abb. 16c

Abb. 16a,b,c: Frequenz-Histogramme über die Verteilung von Index Endotoxin/Fibrinogen bei Pferden der Kontrollgruppe (Abb. 16a), bei allen überlebenden (Abb. 16b) und bei allen verendeten Pferden mit Kolik (Abb. 16c).

In der Abbildung 16b und 16c fällt eine getrennte Gruppe der Werte im oberen Bereich des Diagrammes auf. Zu diesem Wertebereich gehören ein überlebender (Abb. 16b) und sechs verendete Patienten (Abb. 16c), die sich durch schwere Kolikformen (Strangulation des Dün- oder Dickdarmes) und einen komplizierten Krankheitsverlauf auszeichneten.

Die Einzeldiagnosen dieser sieben Patienten lauten:

Fall Nr. 90:

10-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt.
Hernia foraminis omentalis, 2/3 des Dünndarms inkarzeriert, teilweise hämorrhagisch, keine Darmresektion.

Fall Nr. 20:

13-jährige Stute, operativ behandelt, verendet.
Torsio coli totalis 360°, Dickdarmschleimhaut nekrotisch.

Fall Nr. 24:

8-jährige Stute, deren Krankheitsverlauf bereits im Absatz 3.1. beschrieben wurde.

Fall Nr. 27:

22-jährige Stute, operativ behandelt, verendet.
Strangulatio jejuni durch ein Lipoma pendulans, 8m Jejunumnekrose.

Fall Nr. 57:

20-jährige Stute, operativ behandelt, verendet.
Torsio coli totalis 360°, Dickdarmwand extrem ödematisiert.

Fall Nr. 69:

9-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet.
Hernia foraminis omentalis, ca. 70% des Dünndarms nekrotisch.

Fall Nr. 70:

8-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet.
Torsio coli totalis 360°, Dickdarmschleimhaut nekrotisch.

3.3.2.4. Ergebnisse der Voruntersuchungen der AT-III-Aktivität im Plasma

Bei der Probenuntersuchung wurden acht Messungen aus der Kontrollgruppe und sechzehn von den Kolikpatienten durchgeführt. Die Proben für die Voruntersuchung wurden aus der Kontrollgruppe ohne bestimmte Kriterien gewählt. Die sechzehn Messungen von Patienten wurden von operativ behandelten Pferden mit schwersten Koliken genommen, bei denen auch die gemessenen Laborparameter auf einen schlechten Allgemeinbefund hinwiesen (Fall Nr. 1, 2, 7, 15, 23, 38, 49, 57 und 75). Es wurde jeweils die erste und die letzte Plasmaprobe gemessen.

Die Voruntersuchung ergab folgende Ergebnisse:

- a) Die AT-III-Aktivität im Plasma der gesunden Pferde (Kontrollgruppe) entspricht der AT-III-Aktivität aus normalem humanen Plasma (dient als Standard im Testsimplet).
- b) Die sechzehn gemessenen Proben der Kolikpatienten unterschieden sich von denen der Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant.

Aufgrund dieser Voruntersuchungsergebnisse wurden keine weiteren Messungen der AT-III-Aktivität vorgenommen.

3.3.2.5. Ergebnisse der Anion gap-Bestimmung

Bei der Beurteilung des Krankheitsbildes während des Behandlungsverlaufs der in dieser Arbeit einbezogenen Patienten kommt dem **Anion gap** eine relativ beschränkte Aussage zu. Da die Berechnung des Anion gap auf Konzentrationen der Elektrolyte beruht, hängt dieser Parameter in erheblichem Maße von der Art der Behandlung ab (z. B. Infusionstherapie). Aus diesem Grund wird dieser Parameter nur in bezug auf die erste Probe, d. h. die bei Ankunft des Pferdes genommen wurde, graphisch wiedergegeben. So finden sich in den Abbildungen 18a bis 18d die Werte für Anion gap bei der Kontrollgruppe, der ersten Probe aller Kolikpferde und der ersten Probe von überlebenden und verendeten Kolikpatienten wieder.

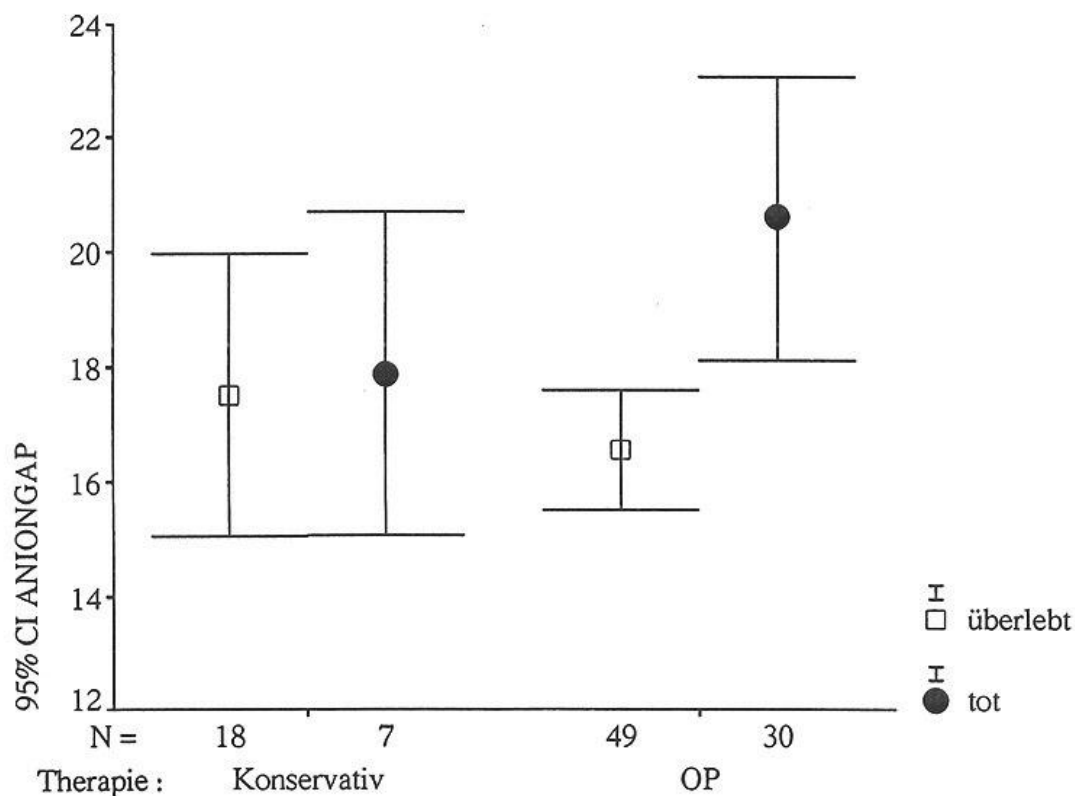


Abb. 17: Error-Bar-Plot-Diagramm der ersten Probe von Anion gap für die überlebenden und verendeten Patienten bei den Gruppen von konservativ und operativ behandelten Pferden. Der Mittelpunkt bezeichnet den Mittelwert und die Querbalken das 95% CI.

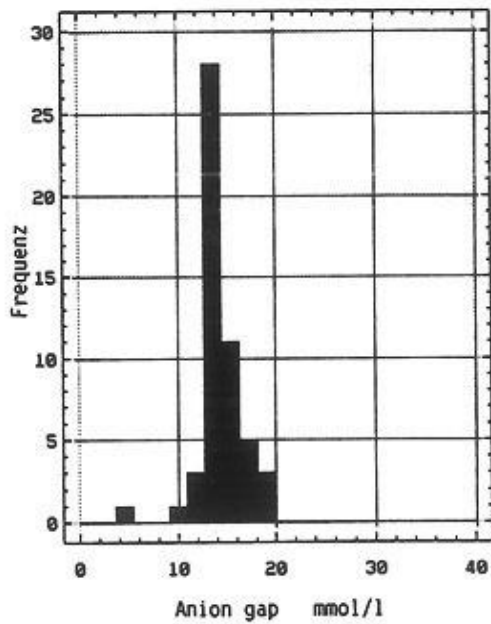


Abb. 18a

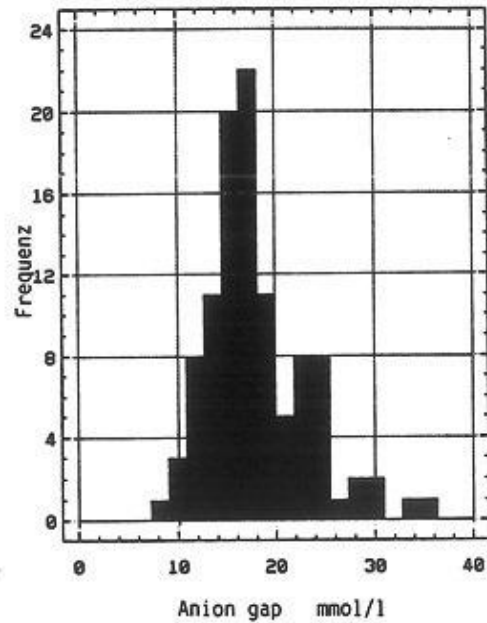


Abb. 18b

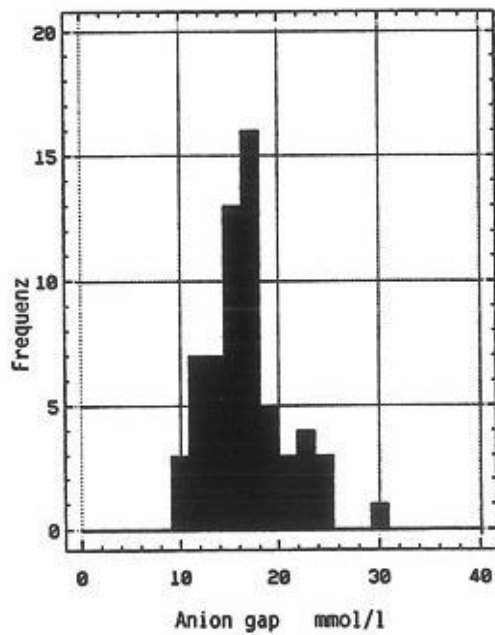


Abb. 18c

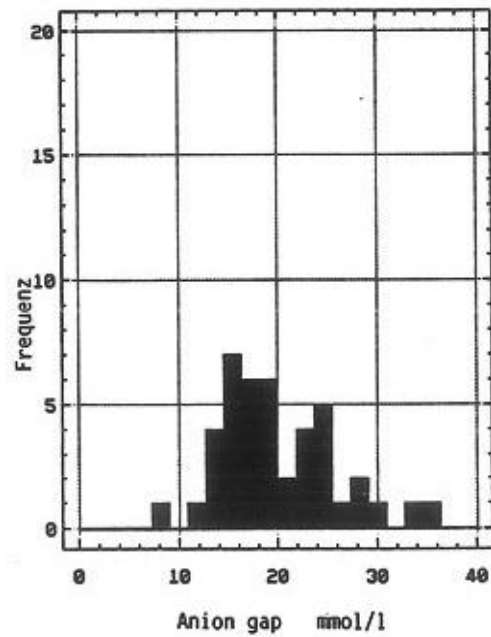


Abb. 18d

Abb. 18a bis 18d: Frequenz-Histogramme über die Verteilung von Anion gap bei der Kontrollgruppe (Abb. 18a), der ersten Probe aller Patienten (Abb. 18b), der ersten Probe der überlebenden (Abb. 18c) und verendeten Kolikpatienten (Abb. 18d).

3.3.2.6. Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmung

Die leberspezifischen Enzyme SDH und GLDH werden graphisch in bezug auf die erste Probe dargestellt, da zu diesem Zeitpunkt bei Kolikpatienten die höchsten Endotoxinwerte gemessen wurden und die Messung von SDH und GLDH durchschnittlich die höchsten Werte ergab (Abb. 19 und 20).

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen für SDH und GLDH von sämtlichen Patienten für die einzelnen Proben betragen für:

- die erste Probe:

SDH: $\bar{x} = 9,79$ (s = 19,27), GLDH: $\bar{x} = 36,35$ (s = 90,73),

- die zweite Probe:

SDH: $\bar{x} = 9,60$ (s = 12,34), GLDH: $\bar{x} = 27,99$ (s = 55,18),

- die dritte Probe:

SDH: $\bar{x} = 8,62$ (s = 10,31), GLDH: $\bar{x} = 22,41$ (s = 36,78) und

- die vierte Probe:

SDH: $\bar{x} = 6,65$ (s = 5,17), GLDH: $\bar{x} = 11,16$ (s = 9,02).

Die Werte sind in U/l angegeben. Die Anzahl der Proben von der ersten bis zur vierten für SDH und GLDH beträgt n=104, n=68, n=43 und n=9.

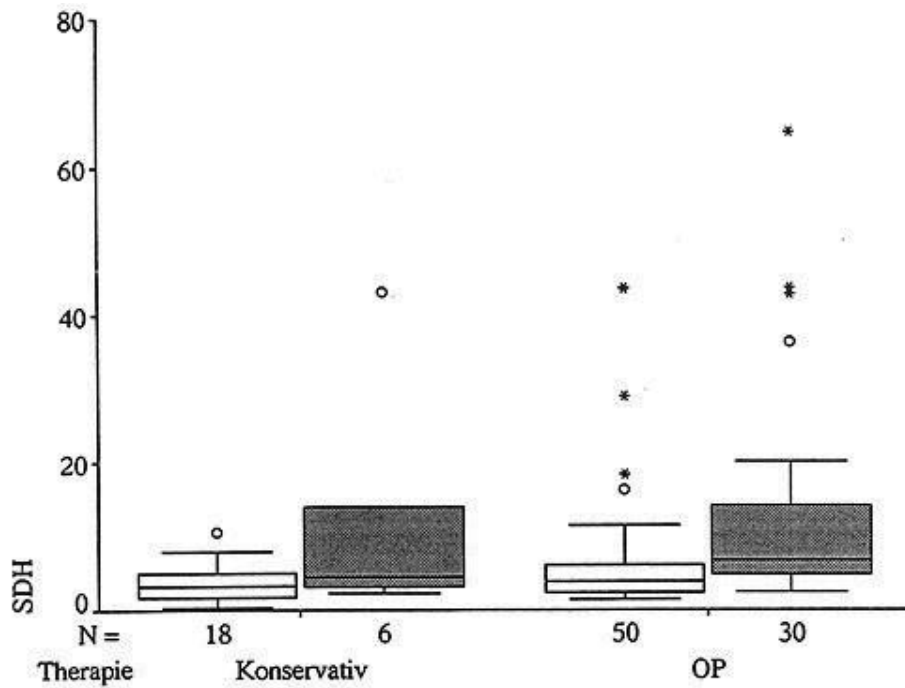


Abb. 19: Plot-Box-Diagramm der Serumaktivitäten von SDH im Hinblick auf das Auskommen (überlebt/verendet), getrennt für konservativ und chirurgisch behandelte Patienten.

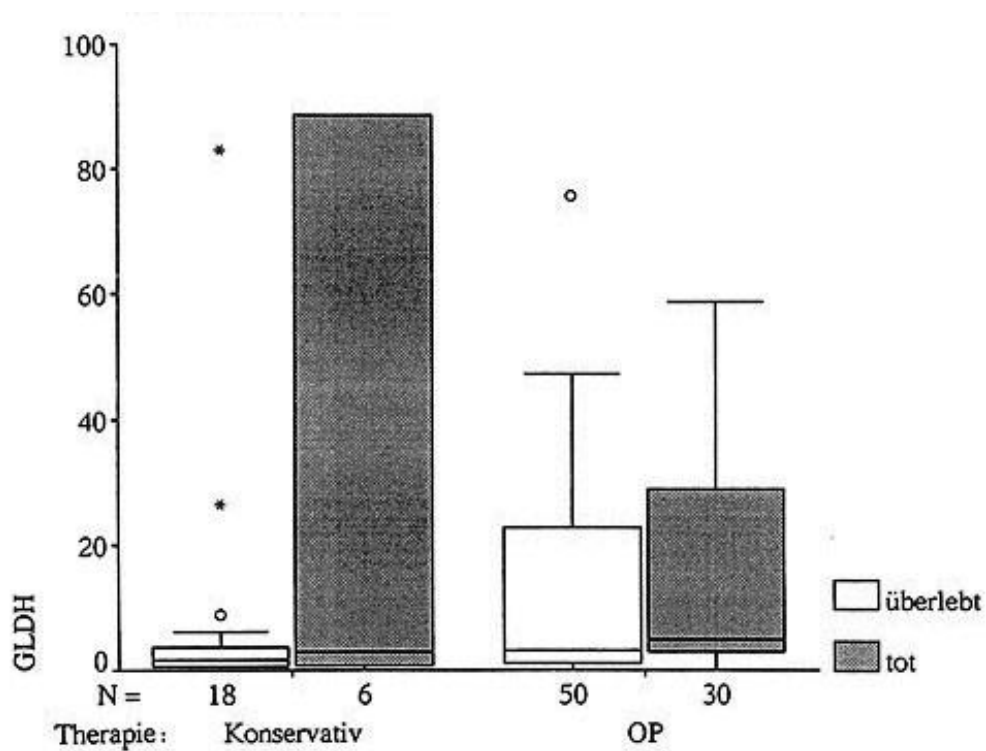


Abb. 20: Plot-Box-Diagramm der Serumaktivitäten von GLDH im Hinblick auf das Auskommen (überlebt/verendet), getrennt für konservativ und chirurgisch behandelte Patienten.

3.3.2.7. Vergleich der Ergebnisse von konservativ und chirurgisch behandelten Patienten

Beim Vergleich der statistischen Ergebnisse beider Behandlungsgruppen wird der Frage nachgegangen, bei welchen der untersuchten Parameter Unterschiede zwischen den konservativ und den operativ behandelten Pferden auftraten. Sollten eventuelle Differenzen gefunden werden, so könnten sie bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Die Meßergebnisse der ersten Probe aller untersuchten Parameter von konservativ und chirurgisch behandelten Patienten sind in der Tabelle 6 gegenübergestellt.

In der Tabelle 7 werden die Meßergebnisse der zweiten Probe von beiden Behandlungsgruppen verglichen. Außerdem werden die Meßwerte der dritten und der vierten Probe von operativ behandelten Pferden dargestellt. In der Tabelle 7 werden nur die Parameter Puls, Hämatokrit, Plasma-Gesamtprotein, Endotoxin, Fibrinogen, SDH und GLDH wiedergegeben.

Tabelle 6: Statistische Auswertung der Meßwerte von konservativ (Ko) und operativ (OP) behandelten Patienten, ermittelt bei der 1. Probe.

Parameter / Gruppe		n	\bar{x}	s	min.	max.	(p)
P.	Ko	25	66,40	15,28	42	104	< 0,5
	OP	74	71,82	21,41	32	132	
A.	Ko	25	24,68	16,53	10	76	< 0,05
	OP	72	30,04	15,01	10	80	
T.	Ko	22	38,05	0,75	36,8	39,2	> 0,5
	OP	59	38,06	0,55	37,0	40,0	
Hk	Ko	25	45,60	8,87	20	63	> 0,5
	OP	80	45,70	10,08	23	75	

Fortsetzung von Tabelle 6:

Parameter / Gruppe		n	\bar{x}	s	min.	max.	(p)
PGP	Ko	25	67,3	10,9	38	88	> 0,5
	OP	80	66,5	11,9	44	100	
ETOX	Ko	25	71,26	26,41	4,35	100,24	< 0,5
	OP	80	64,22	30,87	5,31	102,32	
FIBR	Ko	25	3,28	0,86	1,43	5,75	> 0,5
	OP	80	3,53	1,48	1,64	9,82	
INDEX	Ko	25	0,737	0,328	0,024	1,388	< 0,5
	OP	80	0,668	0,417	0,038	1,667	
SDH	Ko	24	5,70	8,52	0,40	42,90	< 0,05
	OP	80	11,02	21,37	1,50	168,60	
GLDH	Ko	24	23,81	70,22	0,00	333,80	< 0,05
	OP	80	40,11	96,10	0,00	471,60	
pH	Ko	25	7,37	0,63	7,25	7,51	< 0,5
	OP	79	7,35	0,06	7,15	7,48	
BE	Ko	25	+0,43	4,21	-7,1	+10,9	> 0,5
	OP	79	+0,60	4,63	-13,3	+13,0	
HCO ₃ ⁻	Ko	25	25,82	4,01	19,2	35,4	< 0,5
	OP	79	26,66	4,31	14,8	39,8	
K ⁺	Ko	25	3,59	0,44	2,80	4,40	< 0,05
	OP	80	3,37	0,40	2,50	6,00	
Na ⁺	Ko	25	140,80	3,79	130,0	149,0	< 0,05
	OP	80	138,82	4,68	126,0	151,0	
CL ⁻	Ko	25	100,96	3,52	93,0	110,0	< 0,001
	OP	80	97,45	4,90	86,0	112,0	
AGAP	Ko	25	17,60	4,43	10,50	30,70	> 0,5
	OP	79	18,08	5,32	7,30	35,50	

Die angewandten Abkürzungen und Einheiten sind im Absatz „Abkürzungen“ (S. 12) angegeben.

Die operativ behandelten Pferde haben eine signifikant höhere Atmungsfrequenz und signifikant höhere Werte für SDH und GLDH als konservativ behandelte Pferde.

Der Kalium-, Natrium- und Chloridgehalt ist bei den chirurgisch therapierten Patienten niedriger. Dieser Unterschied ist für **Kalium** und **Natrium** signifikant und für **Chlorid** sehr hoch signifikant.

Die Differenz für beide Gruppen bezüglich **Endotoxinspiegel und alle anderen Parameter** ist nicht signifikant.

Tabelle 7: Statistische Auswertung der wesentlichen Parameter der 2., 3. und 4. Probe von konservativ (Ko) und operativ (OP) behandelten Kolikpatienten.

Parameter / Probe	n	x̄		s		min.		max.			
		Gruppe		Gruppe		Gruppe		Gruppe			
		Ko	OP	Ko	OP	Ko	OP	Ko	OP		
P.	2.	5	62	51,20	61,06	17,06	17,86	36	32	80	112
	3.	-	46	-	59,26	-	18,41	-	32	-	104
	4.	-	9	-	74,66	-	18,54	-	40	-	100
Hk	2.	5	62	37,00	40,03	8,66	8,11	25	24	46	63
	3.	-	46	-	37,52	-	8,48	-	23	-	63
	4.	-	10	-	38,00	-	8,55	-	24	-	53
PGP	2.	5	62	59,20	55,20	9,8	7,2	48	38	70	72
	3.	-	46	-	53,50	-	7,4	-	39	-	72
	4.	-	10	-	52,40	-	8,8	-	40	-	70
ETOX	2.	6	61	64,59	46,88	17,32	25,21	43,76	5,83	93,70	102,39
	3.	-	46	-	34,73	-	20,97	-	2,68	-	87,15
	4.	-	10	-	38,16	-	11,99	-	23,29	-	62,43
FIBR	2.	6	62	3,31	3,40	1,03	0,98	2,27	1,77	4,80	6,19
	3.	-	46	-	4,00	-	1,00	-	1,97	-	6,03
	4.	-	10	-	5,66	-	1,63	-	2,68	-	8,61
SDH	2.	6	62	5,70	9,98	4,70	12,80	2,50	0,00	15,10	59,80
	3.	-	43	-	8,62	-	10,31	-	0,10	-	52,60
	4.	-	9	-	6,65	-	5,17	-	0,00	-	16,30
GLDH	2.	6	62	35,91	27,23	60,33	55,13	1,60	0,00	155,90	290,10
	3.	-	43	-	22,41	-	36,78	-	0,00	-	181,50
	4.	-	9	-	11,16	-	9,02	-	2,00	-	24,90

Beim Betrachten der zweiten Probe kann keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen ermittelt werden.

3.3.2.8. Vergleich der Ergebnisse von überlebenden und verendeten Kolikpatienten

Um Auskunft über eventuelle Unterschiede zwischen den Meßwerten der überlebenden und verendeten Pferde mit Kolik zu erhalten, wurden die Meßwerte dieser zwei Gruppen gegenübergestellt. Den daraus entstehenden Differenzen könnte eine prognostische Aussage zugeordnet werden.

Tabelle 8: Statistische Auswertung der Parameter der ersten Probe von überlebenden (Ü) und verendeten (toten, T) Kolikpatienten, mit Berechnung der Differenzsignifikanz.

Parameter / Gruppe	n	\bar{x}	s	min.	max.	(p)
P. Ü T	65 34	68,70 81,44	19,02 17,59	32 44	132 132	< 0,001
A. Ü T	65 32	27,26 31,50	14,75 16,80	10 10	80 76	< 0,5
T. Ü T	57 24	37,99 38,22	0,51 0,77	36,8 36,8	39,2 40,0	< 0,5
Hk Ü T	68 37	43,50 49,67	8,01 11,43	20 23	67 75	< 0,01
PGP Ü T	68 37	66,2 67,6	11,1 12,7	45 38	100 100	< 0,5
ETOX Ü T	68 37	66,44 64,91	30,13 29,86	4,35 6,29	100,22 102,32	> 0,5
FIBR Ü T	68 37	3,36 3,66	0,84 1,98	1,64 1,43	5,79 9,82	> 0,5

Fortsetzung von Tabelle 8:

Parameter / Gruppe	n	\bar{x}	s	min.	max.	(p)	
INDEX	Ü	68	0,662	0,361	0,024	1,667	> 0,5
	T	37	0,725	0,458	0,038	1,650	
SDH	Ü	68	8,29	21,25	0,40	168,60	< 0,001
	T	36	12,62	14,71	2,30	64,70	
GLDH	Ü	68	30,13	84,89	0,00	471,60	< 0,1
	T	36	48,10	101,05	0,00	341,70	
pH	Ü	67	7,36	0,63	7,21	7,51	< 0,5
	T	37	7,34	0,07	7,15	7,46	
BE	Ü	67	+1,18	4,22	-8,8	+10,90	< 0,1
	T	37	-0,39	4,90	-13,3	+13,0	
HCO ₃ ⁻	Ü	67	26,90	3,95	18,9	35,4	< 0,5
	T	37	25,67	4,66	14,8	39,8	
K ⁺	Ü	68	3,40	0,41	2,60	4,40	> 0,5
	T	37	3,47	0,60	2,50	6,00	
Na ⁺	Ü	68	139,51	4,80	126,0	151,0	> 0,5
	T	37	138,89	4,07	127,0	146,0	
CL ⁻	Ü	68	99,19	4,94	88,0	112,0	< 0,05
	T	37	96,62	4,21	86,0	103,0	
AGAP	Ü	67	16,80	4,01	10,50	30,70	< 0,01
	T	37	20,07	6,17	7,30	35,50	

Eine Differenz zwischen sämtlichen überlebenden und verendeten Patienten kann im Hinblick auf die Parameter Puls, Hämatokrit, SDH, Chlorid und Anion gap konstatiert werden.

Die überlebenden Pferde mit Kolik haben sehr hoch signifikant niedrigere Werte für **Puls** und **SDH**, hoch signifikant niedrigere **Hämatokrit-** und **Anion gap-Werte** und eine signifikant höhere **Chloridkonzentration** als die verendeten Kolikpatienten. Der Unterschied für den **Endotoxinspiegel** und die **anderen Meßwerte** ist nicht signifikant.

3.3.3. Korrelationsanalyse der Meßparameter

Die Korrelation zwischen Endotoxinwerten und den restlichen Parametern und zwischen Fibrinogen und SDH bzw. GLDH wurde bei sämtlichen Kolikpatienten ermittelt. Durch eine Berechnung der (p)-Werte wird die statistische Signifikanz dieser Korrelationskoeffizienten (PKK) geprüft.

Korrelation der Werte der Endotoxinkonzentration mit:

Puls, Atmung, innerer Körpertemperatur: Die Korrelation zwischen Endotoxinwerten und Puls- und Atmungsfrequenz ist in allen vier Proben nicht signifikant. Nur in der zweiten Probe besteht eine signifikant positive Korrelation mit der inneren Körpertemperatur.

Tabelle 9: Korrelationsanalyse zwischen Endotoxinkonzentration und Puls, Atmung und innerer Körpertemperatur.

Probenentnahme		0h	8h	16h	40h
P.	PKK	0,09181	0,20841	0,13459	0,08828
	(p)	< 0,5	< 0,1	< 0,5	> 0,5
A.	PKK	0,07236	-0,05794	0,13374	-0,34315
	(p)	< 0,5	> 0,5	< 0,5	< 0,5
T.	PKK	0,00836	0,31533	-0,13803	-0,10962
	(p)	> 0,5	< 0,05	< 0,5	> 0,5

Bei der ersten bis zur vierten Probenentnahme wurde bei 99, 66, 46 und 9 Patienten die Pulsfrequenz gemessen. Die Atmungsfrequenz wurde bei 97, 66, 46 und 9 Patienten und die innere Körpertemperatur bei 81, 65, 45 und 10 Patienten gemessen.

Hämatokrit und Plasma-Gesamtprotein: In den ersten drei Blutproben ist keine signifikante Korrelation ersichtlich. In der vierten Probe besteht eine signifikant positive Korrelation mit Hämatokrit, während diese mit Plasma-Gesamtprotein ebenfalls nicht signifikant ist.

Tabelle 10: Korrelationsanalyse zwischen Endotoxinkonzentration und Hämatokrit und Plasma-Gesamtprotein.

Probenentnahme		0h	8h	16h	40h
Hk	PKK	0,15397	0,13244	0,21901	0,73866
	(p)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,05
PGP	PKK	0,07977	0,01209	0,04232	-0,16730
	(p)	< 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5

Bei der ersten bis zur vierten Probenentnahme wurden Hk und PGP bei 105, 66, 46 und 10 Patienten gemessen.

Fibrinogen: In allen vier Blutproben besteht eine negative Korrelation, die in der ersten Probe sehr hoch signifikant ist und in der restlichen als nicht signifikant erscheint.

Tabelle 11: Korrelationsanalyse zwischen Endotoxinkonzentration und Fibrinogen.

Probenentnahme		0h	8h	16h	40h
FIBR	PKK	-0,32401	-0,13149	-0,01772	-0,23383
	(p)	< 0,001	< 0,5	> 0,5	> 0,5

Bei der ersten bis zur vierten Probenentnahme wurde die Fibrinogenkonzentration bei 105, 67, 46 und 10 Patienten gemessen.

SDH und GLDH: In allen vier Blutproben erscheinen die Korrelationskoeffizienten als nicht signifikant.

Tabelle 12: Korrelationsanalyse zwischen Endotoxinkonzentration und SDH und GLDH.

Probenentnahme		0h	8h	16h	40h
SDH	PKK	0,04901	0,16100	0,08030	0,10072
	(p)	> 0,5	< 0,5	> 0,5	> 0,5
GLDH	PKK	0,09669	0,22373	0,09599	0,26051
	(p)	< 0,5	< 0,1	> 0,5	< 0,5

Bei der ersten bis zur vierten Probenentnahme wurde SDH und GLDH bei 104, 67, 43 und 9 Patienten gemessen.

Anion gap, Bikarbonat, Kalium, Natrium und Chlorid: Für diese Parameter wurde die Korrelationsanalyse nur für die erste Blutprobe durchgeführt, da der Elektrolythaushalt bei Patienten während der Behandlung durch verschiedene Infusionen besonders beeinflusst wurde.

Die Korrelation mit Anion gap und Kalium ist positiv und nicht signifikant, mit Bikarbonat negativ und ebenfalls nicht signifikant. Die Korrelation mit Natrium und Chlorid ist signifikant positiv.

Tabelle 13: Korrelationsanalyse zwischen Endotoxinkonzentration und Bikarbonat, Kalium, Natrium, Chlorid und Anion gap.

Probe 1	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	Anion gap
PKK (p)	-0,12461 < 0,5	0,06828 < 0,5	0,24426 < 0,05	0,24106 < 0,05	0,09889 < 0,5

Anion gap und Bikarbonat wurden bei 104 und die restlichen Parameter bei 105 Patienten ermittelt.

Korrelation der Fibrinogenkonzentration mit SDH und GLDH: In allen vier Blutproben wird eine negative Korrelation nachgewiesen. Sie ist statistisch nicht signifikant.

Tabelle 14: Korrelationsanalyse zwischen Fibrinogenkonzentration und SDH und GLDH.

Probenentnahme		0h	8h	16h	40h
SDH	PKK	0,11519	-0,09094	-0,19893	-0,51800
	(p)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
GLDH	PKK	-0,05242	-0,18193	-0,21808	-0,31970
	(p)	> 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5

4. DISKUSSION

4.1. Endotoxine

Aufgabe und Methodik

Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit und das genaue Ausmaß einer Endotoxämie bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik zu bestimmen. Der Grundgedanke war, eine Vorstellung zu gewinnen, inwieweit die Endotoxine am Krankheits- und Schockgeschehen des Kolikpatienten beteiligt sind. Außerdem wäre es im Hinblick auf eine gezielte antiendotoxische Therapie von klinischer Bedeutung, Kolikformen mit grundsätzlich hoher LPS-Absorption zu differenzieren.

Die Auswahl der Patienten, die Häufigkeit und der Abstand zwischen den Probenentnahmen erfolgten nach folgenden Gesichtspunkten:

- Der zur Zeit aktuellen Auffassung aus der Fachliteratur, daß eine Endotoxämie nur bei schweren Kolikerkrankungen zu erwarten ist,
- der sehr kurzen Halbwertszeit für die Endotoxine im Kreislauf (MOORE 1988),
- der im Gegensatz dazu relativ langen Erholungsdauer der Patienten nach manchen Operationen (Kreislaufimbalance, Auftreten von Komplikationen),
- der Notwendigkeit, die Anzahl der Proben aufgrund der hohen Kosten für Reagenzien im LAL-Testverfahren zu begrenzen.

Als klinische Parameter, die den Zustand des Patienten annähernd objektiv anzeigen und die durch den Einfluß der Endotoxine eine Abweichung erfahren, wurden Puls, Atmung, innere Körpertemperatur, Hämatokrit, Plasma-Gesamtprote-

in, Blutgase, Elektrolyte, AT-III-Aktivität, Fibrinogen und Leberenzyme bestimmt.

Obwohl die Messung der anderen LPS-Mediatoren, wie z. B. Prostaglandine, Leukotriene, Tumor-Nekrose-Faktor oder Interleukine, schon zur Zeit der Problemstellung als sinnvoll erschien, wurden sie nicht in die Untersuchung einbezogen. Die Einbeziehung dieser Parameter wäre wegen ihrer komplizierten Bestimmung zu aufwendig gewesen und hätte den vorgesehenen Rahmen dieser Arbeit gesprengt.

Endotoxine bei gesunden Pferden

Laut MITZNER (1993) wurden bei gesunden Menschen keine LPS nachgewiesen. HURLEY (1992) wertet einen Endotoxinspiegel von > 5 pg/ml im Plasma von Menschen als Zeichen für eine Septikämie durch gramnegative Bakterien. Im Gegensatz dazu wurden im Plasma aller Pferde aus der Kontrollgruppe (n=52) Endotoxine mit einem Mittelwert über dieser Grenze gemessen ($\bar{x} = 5,90$ pg/ml). Sie lassen sich recht engen Grenzwerten zuordnen, in denen sich die Einzelwerte nach einer Normalverteilung anordnen. Diese Ergebnisse bestätigen die These von BURROWS (1981 a), daß die LPS bei gesunden Pferden schon physiologisch aus dem Darmlumen absorbiert werden. Dieser Endotoxinabsorption kommt scheinbar eine erhebliche Bedeutung für das Immunsystem des Pferdes zu. Welche physiologischen Mechanismen diese offensichtlich in engen Grenzen stattfindende Absorption bestimmen, bleibt in dieser Untersuchung ungeklärt.

Unter dem Begriff Endotoxämie versteht man die Anwesenheit von Lipopolysacchariden, unabhängig von ihrer Menge, im Blut.

Es wäre aber falsch, die gesunden Pferde deswegen als endotoxämisch zu bezeichnen. Deshalb muß zwischen einer physiologischen Endotoxämie, mit einem **Endotoxingehalt** in den durch diese Untersuchung gefundenen Grenzen, und einer pathologischen Endotoxämie, mit einem über diese Grenzen hinausgehenden **Endotoxinspiegel**, unterschieden werden.

Unter dieser Voraussetzung werden im Weiteren nur solche Kolikpatienten als endotoxämisch bezeichnet, deren LPS-Spiegel deutlich den durchschnittlichen LPS-Gehalt der gesunden Pferde überschreitet.

Endotoxine bei Pferden mit Kolik

Es wurden im Plasma aller Pferde mit Kolik Endotoxine nachgewiesen. Mit nur wenigen Ausnahmen nahm dieser Endotoxinspiegel von der ersten bis zur vierten Probe ab.

Bei 90,5% der Patienten befand sich der LPS-Spiegel in der ersten Probe über 10 pg/ml, womit er deutlich höher lag als der durchschnittliche Plasma-Endotoxingehalt der gesunden Pferde ($\bar{x} = 5,90$ pg/ml). Mit diesem Ergebnis wurden alle bisherigen Angaben aus der Fachliteratur in Frage gestellt:

- MEYERS et al. (1982): Endotoxin-ähnliche Stoffe bei 43% der Kolikpatienten,
- KING u. GERRING (1988): Nachweis der LPS bei 27% der untersuchten Koliker und
- MOORE (1991): Vorkommen der Endotoxämie bei mindestens 25% der Koliker.

Ein quantitativer Vergleich der eigenen Ergebnisse ist mit keiner der herkömmlichen Studien möglich. Auch die Angaben von KING u. GERRING (1988) haben wegen eines aus heutiger Sicht überholten Testverfahrens (semiquantitative Methode) nur eine begrenzte Bedeutung. Diese 27% LPS-positiven Kolikpferde (von insgesamt n=37) hatten nicht

weniger als 100 pg LPS/ml Plasma (Tabelle 3). Die minimale Endotoxinkonzentration, die durch diese Methode gemessen werden konnte, lag dabei erst bei 60 pg/ml. Die tiefste noch meßbare Endotoxinkonzentration der in dieser Arbeit angewandten Methode lag bei 1,0 pg/ml.

4.2. Endotoxämie und Magen-Darm-Koliken

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Untersuchung beziehen sich auf eine grundsätzlich vorhandene pathologische Endotoxämie bei Kolikpferden. Wider Erwarten zeigt die Höhe des LPS-Plasmaspiegels keine statistischen Differenzen zwischen konservativ und operativ behandelten Pferden sowie zwischen Pferden, die überlebten oder verendeten. Als einzige allgemeine Regel zeigt sich eine allmähliche Abnahme des Endotoxinspiegels in dem Zeitraum, in dem das Probenmaterial entnommen wurde.

Als eine Erklärung für dieses Phänomen bietet sich die sehr hohe clearance-Kapazität der Pferdeleber für Endotoxine an (MOORE 1988). Daß die Leber durch die LPS-Elimination erheblich beansprucht wird, verdeutlichen die gemessenen Leberenzymeaktivitäten, die bei Kolikpatienten zum Teil sehr hoch anstiegen. Obwohl es zwischen konservativ und operativ behandelten sowie den Patienten, die überlebten oder verendeten, bezüglich ihrer Endotoxinspiegel keine statistischen Unterschiede gibt, deuten die signifikant höheren SDH- und GLDH-Werte bei operativ behandelten Patienten und die statistisch sehr hoch signifikant höheren SDH-Werte bei verendeten Kolikpatienten auf die große Belastung der Leber durch die Lipopolysaccharide hin.

Die Pferde mit Kolik zeigten, abgesehen von einem hohen LPS-Spiegel, nur dezente Symptome einer Endotoxämie. Dadurch unterscheiden sie sich von den in der Fachliteratur

beschriebenen Pferden, denen Endotoxin verabreicht wurde. Nach BURROWS (1979 a) führt eine wiederholte oder langsame Dauerapplikation zu einer „Toleranz“ seitens des Organismus bzw. zu einer Abschwächung der Symptome. Da schon in den Erstblutproben anlässlich der Hospitalisation ein LPS-Gipfel gemessen wurde, stellt sich die berechtigte Frage, zu welchem Zeitpunkt der Kolik der Endotoxinspiegel zu steigen beginnt.

Der Endotoxinspiegel ist als prognostischer Parameter für Überleben oder Tod bei den Patienten in dieser Untersuchung nicht zu verwenden. Denn bei 65% der verendeten Patienten war der Tod die Folge der gravierenden Grunderkrankung bzw. Folge der Komplikationen, die aus ihr, ohne direkte Endotoxinwirkung, entstanden (z. B. Organrupturen, Peritonitis, Darmnekrose nach Retorsion/Reposition oder ein paralytischer Ileus). Von insgesamt 37 verendeten Patienten starben 12 (32,5%) wegen eines inoperablen Bauchhöhlensitus und 12 wegen einer der genannten Komplikationen. Bei diesen Patienten ließen sich die Tachykardie, erhöhte innere Körpertemperatur, Dehydratation mit Elektrolyten und Eiweißverlust eher auf die genannten Komplikationen als auf die Endotoxinwirkung zurückführen. Dafür spricht die Beobachtung, daß die Endotoxämie auch bei solchen Patienten eine abnehmende Tendenz aufwies.

Strangulationen, bei denen die Darmschleimhaut nekrotisch war, zeichneten sich durch extrem hohe LPS-Werte aus.

So haben zehn Patienten mit Torsio coli totalis 360° in der ersten Probe einen durchschnittlichen Endotoxinspiegel von $\bar{x} = 88,21$ pg/ml, vier Patienten mit Hernia foraminis omentalis einen Durchschnittswert von $\bar{x} = 91,57$ pg/ml und drei Patienten mit Dünndarmstrangulation durch Lipoma pendulans einen Wert von $\bar{x} = 89,32$ pg/ml.

4.3. Endotoxine und Fieber:

Eine Erhöhung der inneren Körpertemperatur ist die am häufigsten beschriebene Reaktion des Körpers auf die Gegenwart von Endotoxinen. Im Gegensatz dazu wurde bei Kolikpatienten bei der Eingangsuntersuchung nur in Ausnahmefällen eine erhöhte innere Körpertemperatur gemessen, obwohl die Patienten zu diesem Zeitpunkt die höchsten Endotoxinspiegel aufwiesen. Erst in der zweiten Probe (bei chirurgischen Fällen 8 Stunden post operationem) wurde eine schwach positive Korrelation zwischen Endotoxinen und Körpertemperatur ersichtlich.

Für den in dieser Untersuchung kaum beobachteten Zusammenhang zwischen Endotoxinen und erhöhter inneren Körpertemperatur sollten folgende Punkte beachtet werden:

- a) Die meisten Patienten waren vor der klinischen Aufnahme bereits vorbehandelt (Antipyretika, Antiphlogistika).
- b) Zur Zeit der ersten Messung hatten die Endotoxinspiegel schon die Gipfelwerte erreicht, d. h. daß die initiale Fieberreaktion des Organismus eventuell schon vorüber war.
- c) Der durchschnittliche Anstieg der inneren Körpertemperatur bei den Patienten in der zweiten Probe könnte neben einer LPS-Wirkung (deren Spiegel schon abnimmt) auch eine andere Ursache haben (z. B. lokale Peritonitis, Resorption von Exsudaten bzw. Resorptionsfieber, da die meisten Patienten zu der Gruppe der operierten Pferde gehören).

4.4. Begleiterkrankungen der Magen-Darm-Koliken

Disseminierte intravasale Gerinnung

Eine Koagulopathie wird klinisch durch erhöhte Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) und schnelle Thrombosierung der Blutgefäße sichtbar. Bei solchen Patienten fallen bei der Untersuchung oft eine plötzliche Blutung beim Schieben der Nasen-Schlund-Sonde oder eine Hämatombildung nach der Venenpunktion auf. Um diese klinischen Beobachtungen zu objektivieren, wurden die AT-III-Aktivität und die Fibrinogenkonzentration gemessen.

AT-III-Aktivität wurde als Untersuchungsparameter genommen, weil nach Auffassung anderer Autoren dieser Parameter ein sehr zuverlässiges Merkmal einer Koagulopathie ist.

Die zu erwartenden Ergebnisse sollten bei gesunden Pferden nach MORRIS (1988) eine 1,5- bis 2x höhere AT-III-Plasmaaktivität im Vergleich zu humanem Standard zeigen. Im Gegensatz dazu sollte bei schwer erkrankten Pferden mit Kolik eine deutlich geringere AT-III-Aktivität (60 bis 70% der Aktivität der gesunden Pferde) gemessen werden (HOLLAND et al. 1986; JOHNSTON et al. 1987; DARIEN et al. 1991).

Daß die Ergebnisse der eigenen Untersuchung trotz einer sehr sorgfältigen und präzisen Testdurchführung mit diesen Angaben nicht übereinstimmen, kann mehrere Ursachen haben:

- a) Zur Zeit der Probenentnahme war noch keine Verschiebung in der AT-III-Aktivität vorhanden. Das würde die Meinung von MORRIS (1988) unterstützen, daß die Bestimmung von AT-III-Aktivität beim Pferd kein empfindlicher Parameter in der Beurteilung der frühen Phase einer Koagulopathie ist.

- b) Die getesteten Pferde litten vielleicht an keiner Koagulopathie, da alle schwererkrankten Patienten in der Tierklinik Hochmoor mit Heparin prophylaktisch behandelt wurden.
- c) Es ist auch in Erwägung zu ziehen, daß die Wahl der benötigten Reagenzien nicht geeignet war, da das Testsimplet für den Gebrauch in der Humanmedizin entwickelt wurde.

Fibrinogen spielt als Gerinnungsfaktor und als eines der Akute-Phase-Proteine der Leber in der durch LPS-ausgelösten Reaktion bei Pferden eine komplexe Rolle. Deshalb war es sinnvoll zu ermitteln, wie sich die Fibrinogenkonzentration im Laufe einer Kolik verändert.

Die Betrachtung der Fibrinogenkonzentration zeigt deutlich, daß diese in der ersten Probe erheblich unter der der gesunden Pferde liegt und in der zweiten noch mehr abfällt. In der dritten Probe wird sie der Konzentration der Kontrollgruppe nahezu gleich, wobei sie diese in der vierten Probe weit übersteigt.

Daraus kann man schließen, daß am Anfang einer Kolik (bis zu 16 Stunden nach dem Beginn der klinischen Behandlung) ein Fibrinogenverbrauch überwiegt, danach aber eine Hyperproduktion im Rahmen der „Akute-Phase-Antwort“ der Leber erfolgt.

Hufrehe

Eine akute Hufrehe, die als Komplikation der Kolik durch die Wirkung der LPS entsteht, kam bei den Patienten dieser Arbeit nur sporadisch vor. Es handelte sich dabei um einen Fall mit GDJ (Nr. 68), eine Torsio coli partialis (Nr. 85), einen Fall von Volvulus mesenterialis jejuni (Nr. 92) und eine Hernia mesodiverticularis mesojejunalis (Nr. 105). Das relativ seltene Auftreten dieser Komplikation hängt wahrscheinlich

mit der routinemäßigen prophylaktischen Behandlung der gefährdeten Patienten zusammen (Heparin, Flunixin-Meglumin, Absetzen von kraftfutterreicher Fütterung).

Typhlokolitis; Salmonelleninfektion

Bei sechs Pferden wurde Typhlokolitis als primäre Erkrankung diagnostiziert (Fall Nr. 1, 2, 8, 9, 19 und 79). Bei den Patienten Nr. 1, 9, 19 und 79 wurde die Diagnose der Typhlokolitis auch durch die histologische Untersuchung bestätigt. Aus dem intraoperativ entnommenen Zäkuminhalt wurde bei Patient Nr. 79 *Salmonella typhimurium* isoliert.

Bei diesen sechs Patienten sind wider Erwarten keine sehr hohen Endotoxinwerte nachgewiesen worden. Der durchschnittliche Endotoxinspiegel dieser Patienten für die erste Probe lag mit $\bar{x} = 66,02$ pg/ml fast exakt beim Durchschnittswert aller Koliker ($\bar{x} = 65,90$ pg/ml).

Eine Typhlokolitis entwickelte sich bei manchen Patienten als sekundäre Krankheit während der Behandlung der Primärerkrankung. Die Symptome waren eine plötzliche Erhöhung der Pulsfrequenz, Hämokonzentration, Leukopenie, in manchen Fällen die Erhöhung der inneren Körpertemperatur und Muskelzittern. Diese Symptome legen den Gedanken nahe, daß dieser Komplikation eine nachträgliche Endotoxinabsorption zugrunde liegt. Da zu diesem Zeitpunkt keine Endotoxinbestimmungen mehr erfolgten, kann über einen möglichen Zusammenhang zwischen Endotoxämie und dieser Komplikation nicht diskutiert werden.

4.5. Anion gap

Die Anion gap-Bestimmung ist nur bei der Eingangsuntersuchung der Kolikpatienten aussagekräftig, weil eine Infusionstherapie durch die Verschiebung der Elektrolytkonzentration die Werte für Anion gap erheblich beeinflusst.

Der statistische Vergleich zwischen den Anion gap-Werten der überlebenden ($\bar{x} = 16,80$ mmol/l) und verendeten Kolikpatienten ($\bar{x} = 20,07$ mmol/l) zeigte eine hoch signifikante Differenz. Trotz dieses statistischen Unterschiedes zwischen den Anion gap-Mittelwerten der zwei Gruppen sollte man sich im Einzelfall nicht auf die prognostische Aussagekraft von Anion gap verlassen, da dieser Parameter durch vier Variable beeinflusst wird. Für eine Substitutionstherapie müssen daher Natrium, Kalium, Chlorid und Bikarbonat gesondert berechnet werden.

Eine Korrelation zwischen Endotoxinspiegel und Anion gap wurde bei den Kolikpatienten in keiner der vier Proben festgestellt.

4.6. Schlußwort

Magen-Darm-Koliken beim Pferd sind Erkrankungen mit einer multifaktoriellen Ätiologie. Der Zustand des Patienten bei der klinischen Aufnahme wird durch Art und Dauer der primären Erkrankung bestimmt und ändert sich ständig unter dem Einfluß der eingeleiteten, zum Teil sehr umfangreichen und vielseitigen Behandlung. Endotoxine sind dabei nur einer von vielen Faktoren, die den aktuellen Zustand des Patienten bestimmen. Schon deshalb ist es nicht möglich, aufgrund der bei Probenentnahme gemessenen Endotoxinspiegel eine ständig gültige Regel für den Zustand des Patienten herauszufinden, zumal auch bei gesunden Pferden ein physiologischer Endotoxingehalt gemessen werden kann.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß ein Großteil der Kolikpatienten (konservativ und chirurgisch) als pathologisch endotoxämisch zu bezeichnen ist. Pferde sind einerseits hinsichtlich einer Endotoxämie nicht sehr empfindlich. Sie sind in der Lage, die Endotoxine aus dem Kreislauf schnell zu eliminieren. Andererseits ist die Endotoxämie trotz einer abnehmenden Tendenz bei manchen Patienten auch noch 48 h nach dem Beginn der Behandlung deutlich vorhanden.

Für die Bekämpfung der pathologischen Endotoxämie bei den Pferden mit Kolik ist es wichtig, eine rechtzeitige und konsequente Behandlung der primären Magen-Darm-Erkrankung einzuleiten. Dadurch soll die pathologische Endotoxinabsorption aus dem Darmlumen auf ein Mindestmaß gesenkt werden. Die Elimination der im Blut bereits vorhandenen Endotoxine übernimmt die Leber.

Hämodynamische Anomalien, die bei Kolikpatienten durch systemische Endotoxinwirkung ausgelöst werden, reichen von einer leichten Kreislaufinsuffizienz bis zum Schock. Diese Anomalien müssen symptomatisch behandelt werden. Dabei sind Dauer und Umfang dieser Therapie streng nach dem objektiven Zustand des Patienten zu richten.

Zurzeit gibt es Versuche, die in der Humanmedizin umstrittene antiendotoxische Immuntherapie auch im Bereich der Veterinärmedizin einzusetzen. Die Wirksamkeit dieser Medikamente beim Pferd wird momentan durch klinische Studien geprüft.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit und das genaue Ausmaß einer Endotoxämie bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik zu bestimmen. Weiterhin sollte herausgefunden werden, inwieweit die Endotoxine am Krankheits- und Schockgeschehen des Kolikpatienten beteiligt sind.

Das Probenmaterial dieser Untersuchung stammte von 105 Pferden mit Kolik und 52 klinisch gesunden Pferden.

Die Pferde mit Kolik wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Chirurgisch behandelte Pferde: Diese Gruppe enthält n=80 Pferde mit Kolik, davon n=50 überlebende und n=30 verendete Pferde. Die erste Blutprobe wurde vor der Operation entnommen. Die 2., 3. und 4. Probe wurde 8, 16 und 40 h post operationem entnommen.

2. Konservativ behandelte Pferde: Diese Gruppe enthält n=25 Pferde, davon n=18 überlebende und n=7 verendete Pferde. In diese Gruppe gehören auch Pferde, bei denen eine Operation indiziert war, jedoch nicht durchgeführt werden konnte. Die erste Blutentnahme erfolgte nur bei den Patienten mit einem schlechten Allgemeinbefund. Die Entnahme der 2. Probe erfolgte bei anhaltend gestörtem Allgemeinbefund 8 h später. Von den klinisch gesunden Pferden (Kontrollgruppe) wurde jeweils eine Probe entnommen.

Als andere klinisch relevante Parameter wurden Puls, Atmung, innere Körpertemperatur, Hämatokrit, Plasma-Gesamtprotein, Blutgase, SDH, GLDH, AT III, Fibrinogen und Anion gap bestimmt.

Die quantitative Endotoxinbestimmung wurde mit dem Limulus-Amoebocyten-Lysat (LAL)-Test mittels chromogenen Substrates photometrisch durchgeführt.

Im Plasma aller gesunden Pferde und bei allen Pferden mit Kolik sind Endotoxine nachgewiesen worden. Die Endotoxin-konzentrationen streuten bei der Kontrollgruppe von 2,33 bis 12,65 pg/ml mit einem Mittelwert von $\bar{x}=5,90 \pm 2,78$ pg/ml.

Bei 90,5% der Pferde mit Kolik lag die Endotoxinkonzentration in der ersten Probe über 10 pg/ml. Der Mittelwert betrug $\bar{x}=65,90 \pm 29,90$ pg/ml. In der 2. und der 3. Probe zeigte der durchschnittliche LPS-Spiegel für alle Patienten eine abnehmende Tendenz. So betrug die LPS-Konzentration für die 2. Probe $\bar{x}=48,46 \pm 25,03$ pg/ml, für die 3. $\bar{x}=34,73 \pm 20,97$ pg/ml und für die 4. Probe $\bar{x}=38,16 \pm 11,99$ pg/ml. Die Anzahl der Proben von der 1. bis 4. betrug $n=105$, $n=67$, $n=46$ und $n=10$.

Die Höhe der gemessenen LPS-Konzentration in der ersten Probe zeigte keine statistischen Unterschiede zwischen konservativ und operativ behandelten Pferden sowie zwischen überlebenden und verendeten Patienten.

Koliken mit extrem hoher LPS-Absorption sind:

Torsio coli totalis 360°; $\bar{x}=88,21$ pg/ml, $n=10$ Patienten

Hernia foraminis omentalis; $\bar{x}=91,57$ pg/ml, $n=4$ Patienten

Dünndarmstrangulation durch Lipoma pendulans; $\bar{x}=89,32$ pg/ml, $n=3$ Patienten

Die Enzyme SDH und GLDH wurden als Zeichen einer durch LPS gestörten Leberfunktion gemessen. Die operativ behandelten Pferde hatten signifikant höhere SDH- und GLDH-Werte als die konservativ behandelten. Die SDH-Werte der überlebenden Patienten waren hoch signifikant niedriger als die der verendeten Pferde.

Bei der Fibrinogenbestimmung fiel in der ersten Probe ein sehr starker negativer Zusammenhang zwischen LPS-Konzentration und Fibrinogenkonzentration auf, der bei den schwer erkrankten Pferden besonders ausgeprägt war. Die durchschnittliche Fibrinogenkonzentration zeigte im Vergleich zu der bei gesunden Pferden zuerst eine abfallende und danach eine steigende Tendenz. Daraus ließ sich schließen, daß am Anfang der Kolik ein Fibrinogenverbrauch überwiegt, danach aber eine Hyperproduktion im Rahmen der „Akute-Phase-Antwort“ der Leber erfolgt.

6. SUMMARY

A. Vidović

Quantitative Limulus - Amoebocyte - Lysate - endotoxin measurement in horses with colic, with emphasis on endotoxin changes during treatment.

The aim of this study was to determine the frequency and precise extent of endotoxemia in horses with colic. The role of endotoxins in the disease and during shock was also investigated.

In this study 105 horses with colic and 52 normal horses were tested.

The horses with colic were divided into the following groups:

1. Horses with surgery: This group includes 80 horses, but 50 survived and 30 died. The first blood sample was collected before surgery. Subsequent samples were taken at 8, 16 and 40 hours after surgery.

2. Horses without surgery: Eighteen horses out of 25 horses survived and 7 died. The first blood sample was only collected after arrival in the hospital. A second sample was taken 8 hours later.

From the normal horses (control group) was taken only one blood sample.

Further relevant clinical parameters which were measured were pulse and respiratory rate, body temperature, PCV, total plasma protein, blood gases, SDH, GLDH, AT III, fibrinogen and anion gap.

The quantitative endotoxin measurements were performed photometrically using a Limulus-Amoebocyte-Lysate (LAL) test, by the chromogeneous substrate method.

The results of the endotoxin analysis showed endotoxins in the plasma of all horses with colic and all normal horses. The endotoxin concentration of the control group was $\bar{x}=5,9 \pm 2,78$ pg/ml with a range between 2,33 and 12,65 pg/ml.

The endotoxin level of horses with colic was $\bar{x}=65,90 \pm 29,90$ pg/ml (n=105), but 90,5% of these horses had levels higher than 10 pg/ml. The endotoxin concentration decreased in the second ($\bar{x}=48,46 \pm 25,03$ pg/ml, n=67), third ($\bar{x}=34,73 \pm 20,97$ pg/ml, n=46) and fourth sample ($\bar{x}=38,16 \pm 11,99$ pg/ml, n=10).

The results of endotoxin concentrations in horses with or without surgery and in horses which survived or died, did not differ significantly.

Horses with Colon torsion 360° ($\bar{x}=88,21$ pg/ml, n=10), with omental foramen hernia ($\bar{x}=91,57$ pg/ml, n=4) or with small intestinal strangulation by lipoma pendulans ($\bar{x}=89,32$ pg/ml, n=3) had extremely high endotoxin levels.

The enzymes SDH and GLDH were measured as an indicator of deranged liver function caused by endotoxins. Surgical cases had significantly higher SDH and GLDH levels when compared to medically treated horses. The SDH values of the patients which survived were significantly lower than horses which died.

As regards the fibrinogen measurements, the first samples showed a strong negative correlation between the LPS level and that of fibrinogen, which was particularly marked in the severely affected horses. Fibrinogen in colic cases compared to normal horses decreased at the beginning of colic and increased 16 hours later.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, S. B. (1991):

Diseases of the alimentary system.

in: P. T. COLAHAN, I. G. MAYHEW, A. M. MERRITT u. J. N. MOORE (Hrsg.):

Equine medicine and surgery. 4. Aufl.

American Veterinary Publications, Inc. Goleta, California,

Bd 1, S. 649-651

AIUMLAMAI, S., G. FREDRIKSSON, H. KINDAHL, L. E. EDQVIST,

L. KULANDER u. O. ERIKSSON (1990):

Endotoxin concentrations in the blood following intravenous injection and effect on prostaglandin F₂ alpha release, calcium and bile acids in goats.

Res. Vet. Sci. 48, 190-195

APPLGREN, C. E. u. S. HAMMORSTRÖM (1982):

Distribution and metabolism of ³H-labeled leukotriene C₃ in the mouse.

J. Biol. Chem. 257, 531-535

ARGENZIO, R. A. (1975):

Functions of the equine large intestine and their interrelationship in disease.

Cornell Vet. 65, 303-330

ARGENZIO, R. A., J. E. LOWE, D. W. PICKARD u. C. E. STEWENS (1974):

Digesta passage and water exchange in the equine large intestine.

Am. J. Physiol. 226, 1035-1042

ASTIZ, M. E., E. C. RACKOW, Y. B. KIM u. M. H. WEIL (1991):

Monophosphoryl lipid A induces tolerance to the lethal hemodynamic effects of endotoxemia.

Circ. Shock 33, 92-97

BECKMANN, G. T. (1993):

Die Darmflora des Pferdes als Ausgangspunkt für Typhlokolitis?.

In: Symposium über Typhlokolitis beim Pferd, Essen 1993. Kongr. Ber., S. 6-14

BERTONE, J. J., K. A. GOSSETT, K. E. SHOEMAKER, A. L. BERTONE u.
H. L. SCHNEITER (1990):
Effect of hypertonic vs isotonic saline solution on responses to sublethal
Escherichia coli endotoxemia in horses.
Am. J. vet. Res. 51, 999-1007

BIRK, S. (1988):
Endotoxine - ihre Bedeutung für die Entstehung boviner postpartaler
Kolimastitiden unter besonderer Berücksichtigung der Endotoxin-
Nachweisverfahren in Blut und Milch.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

BONNEY, R. J. u. J. L. HUMES (1984):
Physiological and pharmacological regulation of prostaglandin and leukotriene
production by macrophages.
J. Leukoc. Biol. 35, 1-10

BOTTOMS, G. D., J. F. FESSLER, O. F. ROESEL, A. B. MOORE u.
H. C. FRAUENFELDER (1981):
Endotoxin - induced hemodynamic changes in ponies: Effects of flunixin
meglumine.
Am. J. Vet. Res. 42, 1514-1518

BOTTOMS, G. D., M. A. JOHNSON u. O. F. ROESEL (1983):
Endotoxin - induced hemodynamic changes in dogs: role of thromboxane and
prostaglandin I₂.
Am. J. Vet. Res. 44, 1497-1500

BOTTOMS, G. D., C. B. TEMPLETON, J. F. FESSLER, M. A. JOHNSON,
O. F. ROESEL, K. M. EWERT u. S. B. ADAMS (1982):
Thromboxane, prostaglandin I₂ (epoprostenol), and the haemodynamic
changes in equine endotoxin shock.
Am. J. Vet. Res. 43, 999-1002

BREIDER, M. A. u. J. E. HENTON (1987):
Equine monocytic ehrlichiosis (potomac horse fever).
Equine pract. 9, 20-24

BRISTOL, D. G. (1982):

The anion gap as a prognostic indicator in horses with abdominal pain.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 181, 63-65

BURROWS, G. E. (1979) **a**:

The effects of repeated administration of Escherichia coli lipopolysaccharides to ponies.

Can. J. Comp. Med. 43, 321-327

BURROWS, G. E. (1979) **b**:

Equine Escherichia coli endotoxemia: comparison of intravenous and intraperitoneal endotoxin administration.

Am. J. Vet. Res. 40, 991-998

BURROWS, G. E. (1981) **a**:

Endotoxaemia in the horse.

Equine vet. J. 13, 89-94

BURROWS, G. E. (1981) **b**:

Dose - response of ponies to parenteral Escherichia coli endotoxin.

Can. J. Comp. Med. 45, 207-210

BURROWS, G. E. (1981) **c**:

Therapeutic effect of phenylbutazone on experimental acute Escherichia coli endotoxemia in ponies.

Am. J. vet. Res. 42, 94-99

BUSAM, K. J., T. M. BAUER, J. BAUER, W. GEROK u. K. DECKER (1990):

Interleukin-6 release by rat liver macrophages.

J. Hepatol. 11, 367-373

CHENSUE, S. W., P. D. TEREBUH, D. G. REMICK, W. E. SCALES u.

S. L. KUNKEL (1991):

In vivo biologic and immunohistochemical analysis of interleukin-1 alpha, beta and tumor necrosis factor during experimental endotoxemia: Kinetics, Kupffer cell expression, and glucocorticoid effects.

Am. J. Pathol. 138, 395-402

CLARK, E. S., B. GANTLEY u. J. N. MOORE (1991):

Effects of slow infusion of a low dosage of endotoxin on systemic haemodynamics in conscious horses.

Equine vet. J. 23, 18-21

COHEN, N. D., E. M. PARSON, T. L. SEAHORN u. G. K. CARTER (1994):

Prevalence and factors associated with development of laminitis in horses with duodenitis/proximal jejunitis: 33 cases (1985-1991).

J. Am. vet. med. Assoc. 204, 250-254

DARIEN, B. J., J. POTEPA, J. N. MOORE u. J. TRAVIS (1989):

Antithrombin III activity (residual thrombin activity) in plasma from non-medicated or heparinized horses.

Vet. Res. Communic. 13, 31-46

DARIEN, B. J., J. POTEPA, J. N. MOORE u. J. TRAVIS (1991):

Antithrombin III activity in horses with colic: an analysis of 46 cases:.

Equine vet. J. 23, 211-214

DEEGEN, E. (1993):

Typhlokolitisfälle 1992 der Pferdeklinik Hannover.

In: Symposium über Typhlokolitis beim Pferd, Essen 1993. Kongr. Ber., S. 25-26

DEEGEN, E., B. OHNESORGE u. O. HARPS (1992):

Therapeutische Maßnahmen bei Typhlokolitis.

in: 1. Europ. Konf. Über d. Ernähr. d. Pferdes, Hannover 1992

Pferdeheilkunde Sonderdruck, 1992, S. 207-208

DE ROSHEMONTEIX-GALVE, B., B. MARCHAT-AMORUSO, J. M. DAYER u. R. RYLANDER (1991):

Tumor necrosis factor and interleukin-1 activities in free lung cells after single and repeated inhalation of bacterial endotoxin.

Infect. Immun. 59, 3646-3650

DINARELLO, C. A. (1979):

Production of endogenous pyrogen.

Federation Proc. 38, 52-56

DINARELLO, C. A. (1985):

An update on human IL-1: From molecular biology to clinical relevance.
J. Clin. Immunol. 5, 287-297

DI PADOVA, F. E., H. BRADE, G. R. BARCLAY, I. R. POXTON, E. LIEHL,
E. SCHUETZE, H. P. KOCHER, G. RAMSAY, M. H. SCHREIER,
D. B. L. MCCLELLAND u. E. TH. RIETSCHEL (1993):

A broadly cross-protective monoclonal antibody binding to Escherichia coli and Salmonella Lipopolysaccharides.
Infect. Immun. 61, 3863-3872

DIVERS, T. J. (1993):

Biochemical diagnosis of hepatic disease and dysfunction in the horse.
Equine Practice 15, 15-17

DREIST, M. (1988):

Verlaufsuntersuchungen des Endotoxinspiegels in Blut und Milch von Kühen mit gastrointestinalen Störungen unter besonderer Berücksichtigung der Pathogenese der Koli-Mastitis.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

DRUMMOND, W. H. (1990):

Neonatal shock: pathophysiology and management.
in: A. M. KOTERBA, W. H. DRUMMOND u. P. C. KOSCH (Hrsg.):
Equine clinical neonatology.
Lea & Febiger, Philadelphia, London, S. 116

EMAU, P., S. N. GIRI, M. L. BRUSS u. S. ZIA (1985):

Ibuprofen prevents Pasteutella hemolytica endotoxin - induced changes in plasma prostanoids and serotonin, and fever in sheep.
J. vet. Pharm. Therap. 8, 352-361

GAFFIN, S. L., B. BAKER, J. DUPREEZ, J. KATZWINKEL, J. FLEMING u.
J. G. BROCK-UTNE (1986):

Gastroenteritis und Endotoxämie beim Pferd - Prophylaxe und Therapie mit antiendotoxischem Hyperimmunserum.
Pferdeheilkunde 2, 279-282

GALANOS, C. (1985):

Lipid-A und Anti-Lipid-A - Strukturen, Eigenschaften und Wirkungsmechanismen.

in: E. UNGEHEUER u. D. HEINRICH (Hrsg.): Bakterien, Endotoxin, Sepsis-Immunglobulin M.

Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio. S. 21-27

GAO, Q. Y., G. X. FAN u. G. M. ZHANG (1988):

Study on acute colitis in horses.

Chinese J. Vet. Sci. Tech. No. 2, 5-9

GERBER, H. (1993):

Kolitis - Reminiszenzen zur Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes.

In: Symposium über Typhlokolitis beim Pferd, Essen 1993. Kongr. Ber., S. 22-24

GERHARDS, H. (1983):

Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse bei Pferden mit Kolik.

Zbl. Vet. Med. A, 30, 373-385

GERLACH, U. u. W. HIBY (1974):

Sorbitol Dehydrogenase

in: H. U. BERGMEYER (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse. 3. Aufl.

Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Bd 2, S. 569- 573

GOSSETT, K. A., B. CLEGHORN, G. S. MARTIN u. G. E. CHURCH (1987):

Correlation between anion gap, blood L lactate concentration and survival in horses.

Equine vet. J. 19, 29-30

GÖING, H. u. P. KAISER (1966):

Aufbau und Wirkungsweise bakterieller Endotoxine.

Erg. Mikrobiol. Immun. Forsch.exp. Ther. 39, 243-326

GRATZL, E. (1936) **a, b**:

Beiträge zum Kolikproblem. I. und II. Mitteilung.

Wien. tierärztl. Monatschr. 23, 129-138, 257-262

GRATZL, E. (1937) **a, b, c**:

Beiträge zum Kolikproblem. V., VI. und VII. Mitteilung.
Wien. tierärztl. Monatschr. 24, 33-43, 131-138, 193-203

GRATZL, E. (1942):

Entstehung und Behandlung der Koliken des Pferdes.
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 50, 141-146

GRATZL, E. (1952):

Zur Therapie der Koliken des Pferdes.
Tierärztl. Umsch. 3, 303-324

HEINRICH, P.C., J. V. CASTELL u. T. ANDUS (1990):

Interleukin-6 and the acute phase response.
Biochem. J. 265, 621-636

HENRICSON, B. E., W. R. BENJAMIN u. S. N. VOGEL (1990):

Differential cytokine induction by doses of lipopolysaccharide and monophosphoryl lipid A that result in equivalent early endotoxin tolerance.
Infect. Immun. 58, 2429-2437

HENRY, M. M. u. J. N. MOORE (1988):

Endotoxin - induced procoagulant activity in equine peripheral blood monocytes.
Circ. Shock. 26, 297-309

HERMANN, M. (1985):

Kolitis X beim Pferd: 9 Fälle.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 127, 385-396

HOEKSTRA, D., J. W. VAN DER LAAN, L. DE LEIJ u. B. WITHOLT (1976):

Release of outer membrane fragments from normally growing Escherichia coli.
Biochim. biophys. Acta 445, 889-899

HOLLAND, M., A. B. KELLY, J. R. SNYDER, E. P. STEFFEY, N. WILLITS u. D. MCNEAL (1986):

Antithrombin III activity in horses with large colon torsion.
Am. J. Vet. Res. 47, 897-900

HOLST, O. u. H. BRADE (1992):

Chemical structure of the core region of lipopolysaccharides.

in: D. C. MORRISON u. J. L. RYAN (Hrsg.):

Bacterial endotoxic lipopolysaccharides.

Verlag CRC Press, Boca Raton, Bd 1, S. 135-170

HURLEY, J. C. (1992):

Antibiotic-induced release of endotoxin: A reappraisal.

Clin. Infect. Dis. 15, 840-854

HUSKAMP, B. (1982):

Magen- und Darmkrankheiten

in: O. DIETZ u. E. WIESNER (Hrsg.): Handbuch der

Pferdekrankheiten für Wissenschaft und Praxis.

Verlag Gustav Fischer, Jena, Bd 2, S. 513, 520

HUSKAMP, B. (1991):

Typhlokolitis - Hinweise für Praxis und Klinik.

In: 2. Pferdefachtagung der Auwaldtierklinik,

Augsburg 1991.

HUSKAMP, B. (1993):

Typhlokolitis und Salmonellose 1991-1992 in der Tierklinik Hochmoor.

In: Symposium über Typhlokolitis beim Pferd, Essen 1993. Kongr. Ber., S. 28-31

HUSKAMP, B., Hochmoor (1994):

Persönliche Mitteilung

JOHNSTONE, I. B. u. S. CRANE (1986) **a**:

Hemostatic abnormalities in equine colic.

Am. J. vet. Res. 47, 356-358

JOHNSTONE, I. B. u. S. CRANE (1986) **b**:

Haemostatic abnormalities in horses with colic - Their prognostic value.

Equine vet. J. 18, 271-274

JOHNSTONE, I. B., K. H. MCANDREW u. J. D. BAIRD (1986):

Early detection and successful reversal of disseminated intravascular coagulation in a thoroughbred mare presented with a history of diarrhoea and colic.

Equine vet. J. 18, 337-340

JOHNSTONE, I. B., D. PETERSEN u. S. CRANE (1987):

Antithrombin III (AT III) activity in plasmas from normal and diseased horses, and in normal canine, bovine and human plasmas.

Vet. Clin. Pathology 16, 14-18

KAMPHUES, J. (1992):

Lipopolysaccharid-Konzentrationen im Magen-Darm-Trakt von Ponys nach Aufnahme von Heu bzw. einer kraftfutterreichen Ration.

in: 1. Europ. Konf. über d. Ernähr. d. Pferdes, Hannover 1992

Pferdeheilkunde Sonderdruck, 1992, S. 59-62

KASKE, M. (1993):

Physiologische Funktionen des Gastrointestinaltrakts und pathophysiologische Veränderungen bei der neonatalen Diarrhoe des Kalbes.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 100, 434-439

KASTING, N. W., W. L. VEALE, K. E. COOPER (1979):

Development of fever in the newborn lamb.

Am. J. Physiology 236, 184-187

KAWAMURA, S., K. HIRAYAMA u. T. MITSUOKA (1990):

Measurement of endotoxic activity in feces of normal horses.

J. Vet. Med., B/Zentralbl. Veterinärmed., Reihe B. 37, 638-640

KERN, D. L., L. L. SLYTER, E. C. LEFFEL, J. M. WEAVER u. R. R. OLTJEN (1974):

Ponies vs. steers: Microbial and chemical characteristics of intestinal ingesta.

J. Anim. Sci. 38, 559-564

KING, J. N. u. E. L. GERRING (1988):

Detection of endotoxin in cases of equine colic.

Vet. Rec. 123, 269-271

KING, J. N. u. E. L. GERRING (1991):

The action of low dose endotoxin on equine bowel motility.

Equine vet. J. 23, 11-17

KRAFT, W. u. U. M. DÜRR (1981):

Kompodium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund Katze Pferd.
2. Aufl.

Verlag M. & H. Schaper, Hannover

KULSCHIN, V. A., U. ZÄHRINGER, B. LINDNER, K. E. JÄGER,

B. A. DMITRIEV u. E. TH. RIETSCHEL (1991):

Structural characterisation of the lipid A component of *Pseudomonas aeruginosa* wild-type and rough mutant lipopolysaccharides.

Eur. J. Biochem. 198, 679-704

LATIMER, K. S. (1991):

Diseases affecting leukocytes.

in: P. T. COLAHAN, I. G. MAYHEW, A. M. MERRITT u. J. N.

MOORE (Hrsg.): Equine medicine and surgery. 4. Aufl.

American Veterinary Publications, Inc. Goleta, California,

Bd 2, S. 1809-1819

LAVIOLETTE, M., M. CARREAU, R. COULOMBE et al. (1988):

Metabolism of arachidonic acid through the 5-lipoxygenase pathway in normal human peritoneal macrophages.

J. Immunol. 141, 2104-2109

LAVOIE, J. P., J. E. MADIGAN, J. S. CULLOR u. W. E. POWELL (1990):

Haemodynamic, pathological, haematological and behavioural changes during endotoxin infusion in equine neonates.

Equine vet. J. 22, 23-29

LÜDERITZ, O., C. GALANOS, V. LEHMANN, M. NURMINEN,
E. TH. RIETSCHEL, G. ROSENFELDER, M. SIMON u. O. WESTPHAL (1973):
Lipid A: Chemical structure and biological activity.
J. Inf. Dis 128, Suppl., 17-29

LUTHMAN, J. u. B. BENGTSSON (1989):
The in vivo lipolytic effect of Salmonella typhimurium endotoxin.
Acta Veterinaria Scandinavica 30, 363-365

MACKAY, R. J. u. G. D. LESTER (1992):
Induction of the acute-phase cytokine, hepatocyte-stimulating
factor/interleukin 6, in the circulation of horses treated with endotoxin.
Am. J. vet. Res. 53, 1285-1289

MACKAY, R. J., A. M. MERRITT, J. M. ZERTUCHE, N. WHITTINGTON u.
L. A. SKELLEY (1991):
Tumor necrosis factor activity in the circulation of horses given endotoxin.
Am. J. vet. Res. 52, 533-538

MEISTER, D., M. HERMANN u. R. STRAUB (1992):
Der Schock beim Pferd: Pathogenese, klinisches Bild, Diagnostik und Therapie.
Pferdeheilkunde 8, 141-151

MENGER, F. M. u. M. G. WOOD (1989):
Chain - substituted lipids as substrates for phospholipase A sub (2).
Angew. Chem. 28, 1218-1219

MEYER, H. (1993):
Typhlokolitis und Fütterung.
In: Symposium über Typhlokolitis beim Pferd, Essen 1993. Kongr. Ber., S. 15-18

MEYERS, K., S. REED, M. KECK, M. CLEM u. W. BAYLY (1982):
Circulating endotoxin - like substance(s) and altered hemostasis in horses with
gastrointestinal disorders: An interim report.
Am. J. Vet. Res. 43, 2233-2238

MITZNER, S. (1993):

Rundtisch-Gespräch: „Bedeutung von Endotoxin und Interleukin in der Diagnostik der Sepsis“.

Haemochrom Diagnostica GmbH, Essen 24.11.1993.

MOORE, J. N. (1985):

Management of pain and shock in equine colic.

Comp. Cont. Ed. Pract. Vet. 7, 169-175

MOORE, J. N. (1988):

Recognition and treatment of endotoxemia.

Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 4, 105-113

MOORE, J. N. (1990):

Patophysiology of circulatory shock

in: WHITE II, N. A. (Hrsg): The equine acute abdomen.

Verlag Lea & Febiger, Philadelphia, London. S. 92-96

MOORE, J. N. (1991):

Rethinking endotoxaemia in 1991.

Equine vet. J. 23, 3-4

MOORE, J. N. (1992):

Nonsteroidal antiinflammatory drug therapy for endotoxemia: We're doing the right thing, aren't we?.

Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 14, 741-744

MOORE, J. N., H. E. GARNER, J. N. BERG u. R. F. SPROUSE (1979):

Intracecal endotoxin and lactate during the onset of equine laminitis: a preliminary report.

Am. J. vet. Res. 40, 722-723

MOORE, J. N., H. E. GARNER, J. E. SHAPLAND u. D. G. HATFIELD (1981) a:

Prevention of endotoxin-induced arterial hypoxaemia and lactic acidosis with flunixin meglumine in the conscious pony.

Equine vet. J. 13, 95-98

MOORE, J. N., H. E. GARNER, J. E. SHAPLAND u. R. G. SCHAUB
(1981) **b**:

Equine endotoxemia: An insight into cause and treatment.
J. Am. vet. med. Ass. 179, 473-477

MORAN, A. P., U. ZÄHRINGER, U. SEYDEL, D. SCHOLZ, P. STÜTZ u.
E. TH. RIETSCHER (1991):

Structural analysis of the lipid A component of *Campylobacter jejuni*
CCUG 10936 (serotype O:2) lipopolysaccharide.
Eur. J. Biochem. 198, 459-469

MORRIS, D. D. (1987) **a**:

Medical management of equine colic.
Veterinary Medicine 82, 158-176

MORRIS, D. D. (1987) **b**:

Blood products in large animal medicine: A comparative account of current
and future technology.
Equine vet. J. 19, 272-275

MORRIS, D. D. (1988):

Recognition and Management of disseminated intravascular coagulation in
horses.
Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 4, 115-143

MORRIS, D. D. (1991):

Endotoxemia in horses.
J. Vet. Internal Med. 5, 167-181

MORRIS, D. D. (1992):

Hemostatic disorders in horses.
Proceedings of the north american veterinary conference,
Fachgeb. Pferde, Orlando, Florida, 1992., S. 477-479

MORRIS, D. D. u. J. BEECH (1983):

Disseminated intravascular coagulation in six horses.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 183, 1067-1072

- MORRIS, D. D., M. M. HENRY, J. N. MOORE u. K. FISCHER (1989):
Effect of dietary linolenic acid on endotoxin - induced thromboxane and prostacyclin production by equine peritoneal macrophages.
Circ. Shock 29, 311-318
- MORRIS, D. D., M. M. HENRY, J. N. MOORE u. K. FISCHER (1991):
Effect of dietary alpha - linolenic acid on endotoxin-induced production of tumor necrosis factor by peritoneal macrophages in horses.
Am. J. vet. Res. 52, 528-532
- MORRIS, D. D., J. MESSICK, R. H. WHITLOCK, J. PALMER, M. V. WARD u. B. F. FELDMAN (1988):
Effect of equine ehrlichial colitis on the hemostatic system in ponies.
Am. J. vet. Res. 49, 1030-1036
- MORRIS, D. D. u. J. N. MOORE (1987):
Endotoxin-induced production of thromboxane and prostacyclin by equine peritoneal macrophages.
Circ. Shock 23, 295-303
- MORRIS, D. D. u. J. N. MOORE (1989):
The effect of immunity to core lipopolysaccharides (LPS) on the production of thromboxane and prostacyclin by equine peritoneal macrophages.
Cornell vet. 79, 231-247
- MORRIS, D. D., R. H. WHITLOCK u. L.B. CORBEIL (1986):
Endotoxemia in horses: protection provided by antiserum to core lipopolysaccharide.
Am. J. vet. Res. 47, 544-549
- MOUREY, L., J. P. SAMAMA, M. DELARUE, J. CHOAY, J. C. LORMEAU, M. PETITOU u. D. MORAS (1990):
Antithrombin III: structural and functional aspects.
Biochimie. 72, 599-608
- MUIR, W. W. (1987):
Equine shock: The need for prospective clinical studies.
Equine vet. J. 19, 1-7

MURRAY, M. J.(1988):

Digestive physiology of the large intestine in adult horses.

Part II. Pathophysiology of colitis.

Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 10, 1309-1314

MURRAY, M. J. (1990):

Therapeutic procedures for horses with colitis.

Vet. Medicine 85, 510-518

ORSINI, J. A., A. H. ELSER, D. T. GALLIGAN, W. J. DONAWICK u.

D. S. KRONFELD (1988):

Prognostic index for acute abdominal crisis (colic) in horses.

Am J. vet. Res. 49, 1969-1971

PALMER, J. E. u. R. H. WHITLOCK (1991):

Salmonellosis.

in: P. T. COLAHAN, I. G. MAYHEW, A. M. MERRITT u. J. N. MOORE (Hrsg.):

Equine medicine and surgery. 4. Aufl.

American Veterinary Publications, Inc. Goleta, California,

Bd 1, S. 643-649

POHLENZ, J. (1993):

Pathologische Befunde und mögliche Pathogenese der Typhlokolitis.

In: Symposium über Typhlokolitis beim Pferd, Essen 1993. Kongr. Ber., S. 2-4

POHLENZ, J., N. STOCKHOFE-ZURWIEDEN u. R. RUDAT (1992):

Pathology and potential pathogenesis of typhlocolitis in horses.

in: 1. Europ. Konf. Über d. Ernähr. d. Pferdes, Hannover 1992

Pferdeheilkunde Sonderdruck, 1992, S. 207-208

PRASSE, K. W., M. S. TOPPER, J. N. MOORE u. E. G. WELLES (1993):

Analysis of hemostasis in horses with colic.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 203, 685-693

PRESCOTT, J. F., H. R. STAEMPFLI, I. K. BARKER, R. BETTONI u.
K. DELANEY (1988):

A method for reproducing fatal idiopathic colitis (colitis X) in ponies and
isolation of a clostridium as a possible agent.
Equine vet. J. 20, 417-420

RATNOFF, O. D. u. C. MENZIE (1951):

A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma.
J. Lab. Clin. Med. 37, 316-320

REITNOUR, C. M. u. G. E. MITCHELL (1979):

Anaerobic proteolytic bacteria in caecal contents of ponies.
J. agric. Sci. 92, 507-509

RIETSCHEL, E. TH., H. BRADE, L. BRADE, K. BRANDENBURG, U. SCHADE,
U. SEYDEL, U. ZÄHRINGER, C. GALANOS, O. LÜDERITZ, O. WESTPHAL,
H. LABISCHINSKY, S. KUSUMOTO u. T. SHIBA (1987):

Lipid A, the endotoxic center of bacterial lipopolisaccharides: relation of
chemical structure to biological activity.

in: S. W. WATSON, J. LEWIN u. T. J. NOVITSKY (Hrsg.): Detection of bacterial
endotoxins with the Limulus ameocyte lysate test.

Verlag Alan R. Liss Inc., New York. S. 25-53

RIETSCHEL, E. TH., L. BRADE, B. LINDNER u. U. ZÄHRINGER (1992):

Biochemistry of lipopolysaccharides.

in: MORRISON, D. C. u. J. L. RYAN (Hrsg.):

Bacterial endotoxic lipopolysaccharides.

Verlag CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo. S. 3-32

RIETSCHEL, E. TH. u. H. BRADE (1993):

Bakterielle Endotoxine.

Spektrum der Wissenschaft 1, 34-42

RIETSCHHEL, E. TH., L. BRADE, F. U. SCHADE, U. SEYDEL,
U. ZÄHRINGER, U. MAMAT, G. SCHMIDT, A. J. ULMER, H. LOPPNOW,
H. D. FLAD, F. DI PADOVA, M. H. SCHREIER u. H. BRADE (1993) **a**:
Bakterielle Endotoxine: Beziehungen zwischen chemischer
Konstitution und biologischer Wirkung.
Immun. Infekt. 21, 26-35

RIETSCHHEL, E. TH., T. KIRIKAE, H. BRADE, H. LOPPNOW, A. J. ULMER,
H. HEINE, P. ZABEL, H. D. FLAD u. F. U. SCHADE (1993) **c**:
Molekulare Aspekte der endotoxin-induzierten Zytokinbildung in
Makrophagen.
in: W. WILMANNNS (Hrsg.): Zytokine.
22. Symposium der Gesellschaft für Fortschritte in der Inneren Medizin, Köln
1993. S. 34-49

RIETSCHHEL, E. TH., T. KIRIKAE, W. FEIST, H. LOPPNOW, P. ZABEL,
L. BRADE, A. J. ULMER, H. BRADE, U. SEYDEL, U. ZÄHRINGER,
M. SCHLAAK, H. D. FLAD u. U. SCHADE (Hrsg.) (1991):
Molecular aspects of the chemistry and biology of endotoxin.
in: 42 Colloquium Mosbach: Molecular aspects of inflammation.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. S. 207-231

RIETSCHHEL, E. TH., T. KIRIKAE, F. U. SCHADE, A. J. ULMER, O. HOLST,
H. BRADE, G. SCHMIDT, U. MAMAT, H. D. GRIMMECKE, S. KUSUMOTO u.
U. ZÄHRINGER (1993) **b**:
The chemical structure of bacterial endotoxin in relation to bioactivity.
Immunobiol. 187, 169-190

RIETSCHHEL, E. TH. u. M. SCHLAAK (1993):
Seit 100 Jahren: bakterielle Endotoxine.
Immun. Infekt. 21, 25

RIETSCHHEL, E. TH., H-W. WOLLENWEBER, R. RUSSA, H. BRADE u.
U. ZÄHRINGER (1984):
Concepts of the chemical structure of lipid A.
Rev. Inf. Dis. 6, 432-438

ROHRBACH, B. W., M. A. BREIDER, R. R. GERHARDT u. J. E. HENTON (1993):
The characteristics, treatment, and control of equine monocytic ehrlichiosis.
Veterinary Medicine 88, 448-451

ROONEY, J. R., J. T. BRYANS u. E. R. DOLL (1963):
Colitis „X“ of horses.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 142, 510-511

ROONEY, J. R., J. T. BRYANS, M. E. PRICKETT u. W. W. ZENT (1966):
Exhaustion shock in the horse.
Cornell Vet. 56, 220-235

ROSE, R. J. u. J. D. WRIGHT (1991):
Systemic diseases involving multiple body systems.
in: P. T. COLAHAN, I. G. MAYHEW, A. M. MERRITT u. J. N. MOORE (Hrsg.):
Equine medicine and surgery. 4. Aufl.
American Veterinary Publications, Inc. Goleta, California,
Bd 1, S. 159-164

SCHADE, U. u. E. TH. RIETSCHER (1982):
The role of prostaglandins in endotoxic activities.
Klin. Wochenschr. 60, 743-745

SCHALM, O. W. (1975):
Significance of plasma fibrinogen in clinical disorders of the horse.
*Am. Assoc. Equine Pract. Proceedings of the first international symposium on
equine haematology, 28th-30th May 1975*, 159-167

SCHALM, O. W. (1979):
Equine hematology. Part III. Significance of plasma fibrinogen concentration in
clinical disorders in horses.
Equine Practice 1, 24-29

SCHIEFER, H. B. (1981):
Equine colitis „X“, still an enigma?.
Can. vet. J. 22, 162-165

SCHOEFFEL, U., M. WINDFUHR, N. FREUDENBERG, K. H. TREUTNER,
E. JACOBS u. C. GALANOS (1989):
The role of intestinal endotoxin in experimental peritonitis.
Circ. Shock 27, 83-91

SCHUSSER, G. F. (1989):
Der „Anion gap“ als prognostischer Indikator beim Kolik-syndrom des Pferdes.
Tierärztl. Prax. Suppl. 5, 100-104

SCHUSSER, G. F. (1995):
Inanition und Emaciation beim Pferd.
Vortrag im Rahmen des Bayerischen Tierärztetages 1995

SCHÜTT, C. u. R. SCHUMANN (1993):
Der Endotoxinreceptor CD14.
Immun. Infekt. 21, 36

SEETHANATHAN, P., G. D. BOTTOMS u. K. SCHAFER (1990):
Characterisation of release of tumor necrosis factor,
interleukin-1, and superoxide anion from equine white
blood cells in response to endotoxin.
Am. J. vet. Res. 51, 1221-1225

SEMRAD, S. D., G. E. HARDEE, M. M. HARDEE u. J. N. MOORE (1987):
Low dose flunixin meglumine: Effects on eicosanoid production and clinical
signs induced by experimental endotoxaemia in horses.
Equine vet. J. 19, 201-206

SEMRAD, S. D. u. J. N. MOORE (1987):
Effects of a specific thromboxane synthetase inhibitor in equine endotoxemia.
Res. vet. Sci. 43, 137-142

SHULL, R. M. (1978):
The value of anion gap and osmolal gap determination in veterinary medicine.
Vet. Clin. Pathol. 7, 12-14

SKARNES, R. C., S. K. BROWN, S. S. HULL u. J. A. MCCRACKEN (1981):
Role of prostaglandin E in the biphasic fever response to endotoxin.
J. Exp. Med. 154 1212-1224

SPIER, S. J., J. P. LAVOIE, J. S. CULLOR, B. P. SMITH, J. R. SNYDER u.
W. M. SISCHO (1989):
Protection against clinical endotoxemia in horses by using plasma containing
antibody to an Rc mutant E. coli (J5).
Circ. Shock 28, 235-248

SPROUSE, R. F. u. H. E. GARNER (1982):
Normal and perturbed microflora of the equine cecum.
in: Proc. 1st Equine Colic Research Sympos., Athens, Georgia
1982, S. 53-61

SPROUSE, R. F., H. E. GARNER u. E. M. GREEN (1987):
Plasma endotoxin levels in horses subjected to carbohydrate induced laminitis.
Equine vet. J. 19, 25-28

STADLER, P. u. S. R. VAN AMSTEL (1989):
Adverse effect of a proposed equine sublethal endotoxin model.
Onderstepoort J. vet. Res. 56, 207-209

STAEMPFLI, H. R., J. F. PRESCOTT u. M. L. BRASH (1992):
Lincomycin - induced severe colitis in Ponies: Association with Clostridium
cadaveris.
Can. J. Vet. Res. 56, 168-169

STASHAK, T. S. (1989):
Adams` lameness in horses. 4. Aufl.
Lea & Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, USA. S. 486

STRAUB, R. (1993):
Erfahrungen mit Typhlokolitispatienten der letzten 2 Jahre.
In: Symposium über Typhlokolitis beim Pferd, Essen 1993. Kongr. Ber., S. 19-21

TABOR, D. R., S. K. BURCHETT u. R. F. JACOBS (1988):
Enhanced production of monokines by canine alveolar macrophages in response to endotoxin-induced shock.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, USA. 187, 408-415

TAHRI-JOUTI, M. A. u. R. CHABY (1990):
Specific binding of lipopolysaccharides to mouse macrophages. I. Characteristics of the interaction and inefficiency of the polysaccharide region.
Mol. Immunol. 27, 751-761

TEMPLETON, C. B., G. D. BOTTOMS, J. F. FESSLER, K. M. EWERT, O. F. ROESEL, M. A. JOHNSON u. H. S. LATSHAW (1987):
Endotoxin-induced hemodynamic and prostaglandin changes in ponies: Effects of flunixin meglumine, dexametasone, and prednisolone.
Circ. Shock 23, 231-240

TILLEY, K. L., L. M. SILVERMAN u. R. H. CHRISTENSON (1989):
Proteins.
in: E. H. TAYLOR (Hrsg.): Clinical chemistry.
John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore. S. 83-108 (J. D. WINEFORDNER u. I. M. KOLTHOFF, Chemical analysis 106.)

TRACEY, K. S., S. F. LOWRY u. A. CERAMI (1988):
A hormone that triggers acute shock and chronic cachexia.
J. Infect. Dis. 157, 413-420

TUREK, J. J., C. H. LAMAR, J. F. FESSLER u. G. D. BOTTOMS (1987):
Ultrastructure of equine endothelial cells exposed to endotoxin and flunixin meglumine and equine neutrophils.
Am. J. vet. Res. 48, 1363-1366

UNGEMACH, F. R. (1991):
Pharmakologische Beeinflussung von Entzündungen
in: W. LÖSCHER, F. R. UNGEMACH u. R. KROKER (Hrsg.):
Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg. S. 307-320

VAN STEENHOUSE, J. L. (1987):

Free radicals: Relation to tissue damage - A review.

Vet. Clin. Pathol. 16, 29-35

VAN ZEE, K. J., E. FISCHER, A. S. HAWES, C. A. HEBERT,

T. G. TERRELL, J. B. BAKER u. S. F. LOWRY (1992):

Effects of intravenous IL-8 administration in nonhuman primates.

J. Immunol. 148, 1746-1752

WAINWRIGHT, N. R. u. S. W. WATSON (1991):

Endotoxin neutralising protein: Mechanism and potential for treating septic shock.

Program and abstracts. Second international marine biotechnology conference (IMBC '91). S. 76

WANG MING-HAI, H. D. FLAD, W. FEIST, H. BRADE, S. KUSUMOTO,

E. T. RIETSCHER u. A. J. ULMER (1991):

Inhibition of endotoxin-induced interleukin-6 production by synthetic lipid A partial structures in human peripheral blood mononuclear cells.

Infect. Immun. 59, 4655-4664

WARD, D. S., J. F. FESSLER, G. D. BOTTOMS u. J. TUREK (1987):

Equine endotoxemia: Cardiovascular, eicosanoid, hematologic, blood chemical, and plasma enzyme alterations.

Am. J. vet. Res. 48, 1150-1156

WEIL, M. H. u. R. J. HENNING (1979):

New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock.

Anes. Anagl. 58, 124-132

WEISS, E. (1993):

Ergänzende Anmerkungen zur Ätiologie und Pathogenese der Typhlokolitis anhand des eigenen Sektionsmaterials der letzten zwei Jahre.

In: Symposium über Typhlokolitis beim Pferd, Essen 1993. Kongr. Ber., S. 5

WESTPHAL, O. u. O. LÜDERITZ (1954):

Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden gramnegativer Bakterien.

Angew. Chem. 66, 407

WHITE II, N. A. (1990):

The equine acute abdomen.

Verlag Lea & Febiger, Philadelphia, London

WHITLOCK, R. H. (1986):

Colitis: Differential diagnosis and treatment.

Equine vet. J. 18, 278-283

WILLIAMSON, L. H. (1991):

Antithrombin III: A natural anticoagulant.

Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 13, 100-107

WILSON, E. A. u. R. A. GREEN (1986):

Acid-base status and electrolyte alterations associated with diarrhea in non - suckling horses.

Equine vet. sci. 6, 321-325

ZINKL, J. G. (1989):

Leukocyte function.

in: J. J. KANEKO (Hrsg.): Clinical biochemistry of domestic animals. 4. Aufl.

Academic Press, Inc., San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo,

Toronto. S. 327

ZUCKERMAN, S. H., G. F. EVANS u. L. D. BUTLER (1991):

Endotoxin tolerance: Independent regulation of interleukin-1 and tumor necrosis factor expression.

Infect. Immun. 59, 2774-2780

8. ANHANG

Die im Anhang angewandten Abkürzungen und Einheiten sind im Absatz „Abkürzungen“ (S. 12) angegeben.

Tabelle 15: Untersuchungsergebnisse der Blutproben von 52 gesunden Pferden (Kontrollgruppe, K1 - K52).

Nr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	NDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
K1	36	16	38,0	40	60	7,98	----	-----	15,0	9,5	7,38	+2,9	28,6	4,1	140	101	14,5
K2	48	16	37,7	40	58	12,28	4,00	0,095	4,9	0,0	7,37	+4,7	31,4	5,0	136	100	9,6
K3	44	12	37,8	32	66	12,65	3,30	0,118	2,2	0,1	7,40	+3,1	28,3	4,4	141	103	14,1
K4	48	12	38,1	33	72	12,44	4,99	0,077	3,4	3,1	7,38	+1,8	27,2	4,0	141	102	15,8
K5	48	16	37,7	38	60	6,68	3,25	0,063	2,1	1,1	7,43	+3,0	27,4	4,5	137	101	13,1
K6	32	8	37,6	39	70	9,08	3,92	0,071	4,6	5,5	7,38	+1,8	27,4	4,5	141	103	15,1
K7	52	16	38,0	40	60	8,69	3,41	0,078	1,9	1,5	7,39	+2,9	28,5	4,4	136	98	13,9
K8	40	12	38,2	40	60	7,64	3,52	0,067	1,5	0,6	7,40	+3,4	28,8	4,6	139	101	13,8
K9	36	16	37,8	37	72	7,64	4,86	0,048	0,7	1,0	7,35	+0,5	26,5	4,5	141	103	16,0
K10	40	8	38,3	35	62	10,43	4,18	0,077	1,7	0,2	7,37	+2,6	28,6	4,7	136	99	13,1
K11	40	16	37,6	35	61	9,79	3,58	0,084	1,6	2,0	7,39	+3,0	28,6	4,6	138	100	14,0
K12	52	8	38,0	38	62	11,48	4,01	0,088	2,0	3,6	7,38	+1,9	27,2	4,5	137	100	14,3
K13	40	8	38,0	35	60	6,15	1,94	0,098	2,1	1,3	7,38	+2,7	28,5	4,1	136	98	13,6
K14	40	12	37,9	33	54	4,48	2,99	0,049	2,6	3,5	7,36	+0,0	25,6	4,2	140	103	15,6
K15	48	20	38,4	48	68	7,87	4,42	0,055	5,9	16,4	7,38	-0,7	23,9	4,2	144	107	17,3
K16	40	10	37,6	43	67	8,01	3,68	0,067	6,3	5,2	7,36	+1,3	27,3	4,1	138	101	13,8
K17	48	16	38,1	34	70	7,55	3,46	0,067	2,9	7,9	7,34	-0,6	25,2	3,9	141	103	16,7
K18	48	14	37,9	37	56	6,68	4,05	0,051	1,9	1,1	7,37	+2,1	27,9	4,2	130	102	4,3
K19	48	12	38,0	43	62	2,97	5,19	0,017	2,0	1,1	7,37	+2,5	28,4	4,1	136	98	13,7
K20	40	8	38,2	40	62	----	4,53	-----	1,3	0,0	7,38	+2,6	28,3	3,7	138	101	12,4
K21	48	12	38,3	37	61	3,61	2,51	0,044	0,2	0,0	7,38	+2,7	28,5	3,9	140	101	14,4
K22	44	10	37,4	39	60	6,57	3,40	0,059	3,2	2,1	7,37	+2,3	28,2	3,7	140	102	13,5
K23	44	16	37,8	41	55	4,05	3,63	0,034	1,6	0,0	7,40	+3,9	29,3	4,0	139	101	12,7
K24	44	12	38,5	43	65	6,22	5,08	0,037	5,4	2,1	7,38	+2,7	28,3	4,2	138	101	12,9
K25	50	16	38,4	33	68	3,27	6,94	0,014	1,4	0,0	7,36	+0,4	26,1	4,5	136	101	13,4

Fortsetzung von Tabelle 15:

Nr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
K26	44	12	38,0	37	58	6,95	2,50	0,086	1,3	0,3	7,36	+1,5	27,4	4,7	139	101	15,3
K27	40	10	37,9	41	70	4,05	5,33	0,023	5,7	5,5	7,37	+0,5	25,9	3,9	138	102	14,0
K28	48	16	39,4	33	72	5,35	8,01	0,020	1,9	0,0	7,41	+0,8	25,1	3,9	134	98	14,8
K29	40	8	38,3	42	64	3,77	4,20	0,027	6,7	5,6	7,37	+2,9	29,1	4,2	141	103	13,1
K30	44	12	38,0	39	62	4,96	3,44	0,044	2,1	0,5	7,34	+2,3	29,2	4,2	139	101	13,0
K31	44	12	38,1	44	67	3,80	3,87	0,030	3,0	0,3	7,38	+3,9	29,9	4,3	142	102	14,4
K32	52	16	38,5	43	65	2,40	4,84	0,015	2,4	2,1	7,37	+3,2	29,4	4,6	139	100	14,2
K33	48	12	37,8	42	78	5,15	3,33	0,047	2,3	0,7	7,36	+3,2	29,8	3,7	140	100	13,9
K34	44	12	37,8	40	64	2,33	3,78	0,019	3,4	0,9	7,37	+3,2	29,4	4,2	139	100	13,8
K35	40	10	37,9	40	68	6,04	3,52	0,053	2,0	0,2	7,38	+3,2	29,2	4,5	139	100	14,3
K36	40	8	38,3	48	62	---	3,33	----	2,5	0,8	7,38	+2,7	28,4	4,1	139	101	13,7
K37	56	12	38,4	35	55	4,46	4,22	0,032	3,1	2,7	7,39	+2,6	28,0	5,2	138	99	16,2
K38	52	16	38,0	40	62	4,35	3,62	0,026	1,9	0,6	7,43	+1,7	25,8	5,3	137	99	17,5
K39	40	10	38,0	38	70	3,18	5,13	0,019	1,4	1,1	7,34	-1,0	24,7	4,6	137	101	15,9
K40	48	12	37,9	52	60	4,12	3,47	0,036	3,6	6,9	7,35	-1,4	23,9	4,5	140	101	19,6
K41	44	12	37,7	37	56	4,71	3,73	0,043	2,4	1,2	7,35	+3,1	29,7	4,0	137	99	12,3
K42	48	10	37,8	38	56	3,45	3,78	0,028	4,0	1,0	7,38	+2,0	27,5	4,6	138	102	13,1
K43	32	10	38,3	43	60	4,12	3,22	0,039	0,7	0,0	7,38	+2,9	28,6	4,1	139	100	14,4
K44	36	12	38,4	38	68	3,61	5,70	0,019	1,9	0,0	7,37	+0,7	26,2	4,3	139	101	16,1
K45	52	20	38,0	46	68	3,04	4,14	0,022	3,1	0,4	7,44	+1,6	25,3	4,6	143	104	18,3
K46	52	16	38,1	36	64	2,93	3,91	0,023	9,9	0,7	7,39	+0,4	25,3	4,2	136	98	16,9
K47	56	12	38,4	42	54	2,49	3,47	0,022	14,1	9,0	7,42	+2,0	26,4	4,5	137	98	17,1
K48	48	10	37,8	39	64	6,77	3,45	0,060	3,4	1,2	7,42	-1,1	22,2	3,5	142	105	18,3
K49	48	12	38,1	38	65	7,25	2,85	0,078	1,1	1,1	7,41	+4,0	29,2	3,6	139	100	13,4
K50	40	20	38,2	32	66	3,75	4,11	0,028	3,1	1,5	7,42	+2,9	27,6	4,7	140	102	15,1
K51	36	16	37,9	36	60	2,77	3,56	0,024	0,6	1,6	7,43	+1,2	25,1	4,4	135	100	14,3
K52	44	12	37,9	35	55	5,08	3,67	0,042	2,0	0,6	7,41	+2,2	26,8	4,5	136	99	14,7

Tabelle 16: Zusammenstellung der Diagnosen und Untersuchungsergebnisse der Blutproben von 105 Pferden mit Kolik.

Fall Nr. 1 14-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TYPHLOKOLITIS

Notizen: Dickdarmmukosa schwarz, nekrotisch

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	40	38,2	67	48	48,15	2,18	0,683	17,0	52,6	7,33	+4,4	32,2	6,0	140	97	16,8

Fall Nr. 2 8-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TYPHLOKOLITIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	92	26	38,2	63	68	42,66	2,59	0,489	11,5	172,9	7,33	-3,5	21,9	4,3	151	112	21,4
2	80	24	37,0	52	60	52,41	3,84	0,422	6,2	72,0	7,42	+3,2	27,9	3,5	149	110	14,6
3	76	32	37,5	43	51	36,33	3,57	0,315	3,0	52,7	7,44	+2,0	25,9	3,4	148	110	15,5
4	80	16	37,8	38	60	34,82	6,73	0,160	6,5	18,3	7,43	+2,2	26,3	4,0	155	117	15,7

Fall Nr. 3 10-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°

Notizen: OP erfolgte 34 Stunden nach normalem Abfohlen zu Hause

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	48	36	37,7	40	60	74,87	5,79	0,400	168,6	465,1	7,42	+5,5	30,8	3,3	137	98	11,5

Fall Nr. 4 6-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°

Notizen: Euthanasie 3 Stunden post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	100	--	--	58	70	99,64	3,75	0,822	8,9	9,4	7,30	-4,2	21,9	3,2	139	95	25,3

Fall Nr. 5 1-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DÜNNDARM SUBILEUS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	64	16	38,1	43	62	99,16	3,75	0,819	3,5	1,7	7,28	-6,1	20,3	4,0	140	103	20,7

Fall Nr. 6 7-jähriger Wallach, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCIDENTIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	14	38,0	39	60	90,54	3,34	0,838	0,4	1,7	7,31	-0,9	25,9	4,0	138	102	14,1

Fall Nr. 7 8 Wochen alter Hengst, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: VOLVULUS NODOSUS JEJUNI ET ILEI

Notizen: Resektion 70 cm Jejunum; erste Anzeichen von Peritonitis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	120	56	38,0	38	48	76,04	3,33	0,705	3,7	4,7	7,33	-3,0	22,6	3,6	131	92	20,0
2	96	18	38,8	34	38	102,39	4,12	0,769	1,6	3,6	7,35	-1,1	24,3	4,0	130	94	15,7
3	104	44	38,8	39	40	52,59	5,11	0,318	1,4	1,5	7,38	+1,1	26,3	4,3	130	93	15,0
4	--	--	39,4	46	48	45,48	6,80	0,207	0,2	2,0	7,39	+2,0	27,3	5,0	127	89	15,7

Fall Nr. 8 12-jähriger wallach, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: TYPHLOKOLITIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	104	28	37,0	62	60	82,76	2,15	1,189	2,8	2,0	7,36	-1,1	24,1	4,4	140	98	22,3

Fall Nr. 9 8-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TYPHLOKOLITIS

Notizen: Euthanasie 4 Tage post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	16	38,3	42	70	57,39	2,45	0,725	3,8	10,5	7,46	+13,0	39,8	3,1	138	94	7,3
2	80	24	38,4	35	60	41,15	2,19	0,580	3,7	10,8	7,40	+5,0	30,8	3,1	129	91	10,3
3	76	16	38,2	45	65	40,74	5,23	0,241	4,5	7,2	7,30	-7,4	17,9	4,5	141	105	22,6

Fall Nr. 10 6-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: GASTRO-DUODENO-JEJUNITIS

Notizen: Tragende Stute, Geburtstermin in 4 Wochen

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	56	28	---	55	64	38,61	3,64	0,328	10,6	6,2	7,25	-7,1	19,9	3,6	144	97	30,7

Fall Nr. 11 10-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA SPATII RENOLIENALIS

Notizen: Adhesive Peritonitis post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	24	37,7	35	52	54,42	1,95	0,863	5,5	30,0	7,29	+1,4	29,8	3,4	139	98	14,6

Fall Nr. 12 1-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCIDENTIS AD DEXTRAM
und Sandobstipation in der magenähnlichen Erweiterung

Notizen: Starke Aufgussung; vor der OP zweimal Zäkumpunktion

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	20	38,0	37	76	46,76	3,37	0,429	5,3	6,5	7,38	+0,8	26,0	4,0	139	99	18,0
2	60	16	38,8	37	66	31,25	3,42	0,282	3,2	5,6	7,42	+2,6	27,2	3,9	142	103	15,7

Fall Nr. 13 2-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: INVAGINATIO CAECO-COLICA

Notizen: Invaginiertes Darmabschnitt stark verwachsen, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	64	36	37,9	23	58	22,39	9,81	0,070	3,6	0,8	7,32	-0,9	25,4	3,5	136	98	16,1

Fall Nr. 14 25-jährige Stute, konservativ behandelt, verendet

Diagnose: HERNIA DIAPHRAGMATICA LIENALIS, GASTRICA ET COLI DESCENDENTIS

Notizen: Kolon Descendens kaudal von der Einklemmung rupturiert, Peritonitis, Pleuritis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	88	72	39,2	54	62	51,93	2,50	0,641	3,1	0,8	7,41	+2,5	27,4	3,5	141	102	15,1

Fall Nr. 15 7-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°

Notizen: Kolonmukosa dunkelrot-schwarz; 3 Tage post OP Schock, exitus letalis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	84	36	37,5	48	52	65,86	2,92	0,697	4,8	1,6	7,30	-0,3	26,7	3,6	135	95	16,9
2	84	16	37,5	38	46	50,03	3,13	0,494	59,5	8,9	7,36	+3,2	29,6	3,3	137	98	12,7
3	84	8	37,4	34	48	86,81	3,54	0,759	25,6	16,4	7,35	+1,9	28,2	3,1	139	99	14,9
4	84	12	38,4	32	50	40,85	4,65	0,272	8,5	24,9	7,36	+1,4	27,3	3,0	125	90	10,7

Fall Nr. 16 13 Tage alte Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: PERITONITIS ADHESIVA DIFUSA

Notizen: Inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	112	24	---	32	70	19,74	8,94	0,068	6,7	0,0	7,27	+0,1	28,6	4,1	132	91	16,5

Fall Nr. 17 12-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: INVAGINATIO CAECO-COLICA

Notizen: 2/3 des Zäkums in die ventrale Kolonlage invaginiert

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	36	16	37,6	48	45	87,43	3,24	0,835	3,0	1,5	7,42	+6,7	32,4	3,3	141	99	12,9
2	56	24	38,4	43	40	67,44	3,47	0,601	14,8	4,6	7,40	+2,8	27,8	2,8	143	104	14,0
3	56	20	38,2	42	42	42,43	4,62	0,284	9,4	6,4	7,39	+1,3	26,4	2,9	144	104	16,5
4	52	10	38,2	32	40	45,25	8,61	0,162	4,8	7,8	7,36	+2,0	28,2	3,2	142	106	11,0

Fall Nr. 18 4 Wochen alter Hengst, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: KOPROSTASIS COLI DESCENDENTIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	132	34	38,3	34	45	79,33	3,86	0,635	4,5	2,8	7,32	-0,3	26,3	3,6	134	96	15,3
2	60	20	39,0	36	44	73,04	3,52	0,642	11,9	3,9	7,41	-0,5	23,4	4,0	137	99	18,6

Fall Nr. 19 8-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TYPHLOKOLITIS

Notizen: Euthanasie 24 Stunden post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	88	34	38,4	65	80	86,12	2,57	1,035	5,7	5,6	7,22	-7,6	20,0	3,5	145	93	35,5
2	84	12	38,4	63	60	80,57	2,32	1,071	59,8	209,8	7,31	-2,1	24,4	3,1	150	102	26,7
3	72	16	37,5	63	50	59,45	2,70	0,681	12,3	144,1	7,28	-4,6	21,9	3,6	154	107	28,7

Fall Nr. 20 13-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°

Notizen: Kolonmukosa nekrotisch, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	88	48	37,2	75	64	94,45	1,86	1,566	16,6	58,6	7,30	-5,5	20,3	3,9	144	99	28,6

Fall Nr. 21 24-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	62	14	38,8	40	68	82,72	3,47	0,737	4,9	1,6	7,34	-2,2	23,1	4,3	141	104	18,2

Fall Nr. 22 10-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TORSIO COLI ASCENDENTIS 360°

Notizen: Kolonmukosa relativ unbeschädigt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	40	20	38,2	35	64	80,77	3,32	0,752	2,3	3,9	7,39	+4,1	29,8	3,2	138	99	12,4
2	32	8	38,6	36	60	90,61	3,57	0,786	4,8	2,9	7,40	+0,9	25,2	3,4	139	103	14,2

Fall Nr. 23 8-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: OBSTIPATIO ILEI

ET DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS AD DEXTRAM CUM TORSIONE 180°

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	56	20	38,0	35	58	97,72	2,61	1,160	1,5	0,0	7,40	+3,7	29,1	3,7	138	99	13,6
2	40	12	39,2	30	52	71,94	2,48	0,895	1,1	0,7	7,46	+4,6	28,6	2,8	138	98	14,2
3	40	16	38,2	37	62	87,15	3,92	0,687	5,5	1,8	7,42	+3,4	28,0	3,4	137	99	13,4

Fall Nr. 24 8-jährige Stute, konservativ behandelt, verendet

Diagnose: HERNIA ABDOMINALIS

Notizen: Hochtragende Stute; Euthanasie 21 Stunden nach Ankunft wegen Bauchbruches

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	76	76	38,7	38	62	92,83	2,07	1,387	4,6	2,1	7,42	+2,2	26,7	3,8	140	100	17,1

Fall Nr. 25 2-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: GRASS SICKNESS

Notizen: Euthanasie 4 Tage post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	96	12	39,2	42	82	82,85	2,38	1,077	5,4	29,5	7,42	+2,8	27,3	2,9	129	86	18,6
2	112	24	39,2	38	51	64,67	4,70	0,425	38,5	28,6	7,42	+3,4	27,9	2,3	121	83	12,4
3	92	12	39,4	32	50	22,69	3,94	0,178	10,9	11,2	7,44	+3,1	27,1	2,5	129	90	14,4

Fall Nr. 26 6-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: INVAGINATIO CAECO-COLICA

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	92	56	38,8	43	78	71,53	3,92	0,565	2,4	2,2	7,27	-2,9	24,4	3,2	137	100	15,8
2	68	28	38,7	44	60	63,16	4,21	0,464	2,7	2,5	7,44	+0,7	24,1	3,4	139	104	14,3

Fall Nr. 27 22-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: STRANGULATIO JEJUNI - LIPOMA PENDULANS

Notizen: Etwa 8 m Jejunumnekrose, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	44	24	---	36	57	97,22	2,04	1,473	3,7	3,4	7,37	+5,9	32,7	3,3	140	99	11,6

Fall Nr. 28 5-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: GRASS SICKNESS

Notizen: Euthanasie 60 Stunden post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	72	10	38,8	44	74	64,71	4,15	0,483	8,7	43,7	7,43	+3,8	28,5	3,4	133	95	12,9
2	72	16	38,7	42	68	73,61	4,28	0,532	6,4	20,5	7,44	+4,2	28,6	2,9	137	99	12,3
3	72	16	38,7	40	64	31,18	4,81	0,200	7,2	14,0	7,40	+2,7	27,8	3,4	138	101	12,6

Fall Nr. 29 7-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: OBSTIPATIO COLI ASCENDENTIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	68	20	37,8	42	59	96,46	3,18	0,939	5,7	0,2	7,34	-5,4	19,2	3,3	149	110	23,1

Fall Nr. 30 2-jähriger Hengst, konservativ behandelt, verendet

Diagnose: GASTRO-DUODENO-JEJUNITIS

Notizen: Euthanasie 14 Stunden nach Ankunft, da keine OP-Erlaubnis vorlag

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	68	20	38,8	45	82	65,74	2,78	0,732	14,0	88,6	7,31	-5,4	20,1	4,4	138	101	21,3
2	52	20	39,0	38	69	93,70	3,03	0,956	4,8	37,6	7,51	+6,9	30,2	4,0	137	98	12,8

Fall Nr. 31 6-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: METEORISMUS INTESTINI (gr. gravis)

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	84	36	---	44	61	51,49	3,42	0,465	7,9	83,0	7,45	+7,4	32,5	3,5	144	100	15,0

Fall Nr. 32 7-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DÜNNDARM SUBILEUS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	12	39,2	48	88	97,40	4,02	0,750	5,4	8,8	7,37	+0,0	25,1	3,5	140	99	19,4

Fall Nr. 33 6-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	12	38,2	43	65	31,96	3,82	0,258	0,4	0,7	7,51	+10,9	35,4	2,8	145	101	11,4

Fall Nr. 34 15-jähriger Wallach, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA SPATII RENOLIENALIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	10	37,6	43	62	49,80	3,20	0,482	0,9	0,3	7,50	+3,2	25,7	3,3	139	99	17,6

Fall Nr. 35 1-jähriger Hengst, operativ behandelt, verendet

Diagnose: VOLVULUS MESENTERIALIS JEJUNI ET ILEI; PERITONITIS IN STATU NASCENDI

Notizen: 4 m Dünndarmresektion, Jejunum-Zäkostomie; 52 Stunden danach die zweite OP, hochgradige Peritonitis, inoperable, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	100	20	38,0	38	62	51,83	3,61	0,444	2,7	4,2	7,29	-3,0	23,7	4,2	138	96	22,5
2	80	20	38,6	31	45	42,78	3,91	0,338	0,0	7,1	7,41	+0,9	25,2	4,2	145	105	19,0
3	64	16	38,5	24	50	10,93	5,58	0,060	---	---	7,44	+5,3	30,0	4,1	139	99	14,1

Fall Nr. 36 12-jähriger Wallach, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DÜNNDARM SUBILEUS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	42	15	37,7	39	61	88,23	2,97	0,919	1,8	0,0	7,43	+0,4	24,2	4,1	139	102	16,9

Fall Nr. 37 4-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: STRANGULATIO JEJUNI ET ILEI

Notizen: Euthanasie 7 Tage post OP; hochgradige Peritonitis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	100	24	----	32	54	53,76	2,11	0,788	7,2	28,9	7,39	+4,4	30,5	3,3	137	96	13,8
2	64	10	38,2	34	50	65,95	2,36	0,863	7,3	47,7	7,43	+4,5	29,2	3,1	128	90	11,9

Fall Nr. 38 4-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TORSIO CAECI

Notizen: Tragende Stute (3. Monat)

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	56	80	38,5	43	48	96,88	2,32	1,290	6,9	3,3	7,43	+7,5	33,3	3,0	139	93	15,7
2	76	16	39,8	48	48	80,22	2,54	0,977	6,5	3,9	7,40	+5,9	32,0	3,3	141	101	11,3
3	36	32	38,5	38	42	49,80	2,95	0,521	17,9	8,0	7,41	+4,1	29,3	3,0	144	104	13,7

Fall Nr. 39 1-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: GRASS SICKNESS

Notizen: Dünndarmmukosa grau; Euthanasie 84 Stunden post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	132	20	40,0	55	100	65,54	7,76	0,261	6,4	4,8	7,26	-2,6	25,3	3,7	136	86	28,4
2	94	12	38,0	24	48	15,37	5,67	0,083	2,6	2,8	7,38	+2,7	28,5	3,7	144	104	15,2
3	88	10	38,1	23	50	26,49	5,35	0,153	---	---	7,37	+2,7	28,8	3,6	144	105	13,8
4	80	10	38,3	24	50	24,64	5,81	0,131	0,0	2,2	7,31	-6,1	19,3	3,5	149	112	21,2

Fall Nr. 40 6-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: OBSTIPATIO ILEI

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	16	38,4	50	78	45,27	4,58	0,306	1,6	10,1	7,33	-1,9	23,9	3,8	148	111	16,9

Fall Nr. 41 6-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°

Notizen: Dickdarmmukosa nekrotisch, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	--	--	----	58	71	93,65	4,08	0,710	10,6	3,4	7,31	-2,9	23,3	3,5	143	98	25,2

Fall Nr. 42 4-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: STRANGULATIO JEJUNI ET ILEI, DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS
AD DEXTRAM CUM TORSIONE 90°

Notizen: Darmwand nicht stark beschädigt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	16	37,2	44	68	73,95	4,12	0,556	5,1	4,3	7,40	+3,6	29,1	3,5	142	101	15,4
2	52	42	39,0	36	56	61,85	4,88	0,392	7,7	14,4	7,47	+6,2	30,3	2,9	143	102	13,6
3	36	16	38,5	37	60	49,78	5,23	0,294	1,0	8,4	7,44	+4,3	28,8	3,9	139	100	14,1

Fall Nr. 43 10-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA FORAMINIS OMENTALIS

Notizen: Dünndarmwand nicht stark beschädigt, keine Resektion;
Relaparotomie nach 16 Stunden; kein besonderer Befund

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	32	38,2	40	58	94,68	2,66	1,101	1,9	0,1	7,31	+2,7	30,6	3,7	142	101	14,1
2	48	16	38,3	29	50	62,20	2,31	0,833	4,3	3,8	7,45	+3,7	27,7	2,9	141	103	13,2

Fall Nr. 44 20-jähriger Wallach, konservativ behandelt, verendet

Diagnose: NECROSIS COLI ASCENDENTIS

Notizen: Euthanasie 48 Stunden nach Ankunft, da keine OP-Erlaubnis vorlag;
ischaemische Nekrose (ca. 20 cm Durchmesser) in der Zwerchfellflexur

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	24	36,8	42	38	31,25	4,19	0,230	4,3	3,8	7,40	+2,1	26,9	2,8	140	101	14,9
2	--	--	----	--	---	43,76	4,31	0,314	5,1	4,6	7,40	+1,8	26,6	2,8	143	103	16,2

Fall Nr. 45 6-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: STENOSIS CIRCULARIS JEJUNI

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	16	38,6	54	89	61,44	5,20	0,366	28,9	138,6	7,43	+4,1	28,9	3,3	144	101	17,4
2	60	16	39,5	47	60	50,94	5,04	0,313	9,6	104,7	7,36	+1,1	26,9	3,3	146	107	15,4
3	46	12	38,7	26	62	21,32	5,01	0,131	0,1	30,7	7,39	+4,1	26,6	3,3	142	104	14,7

Fall Nr. 46 10-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360° CUM DISLOCATIONE AD DEXTRAM
ET HERNIA MESENTERIALIS JEJUNI

Notizen: Tragende Stute (9. Monat); Dickdarmmukosa stark verändert, grau;
40 cm Jejunumresektion; 11 Stunden post OP Schock, exitus letalis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	68	28	----	58	44	70,02	2,19	0,989	42,7	327,5	7,40	-0,7	23,1	3,3	146	97	29,2

Fall Nr. 47 5-jähriger Wallach, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS CUM OBSTIPATIONE

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	12	37,8	48	70	97,70	3,13	0,966	5,0	3,7	7,34	+1,9	28,6	3,6	141	101	15,0
2	44	12	38,3	32	53	65,97	2,27	0,900	2,5	1,6	7,39	+3,5	29,1	3,4	141	102	13,3

Fall Nr. 48 3-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO ET METEORISMUS COLI ASCENDENTIS

Notizen: Tragende Stute (5. Monat)

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	20	36,8	63	67	100,22	3,35	0,924	4,3	26,5	7,33	+2,2	29,2	3,8	143	101	16,6
2	36	12	38,5	44	48	71,00	2,37	0,926	3,3	14,1	7,49	+6,2	29,8	3,3	141	99	15,5

Fall Nr. 49 4-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS AD DEXTRAM

Notizen: Dickdarmenterotomie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	92	20	37,5	48	75	87,86	3,73	0,728	2,2	0,9	7,30	-3,3	23,0	3,5	140	102	18,5
2	48	12	38,5	39	60	81,50	3,58	0,704	2,7	9,7	7,37	-0,3	24,6	2,8	143	105	16,2
3	52	20	38,6	34	58	54,42	4,39	0,384	2,1	4,4	7,38	+0,3	25,2	3,0	140	103	14,8

Fall Nr. 50 6-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TORSIO COLI ASCENDENTIS PARTIALIS 180°

Notizen: Dickdarmwand intakt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	--	--	----	43	60	79,65	2,44	1,010	8,4	47,1	7,42	+6,6	32,4	2,8	138	97	11,4
2	44	24	39,2	38	52	44,56	3,44	0,401	3,8	23,4	7,45	+4,9	29,4	3,3	138	100	11,9

Fall Nr. 51 6-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA SPATII RENOLIENALIS

Notizen: Dickdarmwand intakt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	--	--	----	47	78	80,22	3,23	0,763	4,7	9,9	----	----	----	2,8	139	97	----
2	40	12	38,3	35	62	49,59	3,47	0,442	3,1	9,4	7,38	+1,5	26,9	3,0	143	104	15,1

Fall Nr. 52 4 Monate altes Stutfohlen, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA SPATII RENOLIENALIS

Notizen: Keine Diagnose vor der OP, da keine rektale Untersuchung möglich

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	92	36	38,2	42	60	64,19	4,12	0,482	4,8	3,1	7,21	-8,8	18,9	3,5	144	104	24,6

Fall Nr. 53 34-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt
Diagnose: STRANGULATIO JEJUNI - LIPOMA PENDULANS
Notizen: 20 cm Jejunumresektion, Rest des Dünndarmes intakt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	12	37,8	28	73	97,13	3,37	0,891	2,9	1,8	7,48	+7,6	32,1	3,0	141	99	12,9
2	56	10	38,2	30	70	61,67	3,88	0,492	25,0	8,1	7,38	+0,9	26,1	3,0	141	102	15,9
3	40	8	37,4	24	72	40,01	4,29	0,288	16,2	18,4	7,35	-0,4	25,3	3,1	137	101	13,8

Fall Nr. 54 14-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt
Diagnose: OBSTIPATIO COLI ASCENDENTIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	56	20	38,8	20	82	68,33	3,57	0,593	2,0	1,7	7,32	-4,4	20,9	3,3	140	102	20,4
2	44	8	38,0	25	56	61,44	3,06	0,620	3,4	1,7	7,30	-5,0	20,8	3,0	144	109	17,2

Fall Nr. 55 8-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt
Diagnose: OBSTIPATIO ILEI

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	92	28	38,7	54	100	87,61	3,27	0,829	6,1	7,7	7,29	-2,8	23,9	3,8	136	98	17,9
2	52	20	38,5	36	66	54,99	3,32	0,513	7,7	4,1	7,45	+4,9	29,4	2,8	140	101	12,4

Fall Nr. 56 7-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt
Diagnose: HERNIA SPATII RENOLIENALIS
Notizen: Steno-stenotisch hochgradige Obstipation;
 Enterotomie, Dickdarmmukosa verändert, dunkelrot

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	--	--	----	56	60	98,96	3,09	0,991	18,4	75,5	7,24	-6,1	21,3	3,1	135	93	23,8
2	80	24	----	59	60	58,77	2,85	0,637	6,5	41,7	7,38	+1,1	26,5	3,0	128	89	15,5
3	48	20	38,2	48	39	40,74	3,06	0,412	3,7	26,1	7,43	+3,8	28,3	2,9	139	98	15,6
4	40	16	38,1	32	41	25,05	4,08	0,189	11,2	11,0	7,38	-1,0	23,5	3,4	119	85	13,9

Fall Nr. 57 20-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet
Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°
Notizen: Kolon Ascendens extrem oedemisiert; Euthanasie 73 Stunden post OP;
 Sektion: Dorsale Lage des Kolon Ascendens schwarz, nekrotisch

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	--	--	----	68	84	99,00	2,22	1,380	64,7	341,7	7,15	-8,7	21,1	3,5	139	99	22,4
2	84	20	37,8	58	55	95,78	1,77	1,673	19,8	290,1	7,37	-1,0	23,8	3,7	149	109	19,9
3	72	12	37,7	50	48	50,94	1,97	0,799	---	---	7,40	-1,5	22,5	5,1	144	108	18,6
4	88	20	38,6	53	55	62,43	2,67	0,722	---	---	7,47	+1,2	24,0	3,1	145	104	20,1

Fall Nr. 58 10-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: STRANGULATIO ILEI - HERNIA PSEUDOLIGAMENTOSA

Notizen: Dünndarm nicht stark verändert, erholungsfähig;

Euthanasie 7,5 Tage post OP wegen paralytischem Ileus

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	88	60	37,4	44	50	53,21	2,31	0,711	4,7	5,1	7,34	+2,7	29,8	2,8	142	97	18,0
2	60	12	37,7	38	50	27,34	2,19	0,386	8,2	8,9	7,45	+9,6	35,6	2,8	145	101	11,2
3	48	12	37,4	39	52	22,19	3,52	0,194	5,5	7,3	7,44	+9,2	35,2	2,9	143	99	11,7

Fall Nr. 59 10-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: STENOSIS CIRCULARIS OSTII ILEOCAECALIS

Notizen: Kolikanfälle seit 4 Wochen; starke Hypertrophie vom Ileum und terminalem Jejunum; 6 m Dünndarmresektion, Jejunum-Zäkostomie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	48	16	38,8	43	68	93,67	3,51	0,825	4,6	38,8	7,33	-3,7	21,6	3,7	143	105	20,1
2	48	16	38,9	42	55	71,05	3,13	0,701	1,8	13,7	7,43	+3,8	28,3	3,2	145	105	14,9

Fall Nr. 60 13-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: STRANGULATIO JEJUNI ET ILEI - HERNIA PSEUDOLIGAMENTOSA

Notizen: 1,5 m Dünndarmresektion, Jejunum-Zäkostomie; akute Bronchitis post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	40	38,2	38	74	88,66	2,76	0,994	1,6	2,4	7,39	+3,8	29,6	3,3	140	99	14,7
2	100	56	39,0	35	60	-----	3,91	-----	2,8	3,0	7,46	+3,6	27,4	3,2	142	103	14,8
3	100	76	38,9	34	58	39,92	5,08	0,243	5,0	4,6	7,42	+1,5	25,6	3,3	147	106	18,7
4	100	96	40,2	36	70	23,29	6,29	0,114	4,3	3,0	7,44	+0,9	24,3	3,6	143	105	17,3

Fall Nr. 61 12-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°

Notizen: Partus 10 Tage vorher; Beckenflexurenterotomie; Kolon deutlich oedemisiert, Schleimhaut dunkelrot; 46 Stunden post OP Schock, exitus letalis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	--	--	----	45	70	102,32	3,36	0,943	7,7	27,2	7,31	-0,5	26,3	3,7	144	103	18,4
2	80	40	38,0	56	55	74,53	3,06	0,753	19,5	42,8	7,39	+3,1	28,5	4,0	149	107	17,5
3	80	40	37,8	53	50	60,98	3,30	0,571	9,6	32,6	7,42	+1,2	25,5	3,9	153	115	16,4
4	80	44	39,0	43	55	39,02	5,70	0,212	8,1	23,7	7,47	+3,9	27,3	3,6	149	108	17,3

Fall Nr. 62 15-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: RUPTURA VENTRICULI

Notizen: Bereits fortgeschrittene Peritonitis, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	56	38,0	53	66	101,18	5,83	0,537	6,8	16,4	7,34	+3,6	30,7	3,2	139	98	13,5

Fall Nr. 63 6-jährige Stute, konservativ behandelt, verendet

Diagnose: LEUCOSIS LYMPHATICA

Notizen: Zuerst deutliche Kolikanzeichen; 52 Stunden nach Ankunft Kolaps, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	88	24	39,0	58	82	50,60	1,43	1,090	---	---	7,34	-2,0	23,4	2,9	138	95	22,5

Fall Nr. 64 8-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS

Notizen: Partus 5 Tage vorher

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	24	38,1	44	69	61,56	3,60	0,529	3,7	2,6	7,40	+2,9	28,0	3,3	147	105	17,3

Fall Nr. 65 14-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: OBSTIPATIO ILEI

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	56	24	37,6	38	60	71,32	2,50	0,882	2,3	0,3	7,36	+0,4	25,9	2,8	139	101	14,9
2	60	40	39,0	41	58	49,39	2,62	0,582	6,0	1,3	7,41	+0,1	24,2	2,7	145	106	17,5

Fall Nr. 66 6-jähriger Wallach, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: OBSTIPATIO COLI ASCENDENTIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	24	38,2	48	66	85,30	2,81	0,938	3,1	1,1	7,38	+0,4	25,4	3,7	144	107	15,3

Fall Nr. 67 6-jähriger Hengst, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA INGUINALIS INCARCERATA

Notizen: Einseitige Kastration wegen Inguinalhernie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	60	----	48	78	89,65	2,42	1,148	2,8	1,2	7,37	+1,8	27,5	3,6	145	106	15,1
2	44	16	38,4	40	56	41,50	2,54	0,506	2,7	3,4	7,39	+0,1	24,7	3,0	146	108	16,3

Fall Nr. 68 7-jähriger Hengst, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: GASTRO-DUODENO-JEJUNITIS

Notizen: Akute Hufrehe 48 Stunden post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	68	60	----	67	86	83,93	2,73	0,950	43,4	139,5	7,31	-3,6	22,3	3,0	145	103	22,7
2	44	28	38,0	50	46	36,44	2,64	0,427	12,7	75,9	7,37	-4,0	20,2	2,8	150	113	19,6
3	52	60	38,4	40	46	24,50	4,27	0,177	9,6	38,9	7,42	+1,7	25,8	3,1	147	109	15,3

Fall Nr. 69 9-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: HERNIA FORAMINIS OMENTALIS AD MEDIALEM
ET VOLVULUS MESENTERIALIS JEJUNI

Notizen: Etwa 70% des Dünndarmes nekrotisch, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	28	----	49	60	88,92	1,67	1,649	7,0	2,6	7,40	+3,1	28,2	3,8	140	99	16,6

Fall Nr. 70 8-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°

Notizen: Dickdarmschleimhaut schwarz, nekrotisch, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	100	48	37,0	64	73	99,57	2,24	1,373	36,1	293,2	7,31	-5,9	19,5	3,6	140	98	26,1

Fall Nr. 71 3-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: STATUS POST INCARCERATIONEM; SEC. VOLVULUS JEJUNI CUM
OBSTIPATIONE

Notizen: Dünndarmenterotomie, Jejunumschleimhaut teilweise verändert, dunkelrot

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	76	28	38,4	48	78	52,57	4,77	0,341	5,0	8,0	7,40	+3,8	29,3	2,7	132	93	12,4
2	64	8	38,6	37	53	39,96	4,62	0,267	2,3	5,7	7,37	+1,2	26,8	3,2	147	109	14,4
3	52	8	38,3	30	52	25,69	5,38	0,147	3,9	0,0	7,41	+5,1	30,8	3,3	150	109	13,5

Fall Nr. 72 9-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: STENOSIS CIRCULARIS JEJUNI

Notizen: Dünndarm prästenotisch stark gestaut, Dünndarmschleimhaut teilweise
bläulich-schwarz verändert; keine Resektion; 60 Stunden danach die
zweite OP; hochgradige Durchwanderungsperitonitis, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	64	40	37,7	52	74	49,20	3,21	0,474	2,5	0,0	7,44	+5,2	30,0	2,9	142	100	14,9
2	60	20	38,2	41	55	26,42	3,78	0,216	4,9	3,5	7,44	+7,6	33,1	3,1	146	104	12,0
3	52	24	38,0	40	60	36,71	4,80	0,236	3,7	3,4	7,44	+9,0	34,9	3,3	149	105	12,4

Fall Nr. 73 9-13-jähriger Wallach, konservativ behandelt, verendet

Diagnose: OBSTIPATIO ILEI

Notizen: Sofortige Euthanasie, keine Behandlung (Entscheidung des Besitzers);
obstipiertes Ileum deutlich verändert, blau-schwarz verfärbt;
histologischer Befund: eosinophile Enteritis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	48	40	37,8	45	85	100,24	2,81	1,105	2,3	0,0	7,36	+1,1	27,0	3,7	142	103	15,7

Fall Nr. 74 4-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TORSIO COLI ASCENDENTIS PARTIALIS 180° CUM RETROFLEXIONE

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	72	28	37,6	48	71	82,42	3,29	0,775	6,8	40,7	7,41	+4,1	29,5	3,3	142	99	16,8
2	52	12	38,1	42	60	54,49	3,65	0,462	30,4	37,4	7,37	-3,0	21,5	3,1	144	105	20,6
3	48	20	38,3	38	56	51,83	4,34	0,369	35,1	55,5	7,37	-1,9	22,7	3,2	144	105	19,5

Fall Nr. 75 3-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA FORAMINIS OMENTALIS AD MEDIALEM

Notizen: Inkarzerierter Dünndarm stark verändert; Mukosa schwarz, nekrotisch, Serosa haemorrhagisch; 8 m Jejunumresektion

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	42	45	----	44	51	94,45	2,42	1,207	9,2	4,0	7,36	-0,4	24,8	2,9	138	92	24,1
2	72	8	38,1	36	46	58,58	2,42	0,750	44,5	13,4	7,46	+9,0	34,5	3,0	142	98	12,5
3	68	12	38,0	38	48	41,70	3,21	0,402	29,1	15,2	7,45	+7,6	32,9	2,2	109	70	8,3

Fall Nr. 76 12-jähriger Wallach, konservativ behandelt, verendet

Diagnose: GASTRO-DUODENO-JEJUNITIS

Notizen: Magenruptur 67 Stunden nach Ankunft

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	84	16	----	54	80	78,69	4,53	0,537	42,9	333,8	7,32	-0,0	26,7	3,2	142	100	18,5
2	80	20	38,2	46	70	51,70	4,80	0,333	15,1	155,9	7,37	-0,6	24,4	2,9	138	99	17,5

Fall Nr. 77 11-jähriger Hengst, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA INGUINALIS INCARCERATA

Notizen: 12 cm Ileum inkarzeriert; Laparotomie, Reposition; keine Resektion, keine Kastration

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	14	37,0	33	62	82,01	4,07	0,623	2,2	0,7	7,36	+2,9	29,2	3,8	141	100	15,6
2	36	28	38,3	42	52	42,84	3,86	0,343	2,1	0,7	7,40	+1,7	26,6	3,2	143	104	15,6

Fall Nr. 78 17-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: RUPTURA CAECI

Notizen: Inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	88	24	----	54	70	88,37	3,32	0,824	3,9	3,2	7,25	-8,7	17,8	2,5	127	88	23,7

Fall Nr. 79 14-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TYPHLOKOLITIS

Notizen: Tragende Stute (4. Monat); intra OP Zäkumenterotomie, 40 l Inhalt pH 9 rausgelassen; aus dem Inhalt wurde Salmonella typhimurium nachgewiesen

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	80	24	37,8	54	78	79,08	3,76	0,650	3,5	1,2	7,40	+1,4	26,1	3,1	146	103	20,0
2	88	12	38,0	47	60	54,10	4,03	0,416	3,9	1,6	7,42	+1,1	25,1	2,8	145	106	16,7
3	88	10	38,3	44	55	53,37	3,88	0,425	5,6	2,4	7,38	-0,3	24,6	2,6	131	95	14,0
4	68	20	38,3	44	55	40,81	5,22	0,241	16,3	7,6	7,43	-0,9	22,3	3,1	134	98	16,8

Fall Nr. 80 1-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: OBSTIPATIO ILEI

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	16	37,6	38	62	56,43	4,75	0,367	3,7	0,9	7,39	+2,2	27,5	4,0	137	98	15,5
2	52	24	38,2	32	62	33,12	4,40	0,232	3,5	1,5	7,40	+1,9	26,7	3,1	139	98	17,4

Fall Nr. 81 12-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TORSIO COLI PARTIALIS 180° CUM DISLOCATIONE

Notizen: Darmwand relativ unbeschädigt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	72	60	----	47	61	76,75	2,74	0,867	2,4	0,0	7,44	+5,3	30,0	3,2	139	98	14,2
2	44	12	38,3	42	52	42,39	2,30	0,570	2,2	0,0	7,37	-1,7	22,8	3,1	133	99	14,3
3	44	12	38,3	38	59	31,41	3,23	0,301	1,6	0,4	7,41	+0,2	24,2	3,2	140	102	17,0

Fall Nr. 82 9-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: VOLVULUS MESENTERIALIS JEJUNI;
HERNIA SPATII RENOLIENALIS;
METEORISMUS CAECI ET COLI ASCENDENTIS

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	68	24	----	45	80	93,17	2,75	1,047	16,3	124,1	7,22	-5,7	22,6	3,0	142	100	22,4
2	40	12	38,0	34	61	45,18	2,61	0,535	5,7	67,3	7,42	+5,3	30,6	2,8	149	107	14,2
3	44	12	38,1	34	60	65,90	3,91	0,521	6,7	57,7	7,41	+3,2	28,1	2,7	142	102	14,6

Fall Nr. 83 2 ½-jähriger Hengst, operativ behandelt, verendet

Diagnose: INVAGINATIO CAECO-COLICA

Notizen: Zäkum 3/4 invaginiert; starke Enteritis mit profuser Diarrhö post OP;
7 Tage post OP Schock, exitus letalis; aus dem Koloninhalt wurde
post mortem Salmonella typhimurium nachgewiesen

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	20	38,6	37	66	50,32	6,60	0,236	14,2	1,3	7,37	-0,6	24,4	3,6	138	99	18,2
2	48	16	38,6	32	60	43,37	6,19	0,216	9,8	5,8	7,42	+1,7	25,9	3,2	139	100	16,3
3	40	12	38,4	29	60	37,93	6,03	0,194	9,9	5,3	7,39	+1,7	26,7	3,1	142	103	15,4

Fall Nr. 84 16-jähriger Hengst, konservativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA INGUINALIS

Notizen: Spontane Reposition

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	48	20	38,0	41	58	83,79	2,64	0,983	1,5	0,0	7,43	+5,1	30,1	3,6	135	98	10,5

Fall Nr. 85 3-jähriger Wallach, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI PARTIALIS (flexura diaphragmatica)
ET HERNIA SPATII RENOLIENALIS

Notizen: Darmwand relativ unbeschädigt; post OP akute Hufrehe;
Euthanasie 5 Tage post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	72	24	----	40	62	83,61	3,44	0,751	6,5	3,8	7,33	-1,3	24,6	2,7	143	96	25,1
2	88	16	38,4	53	58	69,49	3,99	0,539	6,1	14,2	7,36	+3,0	29,4	2,7	144	100	17,3
3	80	16	39,2	47	45	59,66	3,94	0,468	2,0	14,2	7,43	-0,0	23,4	3,3	149	108	20,9

Fall Nr. 86 3-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: OBSTIPATIO ILEI

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	64	32	37,9	46	82	83,65	3,65	0,710	4,3	3,5	7,30	-4,4	21,6	3,1	146	103	24,5
2	78	48	38,0	41	66	55,63	3,56	0,483	2,6	3,4	7,47	+7,6	32,3	2,7	146	102	14,4
3	56	72	38,3	37	60	37,77	4,87	0,240	2,0	2,4	----	----	----	2,5	149	103	----

Fall Nr. 87 3 ½-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ET DILATATIO VENTRICULI

Notizen: Hochgradige Magenüberladung, Kolon Ascendens relativ unbeschädigt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	48	24	38,5	32	51	51,15	2,65	0,596	43,6	471,6	7,40	-0,0	24,4	3,2	144	105	17,8
2	44	20	38,4	37	52	54,76	2,65	0,640	25,1	221,8	7,37	-3,1	21,1	3,7	144	107	19,6
3	44	16	38,4	31	56	37,17	4,13	0,278	20,2	181,5	7,37	-1,0	23,8	3,9	144	107	17,1

Fall Nr. 88 8-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: OBSTIPATIO ILEI

Notizen: 1,5 m lange harte Ileumobstipation; Darmwand intakt, unbeschädigt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	20	38,1	40	66	90,15	3,13	0,891	2,1	1,3	7,37	+0,5	25,9	3,4	134	98	13,5
2	40	16	38,3	34	52	51,19	1,94	0,813	2,3	1,6	7,42	+4,7	29,7	3,2	142	102	13,5
3	32	16	38,6	30	56	38,68	2,29	0,521	2,3	2,9	----	----	----	3,2	142	102	----

Fall Nr. 89 22-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: STRANGULATIO ILEI - LIPOMA PENDULANS

Notizen: Etwa 50 cm Ileum stranguliert; keine Resektion

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	32	12	37,8	38	63	73,63	3,68	0,618	3,3	1,7	7,40	+5,6	31,6	3,3	134	95	10,7
2	52	16	38,3	32	60	53,92	3,38	0,493	4,9	2,9	7,43	+6,8	32,3	3,1	142	101	11,8
3	40	12	38,0	30	60	35,50	3,58	0,307	3,1	1,9	----	----	----	2,8	141	100	----

Fall Nr. 90 10-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA FORAMINIS OMENTALIS AD MEDIALEM

Notizen: Etwa 2/3 des Jejunums inkarzeriert, oedemisiert, teilweise haemorrhagisch; keine Resektion; schnelle Erholung post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	76	28	38,0	45	52	88,25	1,64	1,667	3,4	0,0	7,36	+3,0	29,4	3,0	132	89	16,6
2	52	16	37,8	38	50	49,20	1,78	0,856	4,1	2,1	7,38	+1,8	27,1	3,3	139	99	16,2
3	44	12	38,0	33	50	5,42	2,14	0,078	3,4	2,6	7,41	+3,1	28,1	3,7	139	99	15,6

Fall Nr. 91 4-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: SANDOBSTIPATION

Notizen: Enterotomie des Dickdarmes

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	16	37,5	41	78	5,31	3,98	0,041	8,0	32,9	7,32	-2,1	24,0	4,2	143	106	17,2
2	44	6	38,1	44	58	8,01	3,08	0,080	7,2	35,5	7,35	+0,6	26,4	3,2	143	105	14,8
3	40	10	38,4	33	60	14,46	3,29	0,135	6,0	20,8	7,38	+1,3	26,6	3,3	142	104	14,7

Fall Nr. 92 6-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: VOLVULUS MESENTERIALIS JEJUNI

Notizen: Dünndarm intakt; akute Hufrehe 12 Stunden post OP

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	72	20	38,0	44	58	20,02	3,30	0,187	3,3	1,8	7,39	+4,7	30,8	3,1	139	96	15,3
2	52	12	38,4	37	50	8,65	3,75	0,071	11,5	2,9	7,41	+3,3	28,3	3,0	138	99	13,7

Fall Nr. 93 20-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: STRANGULATIO JEJUNI - HERNIA PSEUDOLIGAMENTOSA
ET DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS

Notizen: Dünndarm und Dickdarm intakt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	48	36	37,7	36	58	10,98	2,52	0,135	3,9	0,6	7,42	+4,4	29,3	3,1	138	95	16,8

Fall Nr. 94 10-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: TORSIO COLI TOTALIS 360°

Notizen: Euthanasie nach 12 Tagen; Peritonitis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	84	--	----	57	78	19,10	3,12	0,189	5,5	15,8	7,37	+0,4	25,7	3,8	141	100	19,1
2	60	20	38,2	45	51	8,62	1,85	0,143	4,4	7,2	7,40	+4,5	30,3	3,2	134	96	10,9
3	68	10	38,2	44	56	7,66	2,91	0,081	4,0	8,4	7,45	+4,4	28,6	2,7	117	81	10,1

Fall Nr. 95 12-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: STENOSIS CIRCULARIS JEJUNI

Notizen: Keine Resektion

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	48	37,6	43	80	6,54	4,10	0,049	4,7	11,0	7,39	+1,6	26,5	2,6	131	89	18,1
2	44	10	38,4	30	57	6,54	3,22	0,062	2,5	0,3	7,39	+1,1	26,0	2,6	132	95	13,6

Fall Nr. 96 4-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: METEORISMUS CAECI (Anfang der Peritonitis)

Notizen: Euthanasie 20 Stunden post OP; Peritonitis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	72	16	38,5	59	61	7,32	4,94	0,045	20,1	1,7	7,17	-13,3	14,8	3,0	137	91	34,2
2	68	52	37,8	60	45	9,24	3,60	0,079	25,6	27,1	7,33	-1,0	24,9	3,0	146	99	25,1
3	72	16	37,8	58	42	2,68	2,87	0,028	52,6	75,9	7,39	+1,1	26,0	3,6	150	108	19,6

Fall Nr. 97 6-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: NECROSIS ET RUPTURA COLI DESCENDENTIS

Notizen: Nekrotische Stelle etwa 10-15 cm im Durchmesser, inoperabile, Euthanasie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	72	36	37,7	60	71	6,29	5,17	0,037	43,6	3,0	7,42	+0,5	24,4	3,4	137	93	23,0

Fall Nr. 98 1-jähriger Hengst, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: VOLVULUS NODOSUS ET HERNIA MESENTERIALIS JEJUNI

Notizen: Primäre Ursache: Mißbildung am Jejunum; Resektion, Jejunum-Zäkostomie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	64	48	----	39	53	11,00	2,89	0,117	3,8	1,7	7,43	+5,9	31,2	3,5	141	96	17,3
2	54	24	38,2	29	41	5,83	3,06	0,059	6,7	9,2	7,40	+4,0	29,4	3,3	139	98	14,9
3	68	10	38,6	24	40	4,64	3,97	0,036	6,2	8,7	7,41	+2,1	26,9	3,4	145	105	16,5

Fall Nr. 99 13-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: TORSIO COLI PARTIALIS 180° CUM RETROFLEXIONE

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	60	48	38,4	41	60	8,19	2,96	0,085	2,3	0,0	7,33	+0,7	27,3	3,0	135	95	15,7
2	52	32	38,1	43	52	8,30	3,48	0,073	3,7	0,0	7,38	+0,4	25,4	2,9	131	95	13,5
3	44	16	37,7	34	49	10,64	4,22	0,078	0,7	1,2	7,39	+1,3	26,3	3,1	142	101	17,8

Fall Nr. 100 7-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: VOLVULUS MESENTERIALIS JEJUNI

Notizen: Dünndarm relativ unbeschädigt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	48	20	38,2	41	61	5,81	3,20	0,056	4,2	22,8	7,48	+9,6	34,7	2,9	136	92	12,2
2	48	16	38,4	43	60	10,00	2,74	0,112	13,7	121,5	7,47	+10,9	36,7	2,4	139	94	10,7
3	48	16	38,4	36	50	7,21	2,69	0,082	3,7	56,5	7,43	+4,1	28,9	2,3	133	93	13,4

Fall Nr. 101 3-jähriger Hengst, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: HERNIA INGUINALIS INCARCERATA

Notizen: 20 cm Jejunumresektion durch Leistenkanal, einseitige Kastration;
keine Laparotomie

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	36	39,0	37	70	9,31	5,55	0,051	2,1	0,0	7,40	+2,8	27,9	3,1	126	88	13,2
2	44	20	38,4	40	72	7,43	5,79	0,039	2,8	0,4	7,29	-6,4	19,3	3,1	129	96	16,8
3	52	16	39,2	35	58	6,06	5,05	0,037	6,4	4,6	7,39	-1,5	22,7	3,0	134	99	15,3

Fall Nr. 102 6-jähriger Wallach, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS AD DEXTRAM CUM TORSIONE 180°

Notizen: Dickdarm relativ unbeschädigt

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	20	37,8	42	65	5,97	2,84	0,064	2,1	2,7	7,33	-2,3	23,4	3,1	136	98	17,7
2	64	20	38,4	44	62	7,89	3,23	0,075	3,8	3,5	7,37	-1,7	22,9	3,0	135	98	17,1
3	60	16	38,2	44	61	9,63	3,52	0,084	2,1	4,2	7,33	-2,5	23,1	3,0	143	104	18,9

Fall Nr. 103 10-jährige Stute, konservativ behandelt, überlebt

Verdachtsdiagnose: STATUS POST OBSTIPATIONEM ILEI

Notizen: Tragende Stute (5. Monat)

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	52	20	36,8	42	70	4,35	5,75	0,023	1,9	0,7	7,35	+3,2	29,9	3,5	130	93	10,6

Fall Nr. 104 12-jährige Stute, operativ behandelt, überlebt

Diagnose: DISLOCATIO COLI ASCENDENTIS AD DEXTRAM CUM TORSIONE 270°

Notizen: Tragende Stute (4. Monat)

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	48	16	37,6	41	64	14,41	2,23	0,200	3,3	1,1	7,40	+4,8	30,7	3,5	131	92	11,8
2	60	16	37,5	36	56	6,82	2,51	0,084	6,1	2,2	7,36	+0,6	26,1	3,1	132	95	14,0
3	60	10	37,9	38	58	7,48	2,83	0,081	6,3	2,6	7,41	+1,5	25,9	3,4	143	102	18,5

Fall Nr. 105 13-jährige Stute, operativ behandelt, verendet

Diagnose: HERNIA MESODIVERTICULARIS MESOJEJUNALIS

Notizen: Keine Resektion; Anfang der Peritonitis; Euthanasie 7 Tage post OP;

Ursache: akute Hufrehe, starke Enteritis mit profuser Diarrhö,
massive exudative Peritonitis

Pr.	P.	A.	T.	Hk	PGP	ETOX	FIBR	INDEX	SDH	GLDH	pH	BE	HCO ₃ ⁻	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻	AGAP
1	88	12	38,7	47	70	8,76	5,01	0,054	5,4	3,1	7,46	+1,7	25,0	3,2	138	97	19,2
2	48	10	38,5	37	55	9,01	4,62	0,060	2,0	1,4	7,46	+2,5	26,0	2,9	140	102	14,9
3	48	12	----	36	54	17,16	5,22	0,101	3,9	1,0	7,44	+2,4	26,3	3,1	137	98	15,8

Thesen zur Dissertation

Die quantitative Limulus-Amoebocyten-Lysat-Endotoxinbestimmung bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik unter besonderer Berücksichtigung der Endotoxämieentwicklung im Krankheitsverlauf

der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von Diplom-Tierarzt Aleksandar Vidović

angefertigt an der Medizinischen Tierklinik,
Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

November 1996

Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit und das genaue Ausmaß einer Endotoxämie bei Pferden mit Magen-Darm-Kolik zu bestimmen. Weiterhin sollte herausgefunden werden, inwieweit die Endotoxine am Krankheits- und Schockgeschehen des Kolikpatienten beteiligt sind. Außerdem wäre es von klinischer Bedeutung, Kolikformen mit grundsätzlich hoher LPS-Absorption zu differenzieren.

Das Probenmaterial dieser Untersuchung stammte von 105 Kolikpatienten und 52 klinisch gesunden Pferden.

Die Kolikpatienten wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Chirurgisch behandelte Pferde: n=80 Patienten, davon n=50 überlebende und n=30 verendete Pferde. Die erste Blutprobe wurde vor der Operation entnommen. Die 2., 3. und 4. Probe wurde 8, 16 und 40h post operationem entnommen. Die 3. und 4. Probe ist nur bei anhaltend schlechtem Allgemeinbefund entnommen worden.

2. Konservativ behandelte Pferde: n=25 Patienten, davon n=18 überlebende und n=7 verendete Pferde. In diese Gruppe gehören auch Pferde, bei denen eine Operation indiziert war, jedoch nicht durchgeführt werden konnte. Die erste Blutentnahme erfolgte nur bei den Patienten mit einem schlechten Allgemeinbefund. Die

Entnahme der 2. Probe erfolgte bei anhaltend gestörtem Allgemeinbefund 8h später.

Von den klinisch gesunden Pferden (Kontrollgruppe) wurde jeweils eine Probe entnommen.

Als andere klinisch relevante Parameter wurden Puls, Atmung, innere Körpertemperatur, Hämatokrit, Plasma-Gesamtprotein, Blutgase, SDH, GLDH, AT III, Fibrinogen und Anion gap bestimmt.

Die gesamte Versuchsanalytik ist am Institut für Pharmakologie und Toxikologie und im Zentrallabor der Tierärztlichen Hochschule Helsinki-Finnland durchgeführt worden.

Die quantitative Endotoxinbestimmung wurde mit dem Limulus-Amoebocyten-Lysat (LAL)-Test mittels chromogenen Substrates photometrisch durchgeführt.

Die Ergebnisse der Endotoxinbestimmung zeigten:

Im Plasma aller gesunden Pferde und bei allen Pferden mit Kolik sind Endotoxine nachgewiesen worden. Der Mittelwert für Endotoxinkonzentration betrug bei der Kontrollgruppe $\bar{x}=5,90 \pm 2,78$ pg/ml. Bei 90,5% der Pferde mit Kolik lag die Endotoxinkonzentration in der ersten Probe über 10 pg/ml. Der Mittelwert betrug $\bar{x}=65,90 \pm 29,90$ pg/ml. In der 2. und der 3. Probe zeigte die durchschnittliche Endotoxinkonzentration für alle Patienten eine abnehmende Tendenz. So betrug die LPS-Konzentration für die 2. Probe $\bar{x}=48,46 \pm 25,03$ pg/ml, für die 3. $\bar{x}=34,73 \pm 20,97$ pg/ml und für die 4. Probe $\bar{x}=38,16 \pm 11,99$ pg/ml. Die Anzahl der Proben von der 1. bis 4. betrug n=105, n=67, n=46 und n=10.

Die Höhe der gemessenen LPS-Konzentration in der ersten Probe zeigte keine statistischen Unterschiede zwischen konservativ und operativ behandelten Pferden, sowie zwischen überlebenden und verendeten Patienten.

Kolikformen mit extrem hoher LPS-Absorption sind:

Torsio coli totalis 360°; $\bar{x}=88,21$ pg/ml, n=10 Patienten

Hernia foraminis omentalis; $\bar{x}=91,57$ pg/ml, n=4 Patienten

Dünndarmstrangulation durch Lipoma pendulans; $\bar{x}=89,32$ pg/ml, n=3 Patienten

Die Enzyme SDH und GLDH wurden als Zeichen einer durch LPS gestörten Leberfunktion gemessen. Die operativ behandelten Pferde hatten signifikant höhere SDH- und GLDH-Werte als die

konservativ behandelten. Die SDH-Werte der überlebenden Patienten waren sehr hoch signifikant niedriger als die der verendeten Pferde.

Die durchschnittliche Fibrinogenkonzentration zeigte im Vergleich zu der bei gesunden Pferden zuerst eine abfallende und danach eine steigende Tendenz. Daraus ließ sich schließen, daß am Anfang der Kolikerkrankung ein Fibrinogenverbrauch überwiegt, danach aber eine Hyperproduktion im Rahmen der „Akute-Phase-Antwort“ der Leber erfolgt.

Schlußfolgerung:

Magen-Darm-Koliken beim Pferd sind Erkrankungen mit einer multifaktoriellen Ätiologie. Der Zustand des Patienten bei der klinischen Aufnahme wird durch Art und Dauer der primären Erkrankung bestimmt und ändert sich ständig unter dem Einfluß der eingeleiteten, zum Teil sehr umfangreichen und vielseitigen Behandlung. Endotoxine sind dabei nur einer von vielen Faktoren, die den aktuellen Zustand des Patienten bestimmen. Schon deshalb ist es nicht möglich, aufgrund der bei Probenentnahme gemessenen Endotoxinspiegel eine ständig gültige Regel für den Zustand des Patienten herauszufinden, zumal auch bei gesunden Pferden ein physiologischer Endotoxingehalt gemessen werden kann.

Für die Bekämpfung der pathologischen Endotoxämie bei Pferden mit Kolik ist es wichtig, eine rechtzeitige und konsequente Behandlung der primären Magen-Darm-Erkrankung einzuleiten. Dadurch soll die pathologische Endotoxinabsorption aus dem Darmlumen auf ein Mindestmaß gesenkt werden. Die Elimination der im Blut bereits vorhandenen Endotoxine übernimmt die Leber.

Hämodynamische Anomalien, die bei Kolikpatienten durch systemische Endotoxinwirkung ausgelöst werden, reichen von einer leichten Kreislaufinsuffizienz bis zum Schock. Diese Anomalien müssen symptomatisch behandelt werden. Dabei ist Dauer und Umfang dieser Therapie streng nach dem objektiven Zustand des Patienten zu richten.

DANKSAGUNG

Für die wissenschaftliche Betreuung bedanke ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Gerald Fritz Schusser.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Bernhard Huskamp für die Überlassung des Themas und die damit verbundene Betreuung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Markus Sandholm für die Bereitstellung des Labors und aller für die Endotoxin-, AT III- und Fibrinogenbestimmung benötigten Labormaterialien, sowie für die wissenschaftliche Betreuung während der Laborarbeiten.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Dr. Satu Sankari für die Unterstützung bei der Durchführung der Anion gap, SDH und GLDH Laboranalysen bedanken.

Frau Dr. Liisa Kartinen, Frau Kaisa Nyholm, sowie den Angestellten im Labor für Pharmakologie und Toxikologie und im Zentrallabor der Tierärztlichen Hochschule Helsinki, Finnland, bin ich zu großem Dank für die freundliche Aufnahme, für die unermüdliche Unterstützung und für das hervorragende Arbeitsklima während der Laboranalysen verpflichtet.

Für die Hilfe bei der Fibrinogenbestimmung danke ich Frau Dr. Elina Vahtera vom „Finnish Red Cross Blood Transfusion Laboratory“.

Desweiteren möchte ich Frau Dr. Anu Puotunen-Reinert für die freundliche Unterstützung bei der Kontaktaufnahme zur Tierärztlichen Hochschule Helsinki, Finnland, danken.

Herrn Pekka Kangas danke ich für seine Hilfsbereitschaft bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich allen Mitarbeitern der Tierklinik Hochmoor für deren Entgegenkommen, das mir geholfen hat, diese Arbeit zu erstellen, danken.