

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Katrin Hartmann

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Katrin Hartmann

**Bakteriämie bei Hunden und Katzen mit Verdacht auf Sepsis -
eine retrospektive Untersuchung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Martina Greiner
aus Augsburg

München 2006

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Referentin: Univ.-Prof. Dr. K. Hartmann
Koreferentin: Priv.-Doz. Dr. M. Rinder

Tag der Promotion: 28. Juli 2006

Meiner Mutter, meiner Schwester und meinem Freund

Inhaltsverzeichnis:

I. Einleitung	1
II. Literaturübersicht	2
1. Definitionen	2
1.1. Bakteriämie	2
1.2. „Systemic inflammatory response syndrome“	3
1.3. Sepsis	3
2. Bakteriologische Blutuntersuchung	6
2.1. Erregerspektrum	6
2.1.1. Keimverteilung beim Hund	6
2.1.2. Keimverteilung bei der Katze	7
2.1.3. Keimverteilung beim Menschen	8
2.2. Probengewinnung	10
2.2.1. Durchführung der Probenentnahme	10
2.2.2. Zeitpunkt der Probenentnahme	10
2.2.3. Anzahl der Blutkulturen	11
2.2.4. Blutvolumen	11
2.3. Interpretation von Blutkulturergebnissen	12
3. Folgen der Sepsis	14
3.1. Labordiagnostische Veränderungen	14
3.1.1. Auswirkungen auf das Blutbild	15
3.1.2. Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus	16
3.2. Auswirkungen auf die Organe	17
3.2.1. Auswirkungen auf den Magendarmtrakt	17
3.2.2. Auswirkungen auf die Leber	18
3.2.3. Auswirkungen auf die Niere	19
3.2.4. Auswirkungen auf den Atmungstrakt	19
3.2.5. Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System	20
3.2.6. Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem	21

III. Kapitel 1: Bacteraemia and antimicrobial susceptibility in dogs	23
IV. Kapitel 2: Bacteremia in 66 cats and antimicrobial susceptibility of the isolates (1995 – 2004)	30
V. Kapitel 3: Clinical findings, laboratory abnormalities, and outcome in 140 dogs and 39 cats with bacteremia	49
VI. Diskussion	79
1. Aufbau der Studie	79
2. Blutkulturergebnisse und Antibiotikawirksamkeit	80
2.1. Keimverteilung	81
2.2. Antibiotikawirksamkeit	83
3. Befunde von Tieren mit Sepsis	87
3.1. Signalement, Anamnese und klinische Symptome	87
3.2. Laboruntersuchungen	88
3.3. Potentielle Primärherde und prädisponierende Faktoren	91
3.4. SIRS-Kriterien	91
3.5. Letalität	93
VII. Zusammenfassung	94
VIII. Summary	96
IX. Literaturverzeichnis	98
X. Anhang.....	120
Lebenslauf	120
Danksagung	121

Abkürzungen

ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ARDS	acute/adult respiratory distress syndrome
°C	Grad Celsius
ALT	alanine aminotransferase (Alaninaminotransferase)
ALP	alkaline phosphatase (Alkalische Phosphatase)
bzw.	beziehungsweise
C	cats (Katzen)
ca.	circa
CBC	complete blood cell count (komplettes Blutbild)
CFU	colony forming units (koloniebildende Einheit)
CO ₂	Kohlendioxid
D	dogs (Hunde)
DIC	disseminated intravascular coagulopathy (disseminierte intravasale Koagulopathie)
DIN	Deutsche Industrie Norm
Dipl. ECVIM-CA	Diplomate, European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals
dl	Deziliter
Dr. med. vet.	Doktor der Veterinärmedizin
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
e. g.	„exempli gratia“ - for example (zum Beispiel)
et al.	„et alii“ - und andere
FeLV	feline leukemia virus (felines Leukämievirus)
FIV	feline immunodeficiency virus (felines Immunschwächevirus)
habil.	habilitiert
<i>H. influenza</i>	<i>Haemophilus influenza</i>
HR	heart rate (Herzfrequenz)
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter

mm	Millimeter
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
n	number of samples (Anzahl der Proben)
p	Wahrscheinlichkeit
pp	pages (Seiten)
<i>Pasteu. spp.</i>	<i>Pasteurella</i> spezies
Prof.	Professor
<i>Pseud. spp.</i>	<i>Pseudomonas</i> spezies
RES	retikuloendotheliales System
RR	respiratory rate (Atemfrequenz)
sp., spp.	species (Spezies)
<i>Staph. spp.</i>	<i>Staphylococcus</i> spezies
<i>Strept. spp.</i>	<i>Streptococcus</i> spezies
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
U/l	units per liter (Maßeinheiten pro Liter)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
µl	Mikroliter
WBC	white blood cells (Leukozyten)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

I. Einleitung

Bakteriämie wird als das Vorhandensein lebender Bakterien im Blutstrom definiert (ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992). Diese verursachen bei gesunden Lebewesen jedoch nur selten nachweisbare Effekte, da die Bakterien von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen schnell phagozytiert werden. Eine ernste Bakteriämie entwickelt sich im Allgemeinen nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem oder bei übermäßigem Bakterienwachstum. Als Folge können sich die Bakterien unkontrolliert vermehren und über den Blutstrom verteilen (GOODWIN & SCHAER, 1989; DOW, 1995). Da bakterielle Infektionen sowohl bei Menschen als auch bei Tieren immer noch mit einer hohen Letalität verbunden sind (CALVERT et al., 1985; DOW et al., 1989; DAVIES & HAGEN, 1997; DE LAFORCADE et al., 2003), ist eine frühe Diagnosestellung und Therapie mit einem wirksamen Antibiotikum wichtig (WEEREN & MUIR, 1992; OPAL & HORN, 1999; BODMANN & VOGEL, 2001). Über die Keimverteilung im Blut und deren Resistenzlage gegenüber Antibiotika bei Kleintieren mit Verdacht auf Sepsis liegen nicht viele Daten vor, da Blutkulturen nicht routinemäßig in der Veterinärmedizin durchgeführt werden (DOW & JONES, 1989). Je nach Art, Anzahl und Pathogenität der Bakterien, dem Primärherd der Infektion, Schweregrad und Dauer der Erkrankung und dem Immunstatus des Patienten können systemische bakterielle Infektionen erheblich in ihrem Erscheinungsbild variieren (MCCABE et al., 1983; MIZOCK, 1984; NOSTRANDT, 1990; REIMER et al., 1997).

Ziel dieser kumulativen Arbeit, die drei Publikationen umfasst, war eine retrospektive Auswertung der Ergebnisse bakteriologischer Blutkulturen, die von 938 Hunden und 292 Katzen mit Verdacht auf Sepsis im Zeitraum von 1995 bis 2004 in der Medizinischen Kleintierklinik angefertigt wurden. Dabei wurden die Prävalenzen der wichtigsten Infektionserreger ermittelt. Weiterhin wurden Daten aus zugehörigen Antibiogrammen ausgewertet und die Wirksamkeit der verschiedenen Antibiotika ermittelt. Darüberhinaus wurden anamnestische, klinische und labordiagnostische Veränderungen, prädisponierende Faktoren, betroffene Organsysteme, primäre Infektionsherde und die Letalitätsrate der Hunde und Katzen mit Bakteriämie retrospektiv ausgewertet und mit Angaben aus der Literatur verglichen.

II. Literaturübersicht

1. Definitionen

Die Begriffe Bakteriämie, Sepsis und Septikämie werden häufig ohne Differenzierung und ohne klare Definition verwendet. Dies führt häufig zu Verwechslungen (REIMER et al., 1997). Deshalb wurden auf der ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE (1992) eindeutige Definitionen für Bakteriämie, Sepsis, das „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) und verwandte Krankheitsbilder vorgeschlagen.

1.1. Bakteriämie

Bei der Bakteriämie handelt es sich um das Vorhandensein lebender Bakterien im Blutstrom (ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992). Diese können entweder vom Primärherd der Infektion über das lymphatische System oder über intravaskuläre Infektionen, z. B. durch kontaminierte Venenkatheter, in den Blutkreislauf gelangen (DOW & JONES, 1989; REIMER et al., 1997; BACH et al., 1998). Gewöhnlich reagiert das Abwehrsystem sofort mit Phagozytose, sobald Bakterien ins Blut gelangen. Die Beseitigung wird verzögert bei Bakterien, die eine Schleimkapsel bilden, oder beschleunigt, wenn bereits spezifische Antikörper gegen das Bakterium vorhanden sind (REIMER et al., 1997). Eine massive Bakteriämie entwickelt sich nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem oder wenn sie mit Bakterien überhäuft werden (DOW, 1995). Dabei überschreitet die Vermehrungsrate der Bakterien die Fähigkeit des Abwehrsystems, die Bakterien zu beseitigen (DOW & JONES, 1989).

Eine Bakteriämie kann transient, intermittierend oder kontinuierlich sein. Zahnsteinentfernungen oder andere Zahnbehandlungen (NIEVES et al., 1997), chirurgische Eingriffe, Endoskopien, rektale Untersuchungen oder intravenöse Infusionen können zu einer transienten Bakteriämie führen (TILTON, 1982; DOW & JONES, 1989). Diese Art der Bakteriämie kommt sehr häufig vor und dauert in der Regel lediglich Minuten bis Stunden (REIMER et al., 1997). Ein großes Risiko besteht für Patienten mit bestimmten angeborenen Herzerkrankungen, da sich aus einer transienten Bakteriämie eine infektiöse Endokarditis entwickeln kann (TILTON, 1982). Bei vielen Infektionen tritt eine intermittierende Bakteriämie auf. Sogar bei schweren septischen Erkrankungen

gelangen Bakterien meist nur schubweise in den Blutstrom (TILTON, 1982; DOW & JONES, 1989).

1.2. „Systemic inflammatory response syndrome“

SIRS wird als die systemische Entzündungsreaktion auf verschiedene schwerwiegende Ereignisse, wie Infektion, Pankreatitis, Ischämie, Trauma oder Gewebeerletzung, definiert. Diese Reaktion ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von mindestens zwei der Kriterien Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe und Leukozytose oder Leukopenie oder ein erhöhter Anteil an stabkernigen neutrophilen Granulozyten. Eine häufige Komplikation von SIRS sind Organstörungen bis hin zum Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS). Unter MODS versteht man eine Störung der Organfunktion bei einem akut erkrankten Patienten, bei dem das Gleichgewicht der Körperfunktionen ohne Eingreifen nicht aufrechterhalten werden kann (ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992).

In der Tiermedizin wurde die Definition für SIRS aus der Humanmedizin übernommen. Für den Menschen wurden bestimmte Bereiche für die SIRS-Kriterien vorgeschlagen. Diese Bereiche wurden teilweise in der Tiermedizin übernommen, obwohl Hunde und Katzen andere Referenzwerte als der Mensch aufweisen (WELZL et al., 2001). Sowohl HARDIE (1995), KIRBY (1995) als auch HAUPTMANN und Mitarbeiter (1997) schlagen eine erhöhte Atemfrequenz mit mehr als 20 Atemzügen pro Minute bei Hunden und Katzen als Kriterium der SIRS vor. Dies entspricht der erhöhten Atemfrequenz für Menschen (ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992). Die normale Atemfrequenz bei Hunden liegt aber zwischen zehn und 30 und bei Katzen zwischen 20 und 40 Atemzügen pro Minute (RIJNBERK & DE VRIES, 1993). Somit fällt der vorgeschlagene Wert der Atemfrequenz in den Referenzbereich der Atemfrequenz bei beiden Tierarten (OKANO et al., 2002). Eine neuere Studie über Sepsis bei Katzen schlägt eine Atemfrequenz von mehr als 40 als SIRS-Kriterium vor und zählt darüberhinaus Bradykardie als Veränderung bei dieser Spezies zu den Kriterien hinzu (BRADY et al., 2000).

1.3. Sepsis

In der Literatur findet man eine klassische Definition für Sepsis erstmals 1914. Eine Sepsis liegt vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von

dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektiv und objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden (SCHOTTMÜLLER, 1914). Spätere Definitionen der Sepsis variieren zwar geringfügig von dieser, sind aber im Wesentlichen inhaltlich kaum verändert (BODMANN & VOGEL, 2001). Sepsis wird zwar meist durch Bakterien ausgelöst, allerdings können manche Virusinfektionen, Pilzinfektionen oder parasitäre Infektionen ebenfalls eine Sepsis hervorrufen (COHEN & LYNN, 1998; BRADY & OTTO, 2001). Auf der ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE (1992) wurde der Begriff Sepsis definiert als SIRS in Folge einer Infektion. Eine Infektion ist charakterisiert durch eine Entzündungsreaktion auf das Vorhandensein oder eine Invasion des Gewebes durch Mikroorganismen. Wie bei SIRS müssen auch bei der Sepsis mindestens zwei der SIRS-Kriterien vorliegen, allerdings in Verbindung mit einer Infektion.

Folge einer schweren Sepsis sind Organversagen, Hypoperfusion oder Hypotension. Veränderungen aufgrund einer Hypoperfusion können Laktatazidose, Oligurie oder Bewusstseinsstörungen beinhalten. Der septische Schock geht mit anhaltendem Blutdruckabfall einher, der trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr bestehen bleibt (ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992). Sepsis ist somit ein komplexer, dynamischer Prozess vom Stadium der „Sepsis“ über die „schwere Sepsis“ bis hin zum „septischen Schock“ (RANGEL-FRAUSTO et al., 1995; BODMANN & VOGEL, 2001; GULLO et al., 2005).

Septikämie wird als das Vorhandensein von Mikroorganismen (meist Bakterien, aber auch Pilze, Protozoen und Viren) oder deren Toxinen im Blut definiert. Allerdings wird dieser Begriff in der Literatur in vielfältiger Art und Weise verwendet, was zu Verwirrung und Schwierigkeiten bei der Dateninterpretation führt. Deswegen empfiehlt das Komitee der ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE (1992), diesen Begriff nicht weiter zu verwenden.

All diese Definitionen erlauben keine genaue Beurteilung des Stadiums oder der Vorhersage der Patientenreaktion auf die Infektion. Aus diesem Grund wurde das sogenannte PIRO-Schema entwickelt, um die Sepsis klassifizieren zu können. Dieses System teilt die Patienten nach ihren **P**rädisponierenden Faktoren, der Herkunft und dem Ausmaß der **I**nfektion, der Stärke der **R**eaktion des Patienten, und dem Grad der begleitenden **O**rgandysfunktion ein. Das PIRO-Konzept ist allerdings noch nicht für den klinischen Gebrauch etabliert. Klinische Erscheinungen einer systemischen Entzündung können variieren, wohingegen

biochemische Merkmale, wie erhöhte Konzentrationen von Interleukin-6 oder C-reaktivem Protein, möglicherweise beständiger sind. Bisher fehlen jedoch umfangreiche prospektive Studien, um den Nutzen der Bestimmung solcher Parameter zu evaluieren (LEVY et al., 2003). In Tabelle 1 sind die Definitionen der wichtigsten Begriffe als Übersicht zusammengestellt.

Tabelle 1: Definition von Bakteriämie, SIRS, Sepsis und verwandten Krankheitsbildern (ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992; BRADY et al., 2000)

Begriffe	Definitionen
Bakteriämie	Das Vorhandensein lebender Bakterien im Blutstrom
SIRS	Die systemische Entzündungsreaktion auf verschiedene schwerwiegende Ereignisse, die durch mindestens zwei der folgenden Kriterien gekennzeichnet ist: -Fieber oder Hypothermie -Tachykardie (oder bei Katzen Bradykardie) -Tachypnoe -Leukozytose, Leukopenie oder ein erhöhter Anteil an stabkernigen neutrophilen Granulozyten
Infektion	Eine Entzündungsreaktion auf das Vorhandensein oder auf eine Invasion des Gewebes durch Mikroorganismen
Sepsis	SIRS in Folge einer Infektion. Wie bei SIRS müssen auch bei der Sepsis mindestens zwei der SIRS-Kriterien vorliegen, allerdings in Verbindung mit einer Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis mit Organversagen, Hypoperfusion oder Hypotension
Septischer Schock	Sepsis mit anhaltendem Blutdruckabfall, trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr
Septikämie	Das Vorhandensein von Mikroorganismen (meist Bakterien, aber auch Pilze, Protozoen und Viren) oder deren Toxinen im Blut
MODS	Eine Störung der Organfunktion bei einem akut erkrankten Patienten, bei dem das Gleichgewicht der Körperfunktionen ohne Eingreifen nicht aufrechterhalten werden kann

2. Bakteriologische Blutuntersuchung

Blutkulturen werden bei tiermedizinischen Patienten nicht routinemäßig untersucht (DOW & JONES, 1989). Durch den Einsatz von Blutkultursystemen zur Keimanzucht bei Tieren mit Verdacht auf Sepsis wurde die Sensitivität gesteigert, sodass Blutkulturen sinnvoll sind (GAREIS et al., 1996). Da bakterielle Infektionen sowohl bei Menschen als auch bei Tieren immer noch mit einer hohen Letalität einhergehen (CALVERT et al., 1985; DOW et al., 1989; DAVIES & HAGEN, 1997; DE LAFORCADE et al., 2003), ist ein schneller Nachweis der beteiligten Erreger im Falle eines Verdachts der Bakteriämie für die Behandlung notwendig (GAREIS et al., 1996).

2.1. Erregerspektrum

Fast jede lokalisierte Infektion kann sich über den Blutstrom verbreiten und zu einer Bakteriämie führen (REIMER et al., 1997). Stammt die Infektion aus der Mundflora, werden am häufigsten gramnegative Bakterien, wie Pasteurellen oder Pseudomonaden, grampositive Kokken und/oder Anaerobier gefunden (ARASHIMA et al., 1992; PURVIS & KIRBY, 1994; NIEVES et al., 1997; AUCOIN, 2000). Wenn der Gastrointestinaltrakt oder der Genitaltrakt als Primärherd dienen, sind gramnegative Stäbchen und anaerobe Bakterien am häufigsten (PURVIS & KIRBY, 1994). Bei Harnwegsinfektionen werden am häufigsten gramnegative Bakterien, insbesondere Enterobakterien, gefunden. (GARVEY & AUCOIN, 1984; KNIFTON, 1984; AUCOIN, 2000; MEIER, 2004). Hautinfektionen und Abszesse sind häufiger mit grampositiven Bakterien verbunden. Bei Abszessen aufgrund von Bissen werden zusätzlich anaerobe Bakterien gefunden (GARVEY & AUCOIN, 1984). Durch diese häufigen Primärherde ergibt sich das Erregerspektrum.

2.1.1. Keimverteilung beim Hund

Über das Auftreten von positiven Blutkulturen bei Hunden mit Sepsisverdacht oder schwer erkrankten Hunden findet man in der Literatur Angaben von 23 - 45 % (HIRSH et al., 1984; CALVERT & GREENE, 1986; DOW et al., 1989). Polymikrobielle Bakteriämie bei Hunden tritt zwischen 10 und 15 % der Fälle auf (HIRSH et al., 1984; DOW et al., 1989). Dabei liegt der Anteil gramnegativer Bakterien bei Hunden mit Bakteriämie zwischen 42 % und 57 % (HIRSH et al., 1984; CALVERT et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986; DOW et al., 1989).

Die häufigsten isolierten gramnegativen Bakterien bei Bakteriämie und Sepsis stammen aus der Familie der *Enterobacteriaceae*, vor allem *Escherichia coli*. Darüberhinaus werden auch *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. und *Enterobacter* spp. gefunden (HIRSH et al., 1984; CALVERT et al., 1985; HARDIE et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986; DOW et al., 1989; DE LAFORCADE et al., 2003). Zu den weniger häufig isolierten gramnegativen Bakterien zählen *Pseudomonas* spp. (CALVERT et al., 1985; HARDIE et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986; DOW et al., 1989), *Brucella canis* (CALVERT & GREENE, 1986) und *Moraxella* sp. (DOW et al., 1989). Koagulase-positive *Staphylococcus* spp. und β -hämolyisierende *Streptococcus* spp. sind die am häufigsten isolierten grampositiven Bakterien bei Bakteriämie und Sepsis (HIRSH et al., 1984; CALVERT et al., 1985; HARDIE et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986; DOW et al., 1989; DE LAFORCADE et al., 2003). Darüberhinaus werden koagulase-negative *Staphylococcus* spp., anhämolysierende *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp. (HIRSH et al., 1984) und *Enterococcus* spp. (DOW et al., 1989; DE LAFORCADE et al., 2003) gefunden. HIRSH und Mitarbeiter (1984) beobachteten anaerobe Bakterien bei Hunden mit Bakteriämie mit einem Anteil von 9 %, wovon ungefähr die eine Hälfte aus *Bacteroides* spp. und die andere Hälfte aus *Clostridium* spp. bestand. DOW und Mitarbeiter (1989) hingegen berichteten von 31 % anaerober Bakterien, mit häufigerem Auftreten von *Clostridium perfringens* als *Bacteroides* spp..

Bei neugeborenen Hunden verursachen ähnliche Keime wie bei adulten Hunden eine Sepsis (OLSON, 1975; SCHAFER-SOMI et al., 2003). Bei Welpen wird allerdings im Gegensatz zu adulten Hunden eine Sepsis mit *Streptococcus dysgalactiae* beschrieben (KORNBLATT et al., 1983; VELA et al., 2006).

2.1.2. Keimverteilung bei der Katze

Bei Katzen mit Verdacht auf Sepsis tritt eine Bakteriämie mit einer Häufigkeit von 71 % auf. Polymikrobielle Bakteriämie bei Katzen tritt in 30 % der Fälle auf (DOW et al., 1989). Am häufigsten werden gramnegative Bakterien bei Bakteriämie und Sepsis nachgewiesen. Davon sind *Enterobacteriaceae*, vor allem *Salmonella enteritidis* (DOW et al., 1989) und *Escherichia coli* (HARDIE et al., 1985; BRADY et al., 2000) am häufigsten vertreten. Darüberhinaus werden auch *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter cloacae* gefunden (DOW et al., 1989).

Zu den weniger häufig isolierten gramnegativen Bakterien zählen *Pseudomonas* spp. (BRADY et al., 2000) und *Acinetobacter* sp. (DOW et al., 1989). Die am häufigsten isolierten grampositiven Bakterien bei Bakteriämie und Sepsis sind β -hämolyisierende *Streptococcus* spp. (HARDIE et al., 1985; BRADY et al., 2000). Anaerobe Bakterien, mit *Bacteroides* spp. und *Fusobacterium* spp., wurden bei Katzen mit Bakteriämie aus vier von zehn positiven Blutkulturen isoliert (DOW et al., 1989). Eine Bakteriämie bei Katzenwelpen erfolgt durch ähnliche Bakterien wie bei adulten Katzen (HOSKINS, 1993).

Bei der Katze gibt es noch eine Besonderheit. Katzen stellen ein natürliches Reservoir für *Bartonella henselae* dar und können diese Infektion auf den Menschen durch Kratzen oder Beißen übertragen. *Bartonella henselae* verursacht die sogenannte Katzenkratzkrankheit beim Menschen (FABBI et al., 2004b). Über die Häufigkeit einer Bartonellenbakteriämie bei der Katze findet man in der Literatur Angaben von 9 - 24 % der untersuchten Hauskatzen und streunenden Katzen (JOSEPH et al., 1997; SANDER et al., 1997; BIRTLES et al., 2002; FABBI et al., 2004a, 2004b; GUPTILL et al., 2004). Meist verläuft diese Bakteriämie bei der Katze asymptomatisch; sie kann über Jahre in der Katze persistieren (SANDER et al., 1997; CHOMEL et al., 2003).

2.1.3. Keimverteilung beim Menschen

Das Spektrum der Bakterien, die im Blutstrom beim Menschen nachgewiesen werden, wurde in den letzten Jahren systematisch in mehreren Studien ausgewertet (REIMER et al., 1997). *Enterobacteriaceae*, insbesondere *E. coli*, sind bei Erwachsenen mit Bakteriämie die häufigsten gramnegativen Bakterien, wohingegen unter den grampositiven Bakterien *Staphylococcus* spp. am häufigsten vertreten sind (KREGER et al., 1980; BANKS et al., 1982; WEINSTEIN et al., 1983a; WILSON et al., 1988; ARPI et al., 1989; GEERDES et al., 1992; VINCENT et al., 1995; PITTET et al., 1997; WEINSTEIN et al., 1997; COHEN & LYNN, 1998; BAUDAT et al., 2005; SUNDARARAJAN et al., 2006). Zwei Studien, mit identischer Definition klinisch signifikanter Isolate aus Blutkulturen bei Menschen, liefern eine Aussage über Veränderungen in der Keimverteilung bei Bakteriämie. Die häufigsten Keime, die bei Erwachsenen in den Jahren 1975 bis 1977 eine Bakteriämie verursachten, wurden mit denen aus den Jahren 1992 bis 1993 verglichen. Dabei waren in beiden Studien *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* die häufigsten isolierten Keime. Im

Unterschied zu den 70er Jahren, war in den 90er Jahren ein deutlicher Anstieg koagulase-negativer *Staphylococcus* spp. als klinisch signifikante Bakterien zu verzeichnen. Da der Großteil der koagulase-negativen *Staphylococcus* spp. immer noch eine Kontamination bedeutet, erschwert dieser Anstieg allerdings den Klinikern deren Interpretation. Eine weitere wichtige Veränderung ist eine Abnahme der anaeroben Bakterien in den 90er Jahren (WEINSTEIN et al., 1983a; REIMER et al., 1997; WEINSTEIN et al., 1997). Insgesamt wurde ein Anstieg grampositiver Bakterien als vorherrschende Organismen in den letzten Jahren beobachtet (GEERDES et al., 1992; MARTIN et al., 2003; SUNDARARAJAN et al., 2006). Polymikrobielle Bakteriämie tritt zwischen 6 bis 16 % der Fälle von Patienten mit Sepsis auf (KIANI et al., 1979; KREGGER et al., 1980; PITTET et al., 1997; WEINSTEIN et al., 1997).

Bei Kindern verursachen ähnliche Mikroorganismen eine Bakteriämie wie bei Erwachsenen. Allerdings existieren einige wichtige Unterschiede. Anaerobe Bakteriämien kommen noch seltener bei Kindern als bei Erwachsenen vor. Im Allgemeinen werden Kinder am wahrscheinlichsten durch *Staphylococcus*, *Streptococcus*, und *Meningococcus* infiziert. Eine Bakteriämie mit gramnegativen Stäbchen ist weniger wahrscheinlich, außer bei Neugeborenen (REIMER et al., 1997); bei neonataler Sepsis werden *Enterobacteriaceae* am häufigsten gefunden (JAIN et al., 2003; BELL et al., 2005). *Haemophilus-influenza*-Bakteriämie war früher bei Kindern weit verbreitet (SZYMCZAK et al., 1979), ist aber seit Einführung der Impfung gegen *H. influenza* Typ B fast verschwunden (REIMER et al., 1997).

Einige Bakteriämien bei Menschen werden durch Bisse, Kratzer oder engen Kontakt zu Hunden und Katzen verursacht. Dazu zählen vor allem Infektionen mit *Pasteurella multocida* und *Bartonella henselae* (WEBER et al., 1984; ARASHIMA et al., 1992; MORRIS & MCALLISTER, 1992; MAJEED et al., 1995; JOSEPH et al., 1997; TSENG et al., 2001; CHOMEL et al., 2003; FELIX et al., 2003; GUPTILL et al., 2004; KIMURA et al., 2004; PAZ & POTASMAN, 2004). Katzen stellen ein natürliches Reservoir für *Bartonella henselae* dar (FABBI et al., 2004b). *Pasteurella* spp. sind Teil der normalen Mundflora von Hund und Katze (WEBER et al., 1984; ARASHIMA et al., 1992).

2.2. Probengewinnung

Viele Faktoren können die Isolierung von Bakterien aus Blutkulturen beeinflussen. Einige dieser Faktoren haben einen signifikanten Einfluß auf das Ergebnis der Blutkulturen (COHEN & LYNN, 1998).

2.2.1. Durchführung der Probenentnahme

Durch Einhaltung aseptischer Bedingungen bei der Probenentnahme kann eine mikrobielle Kontamination der Blutkulturen deutlich reduziert werden (GAREIS et al., 1996; WEINBAUM et al., 1997). Dazu muß zunächst eine alkoholische Desinfektion des Durchstichstopfens der Blutkulturflasche erfolgen. Da Iod den Gummistopfen beschädigt, soll es nicht für diesen Zweck verwendet werden. Im Bereich der Punktionsstelle werden die Haare abrasiert und es erfolgt eine gründliche Desinfektion der Haut unter Einhaltung der vorgegebenen Einwirkzeit des Desinfektionsmittels. Eine Händedesinfektion sowie sterile Handschuhe sind anzuraten; Palpation der Punktionsstelle nach Desinfektion ist zu vermeiden. Nach der Blutentnahme wird die Blutkulturflasche mit einer frischen Kanüle beimpft, um die Inokulation möglicher Hautkeime mit der Nadel zu verhindern (DOW & JONES, 1989; REIMER et al., 1997; BODMANN & VOGEL, 2001; WEINSTEIN, 2003). SPITALNIC und Mitarbeiter (1995) beschreiben eine niedrigere Kontaminationsrate bei Verwendung einer frischen Kanüle vor Beimpfen der Blutkulturflasche. Die Blutproben sollten möglichst schnell in das Blutkulturmedium verbracht werden, damit empfindliche Keime nicht zu lange in einer sauerstoffhaltigen Umgebung gehalten werden (GAREIS et al., 1996). Desweiteren sollten sie nicht durch veränderte Hautstellen oder aus intravenösen Verweilkathetern entnommen werden (DOW & JONES, 1989; COHEN & LYNN, 1998; WEINSTEIN, 2003). Bis zur Inkubation im Labor können Blutkulturflaschen bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden, damit keine temperaturempfindlichen Bakterien abgetötet werden (CALVERT, 1998).

2.2.2. Zeitpunkt der Probenentnahme

Eine Blutkultur soll möglichst vor Antibiotikatherapie entnommen werden (WILSON & WEINSTEIN, 1994; BODMANN & VOGEL, 2001). In vielen Fällen ist dies aber nicht möglich. Deshalb enthalten kommerziell erhältliche Systeme einen Mediumzusatz zur Neutralisation antimikrobieller Agenzien, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden (GAREIS et al., 1996). Laut DOW und

JONES (1989) und DOW und Mitarbeiter (1989) reduziert eine vorherige Antibiotikaverabreichung selten die Chance vorhandene Keime nachzuweisen, sondern verzögert meist nur das bakterielle Wachstum. Die Bakteriämie bei Tieren mit bakterieller Endokarditis ist meist kontinuierlich; somit ist der Zeitpunkt der Blutentnahme nicht von Bedeutung (DOW & JONES, 1989). Bei Sepsis gelangen Bakterien allerdings schubweise aus dem Infektionsherd in den Blutstrom, worauf ungefähr nach 30 Minuten ein Fieberanstieg folgt (TILTON, 1982; REIMER et al., 1997). Somit ergibt sich eine höhere Sensitivität falls das Blut so schnell wie möglich bei Fieberanstieg entnommen wird (REIMER et al., 1997). TILTON (1982) beschreibt einen maximalen Effekt der Bakteriengewinnung bei Probenentnahmen zu drei verschiedenen Zeitpunkten mit jeweils wenigstens einer Stunde Abstand. LI und Mitarbeiter (1994) dagegen wiesen keinen Unterschied zwischen Blutkulturen nach, die entweder gleichzeitig oder in Intervallen über einen Zeitraum von 24 Stunden abgenommen wurden.

2.2.3. Anzahl der Blutkulturen

Die Anzahl der entnommenen Proben ist ein weiterer wichtiger Faktor (HIRSH et al., 1984). Zwei oder drei Blutkulturen reichen fast immer aus, um eine Bakteriämie zu ermitteln oder auszuschließen (ARONSON & BOR, 1987; DOW, 1995).

2.2.4. Blutvolumen

Das Blutvolumen hat einen signifikanten Einfluß auf den Erfolg der Anzuchtung von Bakterien. Meist sind bei einer Bakteriämie nur wenige Bakterien im Blut vorhanden (COHEN & LYNN, 1998), mit weniger als zehn Bakterien pro Milliliter und einem Durchschnitt von nur 0.25 CFU/ml (koloniebildene Einheit pro Milliliter) (KREGER et al., 1980; ARPI et al., 1989). Einige Studien zeigen, dass eine Erhöhung des Volumens die Sensitivität signifikant steigert (TENNEY et al., 1982; ARPI et al., 1989; MERMEL & MAKI, 1993; LI et al., 1994; WEINSTEIN et al., 1994). WILSON und Mitarbeiter (1988) zeigten im Gegensatz dazu, dass das Blutvolumen die Nachweisrate nicht signifikant beeinflusst, aber eine schnellere Anzucht der Bakterien garantiert. Bei erwachsenen Menschen wird ein Minimum von zehn Millilitern Blut pro Blutkultur empfohlen (ARONSON & BOR, 1987), wohingegen bei Säuglingen und Kindern ein Minimum von 1 - 5 ml ausreicht, da die Anzahl der Bakterien im

Blut mit mehr als 100 - 1000 CFU/ml höher ist als bei erwachsenen Menschen (SZYMCZAK et al., 1979; REIMER et al., 1997). Bei Tieren sind 5 - 10 ml Blut das vorgeschlagene Mindestvolumen für Blutkulturen (CALVERT, 1998), obwohl bei hoher Bakterienkonzentration (≥ 10 CFU/ml) auch 1 - 4 ml Blut ausreichen können (JENNINGS et al., 1974). Optimal zur Isolierung von Keimen ist ein Verhältnis von Blut zu Blutkulturmedium von 1:10 (AUCKENTHALER et al., 1982). WEINSTEIN und Mitarbeiter (1983a) konnten in mehr als 99 % aller Fälle eine Bakteriämie nachweisen, wenn zwei Blutkulturen mit einem Gesamtvolumen von 30 ml abgenommen wurden. Katzen weisen häufig bei einer Sepsis eine Anämie auf (BRADY et al., 2000). Aus diesem Grund können bei Katzen die vorgeschlagene Anzahl und das vorgeschlagene Blutvolumen oft nicht eingehalten werden.

2.3. Interpretation von Blutkulturergebnissen

In manchen Fällen ist es schwierig zu entscheiden, ob ein isolierter Keim klinisch signifikant ist oder ob es sich um eine Kontamination handelt (HIRSH et al., 1984). Bestimmte Bakterien z. B. Hautkeime deuten auf eine Kontamination hin, wenn sie nur aus einer einmalig entnommenen Blutkultur isoliert wurden (DOW & JONES, 1989). Deshalb bedeuten positive Blutkulturergebnisse nicht unbedingt eine wirkliche Bakteriämie (DOW, 1995). Kenntnisse über die normale Hautflora bei Hunden und Katzen sind deshalb zur Interpretation positiver Blutkulturen notwendig (DOW & JONES, 1989). *Staphylococcus* spp., *Micrococcaceae*, α -hämolyisierende *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Propionibacterium acnes* (bei Hunden), *Corynebacterium* spp. und *Acinetobacter* spp. können auf der Haut- und Haaroberfläche bei Hund und Katze angesiedelt sein (KROGH & KRISTENSEN, 1976; BERG et al., 1984; BIBERSTEIN et al., 1984; DEVRIESE et al., 1984; COX et al., 1985, 1988; ALLAKER et al., 1992; HARVEY & LLOYD, 1994, 1995; DOW, 1995; SAIJONMAA-KOULUMIES & LLOYD, 1995; MASON et al., 1996; CALVERT, 1998; LILENBAUM et al., 1998; SORUM & SUNDE, 2001). Allerdings kann, besonders bei immunsupprimierten Patienten, auch ein Hautkeim zu einer Bakteriämie oder Sepsis führen (GARVEY & AUCOIN, 1984; BODMANN & VOGEL, 2001). Die häufigsten Kontaminanten aus Blutkulturen sind koagulase-negative *Staphylococcus* spp., dennoch können sie in 12 - 62 % der Fälle eine echte Infektion verursachen (WEINSTEIN et al., 1997; MIRRETT et al., 2001; BANSAL et al., 2004;

BAUDAT, 2005; BEEKMANN et al., 2005). Eine definitive Diagnose von Bakteriämie ergibt sich aus der Isolierung desselben Keims aus mindestens zwei Blutkulturen mit identischem biochemischen Profil und Antibiotogramm (NOSTRANDT, 1990; DOW, 1995; WEINSTEIN, 2003). Zwei bis drei negative aufeinanderfolgende Blutkulturen schließen mit hoher Sicherheit eine Bakteriämie aus (ARONSON & BOR, 1987; DOW, 1995). In Tabelle 2 ist die Interpretation einzelner Keime und deren häufiges Vorkommen zusammengestellt.

Tabelle 2: Interpretation von Blutkulturergebnissen (DOW & JONES, 1989)

Isolierter Organismus	Häufiges Vorkommen	Interpretation
<i>Staphylococcus aureus</i> oder <i>intermedius</i> (Koagulase-positiv)	Haut, intravenöser Katheter, Endokarditis, Diskospondylitis	Signifikant
<i>Staphylococcus</i> (Koagulase-negativ)	Haut, intravenöser Katheter	Mögliche Kontamination*
<i>Streptococcus</i> (β -hämolyzierend)	Haut, Endokarditis, Diskospondylitis	Signifikant
<i>Streptococcus</i> (α -hämolyzierend)	Haut, Mund	Mögliche Kontamination*
<i>Enterococcus</i>	Gastrointestinaltrakt	Signifikant
<i>Corynebacterium</i>	Haut, Endokarditis	Möglicherweise signifikant
<i>Erysipelothrix</i>	Haut, Endokarditis	Möglicherweise signifikant
<i>Enterobacteriaceae</i>	Gastrointestinal-, Harn-, Respirationstrakt	Signifikant
<i>Pseudomonas</i>	Haut, Gastrointestinal-, Harntrakt	Signifikant
<i>Bacteroides</i>	Gastrointestinaltrakt, Abszeß	Signifikant
<i>Clostridium</i>	Haut, Gastrointestinaltrakt, Abszeß	Signifikanz unsicher

* Außer isoliert aus mehreren Kulturen

Die Aussagekraft des Nachweises einer Bakteriämie hängt immer noch sehr von der Sorgfalt bei der Keimgewinnung aus dem Blut ab (MAGADIA & WEINSTEIN, 2001). Prinzipiell sollte immer der klinische Status des Patienten bei der Interpretation einer positiven Blutkultur berücksichtigt werden (DOW & JONES, 1989).

3. Folgen der Sepsis

Bakteriämie hat häufig Sepsis zur Folge. Bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem kann sie zu einem septischen Schock führen (DOW, 1995; CALVERT, 1998). Der septische Schock ist gekennzeichnet durch anhaltenden Blutdruckabfall, der trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr bestehen bleibt (ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992). Je nach Art, Anzahl und Pathogenität der Bakterien, dem Primärherd der Infektion, Schweregrad und Dauer der Erkrankung und dem Immunstatus des Patienten können systemische bakterielle Infektionen in ihrem Erscheinungsbild variieren (MCCABE et al., 1983; MIZOCK, 1984; NOSTRANDT, 1990; REIMER et al., 1997). Es ist normalerweise nicht möglich, den Keim anhand seiner klinischen Manifestation zu erkennen (CALVERT & GREENE, 1986; DOW et al., 1989). Exotoxine (Toxine, die von den Bakterien selbst produziert werden), Endotoxine (Lipopolysaccharide, Bestandteile der gramnegativen Zellwand) und andere strukturelle Bestandteile der Bakterien aktivieren mononukleäre Zellen, Phagozyten, neutrophile Granulozyten, Gefäßendothelzellen und Thrombozyten. Diese Aktivierung führt zur Bildung von Entzündungsmediatoren, wie z. B. Tumornekrosefaktoren, Interleukinen, Platelet-Activating-Faktoren, Prostaglandinen und Leukotrienen. Diese Mediatoren führen zu Organveränderungen, vor allem durch Vasodilatation, erhöhte Gefäßpermeabilität, Aktivierung und Adhäsion von Zellen und Koagulation (PARRILLO, 1993; PURVIS & KIRBY, 1994; ZANETTI et al., 1997).

3.1. Labordiagnostische Veränderungen

Einige Laborveränderungen bei Sepsis entstehen indirekt durch die Auswirkungen auf die Organsysteme. Andere Veränderungen wiederum, z. B. bei Leukozyten, entstehen als direkte Reaktion auf die Bakterien (GOODWIN & SCHAER, 1989).

3.1.1. Auswirkungen auf das Blutbild

Hunde mit Sepsis haben häufig eine Neutrophilie mit Linksverschiebung, Monozytose, Lymphopenie und Thrombozytopenie (HIRSH et al., 1984; CALVERT et al., 1985; HARDIE et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986; HAUPTMAN et al., 1997), wohingegen Katzen mit Sepsis häufig eine Anämie, Neutrophilie mit Linksverschiebung und Thrombozytopenie zeigen (HOSKINS, 1993; BRADY et al., 2000).

Zahlreiche Entzündungsmediatoren bewirken eine Emigration von neutrophilen Granulozyten zum Infektionsort und anschließend eine Akkumulation in den Organen (HARDIE et al., 1987; GOODWIN & SCHAER, 1989). Dies führt anfänglich zu einer transienten Neutropenie, die häufig nicht entdeckt wird (KOCIBA, 2000), da das Knochenmark innerhalb von Stunden mit einer beschleunigten Freisetzung von neutrophilen Granulozyten, bei starkem Bedarf auch unreifer Vorstufen, reagiert (SCHULTZE, 2000; SMITH, 2000). Somit kommt es zu einer Neutrophilie, die meist durch eine Linksverschiebung gekennzeichnet ist (MCANULTY, 1983). Vor allem bei sehr jungen und sehr alten Patienten, sowie bei Patienten mit einer schlechten Knochenmarkreserve an neutrophilen Granulozyten (HARRIS et al., 1987) kann eine überwältigende Bakteriämie durch einen die Produktionsrate übersteigenden Verbrauch der phagozytierenden Zellen zu einer deutlichen Neutropenie führen (BROWN & ROGERS, 2001). Toxische Veränderungen in den neutrophilen Granulozyten entstehen bei Sepsis durch intensive Knochenmarkstimulation und verkürzte Reifungszeit während der Entwicklung neutrophiler Granulozyten (KOCIBA, 2000; SMITH, 2000). Sie beinhalten Veränderungen des Zytoplasmas, wie Vakuolation, Basophilie, Auftreten von Döhle-Körper oder toxische Granulation und werden häufiger bei Katzen als bei Hunden gefunden (SMITH, 2000).

Sowohl endogene Stress-induzierte Glukokortikoidfreisetzung bei Infektionen als auch exogene Glukokortikoidgabe können zu Lymphopenie und Monozytose bei Sepsis führen (KOCIBA, 2000, SMITH, 2000). Lymphopenie kann darüber hinaus durch Apoptose-induzierte Zerstörung von Lymphozyten oder durch Emigration ins Gewebe entstehen (HOTCHKISS et al., 2003, 2005). Monozytose ist meist mit chronischen Infektionen assoziiert, kann aber auch akut auftreten durch ähnliche Ursachen die zur Neutrophilie führen (KOCIBA, 2000).

Als Ursache für eine Anämie bei Sepsis kommen sowohl eine Hämolyse als auch die Anämie der chronischen Entzündung in Frage. Letztere ist gekennzeichnet

durch einen gestörten Eisenmetabolismus (LEE, 1983; WEISS et al., 1983). Endotoxine, Pyrogene und andere Stimuli verursachen eine Anhäufung von Eisen im retikuloendothelialen System (RES), vermutlich durch eine Hemmung des Laktoferrin. Diese Anhäufung von Eisen im RES ist vermutlich ein Abwehrmechanismus des Körpers, da Eisen für den Stoffwechsel der Bakterien notwendig ist (HARRIS et al., 1987). Bei der Anämie der chronischen Entzündung kommt es somit zur Störung der Erythropoese aufgrund einer eingeschränkten Verfügbarkeit von Eisen (LEE, 1983; ROGERS, 2000). Bei der Katze scheint zudem eine Hämolyse häufig Ursache der Anämie zu sein (WEISS & MCCLAY, 1988; BRADY et al., 2000).

Viele Patienten mit Sepsis zeigen Gerinnungsstörungen, die von einer Thrombozytopenie bis hin zu einer DIC reichen können (LEVI et al., 2003). Thrombozytopenien entstehen durch Zerstörung, Verbrauch, Aggregation, Adhäsion und Sequestration (ROWE et al., 1978; HINSHAW et al., 1982; GOODWIN & SCHAER, 1989). Die Entstehung einer DIC bei Sepsis ist komplex. Durch Gewebethromboplastin vermittelte Thrombinbildung, gestörte Antigerinnungsmechanismen und blockierte Fibrinolyse, nach anfänglich gesteigerter Fibrinolyse, werden als die Hauptgründe beschrieben (VERVLOET et al., 1998; LEVI et al., 2003; LEVI & VAN DER POLL, 2004; ESMON, 2005).

3.1.2. Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus

Im Anfangsstadium einer Sepsis tritt eine Hyperglykämie auf, gefolgt von einer Hypoglykämie im späten Stadium (POSTEL & SCHLOERB, 1977; GOODWIN & SCHAER, 1989). Hyperglykämie kann durch eine erhöhte Glykogenolyse aufgrund der Hormonausschüttung (z. B. Epinephrine, Wachstumshormone und Cortisol) durch den Stress einer Sepsis entstehen. Sie kann zudem durch Insulinresistenz, durch erhöhte hepatische Glukoneogenese und durch ein abnormales Glukagon-Insulin-Verhältnis, das zu einem Anstieg der Fettsäureverbrennung führt, entstehen (GUMP et al., 1974; CLEMENS et al., 1984; HARRIS et al., 1987; MCLANE et al., 1991; BRADY & OTTO, 2001). Schreitet die Sepsis fort, kann eine Hypoglykämie auftreten (GOODWIN & SCHAER, 1989). Es wird angenommen, dass Hypoglykämie durch aufgebrauchte Glykogenspeicher, eine verminderte Kapazität der hepatischen Glukoneogenese, einen erhöhten peripheren Glukoseverbrauch oder einen erhöhten Glukoseverbrauch durch Organe entsteht (GROVES et al., 1974; HINSHAW et

al., 1977; WOLFE et al., 1977; FILKINS, 1979; MILLER et al., 1980; LIU & KANG, 1987; LANG & DOBRESCU, 1991). Darüberhinaus wird die Glukosehomöostase durch inadequate Gewebepfusion gestört, die auch die Substratbereitstellung beeinträchtigt (POSTEL & SCHLOERB, 1977). KRUTH (1998) beschreibt ein häufigeres Auftreten von Hyperglykämie bei Katzen als bei Hunden. Allerdings zeigen viele Katzen mit fortgeschrittener Sepsis eine Hypoglykämie (HOSKINS, 1993; BRADY et al., 2000).

3.2. Auswirkungen auf die Organe

Bei Sepsis treten Störungen der Organe in einer speziesspezifischen Reihenfolge auf. Bei Hunden ist häufig zuerst der Gastrointestinaltrakt und die Leber, danach die Niere und zuletzt die Lunge betroffen. Katzen hingegen zeigen sehr früh im Verlauf einer Sepsis Lungenveränderungen (GILBERT, 1960; KUIDA et al., 1961; PARRATT & STURGESS, 1975; CROCKER et al., 1981; SUGERMAN et al., 1982; HARDIE, 1995; CALVERT, 1998).

3.2.1. Auswirkungen auf den Magendarmtrakt

Gastrointestinale Auswirkungen einer Sepsis treten beim Hund sehr schnell (OTTO, 2002) und oft schwerwiegend auf (HARDIE & RAWLINGS, 1983). Klinische Anzeichen sind Anorexie, (blutiges) Erbrechen, (blutiger) Durchfall, Ileus mit Enterozytenschädigung und bakterieller Translokation (HARDIE, 1995; OTTO, 2002). Häufig treten Schleimhautläsionen als pathologische Veränderungen auf (HARDIE, 1995). Bei experimentell induzierter Sepsis mit *E. coli* bei Katzen lassen sich gastrointestinale Schleimhautverletzungen bis hin zu Magenulcera nachweisen. Diese entstehen vermutlich durch freie Sauerstoffradikale (ARVIDSSON et al., 1985a, 1985b, 1987, 1990). Hypoxie kommt ebenso als Ursache von gastrointestinalen Schleimhautläsionen in Frage. Hypoxie entsteht durch verminderten arteriellen Blutdruck. Dies führt zu Ulcera, wenn physiologische Konzentrationen von Säure und Galle auf hypoxische Magen­zellen treffen (FALK et al., 1982; REES & BOWEN, 1982; FALK et al., 1985). Eine Translokation von Bakterien und deren Produkten aus dem Darmlumen in die Zirkulation kann durch primären Schaden der Magendarmbarriere, z. B. bei Parvovirose, oder durch intestinale Ischämie und Apoptose der Epithelzellen des Magendarmtrakts bei Sepsis entstehen (PAPA et al., 1983; OTTO, 2002; HOTCHKISS et al., 2003, 2005; BELLHORN &

MACINTIRE, 2004). Endotoxine bewirken eine Absorptionsstörung von Wasser und Elektrolyten im Darm, sowohl im Jejunum als auch im Kolon. Darüberhinaus werden die Kontraktionen des Kolons, sowohl in ihrer Intensität als auch in ihrer Häufigkeit verstärkt. Dies kann zur Entstehung von Durchfall bei Sepsis beitragen (CULLEN et al., 1997, 1998; SPATES et al., 1998). In einer früheren Studie allerdings wurde eine vorübergehende verminderte Magendarmmotilität und verzögerte Darmpassage beschrieben, die möglicherweise Ursache für Ileus bei Sepsis sein kann (CULLEN et al., 1995).

3.2.2. Auswirkungen auf die Leber

Eine Funktionsstörung der Leber bei Patienten mit Sepsis entsteht durch die Gefäßvereinerung der Organe in der Leber und einer Gewebeischämie (HARDIE & RAWLINGS, 1983; GOODWIN & SCHAER, 1989). Hunde beseitigen eine hohe Anzahl an Bakterien in der Leber. Dadurch kommt es bei Hunden häufiger zu Störungen der Leber als bei Katzen (HARDIE et al., 1987).

Eine Leberstörung führt zu Anorexie, Erbrechen und Ikterus (HARDIE, 1995). Labordiagnostisch werden Hyperbilirubinämie und Erhöhungen der Leberenzyme beschrieben (BANKS et al., 1982; BRADY et al., 2000; DE LAFORCADE et al., 2003). Pathologische Veränderungen der Leber bei Sepsis zeigen hepatozelluläre Nekrose, intrahepatische Cholestase, Hyperplasie der Kupfferzellen und akute Entzündung (BANKS et al., 1982; CARUANA et al., 1982).

Endotoxine bewirken, durch Störungen im Galle- und Anionentransport, eine Reduzierung des Gallenflusses. Dies führt zu intrahepatischer Cholestase, die der Grund für die Hyperbilirubinämie und die Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Sepsis sein kann (UTILI et al., 1976; TABOADA & MEYER, 1989; ROELOFSEN et al., 1994; BOLDER et al., 1997). Darüberhinaus kann Hyperbilirubinämie durch eine schwere Leberstörung oder durch Hämolyse entstehen (DE LAFORCADE et al., 2003). Bei der Katze scheint Hämolyse die häufigste Ursache für Hyperbilirubinämie bei Sepsis zu sein (BRADY et al., 2000). 48 % der Hunde mit Bakteriämie zeigen eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (CALVERT & GREENE, 1986), wohingegen Katzen mit Sepsis meist keine Erhöhung zeigen (BRADY et al., 2000). Verglichen mit Hunden weist die alkalische Phosphatase bei Katzen eine kürzere Serumhalbwertszeit, geringere Speicherkapazität in der Leber und keine Induktion durch Medikamente (z. B. Kortikosteroide) auf (LEVEILLE-WEBSTER, 2000). Eine Erhöhung der

Alaninaminotransferase deutet auf eine hepatozelluläre Nekrose hin (HARDIE, 1995; BRADY et al., 2000).

Hypalbuminämie ist bei Hunden und Katzen mit Bakteriämie oder Sepsis häufig zu sehen (CALVERT et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986; BRADY et al., 2000; DE LAFORCADE et al., 2003). Verringerte Produktion von Albumin in der Leber oder erhöhte Gefäßpermeabilität können Ursache dafür sein (DEYSINE & STEIN, 1980; DE LAFORCADE et al., 2003; WANG et al., 2005). Außerdem wird ein erhöhter Proteinmetabolismus (katabole Stoffwechsellage) beschrieben (BRADY & KING, 2000).

3.2.3. Auswirkungen auf die Niere

Akutes Nierenversagen kann bei septischen Patienten auftreten (GOODWIN & SCHAER, 1989), ist aber in den meisten Fällen reversibel (TERRA et al., 2005). Azotämie und Oligurie werden häufig beobachtet (HARRIS et al., 1987). Die Nierenschädigung wird vermutlich durch einen verminderten Blutfluß in der Niere, direkte toxische Schädigung durch ganze Bakterien und Endotoxin, Ablagerung von Mikrothromben in das Nierengefäßsystem oder die Produktion freier Sauerstoffradikale verursacht (HARDIE & RAWLINGS, 1983; CANAVESE et al., 1988; GOODWIN & SCHAER, 1989; KIRBY, 1989). Endotoxine können eine Strukturschädigung der Nephrone bewirken (MANNY et al., 1980). Daher wurde vermutet, dass ein Nierenversagen meist auf akute tubuläre Nekrose zurückzuführen ist (HARRIS et al., 1987). Allerdings weiß man aus neueren Studien bei Menschen, dass das Nierenversagen bei Sepsis eher mit vermindertem arteriellem Blutvolumen und renaler Vasokonstriktion und weniger mit direkter tubulärer Schädigung zusammenhängt (TERRA et al., 2005).

3.2.4. Auswirkungen auf den Atmungstrakt

Durch Sepsis verursachte Störungen des Respirationstrakts sind speziesspezifisch (HARDIE & RAWLINGS, 1983). Hunde beseitigen Bakterien hauptsächlich in der Leber und in der Milz, während Katzen vor allem Bakterien in der Lunge zerstören (KUIDA et al., 1961; CROCKER et al., 1981; RICCI et al., 1991; BRADY et al., 2000). Tiere, die Bakterien hauptsächlich in der Lunge unschädlich machen, entwickeln schneller ein „acute/adult respiratory distress syndrome“ (ARDS) (HARDIE & RAWLINGS, 1983; IAKOVLEV et al., 1988; LECHIN & VARON, 1994). ARDS wird definiert als eine diffuse Schädigung der

Lungengefäße (LECHIN & VARON, 1994). Neutrophile Granulozyten werden durch Endotoxine aktiviert und heften sich an die Gefäßwände. Dadurch werden Sauerstoffmetabolite und andere Entzündungsmediatoren freigesetzt, die zu Gefäßschädigung führen (ZIMMERMAN et al., 1983; LECHIN & VARON, 1994; NEUMANN et al., 1999; ESMON, 2001). Folge davon ist eine erhöhte Permeabilität der Lungengefäße, wodurch ein nichtkardiogenes Lungenödem (LECHIN & VARON, 1994) und ein Proteinverlust über die Lungenkapillaren entstehen kann (SCHUTZER et al., 1993). Dyspnoe und Tachypnoe sind die häufigsten Folgen (LECHIN & VARON, 1994; PARENT et al., 1996a).

Obwohl ARDS bei Hunden mit Sepsis hin und wieder auftritt (PARENT et al., 1996a, 1996b), scheint der Hund relativ resistent zu sein (HARDIE et al., 1987; GOODWIN & SCHAER, 1989). Durch intrapulmonäre Shunts und ein Ungleichgewicht zwischen Ventilation und Perfusion in der Lunge kommt es vermutlich zur Hypoxämie (HARDIE et al., 1987; LECHIN & VARON, 1994; PARENT et al., 1996b). Tachypnoe kann auch entstehen durch eine metabolische Azidose mit respiratorischer Kompensation (FALK et al., 1981; HARDIE et al., 1983; PARENT et al., 1996b; CALVERT, 1998). Dabei handelt es sich um eine Laktatazidose, die durch eine gestörte Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff aufgrund einer Hypotension entsteht. Durch die Hypoxie wird die Energiegewinnung in der Leber auf anaerobe Glykolyse umgeschaltet (POSTEL & SCHLOERB, 1977; ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992).

3.2.5. Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Der Pathomechanismus der kardialen Dysfunktion bei Sepsis ist sehr komplex. Strukturelle Bestandteile von Mikroorganismen führen zur Produktion und Freisetzung von Mediatoren, wie zum Beispiel Zytokinen, Platelet-Activating-Faktoren, Endorphinen und myokardialen Depressionssubstanzen. Diese können auf das Gefäßsystem und das Myokard einwirken und zu verminderter Auswurfleistung, ventrikulärer Dilatation, Vasodilatation, Vasokonstriktion, Endothelschädigung und generalisierter Fehlverteilung des Blutflusses führen. Diese Veränderungen am Gefäßsystem und am Myokard führen zu einer generalisierten Herzinsuffizienz (PARRILLO et al., 1990). Die Auswirkungen auf das Herz variieren je nach Verlauf und Schwere der Sepsis (HARDIE & RAWLINGS, 1983). Im frühen hyperdynamischen Zustand kommt es zu einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes und dadurch zu einer erhöhten

Herzleistung. Die hyperdynamische Phase manifestiert sich klinisch durch Tachykardie, Tachypnoe, beschleunigte kapilläre Füllungszeit, einen pochenden Puls und rote Schleimhäute. Schreitet die Sepsis fort, verringert sich die Herzleistung, der systemische Gefäßwiderstand nimmt zu. Auf die hyperdynamische folgt somit die hypodynamische Phase. Dieser späte Zustand manifestiert sich klinisch durch Tachypnoe, blasse Schleimhäute, verlängerte kapilläre Füllungszeit und Blutdruckabfall (HESS et al., 1981; MCANULTY, 1983; GOODWIN & SCHAER, 1989; BRADY & OTTO, 2001; OTTO, 2002). Das Auftreten dieser unterschiedlichen Phasen scheint von der Konzentration der Bakterien im Blut abhängig zu sein. Die hyperdynamische Phase entsteht, wenn sich Bakterien in geringen Konzentrationen im Körper befinden, wohingegen eine ausgedehnte Verteilung mit höheren Bakterienkonzentrationen zur hypodynamischen Phase führt (MCANULTY, 1983; HARDIE & RAWLINGS, 1983). Auf die hyperdynamische Phase muß keine hypodynamische Phase folgen (SUGERMAN et al., 1982). Andererseits kann die hypodynamische Phase auch ohne eine vorausgehende hyperdynamische Phase auftreten (MCANULTY, 1983).

Katzen mit Sepsis sind meist in der hypodynamischen Phase und zeigen dabei häufig eine Bradykardie. Dies ist eine tierartliche Besonderheit. Ein größeres enddiastolisches Volumen und ein erhöhter enddiastolischer Druck bei Katzen mit Sepsis steuern vermutlich zur Entstehung dieser Bradykardie bei (BRADY et al., 2000).

3.2.6. Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem

Veränderungen des Bewußtseins können bei einer schweren Sepsis auftreten, ohne dass jedoch Bakterien im ZNS selbst vorkommen müssen. Neurologische Symptome sind eher generalisiert und gehen einher mit Bewusstseinsänderungen, wie Desorientierung, Lethargie (HARRIS et al., 1987), Somnolenz und Koma (JEPPSSON et al., 1981). Gründe für die neurologischen Veränderungen können Hypotension, Hypoxie oder Elektrolytstörungen sein (HARRIS et al., 1987). Bei einigen Patienten konnte ein veränderter Aminosäurenmetabolismus, der einen ähnlichen Zustand wie eine portosystemische Enzephalopathie verursacht, nachgewiesen werden (JEPPSSON et al., 1981). Auch ein verminderter zerebraler Blutfluß, der zu einer Schädigung der Gehirnschranke führt, könnte als Ursache in Frage kommen (EKSTROM-JODAL et al., 1982). Zusätzlich kann eine schwere

Hypoglykämie neurologische Symptome hervorrufen. Meist lässt sich keine Infektion des ZNS nachweisen (HARRIS et al., 1987). Bei neugeborenen Hunden und Katzen können durch Endotoxine verursachte Läsionen im Gehirn häufiger als bei Adulten gefunden werden (GILLES et al., 1976, 1977; YOUNG et al., 1983).

Zudem kommt es zur Freisetzung endogener Opiate aus dem Hypophysenvorderlappen. ACTH und β -Endorphine werden in denselben Zellen im Hypophysenvorderlappen gespeichert und durch den Stress einer Sepsis freigesetzt. Endogene Opiate sind unter anderem an den hämodynamischen Veränderungen einer Sepsis beteiligt (GAHHOS et al., 1982; HARDIE & RAWLINGS, 1983; REES et al., 1983).

Sepsis wirkt zusätzlich auf das Temperaturzentrum im Hypothalamus ein. Dadurch tritt häufig Fieber auf (HIRSH et al., 1984; CALVERT et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986). Phagozyten setzen bei bakteriellen Infektionen endogene Pyrogene frei. Endogene Pyrogene scheinen auf temperatursensitive Neurone einzuwirken und damit den Sollwert für die normale Körpertemperatur im hypothalamischen Wärmeregulationszentrum anzuheben (BERNHEIM et al., 1979; MCCABE et al., 1983). Im späten Stadium einer Sepsis kommt es zur Hypothermie (OTTO, 2002), insbesondere bei Neugeborenen, sowie alten und immunsupprimierten Patienten (HARRIS et al., 1987; REIMER et al., 1997). Die Entstehung einer Hypothermie bei Sepsis ist komplex. Endogene Pyrogene werden hauptsächlich in den Kupferzellen der Leber gebildet. Eine mögliche Ursache der Hypothermie könnte eine gestörte Produktion endogener Pyrogene sein. Diese kann sowohl aufgrund einer Schädigung der Leberzellen als auch durch direkte Effekte der Bakterien entstehen. Zudem kommt Hypothermie häufig in Verbindung mit einer Hypoglykämie vor; bei Verabreichung von Glucose kann eine fieberhafte Reaktion aufrechterhalten werden (POSTEL & SCHLOERB, 1977).

III. Kapitel 1**Bacteraemia and antimicrobial susceptibility in dogs****Martina Greiner**

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Georg Wolf, Dr. med. vet.

Institute for Medical Microbiology, Infectious and Epidemic Diseases, Ludwig-
Maximilians-Universität Munich, Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Katrin Hartmann, Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Veterinary Record, zur Veröffentlichung angenommen

Bacteraemia and antimicrobial susceptibility in dogs

M. Greiner, G. Wolf, K. Hartmann

Key words

dog, bacterial isolates, blood culture, sensitivity resistance, antibiotics

Bacteraemic infections in human beings and animals are consistently associated with high mortality (Davies and Hagen 1997, de Laforcade and others 2003); thus, early diagnosis and appropriate treatment are necessary (Weeren and Muir 1992, Opal and Horn 1999). So far, few data are available on the prevalence of bacterial species in the blood and antibiotic susceptibility of such bacteria in veterinary patients with suspected sepsis. The aim of this study was to evaluate the distribution of bacteria from blood cultures of dogs with suspected sepsis and to determine their susceptibility.

Data were collected from the medical records of 229 dogs from private households with a positive bacterial blood culture, which were presented to the University of Munich Veterinary Teaching Hospital in the years 1995 to 2004. Only dogs were included in this study that revealed signs of sepsis and a positive bacterial blood culture.

In all cases, blood samples for bacterial culture were collected aseptically and inoculated directly into blood culture bottles (Signal Blood Culture System®, Oxoid). Different agar plates were used for aerobic and anaerobic inoculation of all samples. Antibiotic susceptibility was performed using the agar disc diffusion method. Bacterial samples were applied on Müller Hinton agar (Merck) and antibiotic discs (Oxoid) were placed on the surface. After over night incubation at 37 °C, the size of inhibitory zones was measured. Depending on the standardized

diameter (limiting values are according to German norms) of the inhibitory zones, bacterial isolates were considered “susceptible” or “resistant” for a certain antibiotic. Culture results including antibiotic susceptibility are shown in table 1.

Median age of the patients was 7 years (mean age 6.7 years). Of the dogs, 39.1 % (84/215) were female, 60.9 % (131/215) were male. Of 938 dogs with suspected sepsis that had blood cultures performed, 229 (24.4 %) showed a positive bacterial culture. In 88.6 % (203/229) of the positive blood cultures in this study a single bacterial species was isolated. The most frequently isolated bacteria were *Staphylococcus* spp. (23.8 % of the positive samples), *Escherichia coli* (18.0 %), and *Streptococcus* spp. (15.0 %). These bacteria have also been reported by other authors to be the most common isolates from dogs as well as humans with bacteraemia (Hirsh and others 1984, Calvert and others 1985, Cohen and Lynn 1998). Of all bacterial isolates, 68.2 % were Gram-positive and 31.8 % Gram-negative. *Clostridium* spp. accounted for 10 % of the positive blood cultures. Dow and others (1989) reported higher values of 23 %. Different bacterial distribution in Germany and USA, possible contamination, the use of different culture media or difficulties in processing of anaerobic cultures could be a possible explanation.

In the second part of the study, results of antimicrobial sensitivity testing were evaluated. The overall best antibacterial efficacy in this study was demonstrated for enrofloxacin, which showed an *in vitro* efficacy of 80.2 % against all bacteria. Enrofloxacin showed excellent efficacy against *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, and *Pasteurella* spp.. The first generation cephalosporin cephalexin showed very good efficacy of 82.7 % against Gram-positive bacteria, but had a limited spectrum of activity (57.9 %) against Gram-negative bacteria. The aminopenicillin amoxicillin combined with the beta-lactamase inhibitor clavulanic acid improved the overall efficacy from 57.2 % to 72.4 %. Chloramphenicol

showed a good efficacy of 83.1 % against Gram-positive and 70.9 % against Gram-negative bacteria. Lincomycin demonstrated a limited overall efficacy of 45.5 % and a very low efficacy against Gram-negative bacteria (11.4 %). Doxycycline was effective against *Clostridium* spp., but ineffective against *Escherichia coli*. Greene and Watson (1998), Benitz (1984) and Calvert (1998) described trimethoprim sulfadonamide and gentamicin to be a poor choice for anaerobic infections, which is comparable to the results of the present study. In the present study, the combination of enrofloxacin with amoxicillin/clavulanic acid revealed the best overall efficacy of 89.4 % and can be recommended as the drug combination of choice to treat patients with suspected sepsis.

References

- BENITZ, A. M. (1984) Future developments in the aminoglycoside group of antimicrobial drugs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **185**, 1118-1123
- CALVERT, C. A., GREENE, C. E. & HARDIE, E. M. (1985) Cardiovascular infections in dogs: epizootiology, clinical manifestations, and prognosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **187**, 612-616
- CALVERT, C. A. (1998) Bacteremia and Endocarditis. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. Ed C. E. GREENE. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 567-579
- COHEN, J. & LYNN, W. A. (1998) Microbiological considerations in sepsis. *Sepsis* **2**, 101-106
- DAVIES, M. G. & HAGEN, P. O. (1997) Systemic inflammatory response syndrome. *British Journal of Surgery* **84**, 920-935
- DE LAFORCADE, A. M., FREEMAN, L. M., SHAW, S. P., BROOKS, M. B., ROZANSKI, E. A. & RUSH, J. E. (2003) Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **17**, 674-679
- DOW, S. W., CURTIS, C. R., JONES, R. L. & WINGFIELD, W. E. (1989) Bacterial culture of blood from critically ill dogs and cats: 100 cases (1985-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **195**, 113-117
- GREENE, C.E. & WATSON, A. D. J. (1998) Antimicrobial drug formulary. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. Ed C. E. GREENE. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 790-919
- HIRSH, D. C., JANG, S. S. & BIBERSTEIN, E. L. (1984) Blood culture of the canine patient. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **184**, 175-178

OPAL, S. M. & HORN, D. L. (1999) The microbial aspects of sepsis: does the organism and the treatment affect outcome? *Sepsis* **3**, 51-55

WEEREN, F. R. & MUIR, 3rd, W. W. (1992) Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **200**, 1859-1870

Table 1: Species of bacteria isolated in the blood of 229 dogs and antibiotic efficacy (in %; n = number of samples)

Bacterial isolates	number	Doxycycline	Trimethoprim + sulfonamide	Ampicillin Amoxicillin	Amoxicillin + clavulanic acid	Gentamicin	Chloramphenicol	Enrofloxacin	Cephalexin	Lincomycin
Gram-positive bacteria total	68.2 (n = 178)	65.0 (n = 137)	56.9 (n = 137)	63.7 (n = 124)	84.3 (n = 134)	62.8 (n = 137)	83.1 (n = 130)	81.0 (n = 137)	82.7 (n = 133)	55.4 (n = 121)
Gram-negative bacteria total	31.8 (n = 83)	45.0 (n = 80)	55.0 (n = 80)	46.8 (n = 77)	49.3 (n = 69)	68.4 (n = 79)	70.9 (n = 79)	78.8 (n = 80)	57.9 (n = 38)	11.4 (n = 35)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	11.9 (n = 31)	60.7 (n = 28)	60.7 (n = 28)	37.0 (n = 27)	85.7 (n = 28)	96.4 (n = 28)	67.9 (n = 28)	96.4 (n = 28)	96.3 (n = 27)	53.8 (n = 26)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4.2 (n = 11)	66.7 (n = 9)	77.8 (n = 9)	25.0 (n = 8)	55.6 (n = 9)	66.7 (n = 9)	100.0 (n = 9)	77.8 (n = 9)	88.9 (n = 9)	87.5 (n = 8)
Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	7.7 (n = 20)	55.6 (n = 18)	61.1 (n = 18)	47.1 (n = 17)	88.9 (n = 18)	88.9 (n = 18)	88.2 (n = 17)	83.3 (n = 18)	77.8 (n = 18)	64.7 (n = 17)
<i>Escherichia coli</i>	18.0 (n = 47)	22.2 (n = 45)	51.1 (n = 45)	33.3 (n = 42)	35.7 (n = 42)	71.1 (n = 45)	65.9 (n = 44)	82.2 (n = 45)	48.0 (n = 25)	0.0 (n = 22)
β -haemolytic <i>Streptococci</i>	7.3 (n = 19)	50.0 (n = 18)	77.8 (n = 18)	100.0 (n = 14)	100.0 (n = 18)	61.1 (n = 18)	92.9 (n = 14)	72.2 (n = 18)	100.0 (n = 18)	78.6 (n = 14)
α -haemolytic <i>Streptococci</i>	5.0 (n = 13)	75.0 (n = 8)	50.0 (n = 8)	87.5 (n = 8)	75.0 (n = 8)	75.0 (n = 8)	100.0 (n = 8)	75.0 (n = 8)	66.7 (n = 6)	28.6 (n = 7)
anhaemolytic <i>Streptococci</i>	2.7 (n = 7)	25.0 (n = 4)	50.0 (n = 4)	50.0 (n = 4)	75.0 (n = 4)	50.0 (n = 4)	50.0 (n = 4)	75.0 (n = 4)	75.0 (n = 4)	50.0 (n = 4)
<i>Clostridium perfringens</i>	2.7 (n = 7)	71.4 (n = 7)	14.3 (n = 7)	60.0 (n = 5)	85.7 (n = 7)	14.3 (n = 7)	85.7 (n = 7)	85.7 (n = 7)	71.4 (n = 7)	60.0 (n = 5)
<i>Clostridium</i> sp.	7.3 (n = 19)	92.9 (n = 14)	7.1 (n = 14)	85.7 (n = 14)	100.0 (n = 13)	7.1 (n = 14)	100.0 (n = 14)	71.4 (n = 14)	85.7 (n = 14)	35.7 (n = 14)
<i>Corynebacterium</i> sp.	8.0 (n = 21)	75.0 (n = 8)	75.0 (n = 8)	100.0 (n = 8)	71.4 (n = 7)	12.5 (n = 8)	87.5 (n = 8)	87.5 (n = 8)	85.7 (n = 7)	57.1 (n = 7)
<i>Micrococaceae</i>	4.6 (n = 12)	81.8 (n = 11)	81.8 (n = 11)	90.0 (n = 10)	90.9 (n = 11)	90.9 (n = 11)	80.0 (n = 10)	90.9 (n = 11)	90.9 (n = 11)	80.0 (n = 10)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.8 (n = 2)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)
<i>Enterococcus</i> sp.	2.7 (n = 7)	16.7 (n = 6)	33.3 (n = 6)	25.0 (n = 4)	60.0 (n = 5)	0.0 (n = 6)	50.0 (n = 6)	16.7 (n = 6)	0.0 (n = 6)	0.0 (n = 4)
<i>Pasteurella multocida</i>	2.3 (n = 6)	100.0 (n = 6)	100.0 (n = 6)	100.0 (n = 6)	100.0 (n = 6)	66.7 (n = 6)	100.0 (n = 6)	100.0 (n = 6)	100.0 (n = 2)	0.0 (n = 2)
<i>Pasteurella</i> sp.	1.1 (n = 3)	100.0 (n = 4)	75.0 (n = 4)	100.0 (n = 4)	100.0 (n = 3)	75.0 (n = 4)	100.0 (n = 4)	100.0 (n = 4)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)
<i>Citrobacter freundii</i>	0.4 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0.4 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	-- (n = 0)	-- (n = 0)
<i>Enterobacter alvei</i>	0.4 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.4 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	-- (n = 0)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	-- (n = 0)	-- (n = 0)
<i>Enterobacter</i> sp.	0.8 (n = 2)	100.0 (n = 2)	100.0 (n = 2)	100.0 (n = 2)	-- (n = 0)	100.0 (n = 2)	100.0 (n = 2)	100.0 (n = 2)	-- (n = 0)	-- (n = 0)
<i>Acinetobacter amitritus</i>	0.8 (n = 2)	0.0 (n = 2)	0.0 (n = 2)	0.0 (n = 2)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 2)	0.0 (n = 2)	0.0 (n = 2)	-- (n = 0)	-- (n = 0)
<i>Acinetobacter hamanii</i>	0.4 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	-- (n = 0)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	-- (n = 0)	-- (n = 0)
<i>Acinetobacter</i> sp.	0.4 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)
<i>Klebsiella ozeanae</i>	0.4 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.1 (n = 3)	100.0 (n = 3)	66.7 (n = 3)	33.3 (n = 3)	100.0 (n = 3)	100.0 (n = 3)	100.0 (n = 3)	100.0 (n = 3)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.1 (n = 3)	0.0 (n = 3)	0.0 (n = 3)	0.0 (n = 3)	0.0 (n = 3)	50.0 (n = 2)	0.0 (n = 3)	0.0 (n = 3)	0.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)
<i>Pseudomonas</i> sp.	0.4 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)
<i>Serratia marcescens</i>	0.8 (n = 2)	0.0 (n = 2)	100.0 (n = 2)	50.0 (n = 2)	0.0 (n = 2)	50.0 (n = 2)	50.0 (n = 2)	50.0 (n = 2)	-- (n = 0)	-- (n = 0)
<i>Camphylobacter jejuni</i>	0.4 (n = 1)	-- (n = 0)	-- (n = 0)	37.0 (n = 27)	-- (n = 0)	-- (n = 0)	-- (n = 0)	-- (n = 0)	-- (n = 0)	-- (n = 0)
<i>Neisseria</i> sp.	0.4 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	25.0 (n = 8)	100.0 (n = 1)	0.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)	100.0 (n = 1)
Gram-positive (unclassified)	3.4 (n = 9)	100.0 (n = 5)	60.0 (n = 5)	47.1 (n = 17)	60.0 (n = 5)	100.0 (n = 5)	75.0 (n = 4)	100.0 (n = 5)	80.0 (n = 5)	0.0 (n = 4)
Gram-negative (unclassified)	1.9 (n = 5)	100.0 (n = 4)	25.0 (n = 4)	33.3 (n = 42)	100.0 (n = 2)	75.0 (n = 4)	100.0 (n = 4)	75.0 (n = 4)	50.0 (n = 2)	100.0 (n = 2)

IV. Kapitel 2**Bacteremia in 66 cats and antimicrobial susceptibility of the isolates (1995 - 2004)****Martina Greiner**

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Georg Wolf, Dr. med. vet.

Institute for Medical Microbiology, Infectious and Epidemic Diseases, Ludwig-
Maximilians-Universität Munich, Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Katrin Hartmann, Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Journal of Feline Medicine and Surgery, zur Veröffentlichung eingereicht

Bacteremia in 66 cats and antimicrobial susceptibility of the isolates (1995 – 2004)

M. Greiner, G. Wolf, K. Hartmann

Summary

Bacterial blood culture results of 292 privately owned cats presented to the University of Munich, Veterinary Teaching Hospital with signs of sepsis were evaluated retrospectively. Of the blood cultures, 22.6 % were positive. In 87.9 % a single bacterial species was isolated. Of all bacterial isolates, 50.7 % were gram-positive and 49.3 % were gram-negative. The most frequently isolated bacteria were *Escherichia coli*, obligate anaerobic species, *Staphylococcus* spp., and *Streptococcus* spp.. Of all bacterial isolates, 78.0 % were susceptible to enrofloxacin, 73.2 % to chloramphenicol, 65.4 % to amoxicillin clavulanic acid, and 65.1 % to cephalexin. Only enrofloxacin reached an *in vitro* efficacy of more than 80 % against gram-positive and more than 74 % against gram-negative bacteria.

Introduction

Bacteremia is defined as the presence of live bacteria in the bloodstream (Goodwin and Schaer 1989, Brady and Otto 2001). Bacteria frequently enter the bloodstream, but serious bacteremic infections generally only develop in patients with impaired host defense (Goodwin and Schaer 1989, Dow 1995). Bacteremic infections in humans and animals are consistently associated with high mortality (Calvert et al 1985, Dow et al 1989, Davies and Hagen 1997, de Laforcade et al 2003); thus, early diagnosis and appropriate treatment are necessary (Weeren and Muir 1992, Opal and Horn 1999). As there is not much data available on the prevalence of bacterial species in the blood and antibiotic susceptibility of such bacteria in cats with suspected sepsis, it is important to evaluate these issues, to provide information about effective antibacterial treatment options.

The aim of this study was to evaluate the distribution of bacteria isolated from blood cultures of cats with suspected sepsis, to determine their antibiotic susceptibility and to evaluate significant differences in efficacy between the antibiotics against all bacterial isolates found in these cats.

Materials and methods

Patient selection

In the years 1995 to 2004, 292 client-owned cats from private households with signs of sepsis were presented to the University of Munich Veterinary Teaching Hospital. Of these cats, 66 (22.6 %) had a positive blood culture and their data were evaluated retrospectively. The study included only cats with suspected sepsis that demonstrated a positive bacterial blood culture. Excluded were cats with signs of sepsis with a negative bacterial blood culture or in which no blood culture

was taken. Age, sex, breed of the patients were obtained from medical records where available.

Sample technique

In all cases, blood samples for bacteriologic culture were obtained after the sample site was shaved. The skin was disinfected with alcohol and a poly(1-venyl-2-tyrrolidon)-jod-complex (Vet-Sept Spray®; Albrecht, Aulendorf, Germany) before blood (5 to 10 ml) was collected from a jugular vein aseptically. The blood was inoculated directly into commercially prepared blood culture bottles (Signal Blood Culture System®, OXOID, Hampshire, UK). To avoid contamination, a new needle was placed on the syringe and the stopper of the blood culture medium bottle was cleaned with alcohol before injection of the blood sample.

Bacterial cultures

The culture bottles were incubated at 37 to 39 °C. As soon as a positive signal occurred, approximately 1 ml broth was taken from the chamber to inoculate subcultures on a set of routine primary media plates. Nutrient agar with and without 6 % sheep blood, Gassner-agar, Rambach-agar (all Merck, Darmstadt, Germany), and Columbia colistin nalidixic acid blood-agar (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) were incubated at 37 to 39 °C under aerobic conditions and examined daily for at least 2 days. For anaerobic incubation, blood agar for incubation with enhanced CO₂, and chocolate agar plates were used (Anaerocult P® and Anaerocult C®, Merck, Darmstadt, Germany). For biochemical differentiation of isolates, ID-32-Staph, API-20-NE, ID-32-E rapid (all Bio

Mérieux, Lyon, France) and BBL Enterotube (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) were used. In blood culture bottles without an indication of bacterial growth, subcultures were performed as described after 5 to 7 days of incubation. Bacterial isolates were grouped together in species for evaluation (Table 1).

Susceptibility testing

Susceptibility was tested against 9 different antibiotics (Table 2). Testing was performed with the agar disc diffusion method. Bacterial samples were applied on Müller Hinton agar (Merck, Darmstadt, Germany) and antibiotic discs (OXOID, Hampshire, UK) were placed on the surface. After over night incubation at 37 to 39 °C, the size of inhibitory zones was measured. Depending on the standardized diameter (DIN 58940) of the inhibitory zones, bacterial isolates were considered “susceptible” or “resistant” for a certain antibiotic. An intermediate growth was considered as “resistant”. The efficacy (in %) of different antibiotics against the most important isolated bacteria was documented (Table 3).

Statistical analysis

Differences in antibiotic efficacy against all isolates between the most effective antibiotic and the other tested antibiotics were calculated. Statistical analyses were performed using a chi-square McNemar test. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Signalement

Median age of the patient population was 6 years, mean age was 6.9 years. Of the cats, 39.7 % (25/63) were female and 60.3 % (38/63) were male. Breed

distribution showed 80.0 % (48/60) European Shorthair cats, 13.4 % (8/60) Persian or Persian-Mix, 1.7 % (1/60) each Siamese-Mix, Angora-Mix, Maine Coon, and Devon Rex.

Bacterial cultures

Of 292 cats with suspected sepsis that had blood cultures performed, 66 (22.6 %) showed a positive bacterial blood culture. In most cases (89.4 %, 59/66 of the positive samples) only one sample for culture was taken. In the other 10.6 % (7/66), 2 or more blood cultures were taken, but in 42.9 % (3/7) of these cases, a bacterial species was found in only one of the samples. In the remaining 57.1 % (4/7) the same bacterium was isolated in all blood cultures taken per cat.

Of all cats with positive blood cultures, 31.8 % had been pretreated with an antibiotic for a median period of 5 days (mean 6.4 days). In 87.9 % (58/66), a single species was detected. The other 8 cats showed polymicrobial bacteremia. Of all bacterial isolates, 50.7 % were gram-positive and 49.3 % were gram-negative. The most frequently isolated species were *Enterobacteriaceae* (31.0 % of the positive samples), obligate anaerobic species (12.0 %), *Staphylococcus* spp. (12.0 %), and *Streptococcus* spp. (12.0 %) (Table 1). The *Enterobacteriaceae* consisted of 52.2 % (12/23) *Escherichia coli*, 26.1 % (6/23) *Enterobacter* spp., and 13.0 % (3/23) *Salmonella* spp.. Amongst the *Staphylococcus* spp., 88.9 % (8/9) were coagulase-negative *Staphylococci* and the remaining 11.1 % (1/9) were *Staphylococcus intermedius*. The *Streptococcus* spp. consisted of 33.3 % (3/9) each β -haemolytic *Streptococci*, α -haemolytic and nonhaemolytic *Streptococci*.

Susceptibility testing

Enrofloxacin had the highest efficacy of more than 80 % against gram-positive and more than 74 % against gram-negative bacteria (Table 2). The combination of enrofloxacin with amoxicillin clavulanic acid revealed the best overall efficacy with 84.7 % of isolates susceptible to this combinations. Most isolates of *Escherichia coli* were sensitive to enrofloxacin, cephalexin, and gentamicin, but resistant to lincomycin, doxycycline, ampicillin and amoxicillin. Most isolates of *Staphylococcus* spp. were susceptible to enrofloxacin, gentamicin, chloramphenicol, and amoxicillin clavulanic acid (Table 3), but resistant to ampicillin or amoxicillin and trimethoprim sulfonamide. *Streptococcus* spp. were sensitive to amoxicillin clavulanic acid, doxycycline, gentamicin, and chloramphenicol. Amongst *Enterobacteriaceae* spp. isolates the most effective antimicrobial was enrofloxacin.

Statistically significant differences in efficacy against all bacterial isolates, were present between enrofloxacin and doxycycline ($p = 0.002$), trimethoprim sulfonamide ($p = 0.002$), ampicillin ($p = 0.001$), and lincomycin ($p = 0.001$). Against gram-positive bacteria, efficacy differences were identified between chloramphenicol and doxycycline ($p = 0.031$), trimethoprim sulfonamide ($p = 0.001$), ampicillin ($p = 0.001$), gentamicin ($p = 0.039$) and lincomycin ($p = 0.016$). Against gram-negative bacteria significant differences were seen between enrofloxacin and doxycycline ($p = 0.002$), ampicillin ($p = 0.001$), amoxicillin clavulanic acid ($p = 0.008$) and lincomycin ($p = 0.004$).

Discussion

Aim of this study was to evaluate the distribution of bacteria isolated from blood cultures of cats with suspected sepsis, determine their antibiotic susceptibility and

provide information about possible antibacterial treatment options for sepsis. Only 22.6 % of cats with suspected sepsis had a positive blood culture in the present study; similar results were found in the studies by Calvert and Greene (1986) and by Greiner et al (2006) with suspected sepsis. Dow et al (1989) found that 71.0 % of the bacterial blood cultures of cats were positive. This could be due to a more severely ill population of animals in their study. The low number of positive samples in the present study could be explained by the fact that intermittent bacteremia is very common. Shedding of bacteria into the bloodstream is usually intermittent even during most serious septicemias (Dow and Jones 1989). Furthermore, the number of organisms per millilitre of blood is usually low (Tilton 1982). Dow et al (1989) demonstrated that prior antibiotic therapy did not reduce the percentage of positive cultures. Although 31.8 % of cats in the present study were pretreated with antibiotics, they still demonstrated a positive blood culture. Thus, if sepsis is suspected, blood cultures should still be performed even after prior antibiotic therapy, especially in those animals that become septic during antibiotic therapy, since they are likely to have become infected with an antibiotic-resistant pathogen (Dow 1995).

In 87.9 % of the positive blood cultures in this study a single species was found. In contrast, Dow et al (1989), reported about polymicrobial bacteremia in cats occurring in 30.0 % of positive blood cultures. In their study, however, the number of cats was very low. In their study, blood cultures were taken from severely ill cats. As the immune system's ability to provide adequate protection might be more impaired in very ill patients, polymicrobial bacteremia may occur more commonly in these patients.

Bacteria most frequently isolated from blood in this study were *Enterobacteriaceae*, obligate anaerobes, *Staphylococcus* spp., and *Streptococcus*

spp.. These bacteria also have been reported to be the most common isolates from humans and dogs with bacteremia (Cohen and Lynn 1998, Greiner et al 2006). In a study of 10 positive feline blood cultures, Dow et al (1989) isolated *Enterobacteriaceae* and anaerobic bacteria most frequently and no gram-positive cocci. Brady et al (2000) found *Escherichia coli* in 58.3 % and β -haemolytic *Streptococcus* spp. in 25.0 % in a study of 12 positive bacterial cultures from cats. To be included in the study of Dow et al (1989) cats with bacteremia had to have at least 2 bacteriologic cultures yielding the same pathologic microbe (positive blood cultures) or a bacterium not considered to be part of the animal's normal skin flora. In the study of Brady et al (2000) cats were included, if there was histopathologic evidence of bacterial infection with multiorgan necrosis and/or inflammation with intralesional bacteria. In the present study, all positive blood cultures were included, although in most cases (89.4 % of the positive samples) only one bacterial culture of the blood was taken. Nevertheless, we believe the results of this study are obviously significant, as they are similar to other studies of bacteremia in cats now confirmed with a much higher number of cats. Of all bacterial isolates, 50.7 % were gram-positive and 49.3 % were gram-negative. In the review article of Dow et al (1989), only gram-negative bacteria were isolated in 10 positive feline blood cultures. In the study of 229 dogs with bacteremia by Greiner et al (2006), gram-positive bacteria were more common (68.2 %). Certain gram-positive bacteria usually signify contamination, if they are only isolated once (Dow and Jones 1989). Positive blood culture results do not necessarily indicate true bacteremia (Dow 1995). Resident organisms on feline skin surface and hair include *Staphylococci*, α -haemolytic *Streptococci*, *Micrococcus*, *Corynebacterium* spp., and *Acinetobacter* (Krogh and Kristensen 1976, Biberstein et al 1984, Cox et al 1985, Dow 1995, Lilenbaum et al 1998, Sorum and Sunde

2001). On the other hand, any bacterial organism can be involved in bacteremia or septicemia, especially in immunosuppressed patients (Garvey and Aucoin 1984, Bodmann et al 2001). In general, the clinical status of the patient and the source of bacteremia should be considered when a positive blood culture occurs (Dow and Jones 1989).

In the second part of the study, results of antimicrobial susceptibility testing were evaluated. The efficacy of 9 different antibiotics against the isolated bacteria was determined. Many isolates, especially *Pseudomonas spp.*, were resistant to many commonly used antibacterial drugs. Similar results were found by Aucoin (2000), who reported that almost all antibiotics were not effective against *Pseudomonas spp.*.

The overall best *in vitro* antibacterial efficacy in this study was seen for enrofloxacin, which showed an overall efficacy of 78.0 % against all bacteria. This fluoroquinolone showed very good efficacy against gram-positive as well as gram-negative bacteria, which is similar to the findings of Petzinger (1991), Aucoin (2000), and Walker (2000). Use of enrofloxacin, however, is limited in cats due to its potential adverse side effects. If used, dosages should always be within the recommended therapeutic range to prevent progressive retinal degeneration (Gelatt et al 2001). Enrofloxacin showed very good efficacy against *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli* and *Pasteurella spp.*, which is similar to the findings of Greene and Watson (1998). The first generation cephalosporin, cephalexin, showed very good efficacy against gram-positive bacteria, but only limited activity against the range of gram-negative bacteria. Similar results were described by Garvey and Aucoin (1984), by Thomson et al (1984), and by Hoffman (2001). According to the results of this study, the beta-lactam antibiotics ampicillin or amoxicillin have a very low efficacy of only 11.1 % against

Escherichia coli and of 28.6 % against *Staphylococcus* spp.. These results are similar to a study of bacteremia in dogs (Calvert and Greene 1986). One possible reason for the high resistance of *Escherichia coli* would be hospital acquired infections that are multiresistant. Normand et al (2000) also described a statistically significant increase over time in the resistance of *Escherichia coli* to amoxicillin and amoxicillin clavulanic acid. Van den Bogaard and Stobberingh (2000) documented that most *Enterobacteriaceae* and *Staphylococci* are more resistant to penicillins than the typically susceptible *Streptococci*. This is comparable to the results of the present study. Many bacteria can become resistant to beta-lactam antibiotics due to production of beta-lactamase. Several gram-negative bacteria, like *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, and *Pseudomonas*, and gram-positive bacteria, like *Staphylococcus* are able to produce beta-lactamase. Beta-lactamase is a bacterial enzyme that disrupts the beta-lactam ring so that acidic derivatives are produced with no antibacterial activity. To overcome this mechanism of bacterial resistance, beta-lactam antibiotics are often combined with beta-lactamase inhibitors (Wishart 1984, Mealey 2001). The aminopenicillin amoxicillin combined with the beta-lactamase inhibitor clavulanic acid improved the overall efficacy from 35.2 % to 65.4 % and the efficacy against *Staphylococcus* spp. from 28.6 % to 87.5 %. *Pseudomonas* spp., however, are still resistant to amoxicillin clavulanic acid (Wishart 1984, Greene and Watson 1998). The aminoglycoside gentamicin was effective against 87.5 % of *Staphylococcus* spp. isolates and 62.5 % of *Enterobacteriaceae*, respectively. A similar spectrum of activity of the aminoglycosides is described by Benitz (1984), by Calvert and Greene (1986), and by Calvert (1998). Striking is the 100 % efficacy against *Streptococcus* spp. in the present study as Benitz (1984), Calvert and Greene (1986) and Calvert (1998) describe a poor efficacy against these bacteria. In

addition, in a study of bacteremia in dogs by Greiner et al (2006) the efficacy against *Streptococcus* spp. was only 63.3 %. Different bacterial susceptibility in Germany and America, the use of different culture media or the small number of *Streptococcus* isolates in the present study could be a possible explanation.

Chloramphenicol showed a good overall efficacy of 73.2 % against all bacterial isolates, which is comparable to the findings of Hoffman (2001). Similar to the findings of Calvert and Greene (1986), lincomycin showed an *in vitro* efficacy for gram-positive bacteria of 65.2 %, but only 7.1 % for the gram-negative bacteria. Greene and Watson (1998) reported, that doxycycline is ineffective against *Escherichia coli*, similar to the results of the present study. Big differences in the efficacy of doxycycline between cats in the present study and dogs in a study by Greiner et al (2006) were observed for *Streptococcus* spp. (100.0 % and 53.3 %, respectively) and *Enterobacteriaceae* (0.0 % and 75.0 %, respectively). The smaller number of *Streptococcus* spp. in the present study could provide a possible explanation.

In the present study, an antibiotic susceptibility testing with the agar disc diffusion method was used that is not standardized for anaerobic bacteria. Thus, the results have to be interpreted carefully. If an anaerobic bacteria is isolated or suspected, beta-lactam antibiotics (e. g. penicillins, and cephalosporins), chloramphenicol, clindamycin, metronidazole and amoxicillin/clavulanic acid are recommended. However, those infections caused by *Bacteroides* spp. are becoming increasingly resistant to both penicillins and first-generation cephalosporins. Lincomycin, aminoglycosides and fluorinated quinolones are ineffective against anaerobic organisms. Trimethoprim sulfadonamide are a poor choice for anaerobic infections, as despite its *in vitro* efficacy its *in vivo* efficacy is poor (Dow and Jones 1987, Boothe 1990, Calvert, 1998), because exsudate and debris in

anaerobic infections contain material that inactivates the action of sulfonamide antimicrobials (Whittem and Gaon 1998).

If sepsis is suspected, antibiotics often have to be given before bacteriologic culture and susceptibility test results are available, as it takes at least 24 to 72 hours for bacteria to grow *in vitro* (Jones 1998). It can be helpful to consider the original site of infection for antibiotic selection. If the gastrointestinal tract or the reproductive tract is suspected as the site of primary infection, gram-negative rods are most common. When gastrointestinal perforation has led to peritonitis, gram-negative rods and anaerobic bacteria must be suspected (Purvis and Kirby 1994). Unfortunately in many cases the site of primary infection is unknown or uncertain. Calvert and Greene (1986), Calvert (1998), and Aucoin (2000) proposed some antibiotic combinations in patients with life-threatening bacteremia based upon their data. A combination of an aminoglycoside with ampicillin or a first-generation cephalosporin as well as a fluoroquinolone with amoxicillin/clavulanic acid was recommended. In the present study, the combination of enrofloxacin with amoxicillin/clavulanic acid revealed the best overall efficacy of 84.7 % efficacy and can be recommended as the drug combination of choice to treat patients with suspected sepsis.

References

- Aucoin D (2000) Target, the antimicrobial reference guide to effective treatment., 2nd edition. North American Compendiums Inc, Port Huron.
- Benitz AM (1984) Future developments in the aminoglycoside group of antimicrobial drugs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **185**, 1118-1123.
- Biberstein EL, Jang SS, Hirsh DC (1984) Species distribution of coagulase-positive staphylococci in animals. *Journal of Clinical Microbiology* **19**, 610-615.
- Bodmann K-F, Vogel F (2001) Antimikrobielle Therapie der Sepsis. *Chemotherapie Journal* **2**, 43-56.
- Boothe DM (1990) Anaerobic Infections in Small Animals. *Problems in Veterinary Medicine* **2**, 330-347.
- Brady CA, Otto CM, van Winkle TJ, King LG (2000) Severe sepsis in cats: 29 cases (1986 - 1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **217**, 531-535.
- Brady CA, Otto CM (2001) Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **31**, 1147-1162.
- Calvert CA, Greene CE, Hardie EM (1985) Cardiovascular infections in dogs: epizootiology, clinical manifestations, and prognosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **187**, 612-616.
- Calvert CA, Greene CE (1986) Bacteremia in dogs: diagnosis, treatment, and prognosis. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* **8**, 179-186.
- Calvert CA (1998) Bacteremia and Endocarditis. In: Greene CE (ed). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp 567-579.
- Cohen J, Lynn WA (1998) Microbiological considerations in sepsis. *Sepsis* **2**, 101-106.
- Cox HU, Hoskins JD, Newman SS, Turnwald GH, Foil CS, Roy AF, Kearney MT (1985) Distribution of staphylococcal species on clinically healthy cats. *American Journal of Veterinary Research* **46**, 1824-1828.
- Davies MG, Hagen PO (1997) Systemic inflammatory response syndrome. *British Journal of Surgery* **84**, 920-935.
- De Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, Brooks MB, Rozanski EA, Rush JE (2003) Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **17**, 674-679.

Dow SW, Jones RL (1987) Anaerobic Infections. Part II. Diagnosis and Treatment. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* **9**, 827-839.

Dow SW, Curtis CR, Jones RL, Wingfield WE (1989) Bacterial culture of blood from critically ill dogs and cats: 100 cases (1985-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **195**, 113-117.

Dow SW, Jones RL (1989) Bacteremia: pathogenesis and diagnosis. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* **11**, 432-443.

Dow SW (1995) Diagnosis of bacteremia in critically ill dogs and cats. In: Kirk RW (ed.). *Current Veterinary Therapy XII*, 12th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp 137-139.

Garvey MS, Aucoin DP (1984) Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of disseminated bacterial infection in small animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **185**, 1185-1189.

Gelatt KN, van der Woerd A, Ketring KL, Andrew SE, Brooks DE, Biro DJ, Denis HM, Cutler TJ (2001) Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Veterinary Ophthalmology* **4**, 99-106.

Greene CE, Watson ADJ (1998) Antimicrobial drug formulary. In: Greene CE (ed). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp 790-919.

Greiner M, Wolf G, Hartmann K (2006) Bacteraemia and antimicrobial susceptibility in dogs. *The Veterinary Record* (accepted for publication)

Goodwin JK, Schaer M (1989) Septic shock. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **19**, 1239-1258.

Hoffman SB (2001) Mechanisms of antibiotic resistance. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* **23**, 464-471.

Jones RL (1998) Laboratory diagnosis of bacterial infections. Greene CE (ed). In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp 179-185.

Krogh HV, Kristensen S (1976) A study of skin diseases in dogs and cats: II. Microflora of the normal skin of dogs and cats. *Nordisk Veterinaermedicin* **28**, 459-463.

Lilenbaum W, Nunes ELC, Azeredo MAI (1998) Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from the skin surface of clinically normal cats. *Letters in Applied Microbiology* **27**, 224-228.

Mealey KL (2001) Penicillins and beta-lactamase inhibitor combinations. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **218**, 1893-1896.

Normand EH, Gibson NR, Taylor DJ, Carmichael S, Reid SW (2000) Trends of antimicrobial resistance in bacterial isolates from a small animal referral hospital. *The Veterinary Record* **146**, 151-155.

Opal SM, Horn DL (1999) The microbial aspects of sepsis: does the organism and the treatment affect outcome? *Sepsis* **3**, 51-55.

Petzinger E (1991) Gyrase inhibitors, a new class of therapeutic drugs. *Tierärztliche Praxis* **19**, 14-20.

Purvis D, Kirby R (1994) Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **24**, 1225-1247.

Sorum H, Sunde M (2001) Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Veterinary Research* **32**, 227-241.

Thomson TD, Quay JF, Webber JA (1984) Cephalosporin group of antimicrobial drugs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **185**, 1109-1114.

Tilton RC (1982) The laboratory approach to the detection of bacteremia. *Annual Review of Microbiology* **36**, 467-493.

Van den Bogaard AE, Stobberingh EE (2000) Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *International Journals of Antimicrobial Agents* **14**, 327-335.

Walker RD (2000) The use of fluoroquinolones for companion animal antimicrobial therapy. *Australien Veterinary Journal* **78**, 84-90.

Weeren FR, Muir 3rd WW (1992) Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **200**, 1859-1870.

Whittem T, Gaon D (1998) Principles of antimicrobial therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **28**, 197-213.

Wishart DF (1984) Recent advances in antimicrobial drugs: the penicillins. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **185**, 1106-1108.

Table 1: Species of bacteria isolated from the blood of 66 feline patients

Bacterial isolates	gram	number of isolates	(%)
<i>Escherichia coli</i>	-	12	16.0
Obligate anaerobic bacteria	+ or -	9	12.0
<i>Staphylococcus</i> spp.	+	9	12.0
<i>Streptococcus</i> spp.	+	9	12.0
<i>Enterobacter</i> spp.	-	6	8.0
<i>Corynebacterium</i> sp.	+	4	5.3
<i>Micrococcaceae</i>	+	4	5.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	3	4.0
<i>Salmonella</i> spp.	-	3	4.0
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	2	2.7
<i>Actinomyces</i> spp.	+	2	2.7
<i>Enterococcus</i> spp.	+	2	2.7
<i>Pasteurella multocida</i>	-	2	2.7
<i>Klebsiella pneumoniae pneumoniae</i>	-	1	1.3
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	-	1	1.3
Gram-positive bacteria (unclassified)	+	3	4.0
Gram-negative bacteria (unclassified)	-	1	1.3
Bacteria (unclassified)		2	2.7
Total:			
Gram-positive total	+	37	50.7
Gram-negative total	-	36	49.3
Total	+ or -	73	100.0

Table 2: Percentage of susceptible isolates (n = number of samples)

antibiotics	Overall efficacy (%)	Gram-positive (%)	Gram-negative (%)
Doxycycline	50.8 (n = 59)	69.2 (n = 26)	35.5 (n = 31)
Trimethoprim + sulfonamide	50.8 (n = 59)	46.2 (n = 26)	54.8 (n = 31)
Ampicillin/amoxicillin	35.2 (n = 54)	50.0 (n = 24)	21.4 (n = 28)
Amoxicillin + clavulanic acid	65.4 (n = 52)	83.3 (n = 24)	46.2 (n = 26)
Gentamicin	61.0 (n = 59)	65.4 (n = 26)	58.1 (n = 31)
Chloramphenicol	73.2 (n = 56)	92.0 (n = 25)	55.2 (n = 29)
Enrofloxacin	78.0 (n = 59)	80.8 (n = 26)	74.2 (n = 31)
Cephalexin	65.1 (n = 43)	72.0 (n = 25)	58.8 (n = 17)
Lincomycin	42.1 (n = 38)	65.2 (n = 23)	7.1 (n = 14)

Table 3: Antibiotic efficacy against most important isolated bacterial species (in %; n = number of samples)

Antibiotics	<i>Staph.</i> spp.	<i>Strept.</i> spp.	Obligate anaerobic bacteria	<i>E. coli</i>	<i>Enterobac-</i> <i>teriaceae</i> spp.	<i>Pasteu.</i> spp.	<i>Pseud.</i> spp.
Doxycycline	50.0 (n = 8)	100.0 (n = 6)	87.5 (n = 8)	27.3 (n = 11)	0.0 (n = 8)	100.0 (n = 2)	0.0 (n = 3)
Trimethoprim + sulfonamide	25.0 (n = 8)	66.7 (n = 6)	75.0 (n = 8)	54.5 (n = 11)	37.5 (n = 8)	100.0 (n = 2)	0.0 (n = 3)
Ampicillin/ Amoxicillin	28.6 (n = 7)	60.0 (n = 5)	57.1 (n = 7)	11.1 (n = 9)	25.0 (n = 8)	100.0 (n = 2)	0.0 (n = 3)
Amoxicillin + clavulanic acid	87.5 (n = 8)	100.0 (n = 5)	75.0 (n = 8)	40.0 (n = 10)	40.0 (n = 5)	100.0 (n = 2)	0.0 (n = 3)
Gentamicin	87.5 (n = 8)	100.0 (n = 6)	25.0 (n = 8)	63.6 (n = 11)	62.5 (n = 8)	50.0 (n = 2)	33.3 (n = 3)
Chlorampheni- col	87.5 (n = 8)	100.0 (n = 5)	100.0 (n = 7)	50.0 (n = 10)	62.5 (n = 8)	100.0 (n = 2)	0.0 (n = 3)
Enrofloxacin	87.5 (n = 8)	66.7 (n = 6)	87.5 (n = 8)	81.8 (n = 11)	75.0 (n = 8)	100.0 (n = 2)	33.3 (n = 3)
Cephalexin	75.0 (n = 8)	83.3 (n = 6)	80.0 (n = 5)	71.4 (n = 7)	66.7 (n = 6)	-- (n = 0)	0.0 (n = 2)
Lincomycin	71.4 (n = 7)	60.0 (n = 5)	75.0 (n = 4)	0.0 (n = 5)	0.0 (n = 6)	-- (n = 0)	0.0 (n = 2)

V. Kapitel 3

Clinical findings, laboratory abnormalities, and outcome in 140 dogs and 39 cats with bacteremia

Martina Greiner

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Georg Wolf, Dr. med. vet.

Institute for Medical Microbiology, Infectious and Epidemic Diseases, Ludwig-
Maximilians-Universität Munich, Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Katrin Hartmann, Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

Journal of Veterinary Internal Medicine, zur Veröffentlichung eingereicht

Clinical findings, laboratory abnormalities, and outcome in 140 dogs and 39 cats with bacteremia

M. Greiner, G. Wolf, K. Hartmann

Short title: Bacteremia in small animals

Abstract

In this retrospective study, data of 140 dogs and 39 cats with bacteremia at the University of Munich Veterinary Teaching Hospital were evaluated. Of all bacterial isolates of these dogs and cats, 53.5 % and 17.5 % were gram-positive and 46.5 % and 82.5 % were gram-negative, respectively. The most frequently isolated bacteria in dogs as well as in cats were *Enterobacteriaceae* spp.. Gastrointestinal signs and anorexia were the most common complaints in the animals' histories in both species. Of the dogs, 68.5 % and of the cats 48.6 % had fever, whereas 5.4 % of the dogs and 14.3 % of the cats were hypothermic. The most common abnormalities in complete blood cell count and serum biochemistry in dogs were neutrophilia and a left shift, monocytosis, and increased alkaline phosphatase activity; whereas in cats, neutrophilia and a left shift, lymphopenia, and hyperglycemia were most commonly seen. Statistically significant more dogs with gram-negative than with gram-positive bacteremia had hypoalbuminemia ($p = 0.007$). The remaining results in dogs and all results in cats showed no statistical significant differences between bacteremia with gram-negative compared to bacteremia with gram-positive bacteria. At least 2 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria were found in 81.7 % of dogs and in 59.5 % of cats. Disseminated intravascular coagulation was seen in 16.7 % of the dogs and

14.3 % of the cats. Overall mortality rate of dogs and cats was 32.6 % and 54.1 %, respectively.

Key words

bacterial isolates, systemic inflammatory response syndrome, blood culture, sepsis

Bacteremia is defined as the presence of viable bacteria in the bloodstream.¹ Bacteria frequently enter the bloodstream and usually are controlled by the host's defence mechanisms. Serious bacteremic infections generally only develop in patients with impaired host defence. The failure to control the infection leads to uncontrolled bacterial replication and systemic spread *via* the bloodstream.^{2,3} Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is the systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults, such as infection, trauma, pancreatitis, and surgery.^{1,4} The response is manifested by two or more of the following criteria: fever or hypothermia, tachypnea, tachycardia (or in cats bradycardia), leukocytosis or leukopenia, or increased band neutrophils. Sepsis is defined as the systemic inflammatory response to systemic infection.^{1,5,6} Bacterial infections are the most common source of sepsis⁷ and are associated with hepatic, gastrointestinal, pulmonary, renal or cardiovascular dysfunction^{2,8} and consistently high mortality in humans and animals.⁹⁻¹² Thus, early diagnosis and appropriate treatment are necessary in these patients.^{13,14}

Aim of this study was to evaluate the spectrum of bacteria isolated from blood cultures of dogs and cats with bacteremia, to compare clinical symptoms, hematologic and biochemical findings, primary sources of infection, predisposing factors, affected organ systems, as well as outcome in dogs and cats.

Materials and methods

Patient selection

Inclusion criteria to enter the retrospective study were signs of sepsis and a positive blood culture. In the years 1995 to 2004, 938 dogs and 292 cats were presented with signs of sepsis at the University of Munich Veterinary Teaching Hospital and had blood cultures performed. Of these, 140 dogs and 39 cats revealed a positive bacterial blood culture. As suggested in a publication of bacteremia in veterinary patients,¹⁵ a blood culture was considered positive if clinically significant bacteria were isolated (e.g. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., coagulase-positive *Staphylococci*, β -haemolytic *Streptococci*, or *Enterococcus* spp.), or if a potential contaminant (e.g. coagulase-negative *Staphylococci*, α -haemolytic *Streptococci*, or *Corynebacterium* spp.) was isolated from at least 2 bacterial blood cultures taken separately. Excluded of further evaluation were 798 dogs and 253 cats with signs of sepsis in which the bacterial blood culture was negative or in which no blood culture was taken.

SIRS was diagnosed when 2 or more of the following criteria were met: hypothermia or fever (dogs < 38.1 °C, cats < 37.8 °C or dogs > 39.2 °C, cats > 39.7 °C, respectively), tachycardia or bradycardia (dogs > 120 beats/min, cats > 225 beats/min or cats < 140 beats/min, respectively), tachypnea (dogs > 20 breaths/min, cats > 40 breaths/min), leukocytosis (dogs >16000 cells/ μ l, cats > 19500 cells/ μ l), leukopenia (dogs < 6000 cells/ μ l, cats < 5000cells/ μ l), or increased band neutrophil counts in animals with a normal white blood cell count (dogs > 3 %, cats > 5 %).^{6,16} Dogs and cats were considered to have disseminated intravascular coagulation (DIC) if at least 4 of the following criteria were met¹⁷: thrombocytopenia (dogs < 150000 cells/ μ l, cats < 180000 cells / μ l), prolongation in prothrombin time, activated partial thromboplastin time, or thrombin time,

reduced antithrombin III activity, abnormally high fibrin degradation products or D-dimer concentrations. Age, sex, breed, history findings, clinical symptoms, abnormalities in complete blood cell count (CBC) or biochemistry profile, predisposing factors, sources of infection, affected organs, and outcome of the patients were obtained from the medical records, where available.

Sample technique and bacterial cultures

In all cases, blood samples for bacteriologic culture were obtained after the sample site was shaved. The skin was disinfected with alcohol and a poly(1-venyl-2-tyrrolidon)-jod-complex^a before blood was collected aseptically from a jugular vein. A blood volume of 5 to 10 ml was inoculated directly into commercially available blood culture bottles.^b To avoid contamination, a new needle was placed on the syringe and the stopper of the blood culture medium bottle was cleaned with alcohol before injection of the blood sample. The blood culture bottle is a vacuum-closed glass bottle filled with 84 ml of nutrient broth. This nutrient broth enables growth of both aerobic and anaerobic microorganisms. After inoculation of the blood, a sterile chamber was placed in the glass bottle with a 50 mm needle. In case of bacterial growth, metabolic products created a positive pressure due to the produced CO₂ leading to an ascent of nutrient broth through the needle into the chamber. This visible signal indicates bacterial growth.

The culture bottles were incubated at 37 to 39 °C. As soon as a positive signal occurred, approximately 1 ml broth was taken from the chamber to inoculate subcultures on a set of primary media plates. Nutrient agar with and without 6 % sheep blood, Gassner-agar, Rambach-agar^c, and Columbia colistin nalidixic acid blood-agar^d were incubated at 37 to 39 °C under aerobic conditions and examined

daily for at least 2 days. For anaerobic incubation, blood-agar for incubation with enhanced CO₂, and chocolate agar plates were used.^e For biochemical differentiation of isolates, ID-32-Staph, API-20-NE, ID-32-E rapid^f and BBL Enterotube^d were used. In all blood culture bottles without an indication of bacterial growth, subcultures were performed in addition after 5 to 7 days of incubation as described before.

Statistical analysis

Bacterial isolates were grouped in gram-positive and gram-negative bacteria for statistical evaluation. Statistical analysis was performed to reveal a difference in history, clinical signs, hematologic and biochemical findings, and outcome between patients with gram-positive and gram-negative isolates. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney-U or chi-square-tests. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Bacterial cultures

Of 938 dogs and 292 cats with suspected sepsis that had blood cultures performed, 140 dogs (14.9 %) and 39 cats (13.4 %) had bacteremia. In 87.1 % (122/140) of the dogs and in 87.2 % (34/39) of the cats, a single bacterial species was identified. Poly-microbial bacteremia occurred in 12.9 % (18/140) of the dogs and in 12.8 % (5/39) of the cats. Of all bacterial isolates of dogs and cats, 53.5 % (85/159) and 17.5 % (7/40) were gram-positive and 46.5 % (74/159) and 82.5 % (33/40) were gram-negative, respectively. The most frequently isolated bacteria were *Enterobacteriaceae* spp. in 37.1 % (59/159) of the dogs and 57.5 % (23/40) of the cats (table 1).

Signalement

Median age of both dogs and cats was 7 years (mean age 7.1 and 7.5 years, respectively). Of the dogs, 37.1 % (49/132) were female and 62.9 % (83/132) were male and of the cats, 42.1 % (16/38) were female and 57.9 % (22/38) were male. Breed distribution in the dogs revealed 22.3 % (31/139) cross-bred dogs, 10.8 % (15/139) Dachshunds and 9.4 % (13/139) German Shepherds. The remaining 57.5 % (80/139) consisted of 41 different breeds with less than 10 dogs per breed. In the cats, breed distribution revealed 71.4 % (25/35) European Shorthair cats, 20.0 % (7/35) Persian or Persian-Mix, 2.9 % (1/35) each Siamese-Mix, Angora-Mix, and Maine Coon.

History and clinical signs

Vomiting and/or diarrhea (55.0 % of the dogs, 48.7 % of the cats) and anorexia (30.0 % of the dogs, 43.6 % of the cats) were the most common complaints. Other

reasons for presentation included apathy (24.3 % of the dogs, 30.8 % of the cats), and weakness (10.0 % of the dogs, 5.1 % of the cats). Physical examination revealed an impaired general condition in 86.8 % (118/136) of the dogs and in 81.6 % (31/38) of the cats. Abdominal pain was seen in 35.5 % (38/107) of the dogs and in 26.9 % (7/26) of the cats. Other findings included weak pulse in 25.0 % (8/32) of the dogs and in 14.3 % (1/7) of the cats and prolonged capillary refill time in 21.8 % (24/110) of the dogs and in 18.2 % (4/22) of the cats. Mucous membranes were red in 9.9 % (12/121) of the dogs and in 6.9 % (2/29) of the cats, and pale in 7.4 % (9/121) of the dogs and in 10.3 % (3/29) of the cats. Temperature in dogs ranged from 36.5 to 42.0 °C and in cats from 34.0 to 41.2 °C. In dogs, heart rate and respiratory rate ranged from 64 to 204 beats per minute and from 15 to 120 breaths per minute, respectively. In cats, heart rate ranged from 64 to 220 beats per minute and respiratory rate from 24 to 84 breaths per minute. There were no statistical significant differences in the history and clinical signs in dogs and cats between the gram-negative and the gram-positive bacteria.

Complete blood cell count and serum biochemistry profile

The most common CBC abnormalities in dogs consisted of neutrophilia in dogs in 75.4 % (86/114), a left shift in 58.8 % (67/114) and monocytosis in 50.9 % (58/114) dogs; in cats, neutrophilia was most commonly seen in 57.1 % (20/35) cats and a left shift in 54.3 % (19/35), followed by lymphopenia in 45.7 % (16/35) cats (table 2). Toxic neutrophils were found in 9.6 % (11/114) of the dogs and 11.4 % (4/35) of the cats had toxic neutrophils.

Elevated alkaline phosphatase (ALP) activities with 58.0 % (69/119) in dogs and hyperglycemia with 73.7 % (28/38) in cats was the most common abnormality in serum biochemical analysis. Metabolic acidosis was found in 44.7 % (38/85) of

the dogs and in 62.5 % (15/24) of the cats. 16.7 % (9/54) of the dogs and 14.3 % (1/7) of the cats had DIC. When comparing laboratory findings in dogs with gram-negative versus gram-positive bacteria, a statistically significant difference was found as more dogs with gram-negative than with gram-positive bacteremia had hypoalbuminemia ($p = 0.007$). The remaining results of CBC and serum biochemistry analysis in dogs and all results in cats showed no statistical significant differences between the gram-negative and the gram-positive bacteria.

SIRS criteria and outcome

Criteria of SIRS were evaluated in all dogs and cats with bacteremia (table 3). Two or more SIRS criteria were found in 81.7 % (107/131) of dogs and in 59.5 % (22/37) of cats with bacteremia. Overall mortality rate of dogs and cats was 32.6 % (44/135) and 54.1 % (20/37), respectively. Dogs and cats showed no statistical significant differences in the occurrence of SIRS criteria and the mortality rate between the gram-negative and the gram-positive bacteria.

Predisposing factors, affected systems, and sources of infection

Predisposing factors were identified in 68.6 % (96/140) of the dogs and in 59.0 % (23/39) of the cats (table 4). The gastrointestinal tract was the most commonly affected system in dogs and cats (table 5).

In 30.7 % (43/140) of the dogs, a primary source of infection could be found, consisting of skin infection (11), gastrointestinal bacteria translocation (11), urinary tract infection (7), female genital (7), oral/teeth abscess (4), joints (2), and peritonitis (1) after surgery. In cats, in 23.1 % (9/39) a primary source of infection was identified including skin infection (4), gastrointestinal bacteria translocation (4), and oral abscess (1). Of the dogs, 40.4 % (19/47) bacterial urine cultures were

positive. Of these, 73.7 % (14/19) showed gram-negative bacteria with *Escherichia coli* 63.2 % (12/19) as the most common bacteria. In 78.9 % (15/19) of the positive urine cultures the same bacterium was found in the urine as well as the blood. All 11 bacterial urine cultures taken in the cats were negative.

Discussion

The purpose of this study was to identify the bacterial species most frequently associated with canine and feline bacteremia. In addition, clinical and laboratory changes, predisposing factors, affected organ systems, primary sources of infection, and survival rates were determined, and differences between patients with gram-positive and gram-negative bacteremia were statistically evaluated.

Only 14.9 % (140/938) of dogs and 13.4 % (39/292) of cats with suspected sepsis had bacteremia in the present study. In two other studies in dogs, the occurrence of bacteremia was between 23 % and 25 %.^{18,19} Another study, demonstrated 45 % of the bacterial blood cultures of dogs and 71.0 % of cats were positive.¹⁰ The difference in percentage of positive blood cultures mainly depends on the investigated population and inclusion criteria for performing blood cultures. The low number of positive samples in the present study could also be explained by the fact that intermittent bacteremia is very common. Shedding of bacteria into the bloodstream is usually intermittent even in serious sepsis.¹⁵ Another possibility would include false-negative results, as only negative blood cultures of 2 or 3 cultures generally rule out bacteremia.³ In the present study, in many cases only one culture was taken. It could be possible that with a second culture bacteria would have been detected.

In 87.1 % of the dogs and in 87.2 % of the cats with a positive blood culture, a single bacterial species was isolated. Similar data were obtained by 2 other studies in which poly-microbial bacteremia in dogs occurred in only 10 % and 15 %, respectively.^{10,18} The most frequently isolated bacteria in the blood of dogs were *Enterobacteriaceae* spp., *Staphylococcus* spp., and *Streptococcus* spp.. These bacteria have also been reported in other studies to be the most common isolates of dogs as well as humans with bacteremia.^{7,9,10,18,20,21} In studies of canine blood

cultures gram-negative bacteria varied between 42 and 57 %, so the result of the present study with 46.5 % gram-negative bacteria in dogs falls in that range.^{9,10,18}

In the dogs of the present study, urine culture contained gram-negative bacteria also most commonly with *Escherichia coli* in 63.2 % (12/19) of the cases.²² The bacteria found in the urine were identical to the ones found in blood in 78.9 % (15/19) cases. Bacteria most frequently isolated from the blood of cats in this study were *Enterobacteriaceae*, anaerobic bacteria, *Streptococcus* spp., and *Pseudomonas* spp.. In a study of 10 cats with positive blood cultures, *Enterobacteriaceae* and anaerobic bacteria were most frequently isolated, and no gram-positive cocci could be detected.¹⁰ In another study including 12 cats with sepsis, *Escherichia coli* was found in 58.3 %, β -haemolytic *Streptococcus* spp. in 25.0 % and *Pseudomonas* spp. in 16.7 %.⁶ In the present study, most of the isolates in cats were also gram-negative.^{6,10}

The clinical signs of SIRS or sepsis depend on the stage of the disease. In the early hyperdynamic state, reduction in systemic vascular resistance secondary to endotoxins and other bacterial components causes an increased cardiac output. The hyperdynamic phase manifests clinically as fever, tachycardia, tachypnea, bounding pulse, rapid capillary refill time, and red mucous membranes. As SIRS or sepsis progresses, cardiac output is decreased, the systemic vascular resistance increases and the hyperdynamic state is classically followed by a hypodynamic state. This late state includes hypothermia, tachypnea, pale mucous membranes, prolonged capillary refill time, decreases in blood pressure, and organ failure, which can appear as an elevation of bilirubin, liver enzymes, urea, or creatinine.^{2,23-25}

Fever usually is caused by a release of fever-induced hormones (endogenous pyrogens) from phagocytes. Endogenous pyrogens lead to an elevation in the set-

point of the body temperature in the thermoregulatory center of the brain.^{26,27} In the present study, 68.5 % of the dogs had fever, which is similar to another study of dogs with bacteremia.¹⁹ In a study of severe sepsis in cats, 59 % showed hypothermia.⁶ One possible explanation for the higher frequency of hypothermia in this study is the more severely ill population of animals studied. In both studies,⁶ the classic hyperdynamic response to SIRS appeared to be rare, as bradycardia was seen more often than tachycardia.

Most dogs with bacteremia in the present study had neutrophilia and a left shift, monocytosis, lymphopenia and thrombocytopenia; whereas the most common abnormalities in CBC in cats were neutrophilia and a left shift, lymphopenia and thrombocytopenia. These changes can be explained by several pathophysiological actions. Bacterial components, like exotoxins, endotoxins (lipopolysaccharides), and other structural components of the microorganisms, activate mononuclear cells, phagocytes, neutrophils, vascular endothel cells, and platelets. Their activation leads to the production of inflammatory mediators including tumor necrosis factor, interleukin, platelet-activating factor, prostaglandins and leukotrienes. These mediators have profound physiological effects on the heart and other organs.²⁸⁻³⁰ Several inflammatory mediators act as chemotactins to recruit neutrophils to sites of inflammation, causing a neutropenia which is followed by a neutrophilia often characterized by a left shift within several hours.^{2,31} Overwhelming bacteremia can lead to a severe neutropenia when the demand for neutrophils exceeds the production rate.³² Lymphopenia may develop due to apoptosis-induced loss of lymphocytes or recruitment of cells from the circulation to the tissues³³ or due to severe malnutrition.³⁴ Monocytosis is more commonly associated with chronic infections, but also can occur within the first hours as an early event. In addition, stress-induced release of endogenous

glucocorticoids or exogenous glucocorticoid administration can lead to lymphopenia and monocytosis.³⁵

Patients with sepsis have coagulation abnormalities that may range from a decrease in platelet count to DIC.³⁶ Thrombocytopenia occurs due to destruction, consumption, aggregation, adhesion, and sequestration.^{2,37,38} The mechanism of DIC in sepsis is complex with cytokines as the major inflammatory mediators involved. Tissue factor-mediated thrombin generation, dysfunctional anticoagulant mechanisms, and blocked fibrinolysis after initial activated fibrinolysis are the major pathways described with DIC in sepsis.^{36,39-41} In the present study, 16.7 % of the dogs and 14.3 % of the cats fulfilled the criteria for DIC. In one other study in which the presence of DIC was determined included only 20 dogs; 25 % of which had DIC.¹²

The typical changes in blood glucose in sepsis is hyperglycemia in the early stage followed by hypoglycemia in the late stage.² Hyperglycemia may occur secondary to enhanced glycogenolysis due to hormone release (e.g. epinephrine, growth hormone, and cortisol) during the stress of sepsis, to insulin resistance, to increased hepatic gluconeogenesis, and to an abnormal glucagon-to-insulin ratio, which leads to a shift from glucose oxidation to metabolism of fatty acids.^{24,42-45}

As sepsis progresses, a hypoglycemia may develop.² Hypoglycemia may result from depleted glycogen stores, depressed hepatic gluconeogenic capacity, increased peripheral glucose utilization, or increased glucose uptake by organs.⁴⁶⁻

⁴⁹ Hyperglycemia is more common in cats with bacteremia than in dogs,⁵⁰ similar to the results in the present study. The presence of hypoglycemia seems to be influenced by the study population as in a study of severe sepsis in cats⁶ 44 % showed hypoglycemia, which might be explained by the more severely ill population of cats studied.

Hyperbilirubinemia and mild elevations in liver enzymes are common with bacterial sepsis.^{6,12} An endotoxin-induced decrease in bile flow, due to impaired bile acid and organic anion transport, leads to intrahepatic cholestasis, which might be the reason for hyperbilirubinemia and high ALP activity during sepsis.⁵¹⁻⁵⁴ In addition, hyperbilirubinemia might reflect severe liver dysfunction or accompanying hemolysis;¹² the later one seeming to be the most important reason for hyperbilirubinemia in cats.⁶ Increased serum ALT concentrations indicate hepatocellular necrosis.^{6,55} In the present study, elevation of bilirubin and ALT in bacteremic dogs and cats were similar, but dogs showed a much higher activation of ALP than cats (58.0 % in dogs and 3.4 % in cats). Shorter serum half-life, fewer hepatic stores, and missing susceptibility to drug induction (e.g. corticosteroids) of feline ALP may be possible explanations.⁵⁶

Hypoalbuminemia is a common manifestation of bacteremic or septic dogs and cats,^{6,9,12,19,57} and might be due to decreased hepatic production of albumin or increased vascular permeability.^{12,58} In the present study statistically significant more dogs with gram-negative than with gram-positive bacteremia showed hypoalbuminemia ($p = 0.007$). The fact that in cats the difference was not significant although present, might be explained by the smaller sample size. Increased capillary permeability that allows albumin to leak into the extravascular department is caused by endotoxin (lipopolysaccharide),⁵⁸ a component of the gram-negative cell wall.^{29,50} Explaining the higher incidence of hypoalbuminemia in gram-negative bacteremia. The remaining results in dogs and all results in cats showed no significant differences between animals with gram-negative and gram-positive bacteremia. While in some studies in people and dogs gram-positive and gram-negative bacteremia couldn't be distinguished due to their presentation,^{3,10,59-61} gram-negative bacteremia in dogs in one study¹⁸ has been

reported to be more often associated with leukogram abnormalities and in another study⁹ with higher AP activity and mortality rate than with gram-positive bacteremia.

In more than 65 % of the dogs in the present study predisposing factors could be identified. Among these, treatment with immunosuppressive drugs was also very common in dogs with bacteremia.¹⁹ A primary source of infection could be found in 30.7 % of dogs and 23.1 % of cats. Primary sources included mainly skin infections, which is similar to a study of bacteremia in dogs.¹⁹ The gastrointestinal and urogenital tracts were most often affected in dogs of the present study. While these systems were also reported to be most common affected in humans and dogs with bacteremia in some studies,^{62,63} in one study of bacteremia in dogs¹⁸ skeletal, cardiovascular and urogenital systems were most often affected and in two other studies of sepsis in dogs^{12,16} the peritoneum and the genital tract were most common affected. In cats of the present study, the gastrointestinal tract, the peritoneum, the urinary tract, and the skin were most common. In a study of severe sepsis in cats⁶ the respiratory tract, the peritoneum, and the gastrointestinal tract were affected most. The study designs, and study populations varied between these studies of dogs and cats, so exact comparisons are difficult.

In the present study dogs and cats showed a mortality rate of 32.6 % and 54.1 %, respectively. The mortality rate of dogs and cats with bacteremia or sepsis in other studies varied between 20 and 62 %.^{9,10,12,16} The source of infection, the severity of bacteremia, the environment from which the organism was acquired, the age of the patient, and the appropriateness of the initial antimicrobial therapy are factors that affect the survival rates of the patients.^{19,22} Studies of humans and animals have suggested that mortality is influenced more by the severity of the underlying disease than by the bacteremia per se.^{10,64}

Of the dogs, 81.7 % and 59.5 % of cats in the present study showed at least 2 SIRS criteria. In a study of severe systemic illness in dogs,⁶⁵ 87 % had at least 2 SIRS criteria and in more than 90 % respiratory rates exceeded 20 breaths per minute. The human model for classifying SIRS has been adopted in veterinary medicine without modification for the respiratory rate criteria in dogs. In the proposed SIRS criteria of the dogs¹⁶ in this study, the abnormal respiratory rate was set to 20 breaths per minute or more, which is the same as in human beings.¹ The normal respiratory rate in dogs is 10 to 30 and in cats 20 to 40 breaths per minute.⁶⁶ So the respiratory criteria of the dog falls within the normal range, which might explain the higher incidence of SIRS criteria in the dog compared to the cat. Physiological values for temperature, heart rate and respiratory rate show substantial variations in dogs and cats according to size, age and excitement.^{66,67} Furthermore disseminated bacterial infections can present with a wide variety of clinical signs as they may be associated with a number of different conditions,⁶⁸ so a definitive diagnosis on the basis of the proposed SIRS criteria is not always possible.

At the current understanding of SIRS and sepsis clinical therapeutic intervention is still mainly supportive, especially in the early stages, when treatment is more likely to be effective.^{16,24} The clinician must therefore be familiar with the pathophysiologic findings and monitor all patients who are predisposed to sepsis to identify early changes in the patient that may signal the onset of bacteremia.^{2,24} The results of this study show, that there are differences in the clinical signs as well as in hematologic and biochemical findings between dogs and cats that must be considered when bacteremia is suspected.

Footnotes

^a Vet-Sept Spray[®]; Albrecht, Aulendorf, Germany

^b Signal Blood Culture System[®], OXOID, Hampshire, UK

^c Merck, Darmstadt, Germany

^d Becton Dickinson, Heidelberg, Germany

^e Anaerocult P[®] and Anaerocult C[®], Merck, Darmstadt, Germany

^f Bio Mérieux, Lyon, France

References

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
2. Goodwin JK, Schaer M. Septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1989;19:1239-1258.
3. Dow SW. Diagnosis of bacteremia in critically ill dogs and cats. In: Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1995:137-139.
4. Nystrom PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:1-7.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-538.
6. Brady CA, Otto CM, Van Winkle TJ, et al. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000;217:531-535.
7. Cohen J, Lynn WA. Microbiological considerations in sepsis. *Sepsis* 1998;2:101-106.
8. Hardie EM, Rawlings CA. Septic shock Part I. Pathophysiology. *Comp Cont Ed* 1983;5:369-377.
9. Calvert CA, Greene CE, Hardie EM. Cardiovascular infections in dogs: epizootiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Vet Med Assoc* 1985;187:612-616.
10. Dow SW, Curtis CR, Jones RL, et al. Bacterial culture of blood from critically ill dogs and cats: 100 cases (1985-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1989;195:113-117.
11. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-935.
12. de Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, et al. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *J Vet Intern Med* 2003;17:674-679.
13. Weeren FR, Muir WW, 3rd. Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:1859-1870.
14. Opal SM, Horn DL. The microbial aspects of sepsis: does the organism and the treatment affect outcome? *Sepsis* 1999;3:51-55.

15. Dow SW, Jones RL. Bacteremia: pathogenesis and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1989;11:432-443.
16. Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg* 1997;26:393-397.
17. Couto CG. Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats. *Vet Med* 1999;6:547-554.
18. Hirsh DC, Jang SS, Biberstein EL. Blood culture of the canine patient. *J Am Vet Med Assoc* 1984;184:175-178.
19. Calvert CA, Greene CE. Bacteremia in dogs: diagnosis, treatment, and prognosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1986;8:179-186.
20. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, et al. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:332-343.
21. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5:35-53.
22. Garvey MS, Aucoin DP. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of disseminated bacterial infection in small animals. *J Am Vet Med Assoc* 1984;185:1185-1189.
23. Otto CM. Sepsis. In: Wingfield WE, Raffe MR, eds. *The Veterinary ICU Book*, 1st ed. Jackson, WY: Teton New Media; 2002:695-709.
24. Brady CA, Otto CM. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001;31:1147-1162.
25. Hess ML, Hastillo A, Greenfield LJ. Spectrum of cardiovascular function during gram-negative sepsis. *Prog Cardiovasc Dis* 1981;23:279-298.
26. McCabe WR, Treadwell TL, De Maria A, Jr. Pathophysiology of bacteremia. *Am J Med* 1983;75:7-18.
27. Bernheim HA, Block LH, Atkins E. Fever: pathogenesis, pathophysiology, and purpose. *Ann Intern Med* 1979;91:261-270.
28. Purvis D, Kirby R. Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994;24:1225-1247.
29. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-1477.

30. Zanetti G, Baumgartner JD, Glauser MP. Sepsis and septic shock. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:489-499.
31. McAnulty JF. Septic shock in the dog: A review. *J Amer Animal Hosp Assn* 1983;19:827-836.
32. Brown MR, Rogers KS. Neutropenia in dogs and cats: a retrospective study of 261 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001;37:131-139.
33. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Karl IE. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:585-592.
34. Tayek JA, Blackburn GL. Goals of nutritional support in acute infections. *Am J Med* 1984;76:81-90.
35. Kociba GJ. Leukocyte changes in disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000:1842-1857.
36. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16:43-47.
37. Hinshaw LB, Archer LT, Beller-Todd BK. Hematologic disturbances during sepsis: platelets and leukocytes. *Adv Shock Res* 1982;7:1-6.
38. Rowe MI, Marchildon MB, Arango A, et al. The mechanisms of thrombocytopenia in experimental gram-negative septicemia. *Surgery* 1978;84:87-93.
39. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:33-44.
40. Levi M, van der Poll T. Coagulation in sepsis: all bugs bite equally. *Crit Care* 2004;8:99-100.
41. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005;131:417-430.
42. Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147:1895-1906.
43. McLane MP, Tomasik TW, Law WR, et al. Hepatic insulin resistance during canine sepsis. *Circ Shock* 1991;33:207-215.
44. Clemens MG, Chaudry IH, Daigneau N, et al. Insulin resistance and depressed gluconeogenic capability during early hyperglycemic sepsis. *J Trauma* 1984;24:701-708.
45. Gump FE, Long C, Killian P, et al. Studies of glucose intolerance in septic injured patients. *J Trauma* 1974;14:378-388.

46. Lang CH, Dobrescu C. Sepsis-induced increases in glucose uptake by macrophage-rich tissues persist during hypoglycemia. *Metabolism* 1991;40:585-593.
47. Miller SI, Wallace RJ, Jr., Musher DM, et al. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *Am J Med* 1980;68:649-654.
48. Hinshaw LB, Archer LT, Beller BK, et al. Glucose utilization and role of blood in endotoxin shock. *Am J Physiol* 1977;233:71-79.
49. Groves AC, Woolf LI, O'Regan PJ, et al. Impaired gluconeogenesis in dogs with *E. coli* bacteremia. *Surgery* 1974;76:533-541.
50. Kruth SA. Endotoxemia. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998:222-225.
51. Taboada J, Meyer DJ. Cholestasis associated with extrahepatic bacterial infection in five dogs. *J Vet Intern Med* 1989;3:216-221.
52. Roelofsen H, van der Veere CN, Ottenhoff R, et al. Decreased bilirubin transport in the perfused liver of endotoxemic rats. *Gastroenterology* 1994;107:1075-1084.
53. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Cholestatic effects of *Escherichia coli* endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1976;70:248-253.
54. Bolder U, Ton-Nu HT, Scheingart CD, et al. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997;112:214-225.
55. Hardie EM. Life-Threatening bacterial infection. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1995;17:763-777.
56. Leveille-Webster CR. Laboratory diagnosis of hepatobiliary disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000:1282-1283.
57. Hardie EM, Rawlings CA, Calvert CA. Severe sepsis in selected small animal surgical patients. *J Amer Animal Hosp Assn* 1985;22:33-41.
58. Deysine M, Stein S. Albumin shifts across the extracellular space secondary to experimental infections. *Surg Gynecol Obstet* 1980;151:617-620.
59. Wiles JB, Cerra FB, Siegel JH, et al. The systemic septic response: does the organism matter? *Crit Care Med* 1980;8:55-60.
60. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451-457.

61. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1853-1859.
62. Calvert CA. Bacteremia and Endocarditis. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998:567-579.
63. Kiani D, Quinn EL, Burch KH, et al. The increasing importance of polymicrobial bacteremia. *Jama* 1979;242:1044-1047.
64. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.
65. Welzl C, Leisewitz AL, Jacobson LS, et al. Systemic inflammatory response syndrome and multiple-organ damage/dysfunction in complicated canine babesiosis. *J S Afr Vet Assoc* 2001;72:158-162.
66. Rijnberk A, De Vries HW. *Anamnese und körperliche Untersuchung kleiner Haus- und Heimtiere*, 1. Aufl. Jena, Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1993:82-87.
67. Adelman RD, Wright J. Systolic blood pressure and heart rate in the growing beagle puppy. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8:396-401.
68. Nostrandt AC. Bacteremia and septicemia in small animal patients. *Probl Vet Med* 1990;2:348-361.

Table 1: Bacteria isolated in the blood of 140 canine and 39 feline patients with bacteremia

Bacterial isolates	Gram	Dogs		Cats	
<i>Staphylococcus</i> spp.	+	26.4 %	(n = 42)	2.5 %	(n = 1)
<i>Streptococcus</i> spp.	+	13.8 %	(n = 22)	7.5 %	(n = 3)
<i>Enterococcus</i> spp.	+	5.7 %	(n = 9)	5.0 %	(n = 2)
<i>Micrococcaceae</i>	+	0.6 %	(n = 1)	0.0 %	(n = 0)
<i>Escherichia coli</i>	-	29.6 %	(n = 47)	30.0 %	(n = 12)
<i>Pasteurella</i> spp.	-	4.4 %	(n = 7)	5.0 %	(n = 2)
<i>Enterobacter</i> spp.	-	3.8 %	(n = 6)	15.0 %	(n = 6)
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	2.5 %	(n = 4)	7.5 %	(n = 3)
<i>Klebsiella</i> spp.	-	2.5 %	(n = 4)	2.5 %	(n = 1)
<i>Serratia marcescens</i>	-	1.3 %	(n = 2)	0.0 %	(n = 0)
<i>Camphylobacter jejuni</i>	-	0.6 %	(n = 1)	0.0 %	(n = 0)
<i>Salmonella</i> spp.	-	0.0 %	(n = 0)	7.5 %	(n = 3)
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	-	0.0 %	(n = 0)	2.5 %	(n = 1)
Anaerobic bacteria	+ or -	8.8 %	(n = 14)	15.0 %	(n = 6)
Gram-positive total	+	53.5 %	(n = 85)	17.5 %	(n = 7)
Gram-negative total	-	46.5 %	(n = 74)	82.5 %	(n = 33)
Total	+ or -	100.0 %	(n = 159)	100.0 %	(n = 40)

n, number of samples

Table 2: Laboratory changes in bacteremic dogs and cats

Parameters	Unit	Reference Range	Range	Median Value	Increased in number of animals	Decreased in number of animals
Leukocytes						
dogs	x 10 ³ /μl	6 - 16	0.3 – 76.6	20	83/134 (61.9 %)	14/134 (10.4 %)
cats	x 10 ³ /μl	5 – 19.5	0.1 – 68.5	15	12/39 (30.8 %)	9/39 (23.1 %)
Segmented neutrophils						
dogs	x 10 ³ /μl	3 - 9	0.01 – 63.7	15	86/114 (75.4 %)	8/114 (7.0 %)
cats	x 10 ³ /μl	3 – 11	1.3 – 50.7	12	20/35 (57.1 %)	4/35 (11.4 %)
Band neutrophils						
dogs	x 10 ³ /μl	0 – 0.5	0 – 12	0.7	67/114 (58.8 %)	- -
cats	x 10 ³ /μl	0 – 0.6	0 – 13.7	0.8	19/35 (54.3 %)	- -
Monocytes						
dogs	x 10 ³ /μl	0 - 0.5	0 – 5.1	0.5	58/114 (50.9 %)	- -
cats	x 10 ³ /μl	0 - 0.5	0 – 2.1	0.2	8/35 (22.9 %)	- -
Lymphocytes						
dogs	x 10 ³ /μl	1 - 3.6	0 – 25.5	1.0	5/114 (4.4 %)	52/114 (45.6 %)
cats	x 10 ³ /μl	1 – 4.0	0 – 15.8	1.1	2/35 (5.7 %)	16/35 (45.7 %)
Platelets						
dogs	x 10 ³ /μl	150 - 500	3.2 – 738	200	7/123 (5.7 %)	36/123 (29.3 %)
cats	x 10 ³ /μl	180 - 550	25 – 690	219	2/25 (8.0 %)	8/25 (32.0 %)
Hematocrit						
dogs	%	35 - 58	16 - 71	43	9/133 (6.8 %)	26/133 (19.5 %)
cats	%	30 - 44	13 – 55	36	7/39 (17.9 %)	8/39 (20.5 %)
Glucose						
dogs	mg/dl	60 - 113	9.9 – 651.1	96	34/126 (27.0 %)	16/126 (12.7 %)
cats	mg/dl	56 - 124	28.3 – 368	159	28/38 (73.7 %)	1/38 (2.6 %)
Albumin						
dogs	g/dl	2.5 - 4.4	1.0 – 4.5	2.8	1/112 (0.9 %)	33/112 (29.5 %)
cats	g/dl	2.6 - 5.6	1.6 – 4.3	2.9	0/32 (0.0 %)	7/32 (21.9 %)
Bilirubin						
dogs	mg/dl	0 - 0.3	0.03 – 4.7	0.2	46/104 (44.2 %)	- -
cats	mg/dl	0 - 0.2	0.03 – 3.2	0.2	16/33 (48.5 %)	- -
ALP						
dogs	U/l	11 - 225	25 – 13125	304	69/119 (58.0 %)	0/119 (0.0 %)
cats	U/l	0 - 140	2 – 187	31	1/29 (3.4 %)	- -
ALT						
dogs	U/l	16 - 91	8 – 16524	43	32/117 (27.4 %)	17/117 (14.5 %)
cats	U/l	0 - 70	11 – 713	32	9/33 (27.3 %)	- -
Urea						
dogs	mg/dl	20 - 50	10.8- 409.6	34	35/126 (27.8 %)	15/126 (11.9 %)
cats	mg/dl	30 - 68	21.9 – 612	63	18/38 (47.4 %)	5/38 (13.2 %)
Creatinine						
dogs	mg/dl	0.4 - 1.3	0.01 – 16.5	0.8	23/125 (18.4 %)	8/125 (6.4 %)
cats	mg/dl	0 - 1.9	0.6 – 22	1.4	12/38 (31.6 %)	- -

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase

Table 3: Findings in criteria of SIRS

Finding	Present in number of dogs	Present in number of cats	Median Value	SIRS criteria fulfilled if...^{6,16}
Tachypnea	93.1 % (54/58)	52.6 % (10/19)	D: 41 RR C: 42 RR	D: > 20 RR C: > 40 RR
Tachycardia	47.1 % (49/104)	0.0 % (0/32)	D: 120 HR C: 160 HR	D: > 120 HR C: > 225 HR
Bradycardia	-- --	28.1 % (9/32)	D: 120 HR C: 160 HR	not in dogs C: < 140 HR
Fever	68.5 % (89/130)	48.6 % (17/35)	D: 40 °C C: 40 °C	D: > 39.2 °C C: > 39.7 °C
Hypothermia	5.4 % (7/130)	14.3 % (5/35)	D: 40 °C C: 40 °C	D: < 38.1 °C C: < 37.8 °C
Leukocytosis	61.9 % (83/134)	30.8 % (12/39)	D: 20.000 WBC/ μ l C: 15.000 WBC/ μ l	D: > 16.000 WBC/ μ l C: > 19.500 WBC/ μ l
Leukopenia	10.4 % (14/134)	23.1 % (9/39)	D: 20.000 WBC/ μ l C: 15.000 WBC/ μ l	D: < 6.000 WBC/ μ l C: < 5.000 WBC/ μ l
Increased band neutrophils with normal WBC	14.9 % (17/114)	20.0 % (7/35)	D: 6 % C: 9 %	D: > 3% C: > 5%

RR, respiratory rate; HR, heart rate; WBC, white blood cells; D, dogs; C, cats

Table 4: Predisposing factors in dogs and cats with bacteremia

Predisposing factors	Dogs		Cats	
Glucocorticoid treatment	15.7 %	(22/140)	10.3 %	(4/39)
Chemotherapie	3.6 %	(5/140)	0.0 %	(0/39)
Neoplasia	18.6 %	(26/140)	2.6 %	(1/39)
Surgery/post OP	10.7 %	(15/140)	7.7 %	(3/39)
Oral infection/teeth	8.6 %	(12/140)	20.5 %	(8/39)
Endocrine imbalance	6.4 %	(9/140)	2.6 %	(1/39)
- diabetes mellitus	1.4 %	(2/140)	2.6 %	(1/39)
- cushing's disease	3.6 %	(5/140)	0.0 %	(0/39)
- addison's disease	1.4 %	(2/140)	0.0 %	(0/39)
Infectious diseases	5.0 %	(7/140)	15.4 %	(6/39)
- leptospirosis	2.9 %	(4/140)	0.0 %	(0/39)
- parvovirosis	2.1 %	(3/140)	2.6 %	(1/39)
- feline infectious peritonitis	0.0 %	(0/140)	7.7 %	(3/39)
- feline upper respiratory infection	0.0 %	(0/140)	5.1 %	(2/39)
- FIV infection	0.0 %	(0/140)	0.0 %	(0/39)
- FeLV infection	0.0 %	(0/140)	0.0 %	(0/39)

FIV, feline immunodeficiency virus; FeLV, feline leukemia virus

Table 5: Affected organ systems in dogs and cats with bacteremia

Organs involved	Dogs		Cats	
Gastrointestinal tract	30.2 %	(78/258)	37.9 %	(22/58)
- gastroenteritis	22.5 %	(58/258)	34.5 %	(20/58)
- hemorrhagic gastroenteritis	7.0 %	(18/258)	0.0 %	(0/58)
- gastrointestinal neoplasia	0.8 %	(2/258)	0.0 %	(0/58)
- gastrointestinal abscess	0.0 %	(0/258)	3.4 %	(2/58)
Liver	8.1 %	(21/258)	5.2 %	(3/58)
- hepatitis	3.5 %	(9/258)	3.4 %	(2/58)
- hepatopathy	3.1 %	(8/258)	1.7 %	(1/58)
- shunt	1.2 %	(3/258)	0.0 %	(0/58)
- liver abscess	0.4 %	(1/258)	0.0 %	(0/58)
Pancreas	4.7 %	(12/258)	1.7 %	(1/58)
- pancreatitis	4.7 %	(12/258)	1.7 %	(1/58)
Peritoneum	4.7 %	(12/258)	13.8 %	(8/58)
- peritonitis	4.7 %	(12/258)	13.8 %	(8/58)
Urinary tract	14.0 %	(36/258)	8.6 %	(5/58)
- cystitis	11.6 %	(30/258)	1.7 %	(1/58)
- nephritis	1.2 %	(3/258)	1.7 %	(1/58)
- nephropathy	1.2 %	(3/258)	5.2 %	(3/58)
Genital tract	8.1 %	(21/258)	0.0 %	(0/58)
- prostatitis	5.4 %	(14/258)	0.0 %	(0/58)
- pyometra	0.8 %	(2/258)	0.0 %	(0/58)
- endometritis/mastitis	1.6 %	(4/258)	0.0 %	(0/58)
- vaginal perforation	0.4 %	(1/258)	0.0 %	(0/58)
Respiratory tract	5.8 %	(15/258)	6.9%	(4/58)
- pneumonia	4.3 %	(11/258)	5.2 %	(3/58)
- pyothorax	1.6 %	(4/258)	1.7 %	(1/58)
Central nervous system	1.9 %	(5/258)	1.7 %	(1/58)
- meningitis	1.9 %	(5/258)	1.7 %	(1/58)
Skin	6.6 %	(17/258)	8.6 %	(5/58)
- pyoderma	2.7 %	(7/258)	0.0 %	(0/58)
- open wound	1.9 %	(5/258)	1.7 %	(1/58)
- skin abscess	1.6 %	(4/258)	3.4 %	(2/58)
- otitis	0.4 %	(1/258)	3.4 %	(2/58)
Heart	4.7 %	(12/258)	0.0 %	(0/58)
- endokarditis	3.5 %	(9/258)	0.0 %	(0/58)
- myokarditis	1.2 %	(3/258)	0.0 %	(0/58)
Skeletal	2.7 %	(7/258)	0.0 %	(0/58)
- arthritis	1.9 %	(5/258)	0.0 %	(0/58)
- discospondylitis	0.8 %	(2/258)	0.0 %	(0/58)
Oral cavity	2.3 %	(6/258)	1.7 %	(1/58)
- oral/teeth abscess	2.3 %	(6/258)	1.7 %	(1/58)
Unknown	6.2 %	(16/258)	13.8 %	(8/58)

VI. Diskussion

1. Aufbau der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 938 Hunden und 292 Katzen mit Verdacht auf Sepsis erfasst, bei denen im Zeitraum von 1995 bis 2004 Blutkulturen angefertigt wurden.

Im ersten Teil der Studie wurden die Daten aller Hunde und Katzen mit positiven Blutkulturen retrospektiv ausgewertet. Einschlusskriterien waren eine positive Blutkultur bei Hunden und Katzen mit Verdacht auf Sepsis. Ausgeschlossen wurden Tiere mit Verdacht auf Sepsis und einer negativen Blutkultur oder bei denen keine Blutkultur untersucht wurde. Zusätzlich wurden die Daten der zugehörigen Antibiogramme ausgewertet und die Wirksamkeit der verschiedenen Antibiotika ermittelt. Die gewonnenen Informationen über das Resistenzverhalten verschiedener Keime können eine wertvolle Hilfe bei der Auswahl von geeigneten antimikrobiellen Therapeutika für Hunde und Katzen mit Verdacht auf Sepsis darstellen; insbesondere, wenn noch keine Ergebnisse eines Resistenztests vorliegen und empirische Kenntnisse über die Wirksamkeit eines bestimmten Antibiotikums gefragt sind.

Im zweiten Teil der Studie wurden die Daten der Hunde und Katzen mit Anzeichen einer Sepsis ausgewertet, bei denen ein klinisch signifikantes Bakterium aus dem Blut isoliert wurde (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., koagulase-positive *Staphylococcus* spp., β -hämolyisierende *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. oder *Bacteroides* spp.), oder bei denen ein möglicher Kontaminant (Koagulase-negative *Staphylococcus* spp., α -hämolyisierende *Streptococcus* spp., anhämolyisierende *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp. oder *Corynebacterium* spp.) aus mindestens zwei bakteriologischen Blutkulturen kultiviert wurde. Ausgeschlossen wurden Tiere mit Verdacht auf Sepsis und einer negativen Blutkultur, sowie Tiere mit Verdacht auf Sepsis bei denen keine Blutkultur untersucht wurde oder bei denen ein möglicher Kontaminant nur einmalig aus einer Blutkultur kultiviert wurde. Die Entscheidung welche Keime als signifikant oder als mögliche Kontaminanten gewertet werden, wurde aus den Angaben von DOW und JONES (1989) übernommen. Es wurden anamnestische, klinische und labordiagnostische Parameter ausgewertet. Ferner wurden prädisponierende Faktoren, betroffene Organsysteme, primäre Infektionsherde und die Letalitätsrate bestimmt.

Eine Schwäche dieser retrospektiven Studie liegt in dem teilweise fehlendem Datenmaterial über die einzelnen Patienten und den subjektiven Auswertungen durch verschiedene Tierärzte oder Studierende.

2. Blutkulturergebnisse und Antibiotikawirksamkeit

In der Literatur liegen bislang nicht viele Daten über die Keimverteilung im Blut bei Hunden und Katzen mit Sepsis und deren Resistenzlage gegenüber Antibiotika vor. Um allerdings eine optimale antimikrobielle Therapie durchführen zu können, sollte versucht werden, die beteiligten Bakterien in einer Kultur zu identifizieren und für jeden Keim ein individuelles Resistenzverhalten zu ermitteln (DOW et al., 1989).

In der vorliegenden Studie wiesen 24.4 % (229/938) der Hunde und 22.6 % (66/292) der Katzen mit Verdacht auf Sepsis eine positive Blutkultur auf. Ähnliche Werte wurden in zwei Studien über Hunde mit Bakteriämie gefunden. 23 % der Proben in einer Studie von HIRSH und Mitarbeiter (1984) und 25 % der Proben bei CALVERT und GREENE (1986) waren positiv. In einer Studie von DOW und Mitarbeiter (1989) waren 45 % der Blutkulturen der Hunde und 71.0 % der Katzen positiv. Da die Tiere in jener Studie sehr schwer erkrankt waren, könnte dies ein Grund für das häufigere Auftreten von positiven Blutkulturen sein. Der geringe Anteil an positiven Kulturen in der vorliegenden Studie könnte unter anderem durch das Phänomen der periodischen Bakteriämie erklärt werden. Sogar bei schweren septischen Erkrankungen gelangen Bakterien nur periodisch in den Blutstrom (DOW & JONES, 1989). Darüberhinaus ist die Anzahl der Organismen pro Milliliter Blut gering (TILTON, 1982). Eine weitere Ursache für den geringen Anteil an positiven Blutkulturen könnten falsch negative Ergebnisse sein. DOW (1995) beschrieb, dass eine Bakteriämie nur ausgeschlossen werden kann, wenn zwei oder drei Blutkulturen negativ sind. In der vorliegenden Studie wurde in vielen Fällen nur eine Blutkultur abgenommen. Deshalb hätten möglicherweise Bakterien in der zweiten Blutkultur entdeckt werden können.

DOW und Mitarbeiter (1989) zeigten, dass die Sensitivität positiver Blutkulturen durch Antibiotikavorbehandlung nicht verringert wird. In dieser Studie wurden 30.1 % der Hunde und 31.8 % der Katzen mit positiven Blutkulturen antibiotisch vorbehandelt. Bei Verdacht auf Sepsis sollten also trotz antibiotischer Vorbehandlung Blutkulturen angefertigt werden, insbesondere bei Tieren, die

unter antibiotischer Therapie septisch wurden, da sie vermutlich mit einem antibiotikaresistenten Keim infiziert wurden (DOW, 1995).

2.1. Keimverteilung

Bei 11.4 % der Hunde und 12.1 % der Katzen wurden Mischinfektionen mit verschiedenen Bakterien gefunden. Ähnliche Daten wurden von HIRSH und Mitarbeiter (1984) und von DOW und Mitarbeiter (1989) publiziert, die über polymikrobielle Bakteriämie bei Hunden in 10 % bzw. 15 % der Fälle berichten. Bei Katzen wurde in 30 % der Fälle eine polymikrobielle Bakteriämie nachgewiesen (DOW et al., 1989). Die Anzahl der Katzen in dieser Studie war mit zehn Stück jedoch sehr niedrig. Zudem waren die Tiere in dieser Studie sehr schwer erkrankt. Da die Fähigkeit eines adäquaten Immunschutzes bei schwer erkrankten Patienten mehr beeinträchtigt sein kann, kann polymikrobielle Bakteriämie bei diesen Patienten möglicherweise häufiger beobachtet werden.

Bei den Hunden waren *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* und *Streptococcus* spp. die häufigsten Bakterien im Blut. Diese Verteilung stimmt mit der Keimverteilung aus zwei anderen Studien über Bakteriämie bei Hunden überein. Sowohl HIRSH und Mitarbeiter (1984) als auch CALVERT und Mitarbeiter (1985) wiesen *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* und *Streptococcus* spp. am häufigsten nach. Diese Bakterien sind auch beim Menschen mit Bakteriämie als häufigste Keime beschrieben worden (KREGER et al., 1980; 1982; WEINSTEIN et al., 1983a; COHEN & LYNN, 1998).

Bei den Katzen wurden *Enterobacteriaceae*, obligate anaerobe Bakterien, *Staphylococcus* spp. und *Streptococcus* spp. am häufigsten nachgewiesen. Im Gegensatz dazu stellten DOW und Mitarbeiter (1989) in einer Studie bei zehn Katzen mit positiven Blutkulturen, *Enterobacteriaceae* und anaerobe Bakterien als häufigste Keime fest, aber keine grampositiven Kokken. BRADY und Mitarbeiter (2000) fanden *Escherichia coli* in 58.3 %, β -hämolyisierende *Streptococcus* spp. in 25.0 % und *Pseudomonas* spp. in 16.7 % in einer Studie von zwölf Katzen mit Sepsis. In der vorliegenden Studie wurden alle positiven Blutkulturen von Hunden und Katzen ausgewertet, obwohl bei den meisten Patienten (74.7 % bei Hunden und 89.4 % bei Katzen) nur eine Blutkultur genommen wurde. Dennoch sind die Ergebnisse offensichtlich aussagekräftig, da sie eine ähnliche Keimverteilungen im Vergleich zu anderen Studien von Hunden und Katzen mit Bakteriämie oder Sepsis aufweisen.

Mit einem Anteil von 68.2 % überwogen die grampositiven Bakterien beim Hund. Ähnliche Ergebnisse mit 58 % grampositiven und 42 % gramnegativen Bakterien wurden von HIRSH und Mitarbeiter (1984) gefunden. In anderen Studien traten gramnegative Bakterien häufiger auf als grampositive (CALVERT et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986; DOW et al., 1989). Bei Katzen waren 50.7 % der Bakterien grampositiv. In den Studien von DOW und Mitarbeitern (1989) und BRADY und Mitarbeitern (2000) wurden häufiger gramnegative Bakterien entdeckt. Allerdings war die Anzahl der Katzen in diesen Studien sehr viel geringer als in der hier vorliegenden Studie.

Anaerobe Keime waren in 10 % der positiven Blutkulturen bei Hunden nachweisbar, während HIRSH und Mitarbeiter (1984) sie in 9 % und DOW und Mitarbeiter (1989) in 31 % der Fälle isolierten. Katzen wiesen 12 % anaerobe Bakterien auf, wohingegen bei DOW und Mitarbeiter (1989) vier von zehn Katzen anaerobe Bakterien zeigten. Unterschiedliche Keimverteilung in Deutschland und in den USA, mögliche Kontamination, die Benutzung unterschiedlicher Kulturmedien oder Schwierigkeiten bei der Anzucht anaerober Keime könnten mögliche Erklärungen für die abweichenden Ergebnisse sein.

Bestimmte grampositive Bakterien deuten normalerweise auf eine Kontamination hin, wenn sie nur aus einer einzigen Blutkultur einmalig isoliert wurden (DOW & JONES, 1989). Deshalb bedeuten positive Blutkulturergebnisse nicht unbedingt eine wirkliche Bakteriämie (DOW, 1995). *Staphylococcus* spp., *Micrococcaceae*, α -hämolyisierende *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Propionibacterium acnes* (bei Hunden), *Corynebacterium* spp. und *Acinetobacter* spp. können auf der Haut- und Haaroberfläche bei Hund und Katze angesiedelt sein (KROGH & KRISTENSEN, 1976; BERG et al., 1984; BIBERSTEIN et al., 1984; DEVRIESE et al., 1984; COX et al., 1985; COX et al., 1988; ALLAKER et al., 1992; HARVEY & LLOYD, 1994, 1995; DOW, 1995; SAIJONMAA-KOULUMIES & LLOYD, 1995; MASON et al., 1996; CALVERT, 1998; LILENBAUM et al., 1998; SORUM & SUNDE, 2001). Andererseits kann jeder bakterielle Mikroorganismus zu einer Bakteriämie oder Sepsis führen, besonders bei immunsupprimierten Patienten (GARVEY & AUCOIN, 1984; BODMANN & VOGEL, 2001). DOW (1995) stellte fest, daß die Isolierung desselben Keims aus mindestens zwei Blutkulturen eine zuverlässige Methode ist, eine Kontamination auszuschließen. Prinzipiell sollte der klinische Status des Patienten und der Herd

der Bakteriämie in die Interpretation einer positiven Blutkultur einbezogen werden (DOW & JONES, 1989).

2.2. Antibiotikawirksamkeit

Von allen isolierten Keimen wurden die zugehörigen Antibiogramme, soweit sie vorhanden waren, ausgewertet und die Wirksamkeit von neun Antibiotika aus verschiedenen Wirk- und Stoffgruppen gegenüber den einzelnen Bakterien untersucht. Aus der Gruppe der Sulfonamide wurde die Wirksamkeit von Trimethoprim/Sulfadonamid untersucht, eine mit einem Dihydrofolatreduktasehemmer erweiterte Sulfonamidkombination. Aus der Wirkstoffklasse der Penicilline wurden die Aminopenicilline Amoxicillin und Ampicillin getestet. Außerdem wurde die Wirksamkeit von Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure, einem β -Laktamasehemmer, untersucht. Aus der Gruppe der Aminoglycoside wurde Gentamicin untersucht. Weiterhin wurde die Wirksamkeit von Doxycyclin und Chloramphenicol getestet. Als Vertreter der Gyrasehemmer wurde Enrofloxacin, ein Fluoroquinolon, untersucht. Unter den Cephalosporinen, die in drei Generationen eingeteilt werden, wurde Cephalexin als ein Cephalosporin der I. Generation in die vorliegende Arbeit eingebracht. Als Vertreter der Lincomycinantibiotika wurde Lincomycin getestet.

Viele Bakterien bei Hund und Katze, insbesondere *Pseudomonas* spp., waren resistent gegen einige häufig angewendete Antibiotika. Auch AUCOIN (2000) wies nach, daß fast alle Antibiotika wirkungslos gegen *Pseudomonas* spp. waren. Betrachtet man die Gesamtwirksamkeit der in dieser Studie getesteten Antibiotika, so sind deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffen zu erkennen. Die höchste *in-vitro*-Gesamtwirksamkeit bewiesen Enrofloxacin (Hunde: 80.2 %, Katzen: 78.0 %), Chloramphenicol (Hunde: 78.5 %, Katzen: 73.2 %), Cephalexin (Hunde: 77.2 %, Katzen: 65.1 %) und Amoxicillin/Clavulansäure (Hunde: 72.4 %, Katzen: 65.4 %). Dabei zeigte der Gyrasehemmer Enrofloxacin sowohl im grampositiven als auch im gramnegativen Bereich eine sehr gute Wirksamkeit. Ähnliche Ergebnisse wurden von PETZINGER (1991), AUCOIN (2000) und WALKER (2000) beschrieben. Enrofloxacin zeigte sowohl bei Hunden, als auch bei Katzen, sehr gute Wirksamkeit gegen *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* und *Pasteurella* spp.. Enrofloxacin kann bei Junghunden Gelenkschäden verursachen, weshalb es bei Hunden bis zum Abschluß des Wachstums nicht verwendet werden sollte (PETZINGER, 1991;

WALKER, 2000). Bei Katzen sollten Dosierungen von Enrofloxacin immer innerhalb des empfohlenen therapeutischen Bereiches sein, um mögliche Nebenwirkungen wie die progressive Netzhautdegeneration (GELATT et al., 2001) zu vermeiden.

Cephalexin zeigte bei Hunden und Katzen gegenüber grampositiven Bakterien eine sehr gute Wirksamkeit, hatte aber ein begrenztes Wirkungsspektrum gegenüber gramnegativen Bakterien. Ähnliche Ergebnisse wurden von GARVEY und AUCOIN (1984), THOMSON und Mitarbeitern (1984) und HOFFMAN (2001) beschrieben.

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge, zeigten die β -Laktamantibiotika Ampicillin und Amoxicillin bei Hunden und Katzen eine geringe Wirksamkeit gegen *Escherichia coli* und *Staphylococcus* spp.. CALVERT und GREENE (1986) berichteten von einer Ampicillinwirksamkeit gegen *Escherichia coli* von nur 25 % und gegen *Staphylococcus aureus* von nur 27 %. Eine mögliche Ursache für die hohe Resistenz könnten aus dem Krankenhaus erworbene multiresistente Infektionen mit *Escherichia coli* sein. In einer Studie von NORMAND und Mitarbeiter (2000) konnte über einen Zeitraum von neun Jahren eine Resistenzzunahme von *Escherichia coli* gegen Amoxicillin und Amoxicillin/Clavulansäure ermittelt werden. VAN DEN BOGAARD und STOBBERINGH (2000) dokumentierten, daß die meisten *Enterobacteriaceae* und *Staphylococcus* spp. resistenter gegen Penicilline sind als *Streptococcus* spp.. Diese Erkenntnisse sind mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung vergleichbar. Viele Bakterien können durch die Bildung von β -Laktamase resistent gegenüber β -Laktamantibiotika werden. Einige gramnegative Bakterien, wie *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella* und *Pseudomonas*, und grampositive Bakterien, wie *Staphylococcus*, sind in der Lage β -Laktamase zu bilden. Die β -Laktamase ist ein bakterielles Enzym, das den β -Laktam-Ring spaltet, wodurch Säurederivate ohne antibakterielle Wirkung entstehen. Um auch β -laktamasebildende Bakterien zu erreichen, werden β -Laktamantibiotika mit β -Laktamasehemmern kombiniert (WISHART, 1984; MEALEY, 2001). Amoxicillin in Kombination mit dem β -Laktamasehemmer Clavulansäure zeigte eine Verbesserung der Gesamtwirksamkeit bei Hunden von 57.2 % auf 72.4 % und bei Katzen von 35.2 % auf 65.4 %. *Pseudomonas* spp. blieben jedoch resistent.

Bei Hunden und Katzen zeigte Gentamicin eine gute Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus* spp. und *Enterobacteriaceae*, jedoch nicht gegenüber anaeroben Bakterien. Ein ähnliches Wirkungsspektrum wird von BENITZ (1984), CALVERT und GREENE (1986) und von CALVERT (1998) beschrieben. Auffallend in dieser Studie ist die hohe Wirksamkeit gegen *Streptococcus* spp. von 100 % bei Katzen im Vergleich zu 63.3 % bei Hunden, da sowohl BENITZ (1984), CALVERT und GREENE (1986) als auch CALVERT (1998) eine schlechte Wirksamkeit der Aminoglykoside gegenüber diesen Bakterien beschrieben. Unterschiedliches Resistenzverhalten in Deutschland und in den USA, der Gebrauch unterschiedlicher Kulturmedien oder die geringe Anzahl an isolierten *Streptococcus* spp. bei den Katzen in dieser Studie beeinflussen möglicherweise die Ergebnisse.

Chloramphenicol zeigte eine gute Gesamtwirksamkeit von 78.5 % bei Hunden und 73.2 % bei Katzen. Dies ist mit den Angaben von HOFFMAN (2001) vergleichbar. Im Gegensatz zu Chloramphenicol zeigte Lincomycin eine begrenzte Gesamtwirksamkeit von 45.5 % bei Hunden und 42.1 % bei Katzen. Es hatte bei beiden Tierarten eine deutlich bessere Wirksamkeit gegen grampositive als gramnegative Bakterien mit keiner Wirksamkeit gegenüber *Escherichia coli*. Auch das entspricht den Ergebnissen von CALVERT und Mitarbeiter (1985) und CALVERT und GREENE (1986).

Doxycyclin war in dieser Studie wirksam gegen anaerobe Bakterien, aber erfolglos bei *Escherichia coli* und *Pseudomonas* spp., ähnlich den Resultaten von GREENE und WATSON (1998). Hunde zeigten im Vergleich zu Katzen eine deutlich bessere Wirksamkeit von Doxycyclin gegen *Enterobacteriaceae*, während Katzen wiederum eine deutlich bessere Wirksamkeit gegen *Streptococcus* spp. erreichten.

In der vorliegenden Studie wurde die Antibiotikawirksamkeit anhand des Agardiffusionstests ermittelt. Diese Methode ist für anaerobe Bakterien nicht standardisiert. Somit müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Wenn ein anaerober Keim isoliert oder vermutet wird, werden β -Laktamantibiotika (z. B. Penicilline und Cephalosporine), Chloramphenicol, Clindamycin, Metronidazol und Amoxicillin/Clavulansäure empfohlen. Jedoch wird eine Zunahme der Resistenz von *Bacteroides* spp. sowohl gegen Penicilline als auch gegen Cephalosporine der I. Generation beschrieben. Lincomycin zeigt eine variable Wirksamkeit gegen *Bacteroides* spp., ist aber unwirksam gegen

Clostridium spp., während Gentamicin gegen alle anaerobe Bakterien unwirksam ist (DOW & JONES, 1987; BOOTHE, 1990; CALVERT, 1998). Obwohl Trimethoprim/Sulfonamid in dieser Studie bei der Katze eine gute Wirksamkeit gegenüber anaeroben Bakterien aufwies, war bei Hunden die Wirksamkeit gegenüber diesen Bakterien sehr gering. Trimethoprim/Sulfadonamid wird als eine schlechte Wahl für anaerobe Infektionen beschrieben, da die *in-vivo*-Wirksamkeit, trotz möglicher *in-vitro*-Wirksamkeit, schlecht ist (BOOTHE, 1990; CALVERT, 1998). Durch die Nebenprodukte des anaeroben Stoffwechsels dieser Infektionen wird die Wirksamkeit von Sulfonamiden inaktiviert (BOOTHE, 1990; WHITTEM & GAON, 1998). Die Wirksamkeit von Enrofloxacin gegenüber anaeroben Bakterien wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während PETZINGER (1991) anaerobe Bakterien zum Wirkungsspektrum von Enrofloxacin zählt, sind nach WALKER (2000) Fluoroquinolone bei anaeroben Infektionen schlecht wirksam. In dieser Studie war Enrofloxacin sowohl bei den Hunden als auch bei den Katzen in über 75 % der Fälle wirksam gegenüber anaeroben Bakterien.

Bei Sepsisverdacht müssen Antibiotika häufig gegeben werden, bevor Ergebnisse von bakteriologischen Kulturen und Resistenztests zur Verfügung stehen, da es mindestens 24 bis 72 Stunden dauert, bis ein Bakterium isoliert und sein Resistenzspektrum ermittelt werden kann (JONES, 1998). Es kann hilfreich sein, den Primärherd der Infektion bei der Antibiotikawahl zu berücksichtigen. Stammt die Infektion aus der Mundflora, werden am häufigsten Pasteurellen oder Pseudomonaden, grampositive Kokken und/oder Anaerobier gefunden (ARASHIMA et al., 1992; PURVIS & KIRBY, 1994; NIEVES et al., 1997; AUCOIN, 2000). Wenn der Gastrointestinaltrakt oder der Genitaltrakt als Primärherd vermutet werden, sind gramnegative Stäbchen und anaerobe Bakterien am häufigsten (PURVIS & KIRBY, 1994). Leider bleibt in vielen Fällen der Primärherd der Infektion unbekannt (CALVERT & GREENE, 1986). CALVERT und GREENE (1986), CALVERT (1998) und AUCOIN (2000) haben einige Kombinationen von Antibiotika bei Patienten mit lebensbedrohlicher Bakteriämie vorgeschlagen. Sowohl die Kombination eines Aminoglykosids mit Ampicillin oder einem Cephalosporin I. Generation als auch die Kombination eines Fluoroquinolons mit Amoxicillin/Clavulansäure wird empfohlen. In dieser Studie zeigte bei Hunden die Kombination von Enrofloxacin mit Amoxicillin/Clavulansäure die beste Gesamtwirksamkeit von 89.4 %. Die

Kombination von Gentamicin mit Ampicillin oder Amoxicillin und mit Cephalexin zeigte eine niedrigere Wirksamkeit von 81.2 % und von 82.5 %. Bei Katzen zeigte die Kombination Enrofloxacin mit Amoxicillin/Clavulansäure die beste Gesamtwirksamkeit von 84.7 %. Somit kann die Kombination von Enrofloxacin mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Patienten mit Sepsisverdacht empfohlen werden.

3. Befunde von Tieren mit Sepsis

In diesem Teil der Studie wurden nur Hunde und Katzen mit Anzeichen einer Sepsis ausgewertet, deren Blutkulturergebnisse gemäß den Angaben von DOW und JONES (1989) positiv waren. Verschiedene klinische und labordiagnostische Parameter bei Hunden und Katzen mit Bakteriämie wurden ausgewertet, eventuelle Unterschiede zwischen Hunden und Katzen aufgezeigt und mit den Angaben aus der Literatur verglichen.

3.1. Signalement, Anamnese und klinische Symptome

Mit einer Geschlechtsverteilung von ca. 40 % weiblichen und 60 % männlichen Tieren konnte keine Geschlechtsprädisposition bei Hunden und Katzen mit Sepsis nachgewiesen werden. Dies stimmte mit den Beobachtungen von CALVERT und GREENE (1986) und BRADY und Mitarbeiter (2000) überein. Das Alter der Hunde mit Sepsis lag in der vorliegenden Arbeit zwischen vier Wochen und 17 Jahren und bei Katzen zwischen acht Wochen und 15 Jahren. CALVERT und Mitarbeiter (1985), CALVERT (1998) und BRADY und Mitarbeiter (2000) beobachteten ebenfalls, dass Tiere jeden Alters betroffen sein können.

Gastrointestinale Symptome und Anorexie waren die häufigsten vorberichtlichen Beschwerden sowohl bei Hunden als auch bei Katzen in der vorliegenden Studie. Auswirkungen auf den Magendarmtrakt mit Anorexie, Erbrechen und Durchfall treten häufig bei Sepsis auf. (HARDIE & RAWLINGS, 1983; OTTO, 2002). Gastrointestinale Schleimhautverletzungen bis hin zu Magenulcera können vermutlich durch Hypoxie und Freisetzung freier Sauerstoffradikale bei Sepsis entstehen (FALK et al., 1982; REES & BOWEN, 1982; ARVIDSSON et al., 1985a, 1985b, 1987, 1990; FALK et al., 1985). Zudem bewirken Endotoxine eine Absorptionsstörung von Wasser und Elektrolyten im Darm und verstärken die Kontraktionen des Kolons. Dies kann zur Entstehung von Durchfall bei Sepsis beitragen (CULLEN et al., 1997, 1998; SPATES et al., 1998). Anzeichen von

abdominalen Schmerzen wurden bei 35.5 % der Hunde und bei 26.9 % der Katzen gefunden. Dies wurde auch in anderen Studien von Sepsis beschrieben (HARDIE und Mitarbeiter, 1985; BRADY et al., 2000).

Das klinische Erscheinungsbild der SIRS oder der Sepsis hängt vom Krankheitsstadium ab. Die frühe hyperdynamische Phase manifestiert sich klinisch durch Fieber, Tachykardie, Tachypnoe, beschleunigte kapilläre Füllungszeit, einen pochenden Puls und rote Schleimhäute. Schreitet die SIRS oder Sepsis fort, folgt auf die hyperdynamische die hypodynamische Phase. Dieser späte Zustand beinhaltet Hypothermie, Tachypnoe, blasse Schleimhäute, verlängerte kapilläre Füllungszeit, Blutdruckabfall und Organversagen, das sich durch Erhöhung von Bilirubin, Leberenzymen, Harnstoff oder Kreatinin charakterisiert (HESS et al., 1981; MCANULTY, 1983; GOODWIN & SCHAER, 1989; BRADY & OTTO, 2001; OTTO, 2002).

Fieber wird bei bakteriellen Infektionen durch Freisetzung endogener Pyrogene verursacht, die den Sollwert für die normale Körpertemperatur im hypothalamischen Wärmeregulationszentrum anheben (BERNHEIM et al., 1979; MCCABE et al., 1983). In dieser Studie hatten 68.5 % der Hunde Fieber. Auch CALVERT und GREENE (1986) beobachteten Fieber bei 75 % ihrer Hunde mit Bakteriämie. In einer Studie von BRADY und Mitarbeiter (2000) hatten 59 % der Katzen mit schwerer Sepsis eine Hypothermie verglichen mit 14.3 % der Katzen in der vorliegenden Studie. Da die Tiere in jener Studie sehr schwer erkrankt waren, könnte dies eine Ursache für das häufigere Auftreten von Hypothermie sein. Darüberhinaus zeigten die Katzen bei BRADY und Mitarbeiter (2000) häufiger eine Bradykardie als eine Tachykardie, entsprechend den Ergebnissen dieser Studie, wobei der genaue Pathomechanismus dafür noch ungeklärt ist.

3.2. Laboruntersuchungen

Neutrophilie und Linksverschiebung kamen sowohl bei Hunden als auch bei Katzen als häufigste Blutbildveränderungen vor. Diese Veränderungen konnten auch häufig bei anderen Studien über Hunde und Katzen mit Bakteriämie oder Sepsis beobachtet werden (HIRSH et al., 1984; CALVERT et al., 1985; CALVERT & GREENE, 1986; BRADY et al., 2000). Lymphopenie wurde ebenfalls häufig bei beiden Tierarten gefunden. Hunde allerdings zeigten häufiger eine Monozytose als Katzen (Hunde: 50.9 %, Katzen: 22.9 %). Dies stimmte mit den Beobachtungen von HIRSH und Mitarbeiter (1984), CALVERT und

Mitarbeiter (1985), CALVERT und GREENE (1986) und BRADY und Mitarbeiter (2000) überein. Monozytose ist meist mit chronischen Infektionen assoziiert, kann aber auch akut, durch ähnliche Ursachen die zur Neutrophilie führen, auftreten (KOCIBA, 2000). Dabei tritt eine Monozytose häufig zusammen mit einer Neutrophilie auf (SCHULTZE, 2000). Darüberhinaus kann eine exogene Glukokortikoidgabe zu einer Monozytose bei Sepsis führen (KOCIBA, 2000). In der vorliegenden Studie wurde bei Hunden häufiger eine Neutrophilie gefunden als bei Katzen (Hunde: 75.4 %, Katzen: 57.1 %) und mehr Hunde als Katzen waren vorbehandelt mit Glukokortikoiden (Hunde: 15.7 %, Katzen; 10.3 %). Dies könnte teilweise das häufigere Auftreten von Monozytose bei Hunden erklären. CALVERT und Mitarbeiter (1985) brachten eine Monozytose mit einer chronischen Bakteriämie in Verbindung. Somit könnte ein häufigeres Auftreten von chronischer Bakteriämie bei Hunden eine weitere Ursache für die Monozytose sein. In dieser Studie wiesen ungefähr gleich viele Hunde wie Katzen toxische Veränderungen in den neutrophilen Granulozyten auf, entgegen den Beobachtungen von SMITH (2000), der diese Veränderungen häufiger bei Katzen als bei Hunden beobachtet hat.

Patienten mit Sepsis zeigten Gerinnungsveränderungen, die von einer Thrombozytopenie bis hin zu einer DIC reichen können (LEVI et al., 2003). Eine Thrombozytopenie wurde sowohl bei Hunden als auch bei Katzen in ca. 30 % der Fälle beobachtet. 16.7 % der Hunde und 14.3 % der Katzen in der vorliegenden Studie erfüllten die Kriterien der DIC. In einer Studie von DE LAFORCADE und Mitarbeiter (2003) zeigten 25 % von 20 septischen Hunden eine DIC.

Eine metabolische Azidose wird, ebenso wie in der vorliegenden Studie, häufig bei Sepsis beobachtet (FALK et al., 1981; HARDIE et al., 1983; HARDIE, 1995; PARENT et al., 1996b; CALVERT, 1998). Durch eine gestörte Versorgung der Leber mit Sauerstoff wird die Energiegewinnung auf anaerobe Glykolyse umgeschaltet. Dadurch entsteht eine Laktatazidose (POSTEL & SCHLOERB, 1977; ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992).

In dieser Studie trat Hyperglykämie bei 27.0 % der Hunde und bei 73.7 % der Katzen auf. KRUTH (1998) beschrieb ebenfalls ein häufigeres Auftreten von Hyperglykämie bei Katzen als bei Hunden mit Bakteriämie. In einer Studie von BRADY und Mitarbeiter (2000) zeigten 44 % der Katzen mit schwerer Sepsis Hypoglykämie, verglichen mit 2.6 % Katzen in der vorliegenden Studie. Im Anfangsstadium einer Sepsis tritt eine Hyperglykämie auf, gefolgt von einer

Hypoglykämie im späten Stadium (POSTEL & SCHLOERB, 1977; GOODWIN & SCHAER, 1989). Da sich die Katzen jener Studie in einem späten Stadium der Sepsis befanden, könnte dies das häufigere Auftreten von Hypoglykämie erklären. Hypoglykämie entsteht dabei vermutlich durch aufgebrauchte Glykogenspeicher, einer verminderten Kapazität der hepatischen Glukoneogenese oder einem erhöhten Glukoseverbrauch (GROVES et al., 1974; HINSHAW et al., 1977; WOLFE et al., 1977; FILKINS, 1979; MILLER et al., 1980; LIU & KANG, 1987; LANG & DOBRESCU, 1991).

Eine Erhöhung von Bilirubin wurde bei 44.2 % der Hunde und bei 48.5 % der Katzen nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Katzen mit Sepsis von BRADY und Mitarbeiter (2000) beobachtet. Bei der Katze scheint Hämolyse die häufigste Ursache für die Entstehung einer Hyperbilirubinämie zu sein (BRADY et al., 2000). Zudem können Endotoxine durch eine Reduzierung des Gallenflusses zu einer intrahepatischen Cholestase führen (UTILI et al., 1976; TABOADA & MEYER, 1989; ROELOFSEN et al., 1994; BOLDER et al., 1997).

Ungefähr gleich viele Hunde wie Katzen in dieser Studie wiesen eine Erhöhung der Alaninaminotransferase auf, was auf eine hepatozelluläre Nekrose hindeutet (HARDIE, 1995; BRADY et al., 2000). Auffällig war, dass Hunde mit 58.0 % viel häufiger eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase zeigten als Katzen mit 3.4 %. Verglichen mit Hunden weist die alkalische Phosphatase bei Katzen eine kürzere Serumhalbwertszeit, geringere Speicherkapazität in der Leber und keine Induktion durch Medikamente (z. B. Kortikosteroide) auf (LEVEILLE-WEBSTER, 2000). Dies könnten mögliche Ursachen für die häufigere Erhöhung der alkalischen Phosphatase beim Hund in dieser Studie sein.

Hypalbuminämie trat in dieser Studie bei 29.5 % der Hunde und bei 21.9 % der Katzen auf. Statistisch signifikant mehr Hunde mit gramnegativer Bakteriämie verglichen zu grampositiver Bakteriämie wiesen eine Hypalbuminämie auf ($p = 0.007$). Auch Katzen mit gramnegativer Bakteriämie zeigten häufiger eine Hypalbuminämie, aber das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Dies könnte an der geringen Anzahl an Katzen liegen. Endotoxin (Lipopolysaccharid), ein Bestandteil der gramnegativen Zellwand (PARRILLO, 1993; KRUTH, 1998), führt zur erhöhten Gefäßpermeabilität und damit zum Austritt von Albumin (DEYSINE & STEIN, 1980). Dies könnte das häufigere Auftreten von Hypalbuminämie bei gramnegativer Bakteriämie erklären. Die restlichen Ergebnisse bei Hunden und alle Ergebnisse bei Katzen zeigten keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen Tieren mit gramnegativer und grampositiver Bakteriämie. Bei Menschen und Hunden konnte man zwischen grampositiver und gramnegativer Bakteriämie klinisch nicht unterscheiden (WILES et al., 1980; DOW et al., 1989; DOW, 1995; MAVROMMATIS et al., 2000, 2001). Allerdings zeigten Hunde mit gramnegativer Bakteriämie in einer Studie von HIRSH und Mitarbeiter (1984) häufiger toxische Veränderungen in den neutrophilen Granulozyten, eine Neutrophilie und eine Linksverschiebung. In einer Studie von CALVERT und Mitarbeiter (1985) wiesen Hunde mit gramnegativer Bakteriämie höhere alkalische Phosphatase Aktivität sowie eine höhere Letalität auf als Hunde mit grampositiver Bakteriämie. Während einige Parameter häufiger mit gramnegativer Bakteriämie assoziiert sind, ist es normalerweise nicht möglich, den Keim anhand seiner klinischen Manifestation zu erkennen.

3.3. Potentielle Primärherde und prädisponierende Faktoren

Ein Primärherd konnte in 30.7 % der Hunde und in 23.1 % der Katzen gefunden werden. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von CALVERT und GREENE (1986). Sowohl bei Hunden als auch bei Katzen wurden als häufigste Primärherde Hautinfektionen und der Gastrointestinaltrakt mit bakterieller Translokation gefunden. Zudem wurde beim Hund noch der Urogenitaltrakt als häufiger Primärherd gefunden. CALVERT (1998) beschrieb ebenfalls den Gastrointestinaltrakt, den Urogenitaltrakt und die Haut als häufigste Primärherde bei Hunden und Katzen mit Bakteriämie. CALVERT und GREENE (1986) hingegen beschrieben die Haut und den Harntrakt als die häufigsten Primärherde. Bei Hunden mit Harntraktinfektionen in dieser Studie wurden in den meisten Fällen gramnegative Keime, vor allem *Escherichia coli*, aus dem Urin gewonnen. Ähnliche Ergebnisse beschrieben GARVEY und AUCOIN (1984).

Prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer Bakteriämie wurden in der vorliegenden Studie in ca. 60 % der Hunde und Katzen gefunden. Darunter war die Behandlung mit immunosuppressiven Medikamenten auch sehr häufig (CALVERT & GREENE, 1986).

3.4. SIRS-Kriterien

SIRS wird als die systemische Entzündungsreaktion auf verschiedene schwerwiegende Ereignisse definiert. Diese Reaktion ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von mindestens zwei der Kriterien Fieber oder Hypothermie,

Tachykardie (oder bei Katzen Bradykardie), Tachypnoe und Leukozytose oder Leukopenie oder ein erhöhter Anteil an stabkernigen neutrophilen Granulozyten (ACCP/SCCM CONSENSUS CONFERENCE, 1992; BRADY et al., 2000).

In dieser Studie zeigten 87.2 % der Hunde Veränderungen der Leukozyten, 73.9 % zeigten Veränderungen der Körpertemperatur, 93.1 % zeigten Veränderungen der Atemfrequenz und 47.1 % zeigten Veränderungen der Herzfrequenz. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen einer Studie von septischen Hunden von HAUPTMAN und Mitarbeiter (1997). Nur 81.7 % der Hunde und 59.5 % der Katzen in der vorliegenden Studie erfüllten mindestens zwei der SIRS-Kriterien. Eine Ursache für das häufigere Auftreten der SIRS-Kriterien bei Hunden verglichen mit Katzen in der vorliegenden Studie könnten die unterschiedlichen vorgeschlagenen Bereiche bei den beiden Tierarten für die SIRS-Kriterien sein. Bei Katzen wurde eine Atemfrequenz von mehr als 40 Atemzügen pro Minute als SIRS-Kriterium vorgeschlagen, während beim Hund mehr als 20 Atemzüge pro Minute vorgeschlagen wurden (HAUPTMANN et al., 1997; BRADY et al., 2000). Dabei fällt beim Hund der vorgeschlagene Wert der Atemfrequenz in den Referenzbereich der Atemfrequenz dieser Tierart (OKANO et al., 2002). Die normale Atemfrequenz bei Hunden liegt nämlich zwischen zehn und 30 und bei der Katze zwischen 20 und 40 Atemzügen pro Minute (RIJNBEEK & DE VRIES, 1993). Dies könnte eine Ursache für das häufigere Auftreten einer Tachypnoe bei Hunden verglichen zu Katzen (Hunde: 93.1 %, Katzen: 52.6 %) und somit auch für das häufigere Auftreten der SIRS-Kriterien beim Hund sein. In einer Studie von Hunden mit einer schweren systemischen Erkrankung (WELZL et al., 2001), zeigten ebenfalls mehr als 90 % der Patienten eine Atemfrequenz mit mehr als 20 Atemzügen pro Minute und 87 % der Hunde zeigten mindestens zwei der SIRS-Kriterien.

Physiologische Werte für klinische und labordiagnostische Parameter können sowohl bei Hunden als auch bei Katzen je nach Größe, Alter und Aufregung erhebliche Schwankungen aufweisen (ADELMAN & WRIGHT, 1985; RIJNBEEK & DE VRIES, 1993; MCMICHAEL, 2005). Darüberhinaus können systemische bakterielle Infektionen, je nach Art, Anzahl und Pathogenität der Bakterien, dem Primärherd der Infektion, Schweregrad und Dauer der Erkrankung und dem Immunstatus des Patienten, erheblich in ihrem Erscheinungsbild variieren (MCCABE et al., 1983; MIZOCK, 1984; NOSTRANDT, 1990; REIMER et al., 1997). Somit ist eine definitive Diagnose auf der Grundlage der

vorgeschlagenen SIRS-Kriterien schwierig. Dies könnte das fehlende Auftreten höherer Werte der SIRS-Kriterien der Tiere in der vorliegenden Studie erklären. Zudem wurden in weniger als 50 % der Hunde und Katzen alle vier Kriterien getestet.

3.5. Letalität

Die Letalitätsrate in dieser Studie betrug bei Hunden 32.6 % und 54.1 % bei Katzen. In anderen Studien schwankte die Letalitätsrate bei Hunden und Katzen mit Bakteriämie zwischen 20 und 62 % (CALVERT et al., 1985; DOW et al., 1989; HAUPTMAN et al., 1997; DE LAFORCADE et al., 2003). Der Infektionsherd, der Schweregrad der Bakteriämie, die Umwelt, aus der der Keim erworben wurde, das Alter des Patienten und die Auswahl der antibiotischen Erstversorgung sind Faktoren, die die Überlebensrate der Patienten beeinflussen (GARVEY & AUCOIN, 1984; CALVERT & GREENE, 1986). Studien von Menschen und Tieren lassen vermuten, dass die Letalität mehr durch die Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung beeinflusst wird als durch die Bakteriämie selbst (WEINSTEIN et al., 1983b; DOW et al., 1989). Eine mögliche Ursache der höheren Letalitätsrate bei der Katze verglichen mit Hunden könnte die unterschiedliche Organmanifestation der beiden Tierarten bei Sepsis sein. Katzen zeigen sehr früh im Verlauf einer Sepsis Lungenveränderungen, da sie Bakterien hauptsächlich in der Lunge beseitigen im Gegensatz zu Hunden, die Bakterien hauptsächlich in der Leber und in der Milz zerstören (KUIDA et al., 1961; CROCKER et al., 1981; RICCI et al., 1991; BRADY et al., 2000). Tiere, die Bakterien hauptsächlich in der Lunge unschädlich machen, entwickeln schneller ein „acute/adult respiratory distress syndrome“ (ARDS), das mit einer hohen Letalität verbunden ist (HARDIE & RAWLINGS, 1983; IAKOVLEV et al., 1988; LECHIN & VARON, 1994).

VII. Zusammenfassung

Martina Greiner

Bakteriämie bei Hunden und Katzen mit Verdacht auf Sepsis – eine retrospektive Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 938 Hunden und 292 Katzen mit Verdacht auf Sepsis erfasst, bei denen im Zeitraum von 1995 bis 2004 an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München Blutkulturen durchgeführt wurden. Ziel des ersten Teils der Studie war es, die Bakterienverteilung bei Hunden und Katzen mit Sepsisverdacht zu bestimmen und deren Antibiotikawirksamkeit zu ermitteln. Im zweiten Teil der Studie wurden die Daten der Hunde und Katzen mit Anzeichen einer Sepsis ausgewertet, bei denen ein klinisch signifikantes Bakterium aus dem Blut isoliert wurde oder bei denen ein möglicher Kontaminant aus mindestens zwei bakteriologischen Blutkulturen kultiviert wurde. Die klinischen und labordiagnostischen Veränderungen, die betroffenen Organsysteme, der Primärherd der Infektion und die Letalitätssrate dieser Hunde und Katzen wurden bestimmt.

Von allen untersuchten Blutkulturen waren 24.4 % der Proben von Hunden und 22.6 % von Katzen positiv. Mischinfektionen mit verschiedenen Bakterien wurden bei 11.4 % der Hunde und 12.1 % der Katzen gefunden. Sowohl bei Hunden als auch bei Katzen überwogen grampositive mit 68.2 % bei Hunden und 50.7 % bei Katzen über gramnegative Bakterien. Die prozentual am häufigsten grampositiven Bakterien stellten *Staphylococcus* spp. und *Streptococcus* spp. dar, während die häufigsten gramnegativen Bakterien *Escherichia coli* waren. Enrofloxacin, Chloramphenicol, Cephalexin und Amoxicillin/Clavulansäure zeigten die höchste *in-vitro*-Gesamtwirksamkeit bei Hunden und Katzen. Unter den Antibiotikakombinationen zeigte die Kombination von Enrofloxacin mit Amoxicillin/Clavulansäure die beste Wirksamkeit.

Befunde von 140 Hunden und 39 Katzen mit Sepsis wurden ausgewertet. Gastrointestinale Symptome und Anorexie waren die häufigsten vorberichtlichen Beschwerden bei Hunden und Katzen. Die häufigsten Laborveränderungen bei Hunden waren Neutrophilie, Linksverschiebung, Monozytose und Erhöhung der Alkalischen Phosphatase; wohingegen bei Katzen Neutrophilie, Linksverschiebung, Lymphopenie und Hyperglykämie am häufigsten zu finden

waren. Bei 81.7 % der Hunde und 59.5 % der Katzen wurden mindestens zwei der „systemic-inflammatory-response-syndrome“-Kriterien gefunden. Disseminierte intravasale Koagulopathie trat bei 16.7 % der Hunde und bei 14.3 % der Katzen auf. Statistisch signifikant mehr Hunde mit gramnegativer Bakteriämie als mit grampositiver wiesen eine Hypalbuminämie auf ($p = 0.007$). Es gab keine anderen signifikanten Unterschiede zwischen Tieren mit gramnegativer und grampositiver Bakteriämie. Bei 30.7 % der Hunde und 23.1 % der Katzen konnte ein Primärherd der Infektion gefunden werden. Sowohl bei Hunden als auch bei Katzen wurden als häufigste Primärherde Hautinfektionen und der Gastrointestinaltrakt gefunden. Die Letalitätsrate betrug bei Hunden 32.6 %, bei Katzen 54.1 %.

VIII. Summary

Martina Greiner

**Bacteremia in dogs and cats with suspected sepsis –
a retrospective study**

In this study data of 938 dogs and 292 cats that presented with signs of sepsis and that had blood cultures performed at the University of Munich Veterinary Teaching Hospital in the years 1995 to 2004 were collected. Aim of this study was to evaluate the distribution of bacteria isolated from dogs and cats suspected to have sepsis and to determine their antibiotic susceptibility. In the second part of the study dogs and cats with signs of sepsis were evaluated. Included were all patients in which a clinically significant bacteria was isolated or if a possible contaminant was isolated from at least 2 bacterial blood cultures. The clinicopathologic and laboratory findings, the affected organ systems, the primary sources of infection, and the outcome of these dogs and cats were determined.

Of all blood cultures, 24.4 % in dogs and 22.6 % in cats were positive. Polymicrobial bacteremia occurred in 11.4 % of the dogs and in 12.1 % of the cats. Of all bacterial isolates of dogs and cats gram-positive bacteria were more commonly represented in 68.2 % of the dogs and in 50.7 % of the cats than gram-negative bacteria. The most frequently isolated gram-positive bacteria were *Staphylococcus* spp. and *Streptococcus* spp., while *Escherichia coli* was the most common gram-negative bacteria. Enrofloxacin, chloramphenicol, cephalexin, and amoxicillin/clavulanic acid revealed the best *in vitro* overall antibacterial efficacy in dogs and cats. Among the antibiotic combinations, the combination of enrofloxacin with amoxicillin clavulanic acid showed the best efficacy.

In 140 dogs and 39 cats sepsis was diagnosed. Gastrointestinal signs and anorexia were the most common complaints in the animals' histories in both species. Neutrophilia, a left shift, monocytosis, and increased alkaline phosphatase activity were the most common laboratory abnormalities in dogs; whereas in cats neutrophilia, a left shift, lymphopenia, and hyperglycemia were most common. At least 2 systemic inflammatory response syndrome criteria were found in 81.7 % of dogs and in 59.5 % of cats. In addition, 16.7 % of the dogs and 14.3 % of the cats had disseminated intravascular coagulation. Statistically significant more dogs with gram-negative than with gram-positive bacteremia had hypoalbuminemia (p

= 0.007). There were no other statistical significant differences between patients with gram-negative and gram-positive bacteremia. In 30.7 % of the dogs and in 23.1 % of the cats a primary source of infection was found. The skin and the gastrointestinal tract occurred most common as primary source in dogs and cats. Overall mortality rate of dogs and cats was 32.6 % and 54.1 %, respectively.

IX. Literaturverzeichnis

Adelman RD, Wright J. Systolic blood pressure and heart rate in the growing beagle puppy. *Dev Pharmacol Ther* 1985; 8: 396-401.

Allaker RP, Lloyd DH, Simpson AI. Occurrence of *Staphylococcus intermedius* on the hair and skin of normal dogs. *Res Vet Sci* 1992; 52: 174-6.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.

Arashima Y, Kumasaka K, Okuyama K, Kawabata M, Tsuchiya T, Kawano K, Asaano R, Hokari S. [Clinicobacteriological study of *Pasteurella multocida* as a zoonosis (1). Condition of dog and cat carriers of *Pasteurella*, and the influence for human carrier rate by kiss with the pets]. *Kansenshogaku Zasshi* 1992; 66: 221-4.

Aronson MD, Bor DH. Blood cultures. *Ann Intern Med* 1987; 106: 246-53.

Arpi M, Bentzon MW, Jensen J, Frederiksen W. Importance of blood volume cultured in the detection of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 838-42.

Arvidsson S, Falt K, Marklund S, Haglund U. Role of free oxygen radicals in the development of gastrointestinal mucosal damage in *Escherichia coli* sepsis. *Circ Shock* 1985; 16: 383-93.

Arvidsson S, Falt K, Haglund U. Gastric mucosal damage in sepsis - effects of pretreatment with a synthetic prostaglandin E1 analogue. *Gut* 1985; 26: 1025-31.

Arvidsson S, Falt K, Haglund U. Secretory state and acute gastric mucosal injury in sepsis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 763-8.

Arvidsson S, Falt K, Haglund U. Feline *E. coli* bacteremia - effects of misoprostol/scavengers or methylprednisolone on hemodynamic reactions and gastrointestinal mucosal injury. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 215-21.

Auckenthaler R, Ilstrup DM, Washington JA, 2nd. Comparison of recovery of organisms from blood cultures diluted 10% (volume/volume) and 20% (volume/volume). *J Clin Microbiol* 1982; 15: 860-4.

Aucoin D, ed. *Target, the Antimicrobial Reference Guide to Effective Treatment*. 2nd ed. Port Huron, MI: North American Compendiums Inc 2000.

Bach A, Just A, Berthold H, Ehmke H, Kirchheim H, Borneff-Lipp M, Sonntag HG. Catheter-related infections in long-term catheterized dogs. Observations on pathogenesis, diagnostic methods, and antibiotic lock technique. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 288: 541-52.

Banks JG, Foulis AK, Ledingham IM, Macsween RN. Liver function in septic shock. *J Clin Pathol* 1982; 35: 1249-52.

Bansal S, Jain A, Agarwal J, Malik GK. Significance of coagulase negative staphylococci in neonates with late onset septicemia. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 586-8.

Baudat V, Chuard C, Regamey C. [Positive blood cultures during a 2 years period at Hospital cantonal de Fribourg]. *Rev Med Suisse* 2005; 1: 2338-45.

Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 559-66.

Bell Y, Barton M, Thame M, Nicholson A, Trotman H. Neonatal sepsis in Jamaican neonates. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25: 293-6.

Bellhorn T, Macintire DK. Bacterial translocation. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2004; 26: 229-35.

Benitz AM. Future developments in the aminoglycoside group of antimicrobial drugs. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 1118-23.

Berg JN, Wendell DE, Vogelweid C., Fales WH. Identification of the major coagulase-positive staphylococcus sp of dogs as staphylococcus intermedius. *Am J Vet Res* 1984; 45: 1307-9.

Bernheim HA, Block LH, Atkins E. Fever: pathogenesis, pathophysiology, and purpose. *Ann Intern Med* 1979; 91: 261-70.

Biberstein EL, Jang SS, Hirsh DC. Species distribution of coagulase-positive staphylococci in animals. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 610-5.

Birtles RJ, Laycock G, Kenny MJ, Shaw SE, Day MJ. Prevalence of Bartonella species causing bacteraemia in domesticated and companion animals in the United Kingdom. *Vet Rec* 2002; 151: 225-9.

Bodmann K-F, Vogel F. Antimikrobielle Therapie der Sepsis. *Chemother J* 2001; 2: 43-56.

Bolder U, Ton-Nu HT, Schteingart CD, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997; 112: 214-25.

Boothe DM. Anaerobic Infections in Small Animals. *Probl Vet Med* 1990; 2: 330-47.

Brady CA, Otto CM, van Winkle TJ, King LG. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 531-5.

Brady CA, King LG. Postoperative management of the emergency surgery small animal patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 681-98.

Brady CA, Otto CM. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31: 1147-62.

Brown MR, Rogers KS. Neutropenia in dogs and cats: a retrospective study of 261 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 37: 131-9.

Calvert CA, Greene CE, Hardie EM. Cardiovascular infections in dogs: epizootiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Vet Med* 1985; 187: 612-6.

Calvert CA, Greene CE. Bacteremia in dogs: diagnosis, treatment, and prognosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1986; 8: 179-86.

Calvert CA. Bacteremia and Endocarditis. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd ed. Greene CE, ed. Philadelphia: Saunders 1998; 567-79.

Canavese C, Stratta P, Vercellone A. The case for oxygen free radicals in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *Nephron* 1988; 49: 9-15.

Caruana JA, Jr., Montes M, Camara DS, Ummer A, Potmesil SH, Gage AA. Functional and histopathologic changes in the liver during sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 653-6.

Chomel BB, Kasten RW, Sykes JE, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Clinical impact of persistent *Bartonella* bacteremia in humans and animals. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 990: 267-78.

Clemens MG, Chaudry IH, Daigneau N, Baue AE. Insulin resistance and depressed gluconeogenic capability during early hyperglycemic sepsis. *J Trauma* 1984; 24: 701-8.

Cohen J, Lynn WA. Microbiological considerations in sepsis. *Sepsis* 1998; 2: 101-6.

Couto CG. Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats. *Vet Med* 1999; 6: 547-54.

Cox HU, Hoskins JD, Newman SS, Turnwald GH, Foil CS, Roy AF, Kearney MT. Distribution of staphylococcal species on clinically healthy cats. *Am J Vet Res* 1985; 46: 1824-8.

Cox HU, Hoskins JD, Newman SS, Foil CS, Turnwald GH, Roy AF. Temporal study of staphylococcal species on healthy dogs. *Am J Vet Res* 1988; 49: 747-51.

Crocker SH, Eddy DO, Obenauf RN, Wismar BL, Lowery BD. Bacteremia: host-specific lung clearance and pulmonary failure. *J Trauma* 1981; 21: 215-20.

Cullen JJ, Caropreso DK, Ephgrave KS. Effect of endotoxin on canine gastrointestinal motility and transit. *J Surg Res* 1995; 58: 90-5.

Cullen JJ, Hemann LL, Ephgrave KS, Hinkhouse MM. Endotoxin Temporarily Impairs Canine Jejunal Absorption of Water, Electrolytes, and Glucose. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 286-291.

Cullen JJ, Spates ST, Ephgrave KS, Hinkhouse MM. Endotoxin temporarily impairs canine colonic absorption of water and sodium. *J Surg Res* 1998; 74: 34-8.

Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-35.

De Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, Brooks MB, Rozanski EA, Rush JE. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 674-9.

Devriese LA, Nzuambe D, Godard C. Identification and characterization of staphylococci isolated from cats. *Vet Microbiol* 1984; 9: 279-85.

Deysine M, Stein S. Albumin shifts across the extracellular space secondary to experimental infections. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 617-20.

Dow SW, Jones RL. Anaerobic Infections. Part II. Diagnosis and Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1987; 9: 827-39.

Dow SW, Jones RL. Bacteremia: pathogenesis and diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1989; 11: 432-43.

Dow SW, Curtis CR, Jones RL, Wingfield WE. Bacterial culture of blood from critically ill dogs and cats: 100 cases (1985-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 113-7.

Dow SW. Diagnosis of bacteremia in critically ill dogs and cats. In: *Current Veterinary Therapy XII*. Kirk RW, ed. Philadelphia: Saunders 1995; 137-9.

Ekstrom-Jodal B, Haggendal E, Larsson LE. Cerebral blood flow and oxygen uptake in endotoxic shock. An experimental study in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 163-70.

Esmon CT. Sepsis. A myriad of responses. *Lancet* 2001; 358 Suppl: 61.

Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131: 417-30.

Fabbi M, De Giuli L, Tranquillo M, Bragoni R, Casiraghi M, Genchi C. Prevalence of *Bartonella henselae* in Italian stray cats: evaluation of serology to assess the risk of transmission of *Bartonella* to humans. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 264-8.

Fabbi M, Vicari N, Tranquillo M, Pozzi C, Prati P, De Meneghi D, Bertolotti I, Lauzi S, Guiso P, Genchi C. [Prevalence of *Bartonella henselae* in stray and domestic cats in different Italian areas: evaluation of the potential risk of transmission of *Bartonella* to humans]. *Parassitologia* 2004; 46: 127-9.

Falk A, Haglund U, Myrvold HE. Central hemodynamic responses to venous, aortal or portal infusion of live *E. coli* bacteria in the cat. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 589-94.

Falk A, Myrvold HE, Lundgren O, Haglund U. Mucosal lesions in the feline small intestine in septic shock. *Circ Shock* 1982; 9: 27-35.

Falk A, Redfors S, Myrvold H, Haglund U. Small intestinal mucosal lesions in feline septic shock: a study on the pathogenesis. *Circ Shock* 1985; 17: 327-37.

Felix M, Tallon P, Salavert M, Navarro V, Breton JR, Perez-Belles C, Gobernado M. [Bacteremia due to *Pasteurella* spp.: a rare process in our hospital over the last 8 years]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 334-9.

Filkins JP. Adrenergic blockade and glucoregulation in endotoxin shock. *Circ Shock* 1979; 6: 99-107.

Gahhos FN, Chiu RC, Hinchey EJ, Richards GK. Endorphins in septic shock: hemodynamic and endocrine effects of an opiate receptor antagonist and agonist. *Arch Surg* 1982; 117: 1053-7.

Gareis M, Seidel KE, Diehl T. [Experience with the use of a blood culture system for demonstration of clinically relevant bacteria in veterinary medicine diagnosis]. *Tierarztl Prax* 1996; 24: 419-25.

Garvey MS, Aucoin DP. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of disseminated bacterial infection in small animals. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 1185-9.

Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, Hund M, Loehr A, Fangmann W, Wagner J. Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 991-1002.

Gelatt KN, van der Woerd A, Ketring KL, Andrew SE, Brooks DE, Biros DJ, Denis HM, Cutler TJ. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet Ophthalmol* 2001; 4: 99-106.

Gilbert RP. Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin. *Physiol Rev* 1960; 40: 245-79.

Gilles FH, Leviton A, Kerr CS. Endotoxin leucoencephalopathy in the telencephalon of the newborn kitten. *J Neurol Sci* 1976; 27: 183-91.

Gilles FH, Averill DR, Jr., Kerr CS. Neonatal endotoxin encephalopathy. *Ann Neurol* 1977; 2: 49-56.

Greene CE, Watson ADJ. Antimicrobial drug formulary. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd ed. Greene CE, ed. Philadelphia: Saunders 1998; 790-919.

Groves AC, Woolf LI, O'Regan PJ, Beach C, Hasinoff C, Sutherland WH. Impaired gluconeogenesis in dogs with *E. coli* bacteremia. *Surgery* 1974; 76: 533-41.

Goodwin JK, Schaer M. Septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1989; 19: 1239-58.

Gullo A, Iscra F, Di Capua G, Berlot G, Lucangelo U, Chierigo ML, Ristagno G, Peratoner A, Fasiolo S, Consales C, De Martino G, Tufano R. Sepsis and organ dysfunction: an ongoing challenge. *Minerva Anestesiol* 2005; 71: 671-99.

Gump FE, Long C, Killian P, Kinney JM. Studies of glucose intolerance in septic injured patients. *J Trauma* 1974; 14: 378-88.

Guptill L, Wu CC, HogenEsch H, Slater LN, Glickman N, Dunham A, Syme H, Glickman L. Prevalence, risk factors, and genetic diversity of *Bartonella henselae* infections in pet cats in four regions of the United States. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 652-9.

Hardie EM, Kolata RJ, Rawlings CA. Canine septic peritonitis: treatment with flunixin meglumine. *Circ Shock* 1983; 11: 159-73.

Hardie EM, Rawlings CA. Septic shock Part I. Pathophysiology. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1983; 5: 369-77.

Hardie EM, Rawlings CA, Calvert CA. Severe sepsis in selected small animal surgical patients. *J Amer Animal Hosp Assn* 1985; 22: 33-41.

Hardie EM, Rawlings CA, Shotts EB, Jr., Waltman DW, Rakich PM. Escherichia coli-induced lung and liver dysfunction in dogs: effects of flunixin meglumine treatment. *Am J Vet Res* 1987; 48: 56-62.

Hardie EM. Life-Threatening bacterial infection. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1995; 17: 763-77.

Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, Williams TW, Jr., Young EJ. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1895-906.

Harvey RG, Lloyd DH. The distribution of staphylococcus intermedius and coagulase-negative staphylococci on the hair, skin surface, within the hair follicles and on the mucous membranes of dogs. *Vet Dermatol* 1994; 5: 75-81.

Harvey RG, Lloyd DH. The distribution of bacteria (other than staphylococci and propionibacterium acnes) on the hair, at the skin surface and within the hair follicles of dogs. *Vet Dermatol* 1995; 6: 79-84.

Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg* 1997; 26: 393-7.

Hess ML, Hastillo A, Greenfield LJ. Spectrum of cardiovascular function during gram-negative sepsis. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23: 279-98.

Hinshaw LB, Archer LT, Beller BK, White GL, Schroeder TM, Holmes DD. Glucose utilization and role of blood in endotoxin shock. *Am J Physiol* 1977; 233: E71-9.

Hinshaw LB, Archer LT, Beller-Todd BK. Hematologic disturbances during sepsis: platelets and leukocytes. *Adv Shock Res* 1982; 7: 1-6.

Hirsh DC, Jang SS, Biberstein EL. Blood culture of the canine patient. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 175-8.

Hoffman SB. Mechanisms of antibiotic resistance. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2001; 23: 464-71.

Hoskins JD. Feline neonatal sepsis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1993; 23: 91-100.

Hotchkiss RS, Tinsley KW, Karl IE. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 585-92.

Hotchkiss RS, Coopersmith CM, Karl IE. Prevention of lymphocyte apoptosis - a potential treatment of sepsis? *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 7: S465-9.

Iakovlev M, Galankin VN, Ipatov AI, Anykina NV, Kriukov NO. [Acute respiratory distress syndrome in endotoxic shock]. *Arkh Patol* 1988; 50: 84-9.

Jain NK, Jain VM, Maheshwari S. Clinical profile of neonatal sepsis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2003; 1: 117-20.

Jennings PB, Crumrine MH, Fischer GW, Cunningham TC. Small-sample blood culture method for identification of bacteria in central arterial and peripheral blood. *Appl Microbiol* 1974; 27: 297-9.

Jeppsson B, Freund HR, Gimmon Z, James JH, von Meyenfeldt MF, Fischer JE. Blood-brain barrier derangement in sepsis: cause of septic encephalopathy? *Am J Surg* 1981; 141: 136-42.

Jones RL. Laboratory diagnosis of bacterial infections. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd ed. Greene CE, ed. Philadelphia: Saunders 1998; 179-85.

Joseph AK, Wood CW, Robson JM, Paul SL, Morris AJ. *Bartonella henselae* bacteraemia in domestic cats from Auckland. *N Z Vet J* 1997; 45: 185-7.

Kiani D, Quinn EL, Burch KH, Madhavan T, Saravolatz LD, Neblett TR. The increasing importance of polymicrobial bacteremia. *Jama* 1979; 242: 1044-7.

Kimura R, Hayashi Y, Takeuchi T, Shimizu M, Iwata M, Tanahashi J, Ito M. *Pasteurella multocida* septicemia caused by close contact with a domestic cat: case report and literature review. *J Infect Chemother* 2004; 10: 250-2.

Kirby R. Acute renal failure as a complication in the critically ill animal. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1989; 19: 1189-208.

Kirby R. Septic shock. In: *Current Veterinary Therapy XII*. Kirk RW, ed. Philadelphia: Saunders 1995; 139-46.

Knifton A. Selection of antibiotics in small animal practice. *Vet Rec* 1984; 115: 38-40.

Kociba GJ. Leukocyte changes in disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Philadelphia: Saunders 2000; 1842-57.

Kornblatt AN, Adams RL, Barthold SW, Cameron GA. Canine neonatal deaths associated with group B streptococcal septicemia. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183: 700-1.

Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 332-43.

Krogh HV, Kristensen S. A study of skin diseases in dogs and cats: II. Microflora of the normal skin of dogs and cats. *Nord Vet Med* 1976; 28: 459-63.

Kruth SA. Endotoxemia. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 2nd ed. Greene CE, ed. Philadelphia: Saunders 1998; 222-5.

Kuida H, Gilbert RP, Hinshaw LB, Brunson JG, Visscher MB. Species differences in effect of gram-negative endotoxin on circulation. *Am J Physiol* 1961; 200: 1197-202.

Lang CH, Dobrescu C. Sepsis-induced increases in glucose uptake by macrophage-rich tissues persist during hypoglycemia. *Metabolism* 1991; 40: 585-93.

Lechin AE, Varon J. Adult respiratory distress syndrome (ARDS): the basics. *J Emerg Med* 1994; 12: 63-8.

Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983; 20: 61-80.

Leveille-Webster CR. Laboratory diagnosis of hepatobiliary disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Philadelphia: Saunders 2000; 1282-3.

Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16: 43-7.

Levi M, van der Poll T. Coagulation in sepsis: all bugs bite equally. *Crit Care* 2004; 8: 99-100.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8.

Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2829-31.

Lilenbaum W, Nunes EL, Azeredo MA. Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from the skin surface of clinically normal cats. *Lett Appl Microbiol* 1998; 27: 224-8.

Liu MS, Kang GF. Liver glycogen metabolism in endotoxin shock. I. Endotoxin administration decreases glycogen synthase activities in dog livers. *Biochem Med Metab Biol* 1987; 37: 61-72.

Magadia RR, Weinstein MP. Laboratory diagnosis of bacteremia and fungemia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 1009-24.

Majeed H, Verghese A, Rivera RR. The cat and the catheter. *N Engl J Med* 1995; 332: 338.

Manny J, Livni N, Schiller M, Guttman A, Boss J, Rabinovici N. Structural changes in the perfused canine kidney exposed to the direct action of endotoxin. *Isr J Med Sci* 1980; 16: 153-61.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.

Mason IS, Mason KV, Lloyd DH. A review of the biology of canine skin with respect to the commensals *Staphylococcus intermedius*, *Demodex canis* and *Malassezia pachydermatis*. *Vet Dermatol* 1996; 7: 119-32.

Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 451-7.

Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos SG. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1853-9.

McAnulty JF. Septic shock in the dog: A review. *J Amer Animal Hosp Assn* 1983; 19: 827-36.

McCabe WR, Treadwell TL, De Maria A Jr. Pathophysiology of bacteremia. *Am J Med* 1983; 75: 7-18.

McLane MP, Tomasik TW, Law WR, Raymond RM. Hepatic insulin resistance during canine sepsis. *Circ Shock* 1991; 33: 207-15.

McMichael M. Pediatric emergencies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 421-34.

Mealey KL. Penicillins and beta-lactamase inhibitor combinations. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 1893-6.

Meier C. Beitrag zur Bedeutung von bakteriellen Infektionserregern bei Hund und Katze – Eine Auswertung der bakteriologischen Untersuchungsbefunde des Instituts für Veterinär bakteriologie. Diss med vet, Zürich, 2004.

Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119: 270-2.

Miller SI, Wallace RJ, Jr., Musher DM, Septimus EJ, Kohl S, Baughn RE. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *Am J Med* 1980; 68: 649-54.

Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reller LB. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3279-81.

Mizock B. Septic Shock. A metabolic perspective. *Arch Intern Med* 1984; 144: 579-85.

Morris JT, McAllister CK. Bacteremia due to *Pasteurella multocida*. *South Med J* 1992; 85: 442-3.

Neumann B, Zantl N, Veihelmann A, Emmanuilidis K, Pfeffer K, Heidecke CD, Holzmann B. Mechanisms of acute inflammatory lung injury induced by abdominal sepsis. *Int Immunol* 1999; 11: 217-27.

Nieves MA, Hartwig P, Kinyon JM, Riedesel DH. Bacterial isolates from plaque and from blood during and after routine dental procedures in dogs. *Vet Surg* 1997; 26: 26-32.

Normand EH, Gibson NR, Taylor DJ, Carmichael S, Reid SW. Trends of antimicrobial resistance in bacterial isolates from a small animal referral hospital. *Vet Rec* 2000; 146: 151-5.

Nostrandt AC. Bacteremia and septicemia in small animal patients. *Probl Vet Med* 1990; 2: 348-61.

Nystrom PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl A: 1-7.

Okano S, Yoshida M, Fukushima U, Higuchi S, Takase K, Hagio M. Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *Vet Rec* 2002; 150: 245-6.

Olson PS. Staphylococcal Septicemia in Puppies (A Case Report). *Vet Med/Small Anim Clin* 1975; 70: 1159.

Opal SM, Horn DL. The microbial aspects of sepsis: does the organism and the treatment affect outcome? *Sepsis* 1999; 3: 51-55.

Otto CM. Sepsis. In: *The Veterinary ICU Book*, 1st ed. Wingfield WE, Raffe MR, eds. Jackson: Teton New Media 2002; 695-709.

Papa M, Halperin Z, Rubinstein E, Orenstein A, Gafin S, Adar R. The effect of ischemia of the dog's colon on transmural migration of bacteria and endotoxin. *J Surg Res* 1983; 35: 264-9.

Parent C, King LG, Walker LM, Van Winkle TJ. Clinical and clinicopathologic findings in dogs with acute respiratory distress syndrome: 19 cases (1985-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 1419-27.

Parent C, King LG, Van Winkle TJ, Walker LM. Respiratory function and treatment in dogs with acute respiratory distress syndrome: 19 cases (1985-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 1428-33.

Parratt JR, Sturgess RM. The effects of the repeated administration of sodium meclofenamate, an inhibitor of prostaglandin synthetase, in feline endotoxin shock. *Circ Shock* 1975; 2: 301-10.

Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-42.

Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471-7.

Paz A, Potasman I. [Pasteurella multocida infections - 10 years' experience]. *Harefuah* 2004; 143: 92-6.

Petzinger E. Gyrase inhibitors, a new class of therapeutic drugs. *Tierarztl Prax* 1991; 19: 14-20.

Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1068-78.

Postel J, Schloerb PR. Metabolic effects of experimental bacteremia. *Ann Surg* 1977; 185: 475-80.

Purvis D, Kirby R. Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 1225-47.

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama* 1995; 273: 117-23.

Rees M, Bowen JC. Stress ulcers during live *Escherichia coli* sepsis. The role of acid and bile. *Ann Surg* 1982; 195: 646-52.

Rees M, Bowen JC, Payne JG, MacPhee AA. Plasma beta-endorphin immunoreactivity in dogs during anesthesia, surgery, *Escherichia coli* sepsis, and naloxone therapy. *Surgery* 1983; 93: 386-90.

Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-65.

Ricci MA, Mehran R, Christou NV, Mohamed F, Graham AM, Symes JF. Species differences in the clearance of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Invest Surg* 1991; 4: 53-8.

Rijnberk A, De Vries HW, Hrsg. Anamnese und körperliche Untersuchung kleiner Haus- und Heimtiere, 1. Aufl. Jena, Stuttgart: Gustav Fischer 1993; 82-7.

Roelofsen H, van der Veere CN, Ottenhoff R, Schoemaker B, Jansen PL, Oude Elferink RP. Decreased bilirubin transport in the perfused liver of endotoxemic rats. *Gastroenterology* 1994; 107: 1075-84.

Rogers KS. Anemia. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Philadelphia: Saunders 2000; 198-203.

Rowe MI, Marchildon MB, Arango A, Malinin T, Gans MA. The mechanisms of thrombocytopenia in experimental gram-negative septicemia. *Surgery* 1978; 84: 87-93.

Saijonmaa-Koulumies LE, Lloyd DH. Carriage of bacteria antagonistic towards *Staphylococcus intermedius* on canine skin and mucosal surfaces. *Vet Dermatol* 1995; 6: 187-94.

Sander A, Buhler C, Pelz K, von Cramm E, Bredt W. Detection and identification of two *Bartonella henselae* variants in domestic cats in Germany. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 584-7.

Schafer-Somi S, Spergser J, Breitenfellner J, Aurich JE. Bacteriological status of canine milk and septicaemia in neonatal puppies - a retrospective study. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2003; 50: 343-6.

Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1914; 31: 257-80.

Schultze AE. Interpretation of canine leukocyte responses. In: Schalm's *Veterinary Hematology*, 5th ed. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, Schalm OW, eds. Philadelphia: Lea & Febiger 2000; 366-81.

Schutzer KM, Larsson A, Risberg B, Falk A. Lung protein leakage in feline septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1380-5.

Smith GS. Neutrophils. In: Schalm's *Veterinary Hematology*, 5th ed. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, Schalm OW, eds. Philadelphia: Lea & Febiger 2000; 281-96.

Sorum H, Sunde M. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Vet Res* 2001; 32: 227-41.

Spates ST, Cullen JJ, Ephgrave KS, Hinkhouse MM. Effect of endotoxin on canine colonic motility and transit. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 391-8.

Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA. The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1103-6.

Sugerman HJ, Austin G, Newsome HH, Hylemon P, Greenfield LJ. Hemodynamics, oxygen consumption and serum catecholamine changes in progressive, lethal peritonitis in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 8-12.

Sundararajan V, Korman T, Macisaac C, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. The microbiology and outcome of sepsis in Victoria, Australia. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 307-14.

Szymczak EG, Barr JT, Durbin WA, Goldmann DA. Evaluation of blood culture procedures in a pediatric hospital. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 88-92.

Taboada J, Meyer DJ. Cholestasis associated with extrahepatic bacterial infection in five dogs. *J Vet Intern Med* 1989; 3: 216-21.

Tayek JA, Blackburn GL. Goals of nutritional support in acute infections. *Am J Med* 1984; 76: 81-90.

Tenney JH, Reller LB, Mirrett S, Wang WL, Weinstein MP. Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 558-61.

Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernandez J, Martin-Llahi M, Baccaro ME, Navasa M, Bru C, Arroyo V, Rhodes J, Gines P. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-53.

Thomson TD, Quay JF, Webber JA. Cephalosporin group of antimicrobial drugs. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 1109-14.

Tilton RC. The laboratory approach to the detection of bacteremia. *Annu Rev Microbiol* 1982; 36: 467-93.

Tseng HK, Su SC, Liu CP, Lee CM. *Pasteurella multocida* bacteremia due to non-bite animal exposure in cirrhotic patients: report of two cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34: 293-6.

Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Cholestatic effects of *Escherichia coli* endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1976; 70: 248-53.

Van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 327-35.

Vela AI, Falsen E, Simarro I, Rollan E, Collins MD, Dominguez L, Fernandez-Garayzabal JF. Neonatal Mortality in Puppies Due to Bacteremia by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 666-8.

Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 33-44.

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995; 274: 639-44.

Walker RD. The use of fluoroquinolones for companion animal antimicrobial therapy. *Aust Vet J* 2000; 78: 84-90.

Wang XY, Li WQ, Lu J, Li N, Li JS. Lipopolysaccharide decreasing albumin expression in rat hepatocytes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 410-5.

Weber DJ, Wolfson JS, Swartz MN, Hooper DC. *Pasteurella multocida* infections. Report of 34 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 133-54.

Weeren FR, Muir WW, 3rd. Clinical aspects of septic shock and comprehensive approaches to treatment in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 1859-70.

Weinbaum FI, Lavie S, Danek M, Sixsmith D, Heinrich GF, Mills SS. Doing it right the first time: quality improvement and the contaminant blood culture. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 563-5.

Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-53.

Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70.

Weinstein MP, Mirrett S, Wilson ML, Reimer LG, Reller LB. Controlled evaluation of 5 versus 10 milliliters of blood cultured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2103-6.

Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.

Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2275-8.

Weiss DJ, Krehbiel JD, Lund JE. Studies of the pathogenesis of anemia of inflammation: mechanism of impaired erythropoiesis. *Am J Vet Res* 1983; 44: 1832-5.

Weiss DJ, McClay CB. Studies on the pathogenesis of the erythrocyte destruction associated with the anemia of inflammatory disease. *Vet Clin Pathol* 1988; 17: 90-3.

Welzl C, Leisewitz AL, Jacobson LS, Vaughan-Scott T, Myburgh E. Systemic inflammatory response syndrome and multiple-organ damage/dysfunction in complicated canine babesiosis. *J S Afr Vet Assoc* 2001; 72: 158-62.

Whittem T, Gaon D. Principles of antimicrobial therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28: 197-213.

Wiles JB, Cerra FB, Siegel JH, Border JR. The systemic septic response: does the organism matter? *Crit Care Med* 1980; 8: 55-60.

Wilson JA, Barratt AJ, Gray J, Statham GB. Comparison of conventional and single bottle system for blood cultures. *J Clin Pathol* 1988; 41: 679-82.

Wilson ML, Weinstein MP. General principles in the laboratory detection of bacteremia and fungemia. *Clin Lab Med* 1994; 14: 69-82.

Wishart DF. Recent advances in antimicrobial drugs: the penicillins. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 1106-8.

Wolfe RR, Elahi D, Spitzer JJ. Glucose and lactate kinetics after endotoxin administration in dogs. *Am J Physiol* 1977; 232: E180-5.

Young RS, Yagel SK, Towfighi J. Systemic and neuropathologic effects of *E. coli* endotoxin in neonatal dogs. *Pediatr Res* 1983; 17: 349-53.

Zanetti G, Baumgartner JD, Glauser MP. Sepsis and septic shock. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 489-99.

Zimmerman GA, Renzetti AD, Hill HR. Functional and metabolic activity of granulocytes from patients with adult respiratory distress syndrome. Evidence for activated neutrophils in the pulmonary circulation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 290-300.

X. Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Martina Greiner
Geburtstag: 24.07.1978
Geburtsort: Augsburg
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Vater: Ewald Greiner, Versicherungsangestellter
Mutter: Liane Greiner, geb. Schweikardt, Postangestellte
Geschwister: Andrea Greiner, Tierärztin

Ausbildung

1985 - 1989 Grundschule in Friedberg
1989 - 1998 Rudolf-Diesel Gymnasium in Augsburg
1998 Abitur
1998 - 2004 Studium der Veterinärmedizin an der
Ludwig-Maximilian-Universität München
Approbation am 12.05.2004
1995 - 2001 periodische Mitarbeit in der tierärztlichen Praxis Dr. Ferk,
Augsburg
Mai 2001 4 - wöchiges Praktikum in der tierärztlichen Praxis Dr.
Ferk, Augsburg
Sept. - Okt. 2001 6 - wöchiges Praktikum an der Medizinischen Kleintierkli-
nik der Ludwig-Maximilians-Universität München
2001 - 2002 Famulantin an der Medizinischen Kleintierklinik der Lud-
wig-Maximilians-Universität München
März - Mai 2003 9 - wöchiges Praktikum an der Mississippi State University,
USA
Mai - Juli 2003 8 - wöchiges Praktikum in der tierärztlichen Praxis Dr.
Ferk, Augsburg
Seit April 2004 Doktorandin an der Medizinischen Kleintierklinik der Lud-
wig-Maximilians-Universität München

Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Bereitstellung dieses interessanten Themas bedanken und für die jederzeit gewährte Hilfe und Unterstützung sowie die gute und freundliche Zusammenarbeit während der Verfassung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Georg Wolf und seinen Mitarbeitern, insbesondere Dr. Christiane Werckenthin, für die geduldige und hervorragende Beratung und Auswertung bei mikrobiologischen Fragen.

Prof. Dr. Küchenhoff und Andrea Ossig möchte ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Dr. Bianka Schulz und Dr. Ralf Müller danke ich für die stets gewährte Hilfe, die hervorragende Beratung und die produktiven Anregungen.

An dieser Stelle auch vielen Dank an Nicole Timper, Steffi Rau, Anja Hartmann, Susanne Ritz, Dr. Nicole Abbrederis und Katharina Dörsch für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Daneben möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken; insbesondere Oliver Stadler für seine Unterstützung bei EDV-Fragen und Norbert Klaus für seine Hilfe bei der Patientensuche.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Mutter und meiner Schwester für ihre liebevolle, ausdauernde und großzügige Unterstützung während der Zeit des Studiums und der Anfertigung der Dissertation bedanken. Mein besonderer Dank geht an meinen Freund für liebevollen Zuspruch und Hilfe bei der Stressbewältigung und für die allzeit gewährte Hilfe bei EDV-Fragen. Ohne euch wäre die Durchführung dieser Arbeit niemals möglich gewesen.