Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. **111,** 337-343 (1998)
© 1998 Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin
ISSN 0005-9366

Eingegangen am 18. 7. 1998

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Pharmakokinetische Aspekte der Mastitistherapie

Pharmacokinetic aspects of mastitis therapy

A. M. Ehinger und M. Kietzmann

Zusammenfassung: Im Rahmen der Mastitistherapie beim Rind kommen neben unterstützenden Maßnahmen zur Beeinflussung des entzündlichen Geschehens meist Antibiotika zur Anwendung, welche systemisch oder intrazisternal appliziert werden. Auf den Erfolg der systemischen Behandlung hat die Bioverfügbarkeit des Chemotherapeutikums einen entscheidenden Einfluß. Hierbei spielt neben der Molekülgröße und Proteinbindung die Fettlöslichkeit des Wirkstoffes sowie dessen Ionisationsgrad die wichtigste Rolle. Letzterer wird vom isoelektrischen Punkt (pKa) der Substanz und vom pH-Wert des umgebenden Mediums bestimmt. So liegen schwache Säuren im Blut vor allem ionisiert vor und können daher kaum in das Eutergewebe und die Milch gelangen. Für schwache Basen gilt das Gegenteil. Bei lokaler Gabe soll das Medikament in erster Linie irritationsfrei für das Euter sein, um eine Diffusion tief in das Drüsengewebe sicherzustellen. Somit werden topisch zu verabreichende Arzneimittel vorwiegend in öliger Grundlage formuliert, auch zur langfristigen Prophylaxe beim Trockenstellen. Die pharmazeutische und pharmakokinetische Relevanz dieser chemisch-physikalischen Faktoren wie auch der Einfluß der Partikelgröße des Wirkstoffes konnte beispielhaft mit Benzylpenicillin-Kalium am *In-vitro*-Modell des isoliert perfundierten Rindereuters dargestellt werden.

Schlüsselwörter: Mastitistherapie, Pharmakokinetik, isoliert perfundiertes Rindereuter

Summary: Treating mastitis in dairy cattle, most often antibiotics are used systemically or intracisternally, supported by influencing the inflammatory process with other measures. The success of systemic treatment is influenced by the bioavailability of the chemotherapeutic agent. Here, apart from the molecular size and protein binding, the fat-solubility of the active principle as well as its degree of ionisation play a major role. The degree of ionisation is determined by the isoelectric point (pKa) of the substance and by the pH-value of the surrounding medium. Thus, weak acids are mainly ionised in blood and cannot be transfered into udder tissue and milk. Weak bases react in the opposite way. Applied locally, the drug must not irritate the udder to secure deep diffusion into the glandular tissue. Therefore, topically administered drugs are formulated on an oily basis, also for longer prophylaxis during the dry-off-period. The pharmaceutic and pharmacokinetic relevance of the chemical and physical factors as well as the influence of the particle size of the active principle were demonstrated with benzylpenicillin potassium in the *in vitro* model of the isolated perfused bovine udder.

Key words: mastitis therapy, pharmacokinetics, isolated perfused bovine udder

1 Einleitung

Entzündliche Erkrankungen des Rindereuters sind eines der größten Probleme der landwirtschaftlichen Milchproduktion. Trotz züchterischer, melktechnischer und hygienischer Vorsorge kann eine – meist bakterielle – Infektion häufig nicht verhindert werden; sie erfaßt nicht nur Einzeltiere. Für die Wirksamkeit der eingesetzten antibakteriell wirksamen Arzneimittel ist zum einen die Erregerempfindlichkeit entscheidend. Darüberhinaus müssen die Wirkstoffe die Krankheitserreger erreichen, was eine entsprechende Verteilung im Gewebe voraussetzt. Bezüglich des Rindereuters sind die Kenntnisse zur Pharmakokinetik noch unbefriedigend. Die Untersuchung von Probenmaterial beschränkt sich in vivo auf Milch und Blut; die Antibiotikakonzentration in der ermolkenen Milch läßt jedoch nur sehr bedingt Rückschlüsse auf die Konzentrationen im Gewebe des Euters zu.

2 Anatomie und Physiologie des Rindereuters

Ausbildung und Größe des Rindereuters schwanken erheblich und werden von verschiedenen Faktoren wie z. B. Rasse, Alter der Tiere, Fütterung und Laktationsphase beeinflußt. Das Rindereuter wiegt je nach Milchleistung 5–10 kg und kann im Mittel 10 l Sekret speichern. Wenngleich die Euterviertel über Gefäßanastomosen miteinander verbunden sind, stellen sie aufgrund der Entwicklung des Hohlraumsystems jeweils selbständige Einheiten dar, so daß Erkrankungen auf ein Viertel beschränkt bleiben können (Habermehl, 1996).

Das natürliche Abwehrsystem des Rindereuters besteht neben morphologischen Einrichtungen des Zitzenkanals aus dem mechanischen Ausspülen der Erreger beim Melkakt, dem bakteriziden Laktosebum im Zitzenkanal und dem Bakterienantagonismus in dessen Spitze, systemischen Abwehrzellen sowie enzymatischen Resistenzfaktoren in der Milch. Entzündliche Reaktionen an den Grenzschichten zwischen Hohlraum- und Blutgefäßsystem mit Hyperämie, Zirkulationsstörung, intra- und extravasalen Gerinnungsvorgängen, Exsudation und Proliferation tragen ebenfalls zur Infektionsabwehr bei (Wendt et al., 1994).

U.S. Copyright Clearance Center Code Statement: 0005-9366/98/11109-0337 $11.00/0

Das Epithel des Hohlraumsystems und das intralobuläre Bindegewebe bilden gemeinsam mit dem Endothel der darinliegenden Kapillarnetze die Blut-Milch-Schranke (Linzell und Peaker, 1971). Eine intensive Irritation der Alveolarepithelzellen führt zu verstärkter Migration von Blutzellen, was einen erhöhten Zellzahlgehalt im Melksekret bei beginnender Euterentzündung erklärt (Wendt et al., 1994). Ultrastruktur und Enzymmuster luminal gelegener Zellen und die reiche Vaskularisation der Membrana propria der distalen Milchgänge sowie der Milchzisterne weisen auf Phagozytose- und Resorptionsprozesse hin.

Die Permeabilität der Blut- und Lymph-Euter-Schranke ist während des Aufeuterns vor der Geburt und in der anschließenden Kolostralphase stark erhöht. Als Parameter für eine gestörte Integrität bei akuten Mastitiden gelten erhöhte Leitfähigkeit durch veränderte Elektrolytzusammensetzung der Milch, verminderter Laktosegehalt, abweichende Eiweißzusammensetzung, erhöhter Zellgehalt und Milchminderleistungen. Außerdem kommt es zur Erhöhung des pH-Wertes der Milch durch den Natrium-Chlorid- und Bicarbonat-Transfer (Kästli, 1967; Tolle, 1971).

Die Milch hat große Bedeutung für die Verteilung von intramammär applizierten Antibiotika. Sie stellt ein polydisperses System dar, welches im Mittel zu 86% aus Wasser besteht. Je nach Bestandteil wird sie als Emulsionssuspensoid (wegen der Fettkügelchen), Suspensoid (Eiweiß), molekulardisperses (Laktose) oder ionendisperses System (Mineralstoffe) bezeichnet (Kolb, 1989). Ihre Speicherung erfolgt sowohl im Alveolar- als auch Zisternenteil der Milchdrüse (Zerobin, 1987).

In der Milchdrüse kommt es zu Beginn der Trockenperiode zu intensiven Involutionsprozessen sowie an deren Ende zu Regenerationsvorgängen (Mielke et al., 1991). Dieser das gesamte Euter erfassende Prozeß ist von einer herdförmigen Heilung mit Gefahr der Vernarbung nach einer proliferativen Mastitis zu unterscheiden (Michel und Schulz, 1996). Bei Laktationsende ist intralobulär ein verstärktes Auftreten von Lymphozyten und Makrophagen zu beobachten, welches jedoch im subepithelialen Bindegewebe der Zisterne zu gering ist, um ein erhöhtes Infektionsrisiko am Beginn der Trockenperiode entscheidend zu mindern (Wendt et al., 1994).

3 Entzündungen der Milchdrüse

Die Euterentzündung kann topographisch den Drüsenläppchen (Mastitis alveolaris beziehungsweise interstitialis) oder den Abschnitten des Gangsystems bis in den Zitzenkanal (Galaktophoritis) zugeordnet sein. Kann eine Mastitis nur labordiagnostisch festgestellt werden, hat sie subklinischen Charakter (Sobiraj et al., 1997). Je nach Verlaufsstadium werden die Entzündungen als perakut, akut, subakut oder chronisch bezeichnet (Kästli, 1967; Tolle, 1971).

Der Internationale Milchverband (IDF) orientiert sich bezüglich der Eutergesundheit am Nachweis von euterpathogenen Mikroorganismen und am Zellgehalt der Milch. So wird ein zytologisch unauffälliges Ergebnis mit Nachweis von Mastitiserregern als latente Infektion, ein Zellgehalt von über 100.000 pro ml Milch ohne mikrobiologisch positiven Befund hingegen bereits als Sekretionsstörung bezeichnet (Kästli, 1967; Tolle, 1971; DVG, 1994). Diese wird partiell durch Melkfehler oder intrazisternale Arzneimittelgabe vor allem beim Trockenstellen unter langfristigem Antibiotikaschutz hervorgerufen; sie kann eine Vorstufe für Euterentzündungen darstellen (Wendt et al., 1994).

Mastitiden werden hauptsächlich von Bakterien hervorgerufen; die Erreger unterscheiden sich im Infektionstyp und -ort sowie in ihrem Resistenzverhalten maßgeblich (Moore und Heider, 1984). Für die Bekämpfungsmaßnahmen sind über die Pathogenität der einzelnen Erregergruppen hinaus die in Frage kommenden Vektoren und Infektionswege am Euter wichtig (Wendt et al., 1994).

Fast alle Mastitiserreger können **galaktogen-aszendierend** das gesamte Hohlraumsystem infizieren; für die meisten Kokken ist dies der einzige Infektionsweg. Primäre Gewebeschädigungen werden dabei an der Schleimhaut der milchableitenden Wege sowie der zisternennahen Alveolen verursacht. Bei **hämatogen-deszendierender** Infektion hingegen – unter anderem mit *Escherichia coli* – werden erste Entzündungsprozesse durch Toxine nahe den interlobulären und -alveolären Blutgefäßen hervorgerufen. Einer lokalen Sauerstoff-Unterversorgung mangels Mikrozirkulation in den Blutgefäßen folgen Degenerationen und Ödematisierungen des Drüsengewebes. Der erhöhte Gewebswiderstand bewirkt eine noch geringere Euterperfusion mit entsprechenden Folgen für die Verteilung und Ausscheidung von Arzneimitteln. Verschlimmert wird dies durch Abszeßbildung, wobei der Abszeß ein Erregerreservoir darstellen kann (Moore und Heider, 1984). Außer dem galaktogenen Infektionsweg nutzt vor allem *Actinomyces pyogenes* die Verbreitungsmöglichkeit über das Lymphsystem, nachdem der Erreger über Euterhautverletzungen eingedrungen ist (**traumatogen-lymphogen**) (Wendt et al., 1994).

4 Chemotherapie der Mastitis

Zur Behandlung von Euterentzündungen werden in erster Linie Antibiotika angewendet. Grundsätzlich bietet sich die systemische oder intrazisternale Applikation an. Wegen der anatomisch-physiologischen Verhältnisse in der Milchdrüse – z. B. mehrere hundert Quadratmeter an milchbildender Oberfläche sowie ständige Milchbildung (Hamann und Gedek, 1992) – war die lokale Behandlung der Mastitis trotz weitverbreiteter Anwendung nach Pearson (1964) und Philpot (1969) im Einzelfall weniger erfolgreich, als ursprünglich erwartet wurde, da keine ausreichenden Gewebskonzentrationen erreicht wurden. Grundsätzlich gehört zur Therapie das gründliche Ausmelken von Sekret aus den entzündeten Eutervierteln, z. B. in Intervallen von 12 Stunden unter Oxytocineinsatz (Jackson und Bramley, 1983), wodurch auch die Residualmilch weitgehend ermolken werden kann. Hierdurch wird die Effektivität einer anschließenden intrazisternalen Chemotherapie entscheidend gesteigert (Wilson, 1980).

Je nach Erreger (Gewebsverteilung und Resistenzverhalten) können zur Mastitisbehandlung prinzipiell Chemotherapeutika aus verschiedenen Stoffgruppen intramuskulär, subkutan oder intramammär eingesetzt werden, soweit sie für diese Indikation beim Rind zugelassen sind: β-Laktam-Antibiotika, Aminoglykoside, Tetrazykline, Makrolide, Lincosamide, Polypeptide, Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen und auch Fluochinolone. Pharmakodynamisch ist zu beachten, ob die zur Auswahl stehenden Chemotherapeutika bakterizid oder bakteriostatisch wirken. Bei Letzteren sind intakte körpereigene Abwehrmechanismen unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Bestimmte Wirkstoffgruppen sind miteinander inkompatibel, d. h. sie behindern einander in ihrer Wirkungsweise. Die Kombination eines Bakterizidums mit einem Bakteriostatikum ist kontraindiziert (Kroker, 1997). Schon Untersuchungen von Philpot (1969) wiesen aus, daß ein unkritischer oder mißbräuchlicher Einsatz von antibakteriell wirksamen Chemotherapeutika zu einer Zunahme resistenter Bakterien-

stämme führt. In Anbetracht der Resistenzproblematik erfordert auch das Trockenstellen unter Antibiotikaschutz eine klare veterinärmedizinische Indikation. Als *Trockensteller* ist dabei nach Ziv (1975) ein Bakterizidum vorzuziehen, weil so die Gefahr der Resistenzausbildung bei niedrigerer Wirkstoffkonzentration in der zweiten Hälfte der Trockenstehzeit vermindert wird.

Neben den grundsätzlichen pharmakokinetischen Gesetzmäßigkeiten, auf die nachfolgend eingegangen wird (s. 5), sind die lokale und systemische Verträglichkeit des Arzneimittels sowie die Passierbarkeit der Milchgänge bis in den Alveolarbereich für den Therapieerfolg entscheidend. Ist dies gewährleistet und sind systemische Komplikationen nicht erkennbar, gilt die lokale Behandlung als das Mittel der Wahl bei chronischen, subklinischen, milden oder mäßigen klinischen Euterentzündungen (Funke, 1961) beziehungsweise bei nicht invasiven Streptokokken- und frühen Staphylokokkenmastitiden (MacDiarmid, 1980). Bei (per-)akuten oder schweren klinischen Mastitiden, welche normalerweise nur in der Laktationsperiode auftreten (Wright, 1983), sind die genannten Kriterien aufgrund von Ödemen und Verlegung der Gangsysteme durch Entzündungsprodukte häufig nicht erfüllt (Ullberg et al., 1958; Platonow und Blobel, 1963; MacDiarmid, 1980). In diesen Fällen macht man sich durch systemische Behandlung die intensivere Durchblutung erkrankter Milchdrüsenbezirke beziehungsweise die erhöhte Permeabilität der Schranken zu Nutze (Funke, 1961; Platonow und Blobel, 1963), wobei sogar wegen der geschädigten Blut-Euter-Schranke die Bedeutung chemisch-physikalischer Eigenschaften der Wirkstoffe teilweise in den Hintergrund treten kann (Ziv, 1980a). Wenn die Erreger nicht nur oberflächlich auf der Schleimhaut, sondern gleichzeitig tief im Gewebe zu erwarten sind, ist die parenterale Behandlung als Ergänzung zur lokalen Gabe in Betracht zu ziehen (Wright, 1983; Sobiraj et al., 1997).

Bei chronischen Mastitiden und Entzündungen des Gangsystems kommt es zu Bindegewebszubildungen, die auch für die parenterale Behandlung als Barriere wirken. Darüber hinaus kann sich vor allem *Staphylococcus aureus* durch kräftiges Narbengewebe von der Blutgefäßversorgung abgrenzen (Platonow und Blobel, 1963; MacDiarmid, 1980) oder in Leukozyten überleben (Moore und Heider, 1984). Die Unfähigkeit vieler Antibiotika, entweder in Euterphagozyten zu diffundieren, den darin langsam wachsenden Erreger *St. aureus* zu hemmen oder überhaupt intrazellulär zu wirken (Prescott und Baggot, 1993), verhindert häufig eine bakteriologische Heilung, obgleich eine klinische Besserung beschrieben wird (Sandholm et al., 1990). So zeigte Rifampicin *in vitro* auch intrazellulär eine bakterizide Aktivität; bei intramammärem Einsatz war es jedoch weniger effektiv als Penicillin-enthaltende Präparate (Craven und Anderson, 1981). Bei der Therapie von Streptokokken- und insbesondere Staphylokokkenmastitiden laktierender Kühe sind über einen ausreichend langen Zeitraum in den Milchgängen wirkende Präparate intrazisternal einzusetzen (Pearson, 1964). Die Behandlung von subklinischen beziehungsweise chronischen Euterentzündungen am Ende der Laktationsperiode wird als eine einfache sowie sehr kostengünstige Alternative (Schalm und Ormsbee, 1949) angesehen.

5 Pharmakokinetik bei der Mastitisbehandlung

Oft sind bisher nur empirische Beobachtungen Basis einer antimikrobiellen Mastitistherapie (Prescott und Baggot, 1993), während bei der Auswahl der Wirk- und Hilfsstoffe die Besonderheiten der Blut-Euter-Schranke, des Laktationszyklus und der intramammären Proteinbindung nicht hinreichend beachtet werden. Pharmakokinetische Untersuchungen zum Zeitverlauf von Wirkstoffkonzentrationen in den Körperkompartimenten Blut, Drüsengewebe und Milch sollen die Behandlung optimieren (Wagner, 1971).

5.1 Die Verfügbarkeit beeinflussende Faktoren

Verteilung im Organismus: Die Resistenz pathogener Mikroorganismen ist nicht immer die Ursache für eine fehlgeschlagene Therapie bei chronischer Euterentzündung (Platonow und Blobel, 1963). Es sind unter *In-vivo*-Bedingungen auch pharmakokinetische Gründe für das Ausbleiben der antibakteriellen Wirkung in Erwägung zu ziehen. Besonders Staphylokokken, welche nach erfolglosen Behandlungen aus der Milch isoliert worden waren, erwiesen sich bei *In-vitro*-Tests empfindlich gegenüber dem Arzneimittel (Wright, 1983), während eine klinische Wirksamkeit fehlte. Für diese Diskrepanz kann allein ein mangelhaftes Erreichen der Keime in Bezirken ausgedehnter Fibrose verantwortlich sein (Ullberg et al., 1958; Platonow und Blobel, 1963).

Blut-Euter-Schranke: Als physiologische Barrieren stehen Membranen zwischen verschiedenen Körperkompartimenten einer ungehinderten Diffusion von Wirkstoffen entgegen (Dowben, 1969). Die meisten Antibiotika diffundieren passiv durch die lipoide Blut-Milch-Schranke (Moore und Heider, 1984). Die Diffusion ist umgekehrt proportional zu dem Ionisationsgrad, dem Wasser/Lipid-Verteilungskoeffizienten, der Molekülgröße, dem Bindungsgrad an Proteine oder andere Makromoleküle sowie abhängig von dem Konzentrationsgradienten der Substanz über der Membran als treibender Kraft der Verteilung und Elimination, wie umfangreiche *In-vivo*-Untersuchungen von Ziv und Sulman (1975) zur Resorption von intramammär applizierten Antibiotika belegen.

Ionisationsgrad und Lipophilie: Der Anteil des Wirkstoffes, welcher in einem Kompartiment (z. B. Plasma oder Milch) in nichtionisierter Form vorliegt, ist abhängig von seiner Dissoziationskonstante (pK) und vom pH-Wert des umgebenden Mediums (Rasmussen, 1966). So kann das Konzentrationsgleichgewicht zwischen Blut und Milch nach Henderson-Hasselbalch nach folgenden Formeln berechnet werden (Ziv, 1975):

– für ein saures Antibiotikum:

$$\text{Milch-Plasma-Verhältnis} = {}_{1 + 10^{(pH_{Milch}-pK)}}/_{1 + 10^{(pH_{Plasma}-pK)}}$$

– für ein basisches Antibiotikum:

$$\text{Milch-Plasma-Verhältnis} = {}_{1 + 10^{(pK-pH_{Milch})}}/_{1 + 10^{(pK-pH_{Plasma})}}$$

Vereinfacht gilt die in Abbildung 1 dargestellte Beziehung, wonach eine schwache Säure beispielsweise bei einer Differenz (pH – pK) von 2 zu 99% in ionisierter Form vorliegt. Umgekehrte Verhältnisse gelten für schwache Basen.

Antibiotika, welche bei der Mastitistherapie eingesetzt werden, sind zumeist schwache Säuren oder Basen (pK 3–10). Sie liegen in Blut oder Milch sowohl in nichtionisierter als auch io-

schwache Säure	pH-pK	–2	–1	0	1	2
schwache Base	pK-pH	–2	–1	0	1	2
ionisierter Anteil (%)		1	10	50	90	99
nichtionisierter Anteil (%)		99	90	50	10	1

Abb. 1 Ionisationsgrad von Stoffen in Abhängigkeit von der Differenz ihres pK-Wertes und des pH-Wertes im Kompartiment

nisierter Form vor. Dabei sind Säuren überwiegend ionisiert, Basen hingegen meist nichtionisiert. Benzylpenicillin (schwache Säure, pK 2,8) liegt im Blutplasma (pH 7,4) und auch in der Milch (pH 6,8) zu mehr als 99,99% ionisiert vor; ein errechnetes Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis liegt bei etwa 1 : 4. Benzylpenicillin kann die Blut-Euter-Schranke praktisch nicht passieren, da nur die nichtionisierte Fraktion durch diese oder andere Barrieren in der gesunden oder kranken Milchdrüse diffundieren kann (Rasmussen, 1971). Die Lipidlöslichkeit des nichtdissoziierten Anteils gilt demzufolge als entscheidender Faktor für die Verteilung und Resorption eines Arzneimittels, welches in Milch überwiegend ionisiert ist (Wright, 1983), z. B. Benzylpenicillin und Oxacillin. Im Gegensatz zu schwachen Säuren liegen schwache Basen, z. B. Tylosin, im Blut überwiegend nichtionisiert vor. Bei pH 7,4 liegt Tylosin (pK 7,1) im Verhältnis 1 : 0,5 (nichtionisiert : ionisiert) vor; bei pH 6.8 dagegen im Verhältnis 1 : 2. Hieraus folgt, daß das Makrolid sich gegenüber dem Blutplasma in der Milch im Verhältnis von etwa 2 : 1 anreichert. Auch das basische Penicillin Penethamathydrojodid, ein Ester von Benzylpenicillin mit Diethylaminoethanol, kann somit die Blut-Euter-Schranke passieren (Ziv, 1975). Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, daß amphotere Stoffe, wie z. B. Fluochinolone (Enrofloxacin), die Blut-Euter-Schranke allgemein gut passieren können. Tabelle 1 listet einige pK-Werte gebräuchlicher Antibiotika auf.

Neben den physikalisch-chemischen Eigenschaften ist es auch wichtig, ob ein Stoff als freie Säure oder Base, als Salz oder als Ester verabreicht wird. Diese Stoffeigenschaft beeinflußt die Dauer des Überschreitens der minimalen Hemmkonzentration (MHK) in einem Kompartiment (Moore und Heider, 1984). Wirkstoffe, welche in Form von gut löslichen Salzen verabreicht wurden, bauen ihre Konzentrationen schneller auf und ab als an größere Moleküle gebundene (Rasmussen, 1971), bei denen die Dissoziation, Resorption sowie Verteilung mangels Löslichkeit am Applikationsort verzögert wird, wie der Vergleich von Benzylpenicillin mit Benzylpenicillin-Benzathin zeigt (Moore und Heider, 1984).

Durch Bindung an Plasma-, Milch- oder Gewebseiweiß verringert sich die Fähigkeit von Stoffen, Biomembranen zu überwinden (Mol, 1975). Antibiotika entfalten ihre Wirkung nur, solange sie nicht an Eiweiß gebunden sind (Baggot, 1977). Es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen gebundenem und nicht gebundenem Wirkstoff ein, welches von der Neigung zur Proteinbindung, der Medikamentenkonzentration und der verfügbaren Bindungsstellen abhängt (Goldstein, 1949).

Tabelle 1
pK-Werte von Antibiotika, die im Rahmen der Mastitistherapie eingesetzt werden

schwache Säuren	Benzylpenicillin, Cloxacillin	2,7
	Cephaloridin	3,4
	Sulfonamide	6,1–7,4
	Rifampicin	7,9
schwache Basen	Tylosin	7,1
	Lincomycin	7,6
	Gentamicin	7,8
	Erythromycin, Spectinomycin	8,8
	Polymyxin B	10,0

5.2 Anforderungen bei systemischer Therapie

Die Dauer, während der eine effektive antibakterielle Konzentration im Drüsengewebe des Euters beziehungsweise in der Milch aufrechterhalten wird, hängt nach parenteraler Antibiotikagabe auch von Wechselwirkungen zwischen Dosis, Blutversorgung am Injektionsort, Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen ($V_{d\beta}$), Permeabilität der Blut-Euter-Schranke, Gesamtkörperclearance (Cl_{tot}), Gesundheitszustand des Tieres sowie Empfindlichkeit und Lokalisation euterpathogener Keime ab (Miller, 1975).

Ein ideales, bei Euterentzündungen systemisch eingesetztes Chemotherapeutikum sollte daher nach Ziv (1980b) folgende Eigenschaften haben:

- 1. Hohe Bioverfügbarkeit vom Ort der Applikation
- 2. Niedrige MHK-Werte gegen die meisten Mastitiserreger
- 3. Geringe Bindung an Serumproteine
- 4. Schwache Base oder amphoter
- 5. Ausreichende Lipophilie
- 6. Lange Verweildauer im Körper
- 7. Clearance aus den Körpergeweben ähnlich zur Clearance des Wirkstoffes aus dem Blut, keine Kumulation in spezifischen Organen.

Kein Antibiotikum erfüllt alle diese Forderungen in idealer Weise (Ziv, 1980b). Manche der *in vitro* besonders wirksamen Antibiotika besitzen keine ebenso guten pharmakokinetischen Charakteristika (Ziv, 1980d). Andererseits verhalten sich z. B. Makrolide, obgleich wegen der bestehenden Resistenzlage nur eingeschränkte Anwendungsmöglichkeiten bestehen (Burrows, 1980), hinsichtlich der Bioverfügbarkeit parenteral und lokal ideal. Als schwache organische Basen reichern sie sich in der Milch an, bleiben aber in ihrem Wirkungsspektrum auf grampositive Erreger beschränkt (Ziv, 1980d). Ähnliches gilt für hydrolysierbare Ester mit basischen Eigenschaften, z. B. Penethamathydrojodid (Rasmussen, 1966).

5.3 Wirkstoffverhalten nach intramammärer Applikation

Die Exkretion intrazisternal applizierter Antibiotika mit dem Drüsensekret wird durch die Viskosität der Formulierung, die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Vehikels und Wirkstoffes, Eutervolumen, Sekretionsmenge und Gesundheitszustand der Milchdrüse sowie systemische Resorption bestimmt (Miller, 1975; Mercer et al., 1976). Diese teilweise voneinander abhängigen Parameter wurden bereits von Uvarov (1969) für die Beurteilung der Arzneimitteleffektivität im Euter genutzt. Die Forderung nach höheren und länger anhaltenden Hemmkonzentrationen basiert jedoch nur auf der Erfassung von Wirkstoffkonzentrationen im Sekret (Mercer et al., 1976), welche aber nicht unbedingt die Höhe und Dauer der Antibiotikakonzentration im Eutergewebe widerspiegeln. Einige Antibiotika sind nach intramammärer Gabe an laktierende Kühe länger als 96 Stunden in der Milch nachzuweisen (Mercer et al., 1970). Die Beschreibung ihres Verhaltens im Euter kann einer pharmazeutischen und einer pharmakokinetischen Phase zugeordnet werden.

Pharmazeutische Phase: Die der Medikamentenapplikation folgende erste Phase ist von der Freisetzung des Wirkstoffes aus seiner Formulierung in die Milch (hydrophile und lipophile Eigenschaften) gekennzeichnet. Sie kann bereits die Inaktivierung wirksamer Bestandteile vor Verteilung im gesamten Euter sowie den Verlust durch das erste Melken nach Behandlung laktierender Kühe beinhalten (Ziv, 1975). Aus der Wiederfindung

des Arzneimittels in der Milch während der ersten zwei Melkvorgänge nach einer Behandlung kann der Dosisanteil geschätzt werden, welcher für die Verteilung im Euter zur Verfügung steht. Nach Therapie mit mehreren Zubereitungsformen von verschiedenen Medikamenten, z. B. Benzylpenicillin, wurden 90–95% im ersten Melksekret wiedergefunden (Mercer et al., 1976).

Die pharmazeutische Phase diktiert die anfängliche Konzentrations-Zeit-Kurve von Antibiotika im Sekret nach Behandlung beim *Trockenstellen* stärker als bei der laktierenden Kuh. Wenn schwer lösliche Salze von Antibiotika (z. B. Benzylpenicillin-Benzathin) mit einer adsorbierenden Chemikalie wie Aluminiummonostearat als großes inertes Molekül in öliger Grundlage verabreicht werden, kann die antimikrobielle Aktivität im Sekret des trockengestellten Euters teilweise über Wochen aufrechterhalten werden (Wright, 1983). Auch die meisten Injektoren für laktierende Euter enthalten Salbengrundlagen, Mineral- oder Pflanzenöle als Trägersubstanz (Ziv, 1980b). Mit bestimmten Wirkstoffmengen und Trägersubstanzen kann so eine erhebliche Arzneimittelpenetration in das Eutergewebe erreicht werden. Die Ausscheidungszeit eines Arzneimittels aus dem Gewebe ist um so länger, je gewebsreizender die Hilfsstoffe sind (Mercer et al., 1976).

Wenn das Hohlraumsystem passierbar ist, bieten großvolumige Präparate bei laktierenden Eutern keine Vorteile für die Verteilung, da Milch das entscheidende Vehikel für den Wirkstofftransport zum Infektionsort im Eutergewebe darstellt (Ullberg et al., 1958; Platonow und Blobel, 1963; Uvarov, 1969). Bei perakuten Mastitiden wurden Antibiotika auch suspendiert in großen Mengen sterilen Wassers angewendet (Wright, 1983), um nach vorherigem Ausmelken veränderten Sekrets einen sofortigen Erregerkontakt mit dem Antibiotikum herzustellen und nicht erst eine Verteilung im Gewebe über die nachgebildete Milch abzuwarten (Schalm und Casselberry, 1946). Dabei besteht jedoch die Gefahr, daß beispielsweise durch Hochspülen von Exsudatgerinnseln kleinere Milchgänge verstopfen (Diernhofer, 1956). Außerdem reizen kleinere Präparatevolumina trotz höherer Wirkstoffkonzentration die Euterschleimhaut in geringerem Ausmaß.

Pharmakokinetische Phase: Diese Phase umfaßt die Prozesse, welche die Arzneimittelkonzentrationen im Kompartiment Milch oder Trockenstehersekret und damit im Gewebe (Euterparenchym oder -interstitium) beeinflussen. Ein entscheidender Punkt bei der Arzneimittelverteilung ist die Diffusion durch hydrophile (hauptsächlich der wäßrige Anteil der Milch) und lipophile Kompartimente (insbesondere die hydrophile Kompartimente aufteilenden lipidreichen Membranen, intra- oder interalveolären Bereiche beziehungsweise kleinen Milchsammelgänge). Darauf haben die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Wirkstoffe (s. 5.1) sowie ihre Bindung an Sekret- und Eutergewebsbestandteile Auswirkungen. Ähnliche Prinzipien bestimmen die passive Wirkstoffbewegung durch die Blut-Milch-Schranke, das Eutergewebe sowie die Barrieren zwischen Krankheitserreger und Medikament (Prescott und Baggot, 1993), obwohl histologische und insbesondere histochemische Unterscheide vorhanden sind.

Zur Mastitistherapie verwendete Antibiotika sind in unterschiedlichem Umfang an Eutersekret- oder Gewebsproteine gebunden (Rasmussen, 1971), z. B. Benzylpenicillin zu mehr als 25%, Ampicillin zu weniger als 50% und Oxacillin zu mehr als 50% (Wright, 1983). Nur bei wenigen Substanzen ist jedoch hierdurch eine Beeinflussung der Resorptionsrate zu erwarten (Ziv und Sulman, 1975). Da die ungebundene Fraktion durch Diffusions- und Stoffwechselprozesse reduziert wird, nimmt auch die Konzentration des gebundenen Wirkstoffes ab. So kann die Proteinbindung im Sinne eines Depots für manche Antibiotika dienen und den Verbleib im Euter verlängern. Da der gebundene Anteil mit adsorbierender Materie und abnehmender Arzneimittelkonzentration bis zum Unterschreiten der Sättigungsgrenze verfügbarer Bindungsstellen wächst (Goldstein, 1949), wird die Resorption der Antibiotika, welche beträchtlich an Drüsengewebe und Trockenstehersekret gebunden sind, mit einer allmählichen Gewebszunahme während der Involution in der Trockenstehphase langsamer. Der Antibiotikaübertritt von behandelten zu unbehandelten Eutervierteln erfolgt nach Rasmussen (1972) über den Blutkreislauf bei gleichzeitig geringer Diffusion zwischen den Vierteln einer Seite.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes bestimmen die Aufrechterhaltung effektiver Arzneimittelkonzentrationen in Sekret und Eutergewebe in der pharmakokinetischen Phase stärker als die pharmazeutischen Formulierungen (Ziv, 1975). Die Geschwindigkeit, mit der ein Medikament nach intramammärer Behandlung ausgeschieden wird, kann beispielsweise mittels 1- oder 2-Kompartiment-Modellen beschrieben werden (Ziv und Sulman, 1975). Eine Kinetik 0. Ordnung der Wirkstofffreisetzung ist ideal für das *Trockenstellen* mit Antibiotikapräparaten, da so eine relativ konstante Konzentration im Sekret aufrechterhalten werden kann (Ziv, 1980c). Nach Prescott und Baggot (1993) ist eine Arzneistoffpersistenz in der trockengestellten Milchdrüse über die ersten 3–4 Wochen nach der Behandlung hinaus nicht unbedingt notwendig.

Anforderungen bei lokaler Therapie: Die aufgezeigten Überlegungen führen zu folgenden Kriterien, welche ein intramammär zu applizierendes, antimikrobielles Präparat erfüllen sollte (Ziv, 1975):

Behandlung während der Laktation
- 1. Geringstmögliche Reizung des Euters
- 2. Niedrige MHK-Werte
- 3. Geringe Bindung an Proteine der Milch und des Eutergewebes
- 4. Schwache Base oder amphoter
- 5. Ausreichende Lipophilie
- 6. Schnelle Freisetzungsrate aus der Formulierung
- 7. Kurze Wartezeiten

Therapie in der Trockenstehperiode
- 1. Irritationsfrei für das Euter
- 2. Niedrige MHK-Werte mit vorzugsweise bakterizidem Wirkungsmechanismus
- 3. Hohe Bindung an Proteine des Trockenstehersekrets und Eutergewebes
- 4. Starke Säure oder Base
- 5. Ausgeprägte Hydrophilie
- 6. Langsame und konstante Freisetzungsrate aus der Formulierung, vorzugsweise Kinetik 0. Ordnung
- 7. Großes Molekulargewicht
- 8. Antimikrobielle Aktivität im Euter über mindestens 3 Wochen.

Obgleich eine leichte Gewebsreizung durch Antibiotika während der Laktation tolerierbar und zur Stimulation unspezifischer Abwehrmechanismen vielleicht sogar erwünscht ist, kann dies bei Therapie in der Trockenstehperiode zu einer ausgedehnten Schädigung des Euters führen (Ziv, 1975).

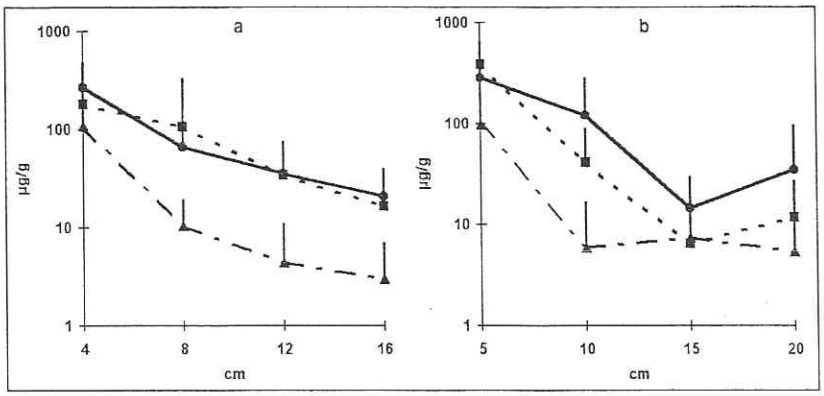

Abb. 2 Konzentration von Benzylpenicillin im Eutergewebe (a. Vorderviertel, b. Hinterviertel) in Abhängigkeit von der vertikalen Entfernung zur Zitzenbasis 3 Stunden nach intrammammärer Applikation von 3 Millionen I.E. Benzylpenicillin/15 ml ölige Suspension mit mikronisierten Partikeln von < 10 µm (——), ölige Suspension mit einer Partikelgröße von durchschnittlich 40 µm (-----) und wäßrige Lösung (·····): Untersuchung am isoliert perfundierten Rindereuter. Mittelwert + Standardabweichung, n = 6

Gewebsverteilung von Antibiotika (Untersuchungen am isoliert perfundierten Rindereuter)

Zur Gewebsverteilung intramammär applizierter Antibiotika können Untersuchungen am isoliert perfundierten Rindereuter durchgeführt werden (Ehinger, 1998). Dabei wurden Euter gesunder laktierender Schlachtkühe mit angewärmter und begaster Tyrodelösung perfundiert (Kietzmann et al., 1993). Am Beispiel des Wirkstoffes Benzylpenicillin konnte die Bedeutung der galenischen Formulierung von Präparaten zur intramammären Behandlung gezeigt werden.

Benzylpenicillin wurde intrazisternal in verschiedenen galenischen Formulierungen (ölige Suspension mit mikronisierten Partikeln von < 10 µm, ölige Suspension mit einer Partikelgröße von durchschnittlich 40 µm, wäßrige Lösung) verabreicht. Die pro Euterviertel applizierte Dosis betrug 3 Mio. I.E. Penicillin als Kalium-Salz (Applikationsvolumen 15 ml). Anschließend wurden in Abständen von 30 Minuten Perfusatproben sowie nach 3 Stunden Drüsengewebsproben in unterschiedlichem vertikalem Abstand von der Zitzenbasis entnommen. Die Wirkstoffbestimmung erfolgte durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit UV-Detektion.

Wie Abbildung 2 zeigt, nahm die Konzentration von Benzylpenicillin im Gewebe mit zunehmender Distanz von der Zitzenbasis exponentiell ab. Mit der öligen Suspension, welche den Wirkstoff in mikronisierter Form enthielt, und mit der wäßrigen Lösung wurden höhere Konzentrationen erreicht als mit einer öligen Suspension mit Partikelgrößen um 40 µm.

Mit den Testformulierungen wurden im Drüsengewebe die minimalen Hemmkonzentrationen für *in vitro* sensible Keime erreicht. Die festgestellten Wirkstoffkonzentrationen im Perfusat und Gewebe sind mit den wenigen vorliegenden *In-vivo*-Ergebnissen überwiegend vergleichbar, wobei die biologisch bedingte ausgeprägte Streuung der Konzentrationen berücksichtigt werden muß. Die Verteilung von Antibiotika in der Milchdrüse und ihre Passage durch die Blut-Euter-Schranke wurden im Modell durch die Hilfsstoffe, die Partikelgröße der Wirkstoffe sowie deren physikalisch-chemischen Eigenschaften beeinflußt.

Die vorliegenden Ergebnisse enthalten damit erstmals vergleichende Daten zu Antibiotikakonzentrationen im Drüsengewebe. Sie lassen die weitere Nutzung des isoliert perfundierten Rindereuters für die Ergänzung pharmakokinetischer Untersuchungen intrazisternal verabreichter Stoffe sinnvoll erscheinen. Aus den gewonnenen Daten läßt sich für die lokale Mastitistherapie nach Ausmelken schließen, daß ölige Suspensionen mit möglichst kleiner Wirkstoffpartikelgröße und irritationsfreien Hilfsstoffen die schnellste und vollständigste Antibiotikaanflutung im laktierenden Rindereuter ermöglichen.

Literatur

Baggot, J.D. (1977): Bioavailability and drug disposition in domestic animals. Vet. Rev. **24,** 66-76.

Burrows, G.E. (1980): Pharmacotherapeutics of macrolides, lincomycins and spectinomycin. J. Amer. Vet. Med. Ass. **176,** 1072-1077.

Craven, N., J.C. Anderson (1981): Therapy of experimental staphylococcal mastitis in the mouse with cloxacillin and rifampicin, alone and in combination. Res. Vet. Sci. **31,** 295-300.

Diernhofer, K. (1956): Zur modernen Mastitisbehandlung beim Rind. Mh. Vet.-med. **11,** 289-293.

Dowben, R.M. (1969): Biological membranes. Little Brown, Boston.

DVG (1994): Leitlinien zur Bekämpfung der Mastitis des Rindes als Bestandsproblem. 3. Aufl., Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft, Sachverständigenausschuß Subklinische Mastitis, Gießen.

Ehinger, A.M. (1998): Gewebsverteilung von Antibiotika – Untersuchungen am isoliert perfundierten Rindereuter. Vet.-med. Diss., Leipzig.

Funke, H. (1961): The distribution of ^{35}S-labelled benzylpenicillin in normal and mastitic mammary glands of cows and goats after local and systemic administration. Acta Vet. Scand., Bd. 2, Suppl. 1, 1-88.

Goldstein, A. (1949): The interaction of drugs and plasma proteins. J. Pharmacol. Exper. Ther. **95** / Pharmacol. Rev. **1,** 102-165.

Habermehl, K.-H. (1996): Haut und Hautorgane. In: Nickel, R., A. Schummer, E. Seiferle (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere. Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane. Bd. 3, 3. Aufl., Parey, Berlin, S. 443-576.

Hamann, J., W. Gedek (1992): Zur Bedeutung der Therapie im Rahmen der Bekämpfung der Rindermastitis. Milchpraxis **30,** 109-113.

Jackson, E., J. Bramley (1983): Coliform mastitis. In Practice **5,** 135-146.

Kästli, P. (1967): Definition of mastitis. Ann. Bull. Internat. Dairy Fed. **3,** 1-5.

Kietzmann, M., W. Löscher, D. Arens, P. Maass, D. Lubach (1993): The isolated perfused bovine udder as an *in vitro* model of percutaneous drug absorption. Skin viability and percutaneous absorption of dexamethasone, benzoyl peroxide and etofenamate. J. Pharmacol. Toxicol. Methods **30,** 75-84.

Kolb, E. (1989): Die Physiologie der Milchdrüse. In: Lehrbuch der Physiologie der Haustiere. 5. Aufl., Fischer, Jena, S. 739-768.

Kroker, R. (1997): Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen. In: Löscher, W., F.R. Ungemach, R. Kroker (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 3. Aufl., Parey, Berlin, S. 211-246.

Linzell, J.L., M. Peaker (1971): The permeability of mammary ducts. J. Physiol. **216,** 701-716.

MacDiarmid, S.C. (1980): Drugs used in the antibacterial therapy of mastitis. Proc. postgraduate short course, Massey University, Palmerston North, New Zealand, 103-110.

Mercer, H.D., J.N. Geleta, E.J. Schultz, W.W. Wright (1970): Milk-out rates for antibiotics in intramammary infused products in the treatment of bovine mastitis. Relationship of somatic cell counts, milk production level and drug vehicle. Amer. J. Vet. Res. **31**, 1549-1560.
Mercer, H.D., J.N. Geleta, R.A. Baldwin, W. Shimoda (1976): Viewpoint and current concepts regarding accepted and tried products for control of bovine mastitis. J. Amer. Vet. Med. Ass. **169**, 1104-1114.
Michel, G., J. Schulz (1996): Zu den im Rindereuter ablaufenden Regenerationsprozessen. Tierärztl. Praxis **24**, 223-227.
Mielke, H., C. Koblenz, W. Beuche (1991): Verhalten der somatischen Zellen im Eutersekret während der Trockenperiode bei eutergesunden und euterkranken Kühen und Systematisierung der Phasen der Trockenperiode. Prakt. Tierarzt **72**, 785-798.
Miller, C.C. (1975): Consideration in evaluation of a mastitis treatment product. In: Proc. Ann. Meet. National Mastitis Council. Washington D.C., 102-109.
Mol, H. (1975): Antibiotics and milk. Vet.-med. Diss., Utrecht.
Moore, G.A., L.E. Heider (1984): Treatment of mastitis. Vet. Clinics North America/Large Animal Practice **6**, 323-333.
Pearson, J.K.L. (1964): Antibiotics in slow and quick release bases. Vet. Rec. **76**, 409.
Philpot, W.N. (1969): Role of therapy in mastitis control. J. Dairy Sci. **52**, 708-713.
Platonow, I., H. Blobel (1963): Therapeutic failures in chronic staphylococcal mastitis. J. Amer. Vet. Med. Ass. **142**, 1097-1101.
Prescott, J.F., J.D. Baggot (1993): Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 2. Aufl., Iowa State University Press, Ames.
Rasmussen, F. (1966): Studies on the mammary excretion and absorption of drugs. Vet.-med. Diss., Kopenhagen.
Rasmussen, F. (1971): Excretion of drugs by milk. In: Brodie, B.B., R.J. Gillette (Hrsg.): Handbook of Experimental Pharmacology. Bd. 28/1, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 390-402.
Rasmussen, F. (1972): The mechanism of excretion of drugs into milk from untreated glands after intramammary application. Acta Vet. Scand. **13**, 275-277.
Sandholm, M., L. Kaartinen, S. Pyorälä (1990): Bovine mastitis – why does antibiotic therapy not always work? An overview. J. Vet. Pharmacol. Ther. **13**, 248-260.
Schalm, O.W., N.H. Casselberry (1946): Treatment of Streptococcus agalactiae infections with intramammary infusions of penicillin. J. Amer. Vet. Med. Ass. **109**, 470-477.
Schalm, O.W., R.W. Ormsbee (1949): Effects of management and therapy on staphylococcic mammary infections. J. Amer. Vet. Med. Ass. **115**, 464-474.
Sobiraj, A., A. Kron, U. Schollmeyer, K. Failing (1997): Bundesweite Untersuchung zur Erregerverteilung und *In-vitro*-Resistenz euterpathogener Bakterien in der Milch von Kühen mit subklinischer Mastitis. Tierärztl. Praxis **25**, 108-115.
Tolle, A. (1971): A monograph on bovine mastitis. IDF Bull. Part I, 1-23.
Ullberg, S., E. Hansson, H. Funke (1958): Distribution of penicillin in mastitic udders following intramammary injection – an autoradiographic study. Amer. J. Vet. Res. **19**, 84-92.
Uvarov, O. (1969): The development of antibiotics for the treatment of mastitis in cattle. J. S. Afr. Vet. Ass. **40**, 137-152.
Wagner, J.G. (1971): Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intelligence Publ., Hamilton, Ill.
Wendt, K., H. Bostedt, H. Mielke, H.-W. Fuchs (1994): Euter- und Gesäugekrankheiten. Fischer, Jena-Stuttgart.
Wilson, C.D. (1980): Antibiotic therapy in mastitis control. In: Bramley, A., F.H. Dood, T.K. Griffin (Hrsg.): Mastitis control and herd management. Techn. Bull. 4, National Institute Res. Dairying, Reading, S. 113-127.
Wright, C.L. (1983): Pharmaceutical agents and the bovine udder. In: Bogan, J.A., P. Lees, A.T. Yoxall (Hrsg.): Pharmacological basis of large animal practice. Blackwell, Oxford- London-Edinburgh-Boston-Melbourne, S. 87-106.
Zerobin, K. (1987): Physiologie der Milchsekretion. In: Scheunert, A., A. Trautmann (Hrsg.): Lehrbuch der Veterinärphysiologie. 7. Aufl., Parey, Berlin-Hamburg, S. 522-540.
Ziv, G. (1975): Pharmacokinetic concepts for systemic and intramammary antibiotic treatment in lactating and dry cows. In: Dood, F.H., T.K. Griffin, R.G. Kingwill (Hrsg.): Proc. Seminar Mastitis Control, IDF Bull. Doc. **85**, 314-340.
Ziv, G. (1980a): Drug selection and use in mastitis: systemic vs. local therapy. J. Amer. Vet. Med. Ass. **176**, 1109-1115.
Ziv, G. (1980b): Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy: 1. Parenteral treatment. Vet. Med./Small Anim. Clin. **75**, 277-290.
Ziv, G. (1980c): Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy: 2. Practical and therapeutic applications. Vet. Med./Small. Anim. Clin. **75**, 469-474.
Ziv, G. (1980d): Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy: 3. Intramammary treatment. Vet. Med./Small Anim. Clin. **75**, 657-670.
Ziv, G., F.G. Sulman (1975): Absorption of antibiotics by the bovine udder. J. Dairy Sci. **58**, 1637-1644.

Anschrift d. Verf.: A. M. Ehinger und M. Kietzmann, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover, Bünteweg 17, D-30559 Hannover.