

(1985) Pferdeheilkunde 1, 235–238

Toxisches Leberversagen beim neugeborenen Fohlen

C. J. Hillidge, S. A. Hines und S. F. Sundlof

College of Veterinary Medicine, University of Florida

Einleitung

Vor zwei Jahren starben in den Vereinigten Staaten von Amerika mindestens 50 Fohlen an perakutem Leberversagen (Swerczek und Crowe, 1983). Dieser Befund wurde bei Fohlen dieses Alters bis dahin als ungewöhnlich betrachtet (Divers, Sweeney, Acland, Lichtensteiner und Lee, 1983). Der folgende Bericht beschreibt den Verlauf der Krankheit bei einem von vier Fohlen, die mit dieser Erkrankung an die Universität von Florida überwiesen wurden.

Krankengeschichte

Das erkrankte Tier, ein gesundes, voll ausgetragenes Vollblutfohlen, war das erste, das 1983 auf der Farm geboren wurde. Man war diesem Problem bis dahin nicht begegnet, und der einzige Unterschied in der Vorbehandlung gegenüber vorigen Jahren war die vorbeugende Verabreichung von PrimaPaste¹ (zusammengesetzt aus Mikroorganismen, Vitaminen und einem Mineralersatz) in den ersten 24 Lebensstunden, um neonatale Diarrhö zu verhindern.

Die Stute war 12 Jahre alt und hatte bereits vier gesunde Fohlen geboren. Sie hatte bisher keine Fruchtbarkeitsprobleme gehabt, und eine Tupferprobenentnahme zeigte kein signifikantes Bakterienwachstum. Außerdem erhielt die Stute während der Gravidität einen kompletten Rhinopneumonitisschutz.

Das Fohlen benötigte keinerlei Stimulation zum Atmen, und die Nabelschnur riß von allein, als es, 30 Minuten nach der Geburt, zum erstenmal aufstand. Der umbilikale Stumpf wurde mit einer 7prozentigen Jodtinktur behandelt. Es wurden Tetanustoxinantikörper verabreicht, da die Stute während der Trächtigkeit nicht geimpft worden war. Das Fohlen begann etwa 45 Minuten nach der Geburt zu saugen, und als es etwa zwei Stunden alt war, wurde eine Antibiotikumsprophylaxe durchgeführt. Es schien, daß sich das Fohlen im Alter von 24 Stunden normal entwickelte. Es hatte Urin und Mekonium abgesetzt, saugte energisch und rannte herum. Um 15 Uhr fand man das Fohlen jedoch liegend. Es war unfähig aufzustehen. Man beschloß, es an die Universität von Florida zu überweisen, wo es um 17 Uhr ankam.

Klinische Untersuchung und Behandlung

Das Fohlen war bei der Ankunft hypothermisch (37,9° C) und komatös mit injizierten ikterischen Schleimhäuten und verzögerter Kapillarfüllungszeit. Der Puls und die

Zusammenfassung

Der Krankheitsverlauf des toxischen Leberversagens wird am klinischen Erscheinungsbild und an der Pathogenese bei einem an die Universität Florida überwiesenen Fohlen beschrieben. Die Ergebnisse vorgenommener Untersuchungen und die therapeutischen Maßnahmen zur Beeinflussung pathologischer Befunde werden geschildert. Anhand der Organveränderungen, die bei der Obduktion festzustellen waren, wird der Inhaltsstoff Eisenfumarat von PrimaPaste im Ausschlußverfahren als Ursache der hämorrhagischen Diathese ermittelt.

Abschließend werden das zur Beweisführung experimentell erzeugte Krankheitsbild bei anderen Spezies und die physiologisch-chemischen Grundlagen besprochen.

Hepatotoxicosis in neonatal foals

The pathologic process of hepatotoxicosis in neonatal foals is described following the clinical features and pathogenesis in a foal referred to the University of Florida. A report of the findings yielded by the examinations is given as well as of the therapeutic measures performed in order to get the pathologic status under control.

The component ferrous fumarate of PrimaPaste is recognized to be the reason for the ubiquitous haemorrhage by exclusion of other factors. Finally the pathologic feature experimentally produced in prove in other species is characterised and the physiological-chemical basics are shortly reported.

Atemfrequenz waren 104/Min. beziehungsweise 24/Min. Herz und Lunge waren bei der Auskultation normal; ebenso waren die Gelenke und der umbilikale Stumpf bei der Palpation und das Abdomen bei der Palpation und der Perkussion ohne besonderen Befund. Es wurden arterielle und venöse Blutproben für die Hämatologie, aerobe und anaerobe Blutkulturen, Bestimmung von Blutgas, Säure-Basen-Status, Blutglukose und Plasmaelektrolytkonzentration, Leber- und Nierenfunktionen und Zinksulfatrübung entnommen (Tabelle 1).

Erste Ergebnisse deuteten an, daß das Fohlen mäßig dehydriert war, mit einer extremen metabolischen Azidose (arterieller Blut-pH 7,043; HCO_3^- 13,9 mEq/l) und einer starken Hypoglykämie (Blutglukose 0,66 mM/l). Die Leukozytenzahl war im normalen Bereich; es lag aber eine Lymphopenie und eine Monozytose vor. Es bestand keine augenscheinliche Hämolyse, das Blut des Fohlens war mit dem der Stute vereinbar, und der Zinksulfatrübungstest zeigte eine befriedigende Plasmaglobulinkonzentration an (41,5 mM/l). Wegen ausstehender Blutkulturresultate wurden vorsorglich antibiotische Schutzmaßnahmen in Form von Penizillin G - Na* (20 000 IE/kg i. m. zweimal täglich) mit Gentamycin** (2 mg/kg i. m. dreimal täglich) getroffen.

Ein Jugularvenenkatheter wurde antiseptisch eingeführt, und 500 ml warme 5prozentige Dextrose in Wasser, der man 50 ml 50prozentige Dextrose und 150 mEq Natriumbikarbonat beifügte, wurden mit einer Tropfgeschwindigkeit von 10 ml/kg/h appliziert (man kalkulierte die Mengen für eine 75prozentige Korrektur des Bikarbonatdefizits des Fohlens). Die Blutglukosekonzentration nach der Infusion betrug 162 mg/dl, und das Fohlen war zu dieser Zeit lebhafter. Es war fähig aufzustehen, sein Gewicht zu

¹PrimaPaste: Ethco, St. Joseph, Missouri, USA (nachträglich vom Markt genommen).

Tab. 1: Hämatologische und biochemische Serumwerte des Fohlens bei der stationären Aufnahme

	Gemessene Werte		Normalwerte*	
Erythrozyten ($\times 10^6$)	10,6	8,8	—	11,0
Hämatokrit (%)	43,8	34,2	—	46,0
Hämoglobin (g/dl)	16,3	11,7	—	16,5
Leukozyten	6800	4500	—11	500
Neutrophile	4624	3038	—	9 570
Lymphozyten	408	627	—	2 058
Monozyten	1678	54	—	380
pO ₂ (Torr)	82,4	68	—	98
pCO ₂ (Torr)	44,8	38	—	50
pH	7,043	7,350	—	7,390
Bikarbonat (mEq/l)	13,9	22,8	—	24,3
Fibrinogen (mM/l)	0,006	0,003	—	0,013
Blutglukose (mM/l)	0,66	6,7	—	12,6
Plasmakreatinin (mM/l)	0,09	0,11	—	0,38
Natrium (mM/l)	153	130	—	168
Kalium (mM/l)	4,9	4,0	—	5,9
Calcium (mM/l)	4,46	2,37	—	3,44
Phosphor (mM/l)	3,06	1,26	—	2,32
Chlorid (mM/l)	105	93	—	122
Asparagintransferase (IU/l)	7400	146	—	340
Kreatininphosphokinase (IU/l)	295	3	—	24
Gammaglutamyltransferase (IU/l)	246	8	—	19
Alkalische Phosphatase (IU/l)	3960	1612	—	3 880
Gesamtbilirubin (mM/l)	0,22	0,003	—	0,06
Direktes Bilirubin	0,03	0	—	0,009
Zinksulfatrübung (mM/l)	41,5	(>25)		

*Harvey, J. W., Bauer, J. E., und Asquith, R. L. (1983): Clinical Pathology Laboratory, College of Veterinary Medicine, University of Florida.

tragen und aus einer Flasche und an der Stute zu saugen. Weitere Laborbefunde, die zu dieser Zeit verfügbar waren, zeigten jedoch an, daß bei normalem Plasmafibrinogen- und Kreatiningehalt die Serumkonzentrationen von alkalischer Phosphatase, Asparagintransferase, Gammaglutamyltransferase und Gesamt- und unkonjugiertem Bilirubin alle auffallend erhöht waren und eine signifikante Leberschädigung andeuteten. Folglich wurde die intravenöse Substitution von Flüssigkeit fortgesetzt, wobei man 2,5prozentige Dextrose in 0,45prozentiger NaCl in einer Dosierung von 5 ml/kg/h verwendete. Errechnete Mengen von Natriumbikarbonat wurden verschiedentlich beigegeben, um das Bikarbonatdefizit zu korrigieren, das sich bei aufeinanderfolgenden Säure-Basen-Bestimmungen andeutete (Tabelle 2).

Das Fohlen schien in der Nacht unverändert und reagierte auf die Behandlung. Um 8.30 Uhr war es fähig, ohne Hilfe aufzustehen und an der Stute zu saugen. Der Grad der metabolischen Azidose blieb aber während der letzten vier Stunden trotz der Bikarbonatinfusion gleich. In den folgenden sechs Stunden wurde das Fohlen zunehmend azidotisch und apathisch, und um 14 Uhr hatte es seinen Saugreflex verloren. Eine Schlundsonde wurde eingeführt und 20 ml/kg Stutenmilch stündlich verabreicht; im Laufe des Nachmittags wurde es jedoch komatös und starb um 18 Uhr, fast genau 36 Stunden alt.

Obduktionsbefund

Die bedeutendsten pathologischen Veränderungen wurden im Abdomen gefunden. Es lag ein steriler perikardialer Erguß in Verbindung mit verteilten Petechien und Ekchymo-

sen quer über die epikardiale und endokardiale Oberfläche des Herzens vor. Diese waren um die atrioventrikulären Klappen herum und entlang der großen Koronargefäße am auffälligsten.

Im Abdomen befand sich eine übermäßige Menge einer sterilen strohfarbigen Flüssigkeit. Die Färbung des Dünndarms war unterschiedlich: Das Duodenum schien normal, während das distale Jejunum eine dunkelviolette Farbe aufwies. Der Inhalt des Darms war von einer gelbbraunen cremigen Beschaffenheit im Duodenum, dick, teerig, dunkelrot und an der mukösen Oberfläche haftend im distalen Dünndarm und Caecum. Die Leber war kleiner als bei einem gesunden Fohlen dieses Alters und wog 780 g. Abweichungen traten bei der histopathologischen Untersuchung der Thymusdrüse, der Milz, der Nebennieren, des Herzens, des Darms und der Leber zutage. Es war ein Mangel an ausgeprägter kortikomedullärer Architektur des Thymus zu beobachten, und in der Milz fehlten lymphoide Knötchen, was eine mäßige lymphoide Entleerung andeutete.

Die Nebennierenrinde enthielt einzelne punktförmige hämorrhagische Bereiche. In mäßiger Zahl waren hämorrhagische Bezirke im epikardialen adipösen Gewebe des Herzens vorhanden, und auf dem Querschnitt der myokardialen Fasern wurden große, klare zytoplasmatische Vakuolen gefunden. Die Mukosa des distalen Dünndarms, des Caecums und des proximalen Colons war auffallend mit eosinophilen granulären Bruchstücken, vermischt mit Schleim und einem gelben Pigment, das Hämatoidin andeutete, bedeckt; die sich darunter befindende Schleimhaut schien jedoch normal, und die Herkunft des Blutes im Darm konnte nicht festgestellt werden. Die histopathologische Untersuchung der Leber offenbarte eine diffuse Stauung und massive diffuse hepatozelluläre Nekrose, die durch Reißen

Tab. 2:

Datum	5. 2.	5. 2.	6. 2.	6. 2.	6. 2.	6. 2.
Uhrzeit	17.40	23.30	4.15	8.30	14.00	19.55
pH	7,043	7,170	7,255	7,286	7,276	7,155
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	13,9	17,1	16,6	16,6	13,3	7,1
B. E. (mEq/l)	-16,0	-10,0	-8,1	-8,2	-12,2	-19,3
Hämatokrit (%)	44	41	40	37	38	42

Werte des Blut-pH, Bikarbonat (HCO₃⁻), Basenexzeß (B. E.) und Hämatokrit.

der hepatischen Stränge, Kollabieren der Läppchen, Lösung der Hepatozyten aus ihrem Verband, Pyknose, Verlust der zytoplasmatischen Bestandteile und vereinzelt Lyse des Zytoplasmas gekennzeichnet war. Es lag eine leichte bis mäßige Proliferation der Gallenstränge vor ebenso wie eine minimale Fibrosierung, die manchmal die Eingangsbereiche überbrückte und eine vermehrte Läppchenzeichnung bewirkte (Abb. 1 und 2).

Weder die aeroben noch die anaeroben Blutkulturen wiesen Bakterienwachstum auf, und es wurden weder Anaerobier noch Salmonellen im Inhalt von Magen, Dün- oder

Dickdarm gefunden. Als Todesursache sah man die massive Lebernekrose an und vermutete, daß sie toxischer Natur war.

Diskussion

Die extreme metabolische Azidose und die fortschreitende Depression, die das Fohlen zeigte, können dem Lebersversagen zugeschrieben werden, und die Petechien und die ekchymotischen Hämorrhagien, die bei der Obduktion sichtbar waren, können das Resultat verminderter hepatischer Produktion von Blutgerinnungsfaktoren sein (Divers et al., 1983). Die Leberschädigungen sind zwar unspezifisch, die Proliferation der Gallengänge wird jedoch gewöhnlich im Zusammenhang mit Aflatoxikose beobachtet (Pier, 1981).

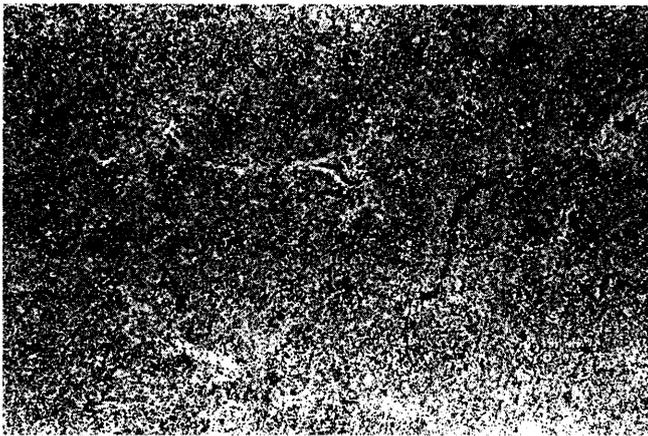


Abb. 1: Eine Photomikrographie der Leber; sie zeigt ein starkes Reißen der Leberstränge infolge der Nekrose. Die lobuläre Architektur ist etwas betont durch die Hyperplasie der Gallengänge, die fibrösen Brückenbildungen und die kollabierten Läppchen (64fach).

Die Bemühungen, Aflatoxine in Leberproben des Fohlens und der anderen Fohlen derselben Farm nachzuweisen, waren aber erfolglos. Da wir annehmen, daß einige Tage zur Entstehung der biliären Hyperplasie, die bei der Obduktion festgestellt wurde, erforderlich waren, kamen wir zuerst zu dem Schluß, das Fohlen sei in utero irgendwelchen toxischen Stoffen ausgesetzt gewesen. Da jedoch die einzige Änderung bei der Behandlung der Fohlen gegenüber der vorigen Saison in der Verabreichung des Ergänzungsfuttermittels zum Aufbau der neonatalen Körperflora bestanden hatte, wurden Proben von PrimaPaste einer toxikologischen Untersuchung zugeführt. Aber auch hier konnte man keine Aflatoxine isolieren. Nachdem wir das neonatale Lebersversagen anfangs nicht mit der Anwendung von PrimaPaste in Verbindung gebracht hatten, wurde dieser Zusammenhang einige Zeit später deutlich (Collins, 1983). Unlängst konnte ein akutes Lebersversagen bei neonatalen Fohlen durch das Eingeben von PrimaPaste oder eines seiner Inhaltsstoffe, Eisenfumarat, experimentell erzeugt werden (Swerczek und Crowe, 1983). Eisen ist, obwohl für den Stoffwechsel essentiell, in höheren als für die Homöostase erforderlichen systemischen Konzentrationen toxisch (Clarke und Clarke, 1975). Überschüssige Eisenionen im

Darm werden als Grund für nekrotische Veränderungen der Mukosa angesehen, die zum freien Permeieren von Eisen in die Blutbahn führen und dann Blutungen in das Darmlumen hinein verursachen (Elinder und Piscator, 1979). Ist das überschüssige Eisen bereits resorbiert, so gibt es keine Möglichkeit einer schnellen Elimination (Arena, 1979). Durch parenterale Verabreichung werden die Absorptionsschranken umgangen, und die Gefahr einer Eisenintoxikation ist groß. Man hat Kälbern intramuskulär eine eisenhaltige blutbildende Verbindung für Pferde injiziert, die Eisenammoniumzitrat und Eisengluconat enthielt, und die Kälber starben innerhalb von 24 Stunden.

Die Sektionsbefunde beschränkten sich hier in den meisten Fällen auf die Leber und bestanden in schwerer diffuser Lebernekrose, die mit Zytoplasmaschwund, Zellkernzerfall

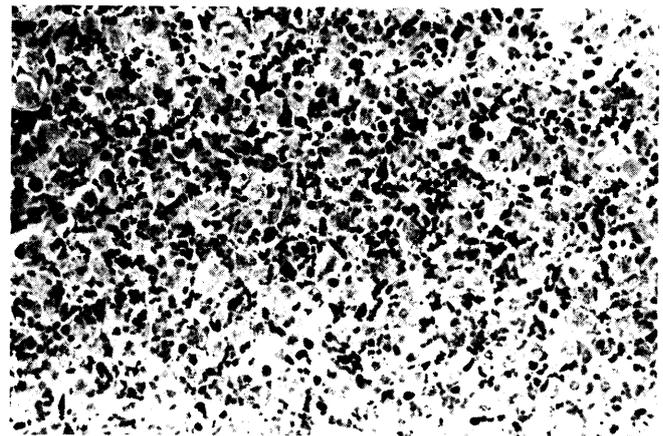


Abb. 2: Diese Photomikrographie der Leber zeigt eine diffuse Nekrose, die durch Auflösung des Hepatozytenverbandes, Verlust der zellulären Bestandteile, Pyknose und Zellkernzerfall gekennzeichnet ist (320fach).

und -auflösung sowie erweiterten Pfortadern einhergehend, Ziegen, denen man dasselbe Medikament verabreicht hatte, wiesen gleichartige Veränderungen auf (Ruhr, Nicholson, Canter und Blakewood, 1983). Eine Leberschädigung war auch bei Kaninchen zu beobachten, die intravenös mit 90 mg/kg Eisensulfat behandelt worden waren (Witzleben und Chaffy, 1966). Beim Menschen ruft die Aufnahme toxischer Mengen von Eisen eine hämorrhagische Gastroenteritis hervor, die von Lethargie, Ataxie, Kreislaufkollaps und Koma begleitet wird (Arena, 1979). Schwere Leberschädigungen können binnen eines Monats nach Einnahme eisenhaltiger Präparate auftreten. Bei einem Pferd, das als Fohlen PrimaPaste erhalten hatte, wurde eine ähnliche chronische Leberschädigung festgestellt (Brewer, B., University of Florida, persönliche Mitteilung, 1985). Zwar wurde das Medikament PrimaPaste vom Markt genommen, die betrüblichen Ereignisse von 1983 sollten jedoch als Warnung im Hinblick auf die möglicherweise verheerenden Folgen dienen, welche die Verabreichung von bekannten Hepatotoxinen unter besonderen Umständen haben kann.

Es ist denkbar, daß Fohlen in den ersten 24 Lebensstunden, wenn die Darmwand noch zur Absorption von Makromo-

lekülen fähig ist, besonders empfindlich auf eisenhaltige Präparate reagieren (Jeffcott, 1974). Dies könnte den Umstand erklären, daß nicht alle Fohlen, die in den ersten Lebenstagen PrimaPaste erhielten, ein klinisch in Erscheinung tretendes Leberversagen entwickelten (Hillidge, unveröffentlichte Angaben).

Literatur

- Arena, J. M. (1979): Poisoning. 4th Edition. Illinois, Charles C. Thomas.
- Clarke, E. G. C., and Clarke, M. (1975): Veterinary Toxicology. 1st Edition. London, Bailliere Tindall Cassell.
- Collins, J. (1983): Fatalities linked to intestinal inoculant. D. V. M. 14, 24–25.
- Divers, T. J., Sweeney, R., Acland, H. M., Lichtensteiner, C. A., and Lee, J. (1983): Hepatic failure in a three day old foal. Comp. cont. Education 5, 252–258.
- Elinder, C., and Piscator, M. (1979): Iron. In: Handbook on the Toxicology of Metals. Friberg, L., Nordberg, G. F., and Vouk, V. B. (Eds). New York and Oxford, Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- Jeffcott, L. B. (1974): Some practical aspects of the transfer of passive immunity to foals. Equine Vet. J. 6, 109–115.
- Pier, A. C. (1981): Mycotoxins and Animal Health. In: Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine, Vol. 25. Cornelius, C. E., and Simpson, C. F. (Eds.), New York, Academic Press.
- Rubr, L. P., Nicholson, S. S., Confer, A. W., and Blakewood, B. W. (1983): Acute intoxication from a hematinic in calves. J. Am. vet. med. Ass. 182, 616–618.
- Swerczek, T. W., and Crowe, M. W. (1983): Hepatotoxicosis in neonatal foals. J. Am. vet. med. Ass. 183, 388.
- Witzleben, C. L., and Chaffey, N. J. (1966): Acute ferrous sulfate poisoning: A histochemical study of its effects on the liver. Arch. Path. 82, 454–461.

C. J. Hillidge
PhD, FRCVS, Associate Professor
College of Veterinary Medicine
University of Florida
Gainesville, Florida, 32610, USA