

Untersuchungen zur Prognostik bei Fohlen mit Perinatalem Asphyxie-Syndrom (PAS)

Lydia Oey¹, Jessika-M. Müller¹, Karl Rohn² und Karsten Feige¹

Klinik für Pferde¹ und Institut für Biometrie und Epidemiologie², Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden Fohlen mit Perinatalem Asphyxie Syndrom (PAS) im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2009 untersucht. Dabei wurden die Überlebenschancen, klinische und labor diagnostische Parameter bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft analysiert. Das Lebensalter der Fohlen bei Einstellung in die Klinik erfasst. Angaben zum Geburtsablauf, Ergebnisse der klinischen und labor diagnostischen Untersuchung, gestellte Diagnosen, die Entwicklung eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome; systemische Entzündungsreaktion) oder einer Sepsis sowie die Überlebensrate und die Dauer des Klinikaufenthaltes wurden ausgewertet. Zudem erfolgte im Januar 2010 eine telefonische Erhebung über die weitere Entwicklung der entlassenen Fohlen. Von 115 vorgestellten Fohlen zeigten 42 ein PAS und wurden behandelt, 22 der Fohlen wurde geheilt aus der Klinik entlassen. Die Überlebensrate lag bei 52%. Siebzehn Fohlen zeigten bereits bei Klinikeintritt eine SIRS/Sepsis oder entwickelten diese während der weiteren Behandlung. Sechs Fohlen mit einer SIRS/Sepsis konnten aus der Klinik entlassen werden, während elf Fohlen die Erkrankung nicht überlebten. Die Entwicklung einer SIRS/Sepsis geht mit einer signifikant schlechteren Überlebenschance einher. Komplikationen während des Graviditäts- oder Geburtsverlaufs lagen bei nahezu jedem zweiten Fohlen vor. Als prognostisch aussagekräftige und mit einer schlechten Prognose verbundene Parameter haben sich die Färbung der Maulschleimhaut (SH) (gerötete SH = verändert, zyanotische oder toxische SH = hochgradig verändert) und das Vorliegen einer Leukopenie (<4 G/l) bei Klinikeintritt sowie eine erniedrigte periphere Temperatur und ein erhöhter Blutlaktatgehalt (>2,2 mmol/l) nach 24 Stunden herausgestellt. Der durchschnittliche Klinikaufenthalt aller Fohlen mit PAS betrug 6,7 Tage ($\pm 7,6$ Tage). Die überlebenden Fohlen waren mit $10,5 \pm 8,5$ Tagen signifikant länger in der Klinik eingestellt, als die nicht-überlebenden Fohlen (euthanasierte Fohlen $2,9 \pm 3,6$ Tage; verstorbene Fohlen $1,7 \pm 1$ Tag). Nach einem halben bis 4 Jahren zeigten die Fohlen mit der Diagnose PAS keine nachteiligen Entwicklungsstörungen.

Schlüsselwörter: Fohlen, Fehlanpassungssyndrom, Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Perinatales Asphyxie Syndrom, Laktat

Prognostic examinations of neonatal foals with perinatal asphyxia syndrome (PAS)

In this retrospective study, foals with perinatal asphyxia syndrome presented to the Clinic for Horses, University of Veterinary Medicine Hannover, were evaluated. Medical records of foals below 7 days of age from January 1, 2006, to December 31, 2009, were reviewed. Probability of survival, treating costs, parameter of physical examination and clinical pathology were explored to obtain prognostic relevance. Historical data of pregnancy and parturition were recorded. An analysis of physical examinations, clinical pathology results, diagnosis, development of SIRS or sepsis, probability of survival and duration of treatment were collected. Additionally, a interrogation about further development of this horses was performed. Review of medical data yielded 115 foals; a PAS was diagnosed on 42 of them. 22 foals discharged the hospital and 20 were humanely destroyed or died. The survival rate was 52%. SIRS or sepsis was diagnosed in 17 foals with PAS (6 survivors, 11 nonsurviver). Foals with SIRS or sepsis showed a significant lower survival rate than non SIRS/sepsis foals. Complications during pregnancy or parturition were recorded in almost every second case. Prognostically relevant parameters for probability of survival were cyanotic or toxic mucous membranes, leukopenia (< 4G/L) at admission, cold extremities after 24 hours and an hyperlactataemia (>2,2mmol/L) after 24 hours. The mean duration of hospitalisation of foals with PAS was 6.7 days (± 7.6 days). Surviving foals stayed longer in hospital than non surviving foals (surviving foals: 10.5 ± 8.5 days, euthanized: 2.9 ± 3.6 days; died: 1.7 ± 1 days). After 6 month to 4 years, discharged foals with PAS showed no negative development or impairment of health. Foals with severe PAS have a moderate prognosis, and treatment can be very cost intensive. Predictive factors are complications during pregnancy or delivery. Prognostic relevant factors are the colour of mucous membranes, cold extremities, leukopenia on clinic admission, or hyperlactatemia after 24 hours. However, foals that survive perinatal asphyxia showed no further negative development

Keywords: foals, maladjustment, hypoxic ischemic encephalopathy, perinatal asphyxia syndrome, lactate

Einleitung

Unter dem Perinatalen Asphyxie-Syndrom (PAS) wird ein intrauteriner oder direkter postnataler Sauerstoffmangel lebenswichtiger Organe, wie Gehirn, Nieren oder des Magendarmtraktes verstanden. Die perinatale Asphyxie (Asphyxie, griech. = Pulslosigkeit) stellt die größte Bedrohung des Neonaten dar und geht mit Hypoxämie, Hyperkapnie, Gewebshypoxie und metabolischer Azidose einher (Vaala 1994, Knottenbelt et al. 2007). Synonym wird auch von Fehlanpassungssyndrom,

neonataler Enzephalopathie, hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, Maladjustmentsyndrom oder Dummy Foal gesprochen, wobei sich diese Bezeichnungen vorrangig auf neurologische Ausprägungsformen der Erkrankung stützen (Knottenbelt et al. 2007). Der Ausdruck der Perinatalen Asphyxie schließt hypoxische Beeinträchtigungen des renalen, gastrointestinalen, kardiopulmonalen, endokrinologischen und neurologischen Systems ein und erfasst daher die verschiedenen Symptome in adäquater Form (Vaala 1994).

Betroffene Fohlen bedürfen häufig intensivmedizinischer Therapie, da sie für einen unzureichenden passiven Immuntransfer, Pneumonien, septische Arthritiden, Enteritiden oder systemische Septikämien und die damit einhergehenden Komplikationen prädisponiert sind. Eine frühzeitige Erkennung von Risikofohlen und erkrankten Fohlen sowie der frühzeitige Beginn einer adäquaten Behandlung, ggf. mit Einweisung in eine klinische Einrichtung zur intensivmedizinischen Betreuung können den Therapieerfolg und damit die Prognose entscheidend beeinflussen (Corley 2002).

Die Behandlung kritisch erkrankter Fohlen stellt große Ansprüche an Tierärzte und Betreuer. Aufgrund der hohen finanziellen Belastung ist eine frühzeitige prognostische Einschätzung bezüglich der Überlebensrate von Bedeutung (Gayle et al. 1998).

In zahlreichen Studien wurde die Wertigkeit prognostischer Parameter bei Fohlenerkrankungen untersucht. Hypo- oder Hyperglykämie (Hollis et al. 2008) und Hyperlaktatämie (Corley et al. 2005, Henderson et al. 2008, Veronessi et al. 2009, Wotman et al. 2009) sowie eine gestörte Laktatclearance (Wotman et al. 2009) wurden bei erkrankten Fohlen als Indikatoren einer ungünstigen Prognose beschrieben. Eine erhöhte Anionenlücke korrelierte bei Fohlen mit respiratorischen Erkrankungen und bei Fohlen in intensivmedizinischer Therapie mit schlechteren Überlebenschancen (Hoffman et al. 1992, Bedenice et al. 2003b). Leuko- oder Neutropenien stellten sich ebenfalls als Indikatoren für schlechte Prognosen heraus (Castagnetti and Veronesi 2008, Furr et al. 1997).

Ziel dieser Studie war es, die Überlebensrate von Fohlen mit PAS unter Klinikbedingungen zu ermitteln sowie klinische und labordiagnostische Variablen bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft zu untersuchen. Zudem sollte eine mittelfristige Prognose für das Überleben der betroffenen Fohlen gestellt werden.

Material und Methode

In einer retrospektiven Studie wurden neonatale Fohlen mit einem Alter von unter 7 Lebenstagen untersucht, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2009 in der Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover vorgestellt wurden und bei denen die Diagnose PAS gestellt wurde.

Anamnestisch wurden Angaben zu Graviditätsverlauf, systemischen Erkrankungen der Mutterstute, Geburtsverlauf und dem Verhalten des Fohlens post partum dokumentiert. Geburten, die in der Klinik erfolgten, wurden in physiologische Geburten, Geburten schwer erkrankter Stuten, Schweregeburten und Kaiserschnitte unterschieden. Zudem erfolgte eine Aufstellung der folgenden Parameter: Alter bei Klinikeintritt, Rasse, Geschlecht, Diagnose, Dauer des Klinikaufenthaltes, Entwicklung einer Sepsis, medikamentöse Behandlung und benötigte Intensivtherapie (kontinuierliche Überwachung, Dauertropfinfusion mit kristalloiden Lösungen in Abhängigkeit des Dehydratationszustandes, den kontinuierlichen Flüssigkeitsverlusten und dem Erhaltungsbedarf, Verabreichung von intranasalem Sauerstoff, Ernährung über eine permanente Magensonde, Infusion von Glukoselösungen in Abhängigkeit

des Blutglukosespiegels, parenterale Ernährung (Nutriflex® oder Nutriflex Lipid®, Fa. Braun). Zudem wurden folgende Parameter bei Klinikeintritt und nach 24 Stunden Klinikaufenthalt ausgewertet: Herz- (HF) und Atemfrequenz (AF), rektale Körpertemperatur (°C), periphere Temperatur (p°C), Farbe der Maulschleimhaut (SH; gerötete SH = verändert; zyanotische oder blasse SH = stark verändert), kapilläre Füllungszeit (KFZ), Anzeichen einer septischen Arthritis oder Uveitis, Hämatokrit (l/l), Gesamteiweißgehalt (g/l), Leukozytenzahl (G/l), Laktat (mmol/l), Blutglukose (mmol/l), Harnstoff (mmol/l), Kreatinin (µmol/l), Na (mmol/l), K (mmol/l), Ca (mmol/l), Cl (mmol/l), bakterielles Wachstum in der Blutkultur, Immunglobulin G-Gehalt (g/l), arterieller Sauerstoffpartialdruck (pO₂, mmHg), Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂, mmHg), pH-Wert, HCO₃ (mmol/l) und Base-Excess (BE).

Die Diagnose PAS wurde bei Fohlen gestellt, die unmittelbar nach der Geburt oder einige Stunden später neurologische Defizite in Form von fehlender Orientierung an der Mutterstute, Verhaltensauffälligkeiten, Verlust des Saugreflexes, Schwäche oder bellende Lautäußerungen zeigten. Bei Fohlen mit ausgeprägten neurologischen Defiziten (Lethargie, Krämpfen, Koma), renalen oder gastrointestinalen Störungen, die auf eine akute oder chronische Hypoxie zurückzuführen waren und bei denen keine andere klinische Ursache vorlag, wurde ebenfalls ein PAS diagnostiziert.

Eine SIRS lag vor, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien, wie eine abnorme Körpertemperatur, eine Leukozytose oder eine Leukopenie sowie eine Tachykardie oder Tachypnoe vorlagen. Lagen mikrobielles Wachstum in der Blutkultur oder Hinweise für eine multisystemische Infektionserkrankung vor, wurde die Diagnose einer Sepsis gestellt (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee 1992).

Zur venösen Blutentnahme und zur Bestimmung der labordiagnostischen Parameter wurden EDTA- und Lithium-heparinisierte Blutentnahmeröhrchen (BD Vacutainer™-System, Großbritannien) verwendet. Die labordiagnostische Evaluierung der Parameter erfolgte innerhalb von 10 Minuten nach der Blutentnahme unter Zuhilfenahme des Blutanalysegerätes KX-21 (Sysmex GmbH; Norderstedt, Deutschland) und den Trockenchemiegeräten DT 60II, DTSCII und DTEII (Vitros® Chemistry System, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH; Neckargemünd, Deutschland). Der Immunglobulin G-Gehalt wurde mit dem kommerziell erhältlichen Testkit (SNAP Fohlen IgG Test, IDEXX; Ludwigsburg, Deutschland) bestimmt. Die arterielle Blutgasanalyse wurde innerhalb von 5 Minuten nach Blutentnahme unter Verwendung des AVL OMNI 1 Modular System-Analysegerät (Roche Diagnostics GmbH; Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Die Therapie wurde entsprechend den derzeit in der wissenschaftlichen Literatur empfohlenen Standards der neonatalen Intensivmedizin durchgeführt (Corley 2002, Knottenbelt et al. 2007).

Zur Bestimmung der mittelfristigen Überlebensrate der Patienten und der weiteren gesundheitlichen Entwicklung wurden die Besitzer im Januar 2010 telefonisch kontaktiert und Informationen zum Entwicklungs- und Gesundheitszustand des Pferdes erhoben.

Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS, Version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC). Die Ergebnisse der

klinischen Untersuchung, der Diagnosen, der medizinischen Behandlungen und der Dauer des Klinikaufenthaltes wurden mithilfe einer deskriptiven Statistik (Mittelwert \pm Standardabweichung) dargestellt. Die Auswirkung der verschiedenen Parameter auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde für kategoriale Daten mit dem Fisher-Exact Test oder dem Chi-Quadratstest berechnet. Kontinuierliche Daten wurden mit Hilfe des T-Tests und der logarithmischen Regressionsanalyse verglichen. Das Signifikanzniveau war hochsignifikant ($p < 0,0005$; a), signifikant ($p < 0,005$; b) oder schwach signifikant ($p < 0,05$; c).

Ergebnisse

Patienten

Im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2009 wurden 115 neonatale Fohlen in einem Alter von unter 7 Lebenstagen aufgrund einer peripartal aufgetretenen Erkrankung in der Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, vorgestellt. Bei 42 dieser Fohlen wurde die Diagnose eines PAS gestellt. Es waren 22 Hengstfohlen und 20 Stutfohlen in einem mittleren Alter von 1,3 (\pm 0,5) Tagen bei Klinikeinstellung. Bei der überwiegenden Zahl der Patienten handelte es sich entsprechend des üblichen Patientenguts der Klinik um Warmblutfohlen ($n=35$; 83%), andere Rassen waren seltener vertreten (Arabisches Vollblut $n=2$; Ponies $n=2$; Islandpferd $n=1$; Friesenpferd $n=1$; Englisches Vollblut $n=1$).

Trächtigkeits- und Geburtsablauf

In 12 Fällen waren die Trächtigkeit und der Geburtsvorgang unauffällig. Bei 19 (45%) Fohlen mit PAS wurden z.T. mehrere Komplikationen während der Trächtigkeit (Plazentitis ($n=2$), systemische Erkrankungen der Mutterstute ($n=5$), verkürzte Gestationsdauer ($n=9$) oder der Geburt (prämatüre Plazentaseparation ($n=3$), Sectio caesarea ($n=3$), geburtshilfliche Maßnahmen ($n=4$), unbeobachtete Geburt ($n=5$)) beobachtet. Bei 11 Patienten wurden keine Angaben dokumentiert.

Diagnosen

Die Diagnose des PAS äußerte sich bei den betroffenen Fohlen meist in einer Symptomatik des ZNS ($n=27$). Daneben waren Erkrankungen anderer Organsysteme in unterschiedlicher Häufigkeit betroffen. Neben den hypoxisch bedingten Veränderungen trat bei 17 Fohlen eine SIRS/Sepsis auf, wovon 6 dieser Fohlen überlebten und 11 Fohlen euthanasiert wurden oder verstarben. Fohlen mit PAS und einer

SIRS/Sepsis haben eine signifikant geringere Überlebenschance ($p < 0,05$) als Fohlen mit PAS ohne Sepsis.

Zusätzlich zum PAS wurden andere neonatale Erkrankungen, wie Prä maturität ($n=9$), Dysmaturität ($n=4$), unzureichender passiver Immuntransfer ($n=7$), neonatale Isoerythrolyse ($n=1$), Rippenfrakturen ($n=2$), Fehlstellungen ($n=1$), Mekoniumobstipationen ($n=3$) und Nabelerkrankungen ($n=1$) beobachtet. Das Vorkommen anderer neonataler Erkrankungen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate der Fohlen ($p > 0,05$).

Überlebensrate und Dauer des Klinikaufenthaltes

Von den 42 Fohlen mit PAS wurden 22 Fohlen geheilt aus der Klinik entlassen. Dies entspricht einer Überlebensrate von 52%. Dreizehn Fohlen (31%) wurden aufgrund einer schlechten Prognose oder aufgrund hoher finanzieller Aufwendungen euthanasiert. Sieben (17%) Fohlen verendeten während der Intensivtherapie und konnten auch durch Reanimationsmaßnahmen nicht wiederbelebt werden. Der Klinikaufenthalt aller Fohlen mit PAS betrug durchschnittlich 6,7 (\pm 7,6 Tage). Die überlebenden Fohlen waren dabei mit 10,5 (\pm 8,5) Tagen hoch signifikant ($p < 0,0005$) länger in der Klinik eingestellt, als die nicht-überlebenden Fohlen (euthanasierte Fohlen 2,9 \pm 3,6 Tage; verstorbene Fohlen 1,7 \pm 1 Tag).

Klinische Untersuchung

Zum Zeitpunkt der Klinikeinstellung (t_0) und nach 24-stündigem Klinikaufenthalt (t_{24}) lagen in Bezug auf die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die kapilläre Füllungszeit keine Unterschiede vor, die einen Einfluss auf die Überlebensrate hatten (Tab. 1). Die Maulschleimhaut der überlebenden Fohlen war zum Zeitpunkt des Klinikeintritts signifikant ($p < 0,05$) häufiger stark verändert als die der nicht-überlebenden Fohlen (Tab. 2). Die Körpertemperatur stieg bei den überlebenden Fohlen und bei den nicht-überlebenden Fohlen während der Behandlung von 24 Stunden an. Die periphere Temperatur war nach 24 Stunden bei den nicht-überlebenden Fohlen signifikant häufiger reduziert als bei den überlebenden Fohlen ($p < 0,005$). Der Zustand bei Ankunft (stehend oder festliegend bzw. in Seitenlage) hatte keinen Einfluss auf die Überlebensrate.

Labordiagnostische Untersuchungen

Hämatokrit, Hämoglobingehalt, Erythrozytenzahl, Gesamteiweißgehalt, IgG-Gehalt, Harnstoff und Kreatinin unterschied-

Tab. 1 Herzfrequenz, Körperinnentemperatur, Atemfrequenz und kapilläre Füllungszeit bei überlebenden und nicht-überlebenden Fohlen mit PAS zum Zeitpunkt des Klinikeintritts (t_0) und nach 24 Stunden (t_{24}).

	überlebend t_0		nicht-überlebend t_0		überlebend t_{24}		nicht-überlebend t_{24}	
	n	MW \pm SA	n	MW \pm SA	n	MW \pm SA	n	MW \pm SA
HF (Schläge/min)	20	110 \pm 22,04	18	103,50 \pm 30,84	15	102,07 \pm 15,91	8	105,75 \pm 23,26
T (°C)	21	37,68 \pm 1,23	17	37,20 \pm 1,60	16	38,26 \pm 0,39	8	38,34 \pm 0,93
AF (Züge/min)	20	41,40 \pm 23,48	18	43,89 \pm 26,97	15	38,93 \pm 16,73	8	34,00 \pm 27,38
KFZ (sek)	12	2,46 \pm 0,65	14	2,58 \pm 0,67	15	2,03 \pm 0,14	8	2,0 \pm 0,00

HF=Herzfrequenz, T=rektale Temperatur, AF=Atemfrequenz, MW=Mittelwert, KFZ=kapilläre Füllungszeit, SA=Standardabweichung; mit einem Buchstaben gekennzeichnete Zahlen geben signifikante Unterschiede der jeweiligen Parameter zu einem bestimmten Zeitpunkt an.

Tab. 2 Maulschleimhaut, Hautturgor und periphere Temperatur bei überlebenden und nicht-überlebenden Fohlen mit PAS zum Zeitpunkt des Klinikeintritts (t_0) und nach 24 Stunden (t_{24}).

		überlebend t_0 , n	nicht-überlebend t_0 , n	überlebend t_{24} , n	nicht-überlebend t_{24} , n
Maulschleimhaut	physiologisch	3	3	9	4
	verändert	11	3	7	3
	stark verändert	4 ^c	10 ^c	0	0
Hautturgor	physiologisch	7	5	8	3
	verändert	3	5	0	1
	stark verändert	1	2	0	0
Periphere Temperatur	physiologisch	8	3	11 ^c	2 ^c
	reduziert	6	10	0 ^c	5 ^c

Mit einem Buchstaben gekennzeichnete Zahlen geben signifikante Unterschiede der jeweiligen Parameter zu einem bestimmten Zeitpunkt an.

den sich weder bei Klinikeinstellung noch nach 24 Stunden zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Fohlen (Tab. 3). Eine Leukopenie (Leukozytenzahl <4 G/l) lag bei Erstbestimmung bei 13 (31%) Fohlen vor, wobei die nicht-überlebenden Fohlen signifikant häufiger eine Leukopenie aufwiesen ($p < 0,05$). Eine Hyperlaktatämie (Laktat > 2,2 mmol/l)

lag bei Ankunft in der Klinik bei 17 (89%) von 19 Fohlen vor, wobei keine Unterschiede zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Fohlen bestanden. Nach 24-stündiger Therapie wurde eine Hyperlaktatämie noch bei 10 (62%) von 16 Fohlen festgestellt, wobei die Normalisierung des Blutlaktates signifikant positiv mit dem Überleben korreliert war ($p < 0,005$).

Tab. 3 Labordiagnostische Parameter bei überlebenden und nicht-überlebenden Fohlen mit PAS zum Zeitpunkt des Klinikeintritts (t_0) und nach 24 Stunden (t_{24}).

	überlebend t_0		nicht-überlebend t_0		überlebend t_{24}		nicht-überlebend t_{24}	
	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
Hämatokrit (l/l)	21	0,43±0,09	20	0,46±0,10	22	0,36±0,08	10	0,34±0,08
Hämoglobin (G/l)	8	126,50±25,1	8	125,08±54,11	20	113,90±24,96	6	111,67±33
Erythrozyten-zahl (G/l)	8	8,78±1,68	8	9,70±2,42	20	8,09±1,80	6	7,56±2,12
Gesamteiweißgehalt (g/l)	19	54,95±9,02	20	53,00±7,04	22	54,68±11,56	10	55,60±7,47
Leukozytenzahl < 4 G/l (Leukopenie)	4 ^c	2,55±1,13	9 ^c	2,06±1,06	4	3,06±0,22	3	3,10±0,28
Leukozytenzahl 4-12 G/l (Referenzbereich)	13	7,19±2,32	8	6,56±2,07	14	7,88±1,76	5	6,34±1,84
Leukozytenzahl > 12 G/l (Leukozytose)	4	15,65±3,16	2	16,30±1,84	4	20,13±5,43	1	15,00
IgG > 8 g/l	6		3		4		4	
IgG 4-8 g/l	2		0		7		0	
IgG < 4 g/l	8		14		4		2	
Harnstoff (mmol/l)	16	9,17±8,06	16	5,83±3,93	18	8,23±6,17	10	6,69±3,24
Kreatinin (mmol/l)	16	306,81±255,22	15	247,79±222,81	18	211,27±151,52	9	142,93±74,02
Glukose < 4mmol/l (Hypoglykämie)	5	2,48±1,22	6	1,50±0,8	1	2,80	1	3,70
Glukose 4-10 mmol/l (Normoglykämie)	12	5,82±1,44	11	6,94±1,88	19	7,16±1,11	6	6,88±1,04
Glukose > 10 mmol/l (Hyperglykämie)	3	11,07±0,78	1	10,10	1	14,6	3	20,43±11,06
Laktat < 2,2 mmol/l	1	2,10	1	1,50	6 ^b	1,28±0,50	0 ^b	
Laktat ≥ 2,2 mmol/l	9	9,52±7,93	9	9,9±6,48	3 ^b	7,00±4,53	7 ^b	9,56±2,25
Na (mmol/l)	12	136,00±6,12	9	130,00±5,10	17	137,35±7,48	7	135,57±7,18
K (mmol/l)	12	3,76±0,6	10	3,64±0,62	18	3,43±0,75	9	3,49±0,71
Ca (mmol/l)	9	2,77±0,27	11	2,99±0,26	16	2,78±0,29	7	2,92±0,17
Cl (mmol/l)	11	97,82±6,68	9	94,30±6,54	17	97,35±6,67	7	97,00±7,57
pO₂ (mmHg)	10	61,05±7,38	12	62,54±21,88				
pCO₂ (mmHg)	7	42,70±6,32	12	50,33±14,58	6	49,33±15,5	4	49,70±11,82
pH	9	7,33±0,15	11	7,28±0,13	5	7,30±0,13	5	7,28±0,09
BE	8	-0,13±9,60	10	-4,62±7,73	6	1,08±6,14	5	-1,40±4,12
HCO₃ (mmol/l)	6	21,78±8,07	10	23,95±5,74	5	28,32±6,24	4	26,98±3,82

MW=Mittelwert, SA=Standardabweichung; mit einem Buchstaben gekennzeichnete Zahlen geben signifikante Unterschiede der jeweiligen Parameter zu einem bestimmten Zeitpunkt an.

Überlebende Fohlen zeigten nach 24 Stunden tendenziell häufiger eine Normoglykämie (Glukose >4mmol/l und <10 mmol/l, n=13) als nicht-überlebende Fohlen (n=5), jedoch konnte dies statistisch nicht abgesichert werden.

Telefonische Befragung

Von den 22 entlassenen Fohlen konnten in allen Fällen Daten zur weiteren Entwicklung der Tiere erhoben werden. Vierzehn (63%) der an einem PAS erkrankten Fohlen waren zum Zeitpunkt der Befragung noch in Besitz des Züchters, 5 (22%) Fohlen waren verkauft worden, ein Fohlen war im Alter von 17 Monaten aufgrund einer Dünndarmstrangulation und ein Fohlen im Alter von 2 Jahren aufgrund einer therapieresistenten Fehlstellung euthanasiert worden. Ein Fohlen wurde 11 Tage nach Klinikentlassung erneut in der Klinik für Pferde mit einer Sepsis vorgestellt. Aus wirtschaftlichen Gründen kam für den Besitzer eine Therapie nicht in Frage und das Fohlen wurde euthanasiert. Ansonsten wurden in einem Zeitraum von 8 Wochen nach der Klinikentlassung keine Erkrankungen festgestellt. Im weiteren Verlauf wurden 5 Pferde erneut einem Tierarzt vorgestellt; 2 aufgrund leichter Infektionskrankheiten, 2 aufgrund einer Fehlstellung, und bei einem Pferd lagen eine Kolik und eine Verletzung vor. Zwei Fohlen mit PAS zeigten im Alter von 2 und 3 Jahren ein geringeres Stockmaß als gleichaltrige Pferde, aber ansonsten einen dem Alter entsprechenden Habitus.

Diskussion

Die prognostische Beurteilung der Überlebensfähigkeit spielt in der equinen Intensivmedizin insbesondere beim Neonaten aufgrund aufwendiger Behandlungsmaßnahmen und hoher finanzieller Aufwendungen eine entscheidende Rolle (Gayle et al. 1998).

Bei neonatal erkrankten Fohlen wurden verschiedene Parameter untersucht, wobei sich eine Leukopenie oder eine Hyperlaktatämie als wertvolle prognostische Parameter herausgestellt haben (Castagnetti und Veronesi 2008, Corley et al. 2005, Gayle et al. 1998, Wotman et al. 2009). Auch bei den hier untersuchten Fohlen mit PAS war das Vorliegen einer Leukopenie bei Klinikeinstellung mit einer signifikant schlechten Prognose quoad vitam verbunden.

Der Blutlaktatgehalt ist ein guter Indikator für die Gewebepfusion und Oxygenierung (Corley 2002, Axon und Palmer 2008). Eine mangelhafte Gewebepfusion und -oxygenierung kann Insuffizienzen einzelner Organe, bei systemischer Beeinträchtigung auch ein Multiorganversagen bedingen (Dunkel 2009). In dieser Studie gab der Blutlaktatgehalt zum Zeitpunkt der Klinikeinstellung zunächst keinen prognostischen Hinweis bezüglich der Überlebenschance von Fohlen mit PAS, während sich die Laktatbestimmung nach 24-stündiger Behandlung als ein guter prognostischer Indikator für das Überleben der Fohlen darstellte. Daher ist eine wiederholte Laktatanalyse zur Kontrolle der Laktatclearance und des Therapieerfolges und als prognostischer Indikator bei Fohlen mit PAS, der einmaligen Laktatanalyse vorzuziehen. Vergleichbare Ergebnisse liegen auch für adulte Pferde vor (Tennent-Brown et al. 2010). Die Blutlaktatclearance der

bei Castagnetti et al. (2010) beschriebenen Fohlen zeigte ein deutliches Absinken des Blutlaktates innerhalb von 24 Stunden nach Behandlungsbeginn. Diese Ergebnisse sind denen der überlebenden Fohlen in dieser Studie vergleichbar. Dagegen war bei den nicht-überlebenden Fohlen dieser Studie die Laktatclearance schlechter als bei Castagnetti et al. (2010). Dementsprechend kann die hier beobachtete verzögerte Laktatclearance mit einer schlechten Prognose quoad vitam assoziiert werden.

Die periphere Temperatur ist ebenfalls ein geeigneter Indikator zur Kontrolle der peripheren Gewebepfusion (Corley 2002). Bei den nicht-überlebenden Fohlen war die periphere Temperatur im Vergleich zu überlebenden Fohlen nach 24 Stunden signifikant reduziert, was Rückschlüsse auf eine beeinträchtigte Gewebepfusion zulässt. Ergänzend muss entsprechend den Ergebnissen dieser Untersuchung eine stark veränderte Maulschleimhaut bei Klinikeintritt als prognostisch vorsichtig beurteilt werden. Eine Hyper- oder Hypoglykämie 24 Stunden nach Klinikeinstellung bei PAS-Fohlen ist tendenziell mit einer schlechten Prognose verbunden, diese Ergebnisse stimmen mit denen von Hollis et al. (2008) bei erkrankten Fohlen überein.

In der Literatur werden weitere Befunde, wie Hyperfibrinogenämie, Hypoalbuminämie, ein erniedrigtes Verhältnis neutrophiler Granulozyten zu Lymphozyten, ein erniedrigter arterieller pH-Wert, ein erhöhter Kreatininwert, eine veränderte Anionenlücke oder eine Atemfrequenz unter 60/Minute als mit einer vorsichtigen Prognose verbundene Parameter beschrieben (Veronesi et al. 2006, Axon und Palmer 2008, Bedenice et al. 2003a, Bedenice et al. 2003b, Castagnetti und Veronesi 2008, Gayle et al. 1998, Hollis et al. 2008). Der Kreatiningehalt, der pH-Wert und die Atemfrequenz waren in dieser Studie ohne prognostische Aussagekraft.

Der Zustand bei Klinikeintritt (stehend oder liegend) hatte bei den Fohlen mit PAS im Gegensatz zu den Ergebnissen von Gayle et al. (1998), der eine signifikant bessere Überlebenschance bei stehend eingelieferten, septischen Fohlen nachwies, keinen Einfluss auf die Überlebensrate.

Die Überlebensrate der hier untersuchten PAS-Fohlen liegt mit 52% unter den in anderen Veröffentlichungen genannten Zahlen. Vaala (1994) gibt eine Überlebensrate von 70% an, Castagnetti et al. (2010) eine von 83%. Vergleicht man die Blutlaktatwerte als Maß des Schweregrades einer PAS, die in dieser Untersuchung gemessen wurden, mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen (Castagnetti et al. 2010, Corley et al. 2005), so litten die hier untersuchten Fohlen unter einer schwerwiegenderen Erkrankung. Möglicherweise kann die schlechtere Überlebensrate so erklärt werden.

Das durchschnittliche Alter der überwiesenen Fohlen lag bei 1,3 Tagen, da die PAS eine typische Erkrankung des Neonaten ist. Wie bei Vaala (1994) beschrieben, traten auch in der vorliegenden Studie fast in jedem zweiten Fall Komplikationen während der Trächtigkeit oder der Geburt auf. Daher ist bei systemischen Erkrankungen der Mutterstute, Plazentitiden, Schweregeburten oder Kaiserschnitten für das Fohlen ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer perinatalen Asphyxie zu erwarten.

Neben der primären Grunderkrankung zeigten die betroffenen Fohlen häufig einen unzureichenden passiven Immuntransfer, welcher durch die krankheitstypischen Verhaltensanomalien oder allgemeine (Lebens-)Schwäche der Fohlen bedingt sein kann. Zudem können systemische Erkrankungen des Muttertieres oder vorzeitiger Milchfluss die Menge und die Qualität des Kolostrums negativ beeinflussen. Eine Hypogammaglobulinämie schafft beim neonatalen Fohlen eine Prädisposition für Infektionserkrankungen und septische Geschehnisse (Becht und Semrad 1985), was die Prognose bezüglich des Überlebens signifikant verschlechtert (Corley et al. 2007, Gayle et al. 1998). Obwohl in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen dem IgG-Gehalt der überlebenden und der nicht-überlebenden Fohlen festgestellt wurden, so entwickelte doch ein großer Anteil von Fohlen mit PAS eine SIRS/Sepsis, die dann mit einer schlechten Prognose assoziiert war.

Die Prognose in Bezug auf eine weitere Entwicklung der betroffenen Fohlen zu einem gesunden Pferd ist nach einem überstandenen PAS günstig. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung traten zwar Erkrankungen in der weiteren Entwicklung der Fohlen auf, die aber nicht direkt mit dem PAS in Verbindung gebracht werden konnten.

Schlussfolgerung

Das Perinatale Asphyxie Syndrom ist eine Erkrankung des neugeborenen Fohlens, die bei schwer ausgeprägter Form mit einer vorsichtigen Prognose verbunden ist. Prädisponierend sind Komplikationen während der Gravidität oder der Geburt. Aussagekräftige Parameter in Bezug auf eine vorsichtige bis schlechte Prognose sind eine stark veränderte Maulschleimhaut und eine erniedrigte Leukozytenzahl bei Klinikeintritt sowie eine Hyperlaktatämie und eine erniedrigte periphere Temperatur nach 24-stündiger Therapie. Die Entwicklung einer Sepsis ist zudem mit einer schlechten Überlebenschance verbunden. Fohlen, die ein schweres Perinatales Asphyxie Syndrom überstanden haben, zeigen im weiteren Verlauf keine erkennbare nachteilige Entwicklung.

Literatur

ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 20, 864-874
Axon J. E. und Palmer J. E. (2008) Clinical pathology of the foal. *Vet Clin. North Am. Equine Pract.* 24, 357-385

Becht J. L. und Semrad S. D. (1985) Hematology, blood typing, and immunology of the neonatal foal. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 1, 91-116
Bedenice D., Heuwieser W., Brawer R., Solano M., Rand W. und Paradis M. R. (2003a) Clinical and prognostic significance of radiographic pattern, distribution, and severity of thoracic radiographic changes in neonatal foals. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 876-886
Bedenice D., Heuwieser W., Solano M., Rand W. und Paradis M. R. (2003b) Risk factors and prognostic variables for survival of foals with radiographic evidence of pulmonary disease. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 868-875
Castagnetti C. und Veronesi M. C. (2008) Prognostic factors in the sick neonatal foal. *Vet. Res. Commun.* 32 Suppl. 1, 87-91
Castagnetti C., Pirrone A., Mariella J. und Mari G. (2010) Venous blood lactate evaluation in equine neonatal intensive care. *Theiogenology* 73, 343-357
Corley K. T. (2002) Monitoring and treating haemodynamic disturbances in critically ill neonatal foals. Part 1: Haemodynamic monitoring. *Equine Vet. Educ.* 14, 270-279
Corley K. T., Donaldson L. L. und Furr M. O. (2005) Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and sirs in critically ill neonatal foals. *Equine Vet. J.* 37, 53-59
Corley K. T., Pearce G., Magdesian K. G. und Wilson W. D. (2007) Bacteraemia in neonatal foals: Clinicopathological differences between gram-positive and gram-negative infections, and single organism and mixed infections. *Equine Vet. J.* 39, 84-89
Furr M., Tinker M. K. und Edens L. (1997) Prognosis for neonatal foals in an intensive care unit. *J. Vet. Intern. Med.* 11, 183-188
Gayle J. M., Cohen N. D. und Chaffin M. K. (1998) Factors associated with survival in septicemic foals: 65 cases (1988-1995). *J. Vet. Intern. Med.* 12, 140-146
Henderson I. S., Franklin R. P., Wilkins P. A. und Boston R. C. (2008) Association of hyperlactatemia with age, diagnosis, and survival in equine neonates. *J. Vet. Emerg. Critical Care* 18, 496-502
Hollis A. R., Furr M. O., Magdesian K. G., Axon J. E., Ludlow V., Boston R. C. und Corley K. T. (2008) Blood glucose concentrations in critically ill neonatal foals. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 1223-1227
Knottenbelt D. C., Holdstock N. und Madigan J. E. (2007) Neonatologie der Pferde. Elsevier, München, Deutschland, 201-206
Vaala W. E. (1994) Peripartum asphyxia. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 10, 187-218
Wotman K., Wilkins P. A., Palmer J. E. und Boston R. C. (2009) Association of blood lactate concentration and outcome in foals. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 598-605

Dr. Lydia Oey
Klinik für Pferde
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 9
30559 Hannover
lydia.oey@tiho-hannover.de