

Höltershinken, M., G. Zipori, M. Schirmer, J. Rehage und H. Scholz

Tierärztliche Hochschule Hannover
Klinik für Rinderkrankheiten
D-3000 Hannover
Deutschland

Einleitung

Die orale Applikation von Medikamenten beim Wiederkäuer bietet sich bei bakteriellen Erkrankungen insbesondere bei großen Tierzahlen an.

Kritische Überlegungen sind jedoch bei oraler Verabreichung antimikrobiell wirksamer Substanzen (z.B. Baquiloprim/Sulfadimidin) angebracht, da sie bereits in den Vormägen wirken, wo bakterielle Aktivität besonders gefragt ist.

Ziel dieser Untersuchungen war es daher, die Auswirkungen eines Baquiloprim/ Sulfadimidin-Präparates auf die in-vitro Fermentationsvorgänge mit Hilfe dreier Modelle zu prüfen.^{2,4,5} Baquiloprim gehört zu den Diaminopyrimidinen. Sulfadimidin wurde als gutes synergistisches Sulfonamid ausgewählt, da es eine ähnliche Halbwertszeit hat und über eine gute Absorbierbarkeit aus dem Verdauungstrakt verfügt.

Material und Methoden

Versuchstiere, Haltung, Fütterung

Für die Untersuchungen standen 5 Rinder (DSB, 1,5 bis 3 Jahre alt, 330 bis 420 kg schwer, nicht laktierend, Einzelaufstallung in Anbindehaltung, Gummimatten) mit permanenter Pansenfistel als Pansensaftspender zur Verfügung. Gefüttert wurde morgens 6.30 Uhr und nachmittags 15.00 Uhr. Die Ration bestand aus Heu und Milchleistungsfutter II (für Erhaltungsbedarf und etwa 3 kg Milch); sie war stets innerhalb von 30 min. aufgenommen worden. Wasser stand den Tieren ad libitum zur Verfügung.³

Versuchsanordnung

Modell 1: Künstlicher Pansen als Kurzzeitsystem, bestehend aus vier identischen Fermentatoren (2 Kontrollen,² Versuchsansätze) zur Inkubation von geseihtem Pansensaft.^{1,2,3}

Alle Fermentatoren wurden mit Harnstoff (18,5 mmol/l), Glukose (40 mmol/l) als Nährsubstanzen, sowie 200 ml Hungate Puffer und Pansensaft (Mischung 1:1) beladen.³ Die Arzneimittelzulage pro Fermentator betrug 0,12 g. Dies entsprach einer Dosierung von 7,5 g je 100 kg Lebendmasse.

Modell 2: In Modell 2 gleiche Anordnung wie in Modell 1, jedoch wurde nicht dem Inkubat Baquiloprim zugesetzt sondern den Tieren 24 Stunden (7,5 g je 100 KGW) zuvor verabreicht.²

Modell 3 (RUSITEC): Es ist ein Modell vom Typ des geschlossenen kontinuierlichen Durchflusssystems, das eine Versuchsdauer über mehrere Wochen erlaubt. Als Nährstoffe wurden alle 24 Stunden 3,4 g Kraftfutter und 12 g Heu zugeführt. Nativer Panseninhalt wurde über 26

Tage inkubiert (5 Tage Vorlauf, 6. Tag Medikamentengabe).⁴ Die Medikamentenmenge war der von Modell 1 + 2 adäquat.

Analytik

In Modellen 1 und 2 wurden zu Beginn (0 h), zur halben (2,5 h) und am Ende der Inkubationszeit (5 h) Inkubationsproben gewonnen und unter anderem auf pH-Wert, Gehalte an Ammoniak (1,9 - 2,0 %), Glukose (3,9 %), L(+)-Laktat (1,0 - 2,1 %), Harnstoff (3,0 - 5,2 %), und flüchtigen Fettsäuren (3,2 - 7,2 %) untersucht (Zahlen in Klammern = Variationskoeffizienten der Präzision in der Serie).⁴

Im Modell 3 wurden alle 24 Stunden während der erneuten Kraftfutter/Heugabe Proben aus den Fermentatoren gewonnen und unter anderem auf pH-Wert, sowie Gehalte an Ammoniak und flüchtigen Fettsäuren untersucht. Ein Nährstoffabbau konnte nicht gemessen werden.

Statistik: t-Test für abhängige Stichproben, mehrfaktorielle Varianzanalyse. Zum gleichen Zeitpunkt mit und ohne Medikamentengabe gewonnene Meßergebnisse aus einzelnen Fermentatoren wurden zum arithmetischen Mittelwert zusammengefaßt.

Ergebnisse

Kennzeichnend für das ruminale Milieu ist der pH-Wert-Verlauf. Gegenüber den Kontrollen lagen die pH-Werte am Ende der Fermentation geringfügig höher: Modell 1: 5 % ($p < 0,001$), Modell 2: 6 % ($p < 0,01$) und im Modell 3: ca. 1 % (ns). Dieser Effekt war auf den verringerten Glukoseabbau in den Zulagefermentatoren zurückzuführen: Abbauverringierungen von - 21 % in Modell 1 ($p < 0,001$) und 2 ($p < 0,05$). Dieser verminderte Glukoseabbau verursachte eine verringerte L-(+)-Laktatproduktion um 60 % (Modell 1, $p < 0,001$) und 87,6 % (Modell 2, $p < 0,001$). Im Modell 3 konnte L-Laktat lediglich in Spuren nachgewiesen werden.

So ging auch die Produktion der Flüchtigen Fettsäuren in allen drei Systemen zurück: Erniedrigung um 15 % in Modell 1 (ns), 38,8 % in Modell 2 (ns) und 11 % im Modell 3 (ns) gegenüber den jeweiligen Kontrollen wurden beobachtet.

Die Ureolyse verringerte sich unter Baquilloprim-Gabe (Modell 1 + 2) deutlich. Sie betrug in Modell 1 5,3 % ($p > 0,05$) und in Modell 2 14,7 % weniger (ns). Die veränderten Ammoniakkonzentrationen sind ebenfalls charakteristisch: sie lagen um 18 % höherer im Modell 1 (ns), 27,5 % niedrigerer in Modell 2 (ns) und um knapp 1 % höher in Modell 3 (ns) gegenüber den jeweiligen Kontrollen.

Tab. 1: Veränderungen einzelner Parameter während der Inkubation in den Zulage- und Kontrollfermentatoren

Parameter	in-vitro Kurzzeitsystem 1. Modell ³				in-vivo/in-vitro Kurzzeitsystem 2. Modell ⁵			
	- BQP		+ BQP		- BQP		+ BQP	
	x n = 25	s	x n = 25	s	x n = 20	s	x n = 10	s
pH-Wert*	-0,34	0,32	-0,03	0,25	-0,42	0,42	-0,07	0,21
Glukoseabbau+	17,6	3,63	13,8	4,6	17,5	3,01	14,0	3,67
L-Laktatprodukt.+	4,96	1,54	1,96	1,35	6,24	2,02	1,4	0,56
FFS-Produktion+	7,4	3,54	6,28	6,04	10,5	8,57	6,5	1,89
Harnstoffabbau+	7,01	1,43	6,64	1,32	7,13	0,47	6,09	1,67
Ammoniakkonz.+	11,3	11,6	13,2	15,6	15,3	3,12	8,68	0,36

+Angaben in mmol; *Veränderungen des pH-Wertes innerhalb der Fermentationsdauer

Diskussion

Der Aufbau des Kurzzeitsystems brachte es mit sich, daß im wesentlichen Auswirkungen auf den Stoffwechsel leicht fermentierbarer Substanzen (Glukose, Harnstoff) mit Bevorzugung des Kohlenhydratabbaus zu erwarten waren.¹ Im Langzeitsystem hingegen bestand die Möglichkeit praxisrelevante Nährstoffe einzusetzen und auf ihre Veränderungen unter Baquiloprim-Einfluß hin zu prüfen.¹

In den drei Versuchsreihen war der Baquiloprim-Zusatz für eine Reduktion des Kohlenhydrat- und Harnstoffabbaus verantwortlich, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß (Glukose: Modell 1: -21 %; Modell 2: -21 %; Harnstoff: Modell 1: - 5,3 %; Modell 2: -14,7 %; s. Tab.1). Die Flüchtige Fettsäuresynthese korrespondierte.

Differierende Entwicklungen waren bei der Ammoniakkonzentration zu beobachten. Während in Modell 1 der Wert im Verlauf der Inkubation deutlich Anstieg, fiel dieser Anstieg in Modell 2 erheblich niedriger aus. Es ist davon auszugehen, daß die im Modell 1 gegenüber Modell 2 verringerte Ureolyse für diese Entwicklungen den Ausschlag gab, da nahezu gleiche Bedingungen in der Energiebereitstellung zwischen den Modellen unterstellt werden kann.

Die Unterschiede zwischen Modell 1 und 2 deuten an, daß Baquiloprim in Abhängigkeit von der Zeit seine Wirkung entfaltet. Dieser Effekt hält offensichtlich mehrere Tage an (Modell 3), wenn dem Medikament dazu die Möglichkeit gegeben wird (in vitro: Keine Resorption, relativ niedriger "turn over").

Somit muß dem Baquilloprim eine Beeinträchtigung des ruminalen Stoffwechsels zugeschrieben werden. Die unterschiedliche Ausprägung zwischen den Modellen ist auf Untersuchungen an unterschiedlichen Kompartimenten des Pansens, mit unterschiedlichen Nährsubstraten und unterschiedlichen Einwirkungszeiten zurückzuführen.

Zusammenfassung

Mit Hilfe dreier unterschiedlicher Modelle (Kurzzeitsystem: 1. in-vitro [n=25]; 2. in-vivo/in-vitro [n=10]; 3. Langzeitsystem: in-vitro [n=2]) wurde die Wirkung von Baquilloprim/Sulfadimidin auf die Fermentation von Pansensaft untersucht. Erhöhte pH-Werte (1. Modell: 5 %; 2. Modell: 6 %; 3. Modell: 1 %), erniedrigter Glukoseabbau (Modell 1 u. 2: -21 %), Harnstoffabbau (1. Modell: -5,3 %; 2. Modell: -14,7 %), sowie erniedrigte Produktion an L-Laktat (1. Modell: -60 %; 2. Modell: -87,6 %) und Flüchtige Fettsäuren (1. Modell: -15 % ;2. Modell: -38,8 %; 3. Modell: -11 %) konnten in allen Modellen nachgewiesen werden. Wirkungsdifferenzen sind insbesondere auf Unterschiede in Inkubaten, Einwirkungszeiten und Nährstoffzulagen zurückzuführen.

Summary

The effect of Baquilloprim/Sulfadimidine on the fermentation of rumen fluid was tested by three different models (short-time-system: 1. in vitro [n=25]; 2. in-vivo/in-vitro [n=10]; 3. long-time-system: in-vitro [n=2]). all systems showed increased pH (1. model: 5 %; 2. model: 6 %; 3. model: 1 %), decreased glucose degradation (model 1 u. 2: -21 %), ureolysis (1. model: -5,3 %; 2. model: -14,7 %), as well as decreased production of L-(+)-lactate (1. model: -60 %; 2. model: -87,6 %) and sVFA (1.model: -15 % ;2. model: -38,8 %; 3. model: -11 %). Different effects could be explained by different incubates, time of influence and different nutrients.

Resumé

A l'aide de 3 modèles différents (système de courte durée: 1er in vitro [n=25]; 2e in vivo/in vitro [n=10]; 3e système de longue durée: in vitro [n=2]) l'effet de Baquilloprim/Sulfadimidine sur la fermentation du suc rumenal a été analysé. Dans tous les modèles on a pu montrer une augmentation de la valeur du pH (1er modèle: 5%; 2e modèle: 6%; 3e modèle: 1%), une diminution de la destruction du glucose (1er et 2e modèles: 21%), une diminution de la destruction de l'urée (1er modèle: 5,3%; 2e modèle: -14,7%) aussi bien qu'une diminution de la production de l'acide lactique (1er modèle: -60%; 2e modèle: -87,6%) et une diminution de la production d'acides gras volatils (1er modèle: -15%; 2e modèle: -38,8%; 3e modèle: -11%). La différence entre des influences est surtout due aux différences entre les matériels d'incubation et aux différences entre les suppléments d'aliments.

Schriftum

1. Czerkawski, J.W., An introduction to rumen studies. Pergamon Press. 1986. 2. Czerkawski, J.W., Breckenridge, G., The fermentation of sugar-beet pulp and sucrose in an artificial rumen and the effect of linseed oil fatty acids on fermentation. Br. J. Nutr. 23:51-66.1969. 3. Höltershinken, M., Scholz, H., Stöber, M., Auswirkung oral zu

verabreichender Therapeutika auf die Fermentationsvorgänge im Pansen saft ruminierender Rinder. 3. Mitt.: Baquiloprim/ Sulfadimidin (in vitro). Tierärztl. Umsch. 46:265-268. 1991. 4. Schirmer, M., Untersuchungen (RUSITEC-System) zum Einfluß von Baquiloprim auf die Pansenfermentation beim Rind. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss. 1990. 5. Scholz, H., Zipori, G., Höltershinken, M., Auswirkung oral zu verabreichender Therapeutika auf die Fermentationsvorgänge im Pansen saft ruminierender Rinder. 4. Mitt.: Baquiloprim/ Sulfadimidin (in vivo/in-vitro). Tierärztl. Umsch. 46:399-406. 1991.

