

Heparinprophylaxe katheterbedingter Venen- veränderungen beim Pferd

K.-P. Hipp, H. Gerhards und E. Deegen

Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. E. Deegen)

Einleitung

Beim Pferd stellen injektions- und infusionsbedingte Thrombosen und Thrombophlebitiden der Vena jugularis externa gefürchtete Komplikationen dar. Besonders häufig treten solche Veränderungen nach Dauerinfusionen im Rahmen der Intensivbehandlung schwerkranker Pferde auf (Buettiker, 1988).

Schlichting (1976) sowie Schlichting und Zeller (1978) konnten zeigen, daß allein durch das Einlegen von Verweilkathetern in die Jugularvene bei gesunden Pferden bereits nach einer Stunde thrombotische Auflagerungen an der Venenintima hervorgerufen wurden und diese mit zunehmender Liegedauer der Verweilkatheter an Umfang zunahm.

Niedrig dosiertes Heparin wird in der Humanmedizin seit Jahren erfolgreich zur Thromboseprophylaxe eingesetzt (Bruhn, 1987). In der vorliegenden plazebokontrollierten Untersuchung sollte geprüft werden, ob eine niedrig dosierte Heparinprophylaxe in der Lage ist, katheterbedingte thrombotische Veränderungen der Vena jugularis externa bei gesunden Pferden zu reduzieren oder gänzlich zu verhindern.

Material und Methode

In die Untersuchungen wurden zehn Kleinpferde einbezogen. Das Alter der Tiere lag zwischen 2 und 17 Jahren (\bar{x} = 8,5 Jahre), und das durchschnittliche Gewicht betrug 319 kg. Alle Tiere waren klinisch gesund und zeigten sowohl im Blutbild als auch im Gerinnungsstatus keine Auffälligkeiten. Beide Jugularvenen waren frei von klinisch und sonographisch feststellbaren Veränderungen. Vor Versuchsbeginn fand eine photometrische Bestimmung der Antithrombin-III-Werte (AT III) sowie der Plasmaheparinpiegel mit handelsüblichen Reagenzien statt (Heparin Low Dose Test und Antithrombin III Test, Fa. Boehringer Mannheim GmbH). Einzelheiten der Laborbestimmungen sind der Arbeit von Hipp (1990) zu entnehmen.

Die Untersuchungen gliederten sich in zwei Abschnitte. Jedes Tier wurde, jeweils durch eine mindestens fünftägige Ruhephase getrennt, in einen Heparinversuch sowie in einen Kontrollversuch einbezogen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden plazebokontrollierten Untersuchung sollte geprüft werden, ob eine niedrig dosierte Heparinprophylaxe in der Lage ist, katheterbedingte thrombotische Veränderungen der Vena jugularis externa bei gesunden Pferden zu verhindern. Zehn Pferden mit ungestörtem Allgemeinbefinden wurden in zwei zeitlich getrennten Versuchen jeweils für die Dauer von zehn Tagen teflonbeschichtete Kunststoffverweilkatheter (2,4 × 80 mm) in eine Jugularvene aseptisch implantiert. Im Heparinversuch erhielten die Tiere eine subkutane niedrig dosierte Heparinprophylaxe im zwölfstündigen Applikationsintervall. Im Kontrollversuch wurde den Pferden unter sonst gleichen Versuchsbedingungen entsprechende Volumina physiologischer Kochsalzlösung als Plazebo subkutan an der Vorderbrust appliziert. Täglich erfolgte die Bestimmung hämatologischer Parameter sowie der Plasmaheparinpiegel. Außerdem wurden die im Versuch befindlichen Venen klinisch, sonographisch sowie zum Versuchsende phlebographisch untersucht. Im Heparinversuch hatten neun von zehn Tieren vom zweiten bis zum zehnten Versuchstag signifikant ($p < 0,05$) erhöhte Plasmaheparinpiegel. Bei keinem dieser neun Tiere waren thrombotische Veränderungen der Jugularvene nachweisbar. Ein Pferd zeigte einen verzögerten Anstieg der Plasmaheparinpiegel und wies bereits am ersten Versuchstag sonographisch nachweisbare Venenwandauflagerungen im Bereich der Katheterlage auf. Alle Pferde ohne Heparinmedikation (Kontrollversuch) entwickelten nachweisbare thrombotische Auflagerungen an der Gefäßintima. Die Häufigkeit katheterbedingter Venenwandveränderungen war im Kontrollversuch (Plazebogabe) signifikant ($p < 0,01$) höher als im Heparinversuch.

Prophylactic heparin treatment for prevention of catheter induced alterations of the jugular vein in horses

A study was designed to investigate the efficiency of low-dose heparin treatment for prevention of catheter-induced thrombus formation in the jugular veins of healthy horses. In ten clinically sound horses a 13 Gauge (2,4 × 80 mm) indwelling teflon-coated plastic cannula was aseptically implanted in one jugular vein with the aid of a metal trocar. After implantation of the cannula, the horses received either normal saline solution as placebo (control trial), or low-dose calcium heparin (25,000 IU/ml) in the heparin trial. All injections were given subcutaneously at the pectoral region. In the heparin trial, the first injection (150 units of heparin/kg of bodyweight) was given at the time of catheter implantation. The initial dose was followed by 120 units of heparin/kg every 12 hours for 3 days. From day 4 to day 7, the heparin dosage was reduced to 100 units of heparin/kg, and from day 8 on to 80 units/kg every 12 hours. Horses in the control trial received an adequate volume of 0.9 % saline solution as the placebo. Coagulation variables of all experimental horses were measured at the beginning of the trial in order to exclude preexisting coagulation disorders. During the study, blood samples were taken daily for monitoring the concentration of heparin in plasma and haematological parameters. The cannulated jugular veins were checked twice daily clinically by careful palpation and ultrasonographically, and at the end of the trial phlebographically for signs of thrombus development. On the eleventh day, the horses were sacrificed and postmortem examinations of the jugular veins were performed. In the heparin trial, 9 of 10 horses had significantly ($p < 0,05$) elevated plasma heparin concentrations between 0,05 and 0.2 units/ml of plasma. None of these horses developed detectable jugular vein thrombosis. One horse had a delayed increase of heparin in plasma and developed a parietal thrombus at the site at which the cannula contacted the vessel wall. In the control trial, all cannulated veins developed thrombus formations of varying size which were detectable ultrasonographically from the third day of the trial on. The incidence of catheter-associated thrombus formation was significantly ($p < 0,01$) higher in the control trial than in the heparin trial.

Im Heparinversuch erhielten die Tiere eine niedrig dosierte subkutane Heparinmedikation, während im Kontrollversuch entsprechende Volumina physiologischer Kochsalzlösung als Plazebo subkutan an der Vorderbrust appliziert wurden. Die im Versuch befindlichen Jugularvenen wurden täglich mehrfach klinisch-palporisch sowie einmal sonographisch untersucht, und zum Versuchsabschluss erfolgte am elften Tag eine phlebographische Darstellung der betreffenden Venen. Im Anschluß an beide Versuchs-durchgänge wurden die Tiere getötet, die Jugularvenen präpariert und die Befunde fotografisch dokumentiert.

Heparin

Als Heparinpräparat fand das Kalziumheparinat „Heparin-Calcium 20 000 ratiopharm“ (25 000 IE Heparin/ml, Fa. Ratiopharm GmbH, Ulm) Verwendung. Damit gestaltete sich die subkutane niedrig dosierte Heparinmedikation wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Die Initialdosis von 150 IE Heparin/kg Körpergewicht (KG) wurde parallel zur Katheterimplantation verabreicht. Danach wurden im zwölfstündigen Abstand bis einschließlich des dritten Tages 120 IE Heparin/kg KG gegeben. Vom vierten bis zum siebten Versuchstag erhielten die Pferde 100 IE Heparin/kg KG. Ab dem achten Versuchstag wurde die Dosis weiter auf 80 IE Heparin/kg KG reduziert.

Abb. 1: Angewandtes Dosierungsschema der niedrig dosierten Heparinmedikation für die Routineanwendung beim Pferd nach Gerhards und Eberhardt (1988).

1. Tag	1. Injektion: 150 IE Heparin/kg KG
2. Tag	2. Injektion: 120 IE Heparin/kg KG
2.-3. Tag	120 IE Heparin/kg KG
4.-7. Tag	100 IE Heparin/kg KG
ab 8. Tag	80 IE Heparin/kg KG
Injektionsintervall: 12 Stunden	
Applikationsart: subkutane Injektion	

Bei jedem Versuchsdurchgang wurde den Tieren für die Dauer von zehn Tagen ein Verweilkatheter aus reiflonbeschichtetem Kunststoff (Vygonüle, T 2,4 x 80 mm G 13, Luer Lock, Med. Chir. Werke, Aachen) in eine Vena jugularis externa herzwärts unter aseptischen Bedingungen implantiert.



Abb. 2: Ödematöse Schwellungen im Bereich der Vorderbrust bei Versuchspferd 1 (V 1) im Heparinversuch.

Statistik
Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Berechnung der Mittelwerte (\bar{x}) und der Standardabweichung (s) für die Antithrombin-III-, Plasminheparin- und Hämatokritwerte. Die Ergebnisse der Kontroll- und Heparinruppen wurden jeweils einem t-Test für gepaarte Beobachtungen unterzogen und auf signifikante Abweichungen gegenüber den Ausgangswerten geprüft. Zusätzlich erfolgte die Durchführung eines „McNemar-Vorzeichenstest“ zur Darstellung unterschiedlicher Häufigkeitsverteilungen zwischen Kontroll- und Heparingruppe.

Ergebnisse

Im Bereich der Vorderbrust entwickelten alle Pferde im Heparinversuch nicht schmerzhaft, ödematöse Schwellungen, die Walnut- bis Hühnerereigröße erreichten (Abb. 2). Die Schwellungen bildeten sich nach Medikationsende innerhalb weniger Tage spontan zurück. In den Kontrollversuchen (Kochsalzinjektion als Plazebo) kam es zu keinen feststellbaren Veränderungen im Bereich der Vorderbrust.

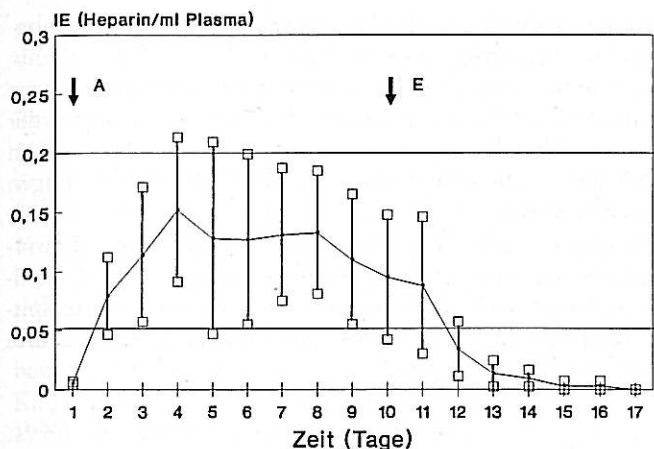


Abb. 3: Mittelwertverlaufskurve ($\bar{x} \pm s$) der Plasmaheparinkonzentration von zehn Versuchspferden nach niedrig dosiertem, subkutan verabreichtem Heparin (Heparinversuch). Zwischen den durchgezogenen Linien bei 0,05 und 0,2 IE Heparin/ml Plasma liegt die angestrebte Heparinkonzentration im Plasma. Die Pfeile markieren Medikationsanfang (A) und Medikationsende (E).

Heparinplasmaspiegel

Die Heparinplasmaspiegel lagen vor Versuchsbeginn außerhalb des minimalen Meßbereiches der Bestimmungsmethode von 0,01 IE Heparin/ml Plasma, in einzelnen Fällen (Kontrollversuch: V 5, V 6; Heparinversuch: V 5, V 6) im unteren Meßbereich der Methode. In den Kontrollversuchen zeigten die ermittelten Plasmaheparinspiegel gegenüber den Ausgangswerten zu Versuchsbeginn keine Veränderungen. Im Laufe der Heparinmedikation hingegen stiegen die Plasmaheparinspiegel in der Mittelwertverlaufskurve steil bis zum vierten Versuchstag hin an und sanken dann, nach einer Plateauphase, vom achten Medikationstag an kontinuierlich ab. Nach Behandlungsende am zehnten Tag fielen die Meßwerte innerhalb von zwei Tagen steil ab (Abb. 3). Die Werte waren vom zweiten bis zum zehnten Versuchstag gegenüber den Ausgangswerten signifikant erhöht ($p < 0,05$).

Versuchspferd 9 wies unter der Heparinmedikation einen deutlich verzögerten Anstieg der Heparinplasmaspiegel auf (Abb. 4). An Hand der an den Versuchspferden 9 und 10 durchgeführten Messungen im zwölfstündigen Entnahme-

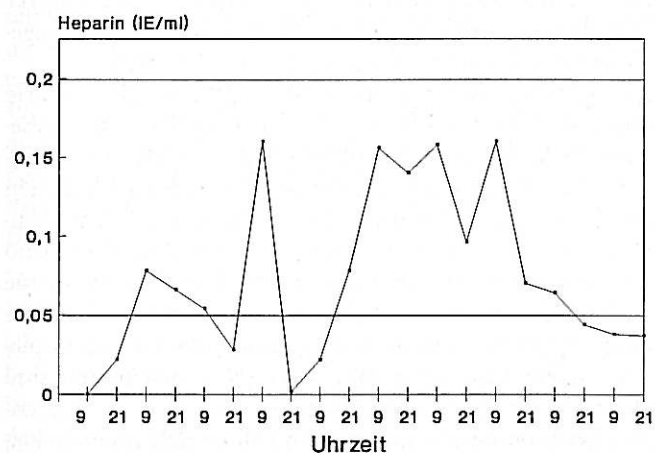


Abb. 4: Plasmaheparinkonzentration im Verlauf der Heparinmedikation bei Versuchspferd 9 (V 9).

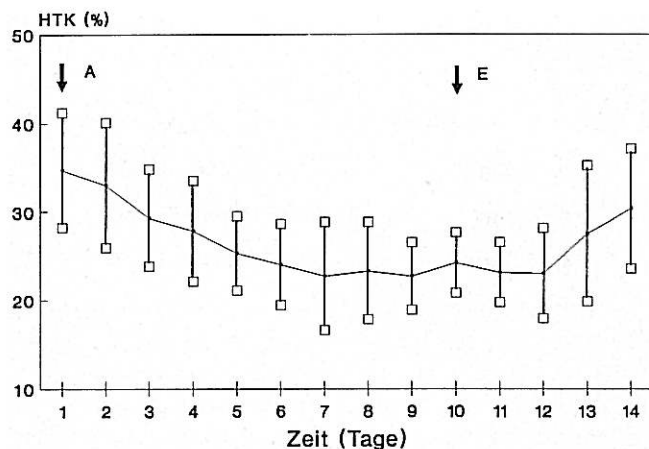


Abb. 5: Mittelwertverlaufskurve ($\bar{x} \pm s$) der Hämatokritwerte von zehn Versuchspferden nach niedrig dosiertem, subkutan verabreichtem Heparin (Heparinversuch). Die Pfeile markieren Medikationsanfang (A) und Medikationsende (E).

rhythmus war eine deutliche zirkadiane Schwankung der Plasmaheparinspiegel erkennbar, wobei in der überwiegenden Zahl der Messungen die Werte um 9 Uhr deutlich über denen von 21 Uhr lagen.

Entwicklung der Blutparameter während der Versuche

Die während der Kontrollversuche ermittelten Blutwerte

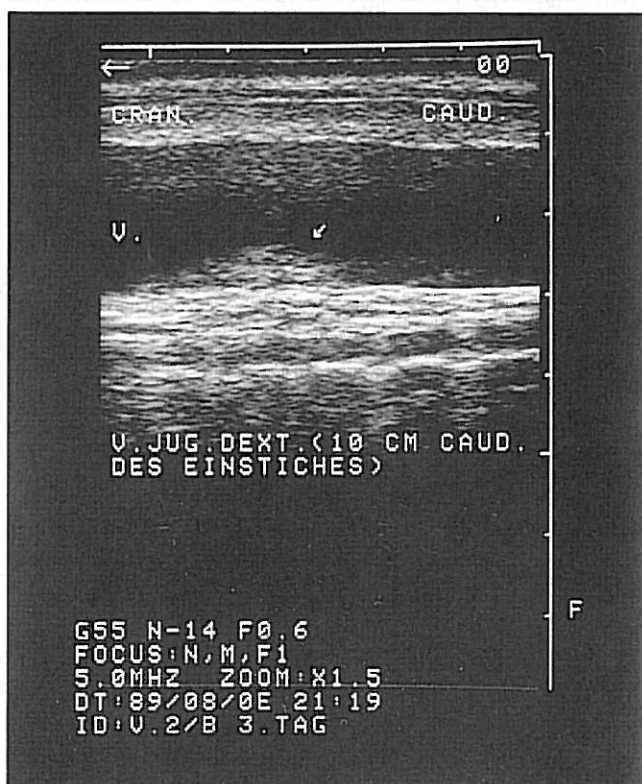


Abb. 6: Sonographische Darstellung der thrombotischen Venenwandauflagerungen (t) bei Versuchspferd 2 (V 2) nach dreitägiger Liegedauer einer teilonbeschichteten Plastik-Venenverweilkanüle in der Vena jugularis externa eines gesunden Versuchspferdes. Das Pferd hatte subkutane Injektionen von Kochsalzlösung als Placebo erhalten (Kontrollversuch).

V = Vena jugularis externa, cran. = cranial, caud. = caudal.

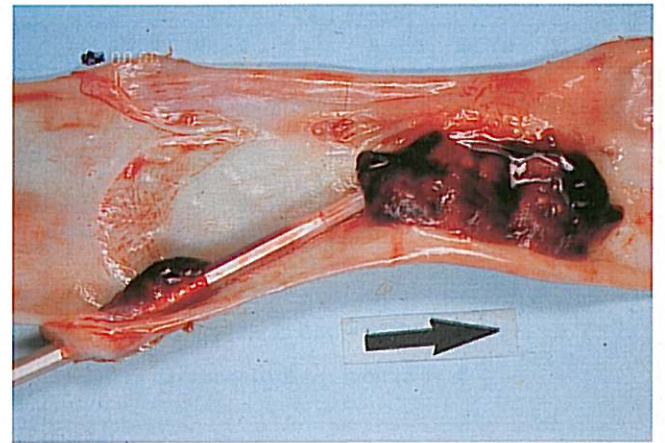
nten, nahezu zum Gefäßverschluss führenden thrombotischen Ablagerungen (Abb. 7a). Unter der Heparinmedikation (Heparinversuch) waren mit Ausnahme des Versuchspferdes 9 bei keinem der Präparate thrombotische Gefäßendothelveränderungen nachweisbar (Abb. 7b). Die Vene des Versuchspferdes 9 zeigte trotz der Heparin-gabe bereits am ersten Versuchstag sonographisch darstellbare thrombotische Wandauflagerungen im Katheterspitzenbereich, die im weiteren Versuchsablauf etwa die Hälfte des Venenlumens ausfüllten.

Diskussion

Grundlage des hier verwendeten Thrombosemodells waren die Untersuchungen von *Schlichting* (1976) sowie *Schlichting* und *Zeller* (1978), in denen nachgewiesen worden war, daß nach dem Einlegen von Venenverweilkathetern bereits nach einer Stunde thrombotische Intimaauflagerungen auftreten und in Abhängigkeit von der Liegedauer der Katheter weiter fortschreiten. In der Humanmedizin stellt die Anwendung des niedrig dosierten Heparins das Mittel der Wahl zur Prophylaxe und Reduzierung thromboembolischer Komplikationen sowohl in den chirurgischen als auch in den konservativen Disziplinen dar (*Brubn*, 1987).

Neben der hohen Wirksamkeit zeichnet sich diese Form der Thromboseprophylaxe dadurch aus, daß sie keine Blutungskomplikationen verursacht, einfach anzuwenden ist und bei der Routinewanwendung keiner Laborkontrolle bedarf. Die als therapeutischer Bereich einer niedrig dosierten Heparinwanwendung angesehene Plasmakonzentration liegt beim Menschen zwischen 0,05 und 0,2 IE Heparin/ml Plasma (*Barthels* und *Potrowda*, 1987). Eine Übernahme dieses Prophylaxeregimes auf das Pferd (Abb. 1) wurde durch die Dosisfindungsstudien von *Gerhards* und *Eberhardt* (1988), *Gerhards* und *Kietzmann* (1988) sowie *Gerhards* (1991) möglich. Die bei den einzelnen Pferden tatsächlich erreichten Heparinplasmaspiegel variierten bei gleicher Dosisierung und gleichem Applikationsort tagszeitlich inter- und intraindividuell zwar beträchtlich, bei längerer Applikation konnte jedoch bei allen Probanden der angestrebte Bereich erreicht werden (*Gerhards*, 1991). Es lag nahe, im Experiment zu prüfen, ob eine niedrig dosierte Heparinprophylaxe in der Lage ist, kateterbedingte Venenveränderungen zu verringern oder zu verhindern, zumal sich die Heparinprophylaxe in der klinischen Anwendung bewährt hatte. Durch die in den Voruntersuchungen gemessenen normalen AT-III-Aktivitäten und Gerinnungswerte konnte eine angeborene oder erworbene erhöhte Gerinnungs- und Thrombosebereitschaft der Tiere ausgeschlossen werden. Die geringen Plasماهeparinpiegel, vor Versuchsbeginn bei einigen Pferden gemessen, sind als endogenes Heparin anzusehen. Die bei allen Tieren in den Kontrollversuchen entwickelten thrombotischen Endothelauflagerungen (Abb. 7a) sind als Reaktion der Gefäßwand und der plasmatischen Gerin-

Abb. 7a: Thrombotische Venenwandauflagerungen im Katheterspitzenbereich nach zehntägiger Liegedauer einer Iliotibialvenenverweilkatheter in der Vena jugularis externa eines gesunden Versuchspferdes. Das Pferd hatte subkutane Infektionen von Kochsalzlösung als Plazebo erhalten (Kontrollversuch).



lagen alle im Referenzbereich, und das zum Versuchsende angefertigte rote Blutbild wies keine Auffälligkeiten auf. In den Heparinversuchen fielen die Hämatokritwerte unter der Heparin-gabe gegenüber den in den Kontrollversuchen ermittelten Werten im Mittel von 0,35 auf 0,25 signifikant ab ($p < 0,05$) (Abb. 5), während die parallel bestimmten Gesamtwerte konstant blieben. Mit Ausnahme der Versuchspferde V 4 und V 5 zeigte sich 12 Stunden nach Medikationsende bei allen mit Heparin behandelten Tieren eine In-vitro-Agglutination der Erythrozyten.

Entstehung von Veränderungen an der Vena jugularis externa

An allen Venen im Kontrollversuch zeigten sich thrombotische Auflagerungen im Bereich des Einstiches und der Katheterspitze. Die thrombotischen Auflagerungen waren jeweils ab dem zweiten bzw. dritten Versuchstag sonographisch nachweisbar (Abb. 6) und reichten zum Versuchs-

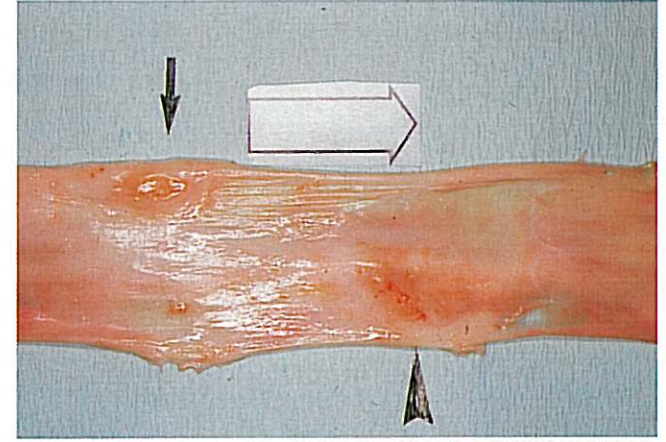


Abb. 7b: Endothelveränderungen im Bereich der Katheterspitze-lage bei Fehlen thrombotischer Wandauflagerungen nach zehntägiger Liegedauer einer Iliotibialvenenverweilkatheter in der Vena jugularis externa eines gesunden Versuchspferdes. Das Pferd hatte unter sonst gleichen Versuchsbedingungen eine niedrig dosierte Heparinmedikation erhalten (Heparinversuch).

nung auf die mechanische Alteration der Gefäßintima durch den Verweilkatheter zu werten. Die Intimaschädigungen entstehen beim Einstich des Katheters sowie bei Bewegungen des Halses durch das Verschieben des an der äußeren Haut fixierten Katheters gegenüber der Venenwand. Gegenüber den Untersuchungen von *Schlichting* (1976) waren die Veränderungen der Gefäßwand in der vorliegenden Untersuchung weitaus geringer ausgeprägt. Dies dürfte einerseits in der Verwendung weniger rigider, teflonbeschichteter Katheter begründet sein. Andererseits dürfte der Einstichrichtung des Katheters eine ausschlaggebende Rolle zukommen. Herzwärts im Blutstrom liegende Katheter werden, wie sonographisch nachweisbar (*Hipp*, 1990), im Spitzenbereich von der Venenwand abgedrängt und flottieren im Blutstrom.

Unter der Heparinmedikation erreichten die Versuchspferde, wie die Mittelwertverlaufskurve (Abb. 3) zeigt, mit Ausnahme des Versuchspferdes 9 trotz der unterschiedlichen Gewichts- und Altersklassen optimale Plasmaheparinspiegel. Mit Ausnahme des Versuchspferdes 9 war es mit Hilfe der Heparinmedikation möglich, thrombotische Venenwandauflagerungen zu verhindern. Dieses Ergebnis war statistisch eindeutig abzuschließen ($p < 0,01$).

Bei Versuchspferd 9 kann das verzögerte Erreichen thromboseprotektiv wirksamer Plasmaheparinspiegel (Abb. 4) als Erklärung für die thrombotischen Wandauflagerungen trotz der Heparinmedikation angesehen werden. Ursache des Ausbleibens wirksamer Heparinspiegel beim Pferd dürften in einer individuellen, relativen Heparinresistenz (*Gerhards* und *Eberhardt*, 1988) zu sehen sein. Für die klinische Anwendung der Heparinmedikation beim Pferd ist somit eine möglichst frühzeitig beginnende Applikation des Heparins, am besten noch vor der Katheterimplantation zu empfehlen.

Wie bei jeder Pharmakotherapie müssen auch bei der niedrig dosierten Heparinanwendung unerwünschte Wirkungen des Heparins berücksichtigt werden. Frühere Untersuchungen (*Gerhards* und *Eberhardt*, 1988; *Gerhards*, 1991) und die Erfahrungen bei der klinischen Anwendung haben gezeigt, daß die wohl schwerwiegendsten Nebenwirkungen einer Heparintherapie, nämlich unkontrollierbare Blutungen, bei dem hier verwendeten Dosierungsschema auszuschließen sind. Demgegenüber können durch die intravenöse Verabreichung hoher Heparindosen tödliche Blutungskomplikationen hervorgerufen werden (*Kociba* et al., 1975). Lokale Reaktionen am Injektionsort fallen ebenfalls nicht ins Gewicht. Die ödematösen Schwellungen im Bereich der Heparininjektionsstelle (Abb. 2) waren in keinem der Fälle schmerzhaft und bildeten sich nach Medikationsende problemlos zurück.

Den während einer Heparinmedikation zu beobachtenden Hämatokritabfall (Abb. 5) bringen *Mahaffey* und *Moore* (1986) sowie *Moore* et al. (1987) mit einer beim Pferd festzustellenden In-vitro-Agglutination der Erythrozyten nach längerer Heparinabgabe in Zusammenhang. Die Autoren postulieren, daß diese Agglutinate auch in vivo vorhanden sein müßten. Keines der Versuchspferde hingegen zeigte klinische Symptome, die auf durch die Agglutinate not-

wendigerweise bedingenden Mikrozirkulationsstörungen im Endstromgebiet hingedeutet hätten. Einleuchtender scheint vielmehr, daß es sich hier um ein labortechnisches Phänomen handelt. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Wirkung des Heparins auf Trypsin, mit dessen Hilfe die Agglutinate in vitro aufgelöst werden können, scheint naheliegend und müßte durch weitere Untersuchungen geklärt werden (*Gerhards*, 1991).

Die Untersuchungen zeigten, daß mit dem angewandten Dosierungsschema ein therapeutisch wirksamer Bereich von 0,05 bis 0,2 IE Heparin/ml Plasma beim Pferd erreicht werden kann. Die Medikation in dieser Form kann die Häufigkeit des Auftretens katheterbedingter thrombotischer Venenwandveränderungen beim Pferd mit physiologischen AT-III-Werten signifikant senken ($p < 0,01$). Die in der vorliegenden Untersuchung bei gesunden Pferden dargestellten Reaktionen der Venenwand führen bei kranken und schwerkranken Tieren mit Veränderungen im Gerinnungspotential im Sinne einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft oder verminderten Fibrinolyseaktivität zu weitaus massiveren und schneller auftretenden thrombotischen Verschlüssen der Vene (*Gerhards*, 1987). Der klinische Wirksamkeitsnachweis der hier vorgestellten Heparinprophylaxe bei schwerkranken Pferden, bei denen stets mit einer AT-III-Verminderung zu rechnen ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. In Übereinstimmung mit unseren klinischen Erfahrungen ist jedoch davon auszugehen, daß gerade bei schwerkranken Pferden behandlungsbedingte Venenschäden durch eine niedrig dosierte Heparinanwendung in ihrer Häufigkeit deutlich gesenkt werden können.

Literatur

- Barthels, M.*, und *Poliwoda, H.* (1987): Gerinnungsanalysen. Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrolle (3. Aufl.). Thieme Verlag, Stuttgart.
- Bruhns, H. D.* (1987): Niedrig dosiertes Heparin, Wirkungsweise und Indikation. In *Bruhns, H.* (Hrsg.): Niedrig dosiertes Heparin (low dose heparin) (5. Aufl.). Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Buettiker, R.* (1988): Untersuchungen über Veränderungen an der Gefäßwand der Vena jugularis externa des Pferdes nach intravenösen Infusionen. Bern, Veterinärmed. Fak. (Diss.).
- Gerhards, H.* (1987): Untersuchung zur Entstehung der Thrombophlebitis beim Pferd. Der Beitrag der erworbenen Hyperkoagulabilität. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 94, 173-174.
- Gerhards, H.* (1991): Low-dose calcium heparin in horses. Plasma heparin concentrations, effects on red bloods cell mass, and on coagulation variables. Equine vet. J. 23 (im Druck).
- Gerhards, H.*, und *Eberhardt, C.* (1988): Plasma heparin values and hemostasis in equids after subcutaneous administration of low-dose calcium heparin. Am. J. Vet. Res. 49, 13-18.
- Gerhards, H.*, und *Kietzmann, M.* (1988): Dose-dependent plasma elimination of subcutaneously administered calcium heparin in horses. J. vet. Pharmacol. Therap. 11, 77-83.
- Hipp, K.-P.* (1990): Wirksamkeit von niedrig dosiertem Heparin zur Prophylaxe von katheterbedingten Venenwandveränderungen bei gesunden Pferden. Hannover, Tierärztliche Hochschule (Diss.).
- Kociba, G.*, *Mansmann, R. A.*, und *Gerken, D. F.* (1975): Acquired hemostatic defects in horses. Proc. First Int. Symp. on Equine Hematol. Proc. Am. Assoc. Equine Pract., Golden, Colorado, USA, 554-559.

Mahaffey, E. A., und Moore, J. N. (1986): Erythrocyte agglutination associated with heparin treatment in three horses. J. Am. Ver. Med. Assoc. 189, 1478-1480.

Moore, J. N., Mahaffey, E. A., und Zboran, M. (1987): Heparin-induced agglutination of erythrocytes in horses. Am. J. Ver. Res. 48, 68-71.

Schlichting, K.-E. (1976): Untersuchung über Gefäßwandschäden an der Vena jugularis externa des Pferdes bei Verwendung einer Kunststoffkanüle. Tierärztliche Hochschule (Diss.).

Schlichting, K.-E., und Zeller, R. (1978): Untersuchungen über Gefäßwandschäden an der Vena jugularis externa des Pferdes bei Verwendung von Kunststoffkanülen. Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 91, 232-235.

Kurzfelerat

Chirurgische Versorgung einer durch Rhodococcus equi hervorgerufenen Metaphysitis bei einem Fohlen

(Surgical management

of Rhodococcus equi metaphysitis in a foal)

M. R. Desjardins und Anne M. Vachon (1990)

JAVMA 197, 608-612

Bei dem vorgestellten Patienten handelte es sich um ein 3 Monate altes Warmblutfohlen mit einer hochgradigen Lahmheit der linken Hintergliedmaße. Einen Monat zuvor war zum ersten Male eine akute Lahmheit aufgetreten, welche durch einen progressiven Verlauf bis zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik gekennzeichnet war. Bei der klinischen Allgemeinuntersuchung fielen ein geringgradiger mukoider Nasenausfluß sowie auskultatorisch ein verschärft bronchioläres Atemgeräusch auf. Die spezielle Untersuchung der linken Hinterextremität ergab eine vermehrt warme, schmerzhaft umfangsvermehrung im Bereich des Fesselgelenkes. Medial befand sich am distalen MT 3 eine Fistelöffnung, aus welcher eitriges Sekret austrat. Hämatologisch lagen eine jeweils geringgradige Anämie, Leukozytose sowie Neutrophilie vor. Radiologisch bestand eine osteolytische Zone, die sich, von medial ausgehend, zwischen Meta- und Epiphyse bis zur Mitte des Knochens erstreckte. Innerhalb dieser Zone

befanden sich einzelne Verscharnungen, die als mögliche Sequestrationen angesprochen wurden. Außerdem waren noch geringgradige Knochenproliferationen an der medialen Cortex erkennbar. Die erhobenen Befunde deuteten darauf hin, daß es sich bei der vorliegenden Erkrankung um eine chronische Osteomyelitis handelte.

Mit Hilfe einer intraoperativ durchgeführten Arthrozytose des Fesselgelenkes unter sterilen Kautelen konnte rötlich gefärbte Synovia zur bakteriologischen Untersuchung, die negativ ausfiel, gewonnen werden.

Nach gründlicher Spülung des Gelenkes erfolgte die chirurgische Eröffnung des proximal gelegenen Abszesses. Aus einer Höhle von ca. 3,5 cm Durchmesser wurden zunächst Knochensequester und eitriges Detritus entfernt und anschließend per Kürette und Spülung gesäubert. Dieser Hohlraum wurde mit Knochenmaterial aus dem Tubercosax ausgefüllt, die Wunde nach Einlegen einer Drainage verschlossen und die Gliedmaße mit einem Cast-Verband versehen.

Bakteriologisch konnte bei der Untersuchung des sequestrirten Materials Rhodococcus equi isoliert werden, woraufhin das Fohlen über 14 Tage Erythromycin (Erythro-mycin estolate 25 mg/kg KG per os 2mal tgl.) sowie Rifampicin (Rifampin 10 mg/kg KG per os 2mal tgl.) erhielt. 5 Tage post operationem begann das Fohlen, die erkrankte Gliedmaße wieder zu belasten.

Nach Entfernung des Cast-Verbandes erfolgte 3 Wochen darauf die Entlassung des Fohlens aus der Klinik. Nach weiteren 3 Wochen wurde das derzeit lahmhafte Fohlen auf Grund eines periarthikulären subkutanen Abszesses, hervorgerufen durch Rhodococcus equi, erneut vorgestellt. Nach Spaltung, Spülung und Drainierung des Abszesses unter gleichzeitiger Gabe von Erythromycin und Rifampin für weitere 26 Tage verlief der weitere Heilungsprozeß klinisch und radiologisch komplikationsfrei.

Almuth von Scheven

Die Autoren danken Herrn Wolfgang Grüneberg, Institut für Statistik und Biometrie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Versuchsauswertung.

Dr. K.-P. Hipp

Klinik für Pferde

Tierärztliche Hochschule Hannover

Bischofsholer Damm 15

D-3000 Hannover 1

nung auf die mechanische Alteration der Gefäßintima durch den Verweilkatheter zu werten. Die Intimaschädigungen entstehen beim Einstich des Katheters sowie bei Bewegungen des Halses durch das Verschieben des an der äußeren Haut fixierten Katheters gegenüber der Venenwand. Gegenüber den Untersuchungen von *Schlichting* (1976) waren die Veränderungen der Gefäßwand in der vorliegenden Untersuchung weitaus geringer ausgeprägt. Dies dürfte einerseits in der Verwendung weniger rigider, teflonbeschichteter Katheter begründet sein. Andererseits dürfte der Einstichrichtung des Katheters eine ausschlaggebende Rolle zukommen. Herzwärts im Blutstrom liegende Katheter werden, wie sonographisch nachweisbar (*Hipp*, 1990), im Spitzenbereich von der Venenwand abgedrängt und flottieren im Blutstrom.

Unter der Heparinmedikation erreichten die Versuchspferde, wie die Mittelwertverlaufskurve (Abb. 3) zeigt, mit Ausnahme des Versuchspferdes 9 trotz der unterschiedlichen Gewichts- und Altersklassen optimale Plasmaheparinspiegel. Mit Ausnahme des Versuchspferdes 9 war es mit Hilfe der Heparinmedikation möglich, thrombotische Venenwandauflagerungen zu verhindern. Dieses Ergebnis war statistisch eindeutig abzuschließen ($p < 0,01$).

Bei Versuchspferd 9 kann das verzögerte Erreichen thromboseprotektiv wirksamer Plasmaheparinspiegel (Abb. 4) als Erklärung für die thrombotischen Wandauflagerungen trotz der Heparinmedikation angesehen werden. Ursache des Ausbleibens wirksamer Heparinspiegel beim Pferd dürften in einer individuellen, relativen Heparinresistenz (*Gerhards* und *Eberhardt*, 1988) zu sehen sein. Für die klinische Anwendung der Heparinmedikation beim Pferd ist somit eine möglichst frühzeitig beginnende Applikation des Heparins, am besten noch vor der Katheterimplantation zu empfehlen.

Wie bei jeder Pharmakotherapie müssen auch bei der niedrig dosierten Heparinanwendung unerwünschte Wirkungen des Heparins berücksichtigt werden. Frühere Untersuchungen (*Gerhards* und *Eberhardt*, 1988; *Gerhards*, 1991) und die Erfahrungen bei der klinischen Anwendung haben gezeigt, daß die wohl schwerwiegendsten Nebenwirkungen einer Heparintherapie, nämlich unkontrollierbare Blutungen, bei dem hier verwendeten Dosierungsschema auszuschließen sind. Demgegenüber können durch die intravenöse Verabreichung hoher Heparindosen tödliche Blutungskomplikationen hervorgerufen werden (*Kociba et al.*, 1975). Lokale Reaktionen am Injektionsort fallen ebenfalls nicht ins Gewicht. Die ödematösen Schwellungen im Bereich der Heparininjektionsstelle (Abb. 2) waren in keinem der Fälle schmerzhaft und bildeten sich nach Medikationsende problemlos zurück.

Den während einer Heparinmedikation zu beobachtenden Hämatokritabfall (Abb. 5) bringen *Mahaffey* und *Moore* (1986) sowie *Moore et al.* (1987) mit einer beim Pferd festzustellenden In-vitro-Agglutination der Erythrozyten nach längerer Heparinabgabe in Zusammenhang. Die Autoren postulieren, daß diese Agglutinate auch in vivo vorhanden sein müßten. Keines der Versuchspferde hingegen zeigte klinische Symptome, die auf durch die Agglutinate not-

wendigerweise bedingenden Mikrozirkulationsstörungen im Endstromgebiet hingedeutet hätten. Einleuchtender scheint vielmehr, daß es sich hier um ein labortechnisches Phänomen handelt. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Wirkung des Heparins auf Trypsin, mit dessen Hilfe die Agglutinate in vitro aufgelöst werden können, scheint naheliegend und müßte durch weitere Untersuchungen geklärt werden (*Gerhards*, 1991).

Die Untersuchungen zeigten, daß mit dem angewandten Dosierungsschema ein therapeutisch wirksamer Bereich von 0,05 bis 0,2 IE Heparin/ml Plasma beim Pferd erreicht werden kann. Die Medikation in dieser Form kann die Häufigkeit des Auftretens katheterbedingter thrombotischer Venenwandveränderungen beim Pferd mit physiologischen AT-III-Werten signifikant senken ($p < 0,01$). Die in der vorliegenden Untersuchung bei gesunden Pferden dargestellten Reaktionen der Venenwand führen bei kranken und schwerkranken Tieren mit Veränderungen im Gerinnungspotential im Sinne einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft oder verminderten Fibrinolyseaktivität zu weitaus massiveren und schneller auftretenden thrombotischen Verschlüssen der Vene (*Gerhards*, 1987). Der klinische Wirksamkeitsnachweis der hier vorgestellten Heparinprophylaxe bei schwerkranken Pferden, bei denen stets mit einer AT-III-Verminderung zu rechnen ist, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. In Übereinstimmung mit unseren klinischen Erfahrungen ist jedoch davon auszugehen, daß gerade bei schwerkranken Pferden behandlungsbedingte Venenschäden durch eine niedrig dosierte Heparinanwendung in ihrer Häufigkeit deutlich gesenkt werden können.

Literatur

- Barthels, M.*, und *Poliwoda, H.* (1987): Gerinnungsanalysen. Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrolle (3. Aufl.). Thieme Verlag, Stuttgart.
- Bruhn, H. D.* (1987): Niedrig dosiertes Heparin, Wirkungsweise und Indikation. In *Bruhn, H.* (Hrsg.): Niedrig dosiertes Heparin (low dose heparin) (5. Aufl.). Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Buettiker, R.* (1988): Untersuchungen über Veränderungen an der Gefäßwand der Vena jugularis externa des Pferdes nach intravenösen Infusionen. Bern, Veterinärmed. Fak. (Diss.).
- Gerhards, H.* (1987): Untersuchung zur Entstehung der Thrombophlebitis beim Pferd. Der Beitrag der erworbenen Hyperkoagulabilität. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 94, 173-174.
- Gerhards, H.* (1991): Low-dose calcium heparin in horses. Plasma heparin concentrations, effects on red blood cell mass, and on coagulation variables. Equine vet. J. 23 (im Druck).
- Gerhards, H.*, und *Eberhardt, C.* (1988): Plasma heparin values and hemostasis in equids after subcutaneous administration of low-dose calcium heparin. Am. J. Vet. Res. 49, 13-18.
- Gerhards, H.*, und *Kietzmann, M.* (1988): Dose-dependent plasma elimination of subcutaneously administered calcium heparin in horses. J. vet. Pharmacol. Therap. 11, 77-83.
- Hipp, K.-P.* (1990): Wirksamkeit von niedrig dosiertem Heparin zur Prophylaxe von katheterbedingten Venenwandveränderungen bei gesunden Pferden. Hannover, Tierärztliche Hochschule (Diss.).
- Kociba, G.*, *Mansmann, R. A.*, und *Gerken, D. F.* (1975): Acquired hemostatic defects in horses. Proc. First Int. Symp. on Equine Hematol. Proc. Am. Assoc. Equine Pract., Golden, Colorado, USA, 554-559.