

Tierärztliche Hochschule Hannover

Die Pneumonie beim Fohlen:

**Untersuchung zur Entwicklung ultrasonografischer Befunde der Lunge und
deren Zusammenhang mit den klinischen Befunden**

INAUGURAL – DISSERATION

zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Veterinärmedizin

- Doctor medicinae veterinariae –

(Dr. med. vet.)

Vorgelegt von

Juliane Fels

Herdecke

Hannover 2021

Wissenschaftliche Betreuung: PD, Dr. M. Venner, PhD, Dipl. ECEIM
Klinik für Pferde, Destedt

1. Gutachterin: PD, Dr. M. Venner, PhD, Dipl. ECEIM
Klinik für Pferde, Destedt

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. M. Wendt
Klinik für kleine Klauentiere
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2021

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Publikation Nr. 1: „Study of the development of ultrasonographic findings of the lung of foals with pneumonia“	11
3. Publikation Nr. 2: „Do the clinical findings correlate with the severity of pneumonia in foals? “	12
4. Übergreifende Diskussion	13
4.1. Ultrasonografische Untersuchung	13
4.2. Klinische Untersuchung	18
4.3. Erkrankungsalter	20
4.4. Therapieumstellung	21
4.5. Schlussfolgerung	22
5. Zusammenfassung	24
6. Summary	26
7. Literaturverzeichnis	28

1. Einleitung

Die abszedierende Bronchopneumonie der Fohlen während der Aufzucht ist weltweit eine der häufigsten Erkrankungen in der Pferdezucht. Die Lungenerkrankung, die sich durch Abszedierung und Konsolidierung darstellt, wird seit vielen Jahren untersucht und wurde bereits vor 100 Jahren schriftlich erwähnt (SCHMIEDHOFFER, 1922). Sie tritt bei Fohlen meist bis zu einem Alter von sechs Monaten auf, besonders häufig ist sie allerdings in einem Alter von einem bis drei Monaten beschrieben (GIGUERE and PRESCOTT, 1997). Da die Prophylaxe bisher ineffektiv ist, sind eine frühe Diagnose und eine gute Überwachung der kranken Fohlen wichtig, um die Mortalität erkrankter Fohlen zu minimieren.

Der Erregernachweis bei Pneumonien von Fohlen erfolgt in der Regel durch die transendoskopische Entnahme von Tracheobronchialsekret und der anschließenden mikrobiologische Kultur und/oder mit der PCR-Untersuchung (GIGUERE et al., 2011b; HENNIG, 2020). Alternativ kann das Sekret oder auch eine Spülprobe transtracheal entnommen werden. Die Entnahme von Nasen- oder Kottupfern ist nicht empfehlenswert, da die Erreger darin auch in nicht erkrankten Pferden nachgewiesen werden können (GIGUERE et al., 2011b). Sowohl *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* (Strep. zoo.) als auch *Rhodococcus equi* (R. equi) werden als die häufigsten Ursachen für die abszedierenden Bronchopneumonie der Fohlen genannt (LAVOIE et al., 1994), während andere Bakterien und Viren weniger häufig nachgewiesen werden. Strep. zoo. ist ein Kommensale der oberen Atemwege, kann aber auch als Pathogen in pulmonalen Abszessen in Pferden nachgewiesen werden (HOFFMAN, 1993). Neben Pneumonien kann Strep. zoo. auch die Ursache von Pharyngitis und Nabel- sowie Wundinfektionen sein (LORENZ et al., 2006). Zudem besteht eine nahe Verwandtschaft zu dem Drüsenerreger *Streptococcus equi* ssp. *equi* (TIMONEY, 2004). R. equi ist weltweit verbreitet und kann neben sporadischen Erkrankungen auch zu einem endemischen Infektionsgeschehen auf Aufzuchtbetrieben führen. Teils ist eine Morbidität von bis zu 40 % beschrieben (CHAFFIN, 2003), wobei die Mortalität durch Einsatz adäquater Antibiotika in den letzten Jahrzehnten von 80 % (ELISSALDE et al., 1980) deutlich auf 10 % gesunken

ist (HILLIDGE, 1987). Es handelt sich um ein fakultativ intrazelluläres Bakterium, welches in Makrophagen überlebt und sich dort vermehrt. *R. equi* verweilt auch im Darmtrakt von adulten Pferden und eine Ausscheidung ist auch dort beschrieben. Besonders hoch ist die Ausscheidung allerdings bei infizierten Fohlen und erfolgt über die Atemluft und den Kot. Dadurch, dass *R. equi* sehr widerstandsfähig ist, kann es lange im Boden überleben und wird häufig dort nachgewiesen (TAKAI, 1985). Somit sind gerade Stäube auf langgenutzten Weiden eine der wichtigsten Infektionsquellen auf endemisch betroffenen Betrieben.

Aufgrund einer subklinischen Entwicklung und der hohen Kompensationsfähigkeit der Lunge, erscheint die Diagnose der Pneumonie bei Fohlen als schwierig (GIGUERE and PRESCOTT, 1997). Klinische Symptome sind häufig erst im späteren Verlauf der Erkrankung zu finden, daher zeigt sich für den Besitzer die Lungenerkrankung beim Fohlen meistens erst im chronischen Stadium. Aus diesem Grund wird beschrieben, dass die frühen Stadien der Pneumonie beim Fohlen bei dem klinischen Monitoring durch Besitzer und Tierarzt übersehen werden (ZINK, 1986). Besonders im Fall einer Erkrankung mit *R. equi* weisen die Symptome erst im späten Stadium auf eine Erkrankung der Lunge hin und teilweise zeigen die Fohlen, selbst bis kurz vor dem Tod, keine oder nur geringgradige Symptome (GIGUERE and PRESCOTT, 1997). Beim Auftreten von Symptomen sind diese oft unspezifisch, wie zum Beispiel Fieber und Apathie, aber spezifischere wie Husten, Nasenausfluss, Tachypnoe, Lungengeräusche und eine abdominale Atmung fallen erst später auf.

Die Pneumonie des Fohlens führt zu hohen Kosten für den Züchter, bedingt durch die tiermedizinische Versorgung, Medikamente und den Verlust von Fohlen, besonders wenn die Diagnose im späten Stadium der Pneumonie erfolgt (COHEN et al., 2000). Der Behandlungserfolg ist größer, wenn die pulmonalen Läsionen früher erkannt werden, weil sie dann auch weniger schwerwiegend sind (COHEN et al., 2002). Demnach ist eine zuverlässige Methode für eine frühe Diagnose erstrebenswert, besonders auf Gestüten mit endemischem Auftreten von *R. equi* und *Strep. zoo.*. Früherkennungsprogramme beinhalten eine klinische Untersuchung, hämatologische Parameter sowie eine ultrasonografische Untersuchung des Thorax

(GIGUERE et al., 2011b). Das regelmäßige Messen der Körpertemperatur und der Atemfrequenz wird für Screening Programme empfohlen (COHEN et al., 2000). Lungengeräusche bei der Auskultation von Lunge und Trachea werden bei Fohlen mit Pneumonie festgestellt aber die Befunde korrelieren nicht mit dem Schweregrad der Pneumonie (FALCON, 1985). Die Untersuchung von Blutparametern, wie der Leukozytenzahl (FALCON, 1985), des Fibrinogenwertes (GIGUERE et al., 2003; GIGUERE and PRESCOTT, 1997) und der Serum-Amyloid-A-Konzentration (COHEN, 2005; GIGUERE et al., 2016; THOMÉ et al., 2018b), sind in Hinblick auf die Früherkennung von R.-equi-Pneumonien untersucht worden, teilweise auch mit zuverlässigen Ergebnissen.

Diagnostische Bildgebung der Lunge, entweder durch die Röntgenuntersuchung oder die Ultrasonografie, ist sehr sensitiv und spezifisch. Die röntgenologische Darstellung von pulmonalen Läsionen wurde als hochgradig hinweisend auf eine Infektion mit R. equi beschrieben (COHEN et al., 2002), auch wenn die Sensitivität nicht so hoch ist wie bei der ultrasonografischen Untersuchung (VENNER et al., 2014). Die Ultrasonografie wird häufig für Screening-Untersuchungen auf Gestüten genutzt, da es eine nicht-invasive und schnelle Methode ist. Die Ergebnisse der Untersuchung liegen sofort vor und sind sehr sensitiv für pulmonale Abszesse. Ein Scoring der pulmonalen Läsionen mithilfe der Anzahl der Abszesse wird als hilfreich angesehen, um den Schweregrad der Pneumonie zu bestimmen (SLOVIS and MCCRACKEN, 2005). Ein genaueres Scoring, welches sowohl die Anzahl als auch den Durchmesser der pulmonalen Läsionen mit einschließt, wurde mittlerweile ebenfalls entwickelt (MCCRACKEN and SLOVIS, 2009; VENNER et al., 2014). Diverse Studien haben gezeigt, dass dies eine zuverlässige Methode ist, um Pneumonien zu diagnostizieren (RUTENBERG et al., 2017; WETZIG et al., 2019), auch wenn die Ultrasonografie nur Läsionen zeigt, die sich auf der Oberfläche der Lunge befinden, während Läsionen ohne Kontakt zur Pleura unerkannt bleiben.

Die Behandlung der Pneumonie beim Fohlen kann durch unterschiedliche Protokolle erfolgen. Trimethoprim-Sulfadiazin wurde in einigen Fällen von Pneumonie in Fohlen als effektiv beschrieben (FELS et al., 2020). Insbesondere war dies im

Zusammenhang mit Streptokokken zu beobachten, die als die ursächlichen Erreger eingeordnet werden konnten. Die aktuelle Standardbehandlung der R.-equi-Pneumonie bei Fohlen ist Rifampicin in Kombination mit einem Makrolid, häufig Azithromycin. Der Einsatz von Rifampicin und Erythromycin reduzierte bereits die Mortalität von 80 % auf 12 % (HILLIDGE, 1987), allerdings wird Erythromycin aufgrund der häufigen Nebenwirkungen bei Fohlen und Stute nicht mehr empfohlen. Unterschiedliche Makrolide wurden untersucht, und Azithromycin und Tulathromycin (CREDNER, 2014; RUTENBERG et al., 2017) oder auch die Kombination von Azithromycin und Doxycyclin (WETZIG et al., 2019) zeigten effiziente Resultate in der Behandlung der Pneumonie beim Fohlen.

In der vorliegenden Studie wurden die Verteilung der pulmonalen Läsionen und deren Entwicklung nach der Diagnose in Fohlen mit einer Bronchopneumonie untersucht. Ein weiteres Ziel war es einen Parameter zu ermitteln, der frühzeitig auf eine Verschlechterung der Pneumonie hindeutet. Hierfür wurden die erfassten klinischen Parameter und das Alter der Fohlen zum Zeitpunkt der Erkrankung zusammen mit dem Verlauf der Pneumonie ausgewertet.

2. Publikation 1:

Study of the development of ultrasonographic findings in the lung of foals with pneumonia

Published in Pferdeheilkunde – Equine Medicine 36 (2020) 6 (November/December)
537-546

Juliane Fels¹, Anna Lankenfeld¹, Karl Rohn², Monica Venner³

¹: University of Veterinary Medicine Hannover, Clinic for Horses, Hanover, Germany

²: University of Veterinary Medicine Hannover, Institute for Biometry, Epidemiology and Information Processing, Hanover Germany

³: Equine Clinic Destedt, Destedt, Germany

Correspondence:

Dr. Monica Venner, PD, PhD, FTA für Pferde, Dipl. ECEIM, FEI-Tierärztin
Tierärztliche Klinik für Pferde Destedt
Trift 4
38162 Destedt
Deutschland
E-Mail: mvenner@gmx.de

Study of the development of ultrasonographic findings in the lung of foals with pneumonia

Juliane Fels¹, Anna Lankenfeld¹, Karl Rohn² and Monica Venner³

¹ University of Veterinary Medicine Hannover, Clinic for Horses, Hanover, Germany

² University of Veterinary Medicine Hannover, Institute for Biometry, Epidemiology and Information Processing, Hanover, Germany

³ Equine Clinic Destedt, Destedt, Germany

Summary: Pneumonia in foals is one of the major diseases in a horse breeding farm. As prevention is difficult, early diagnosis, well monitored treatment and reliable prognosis are important to minimise losses. The localization of pulmonary lesions of foals with different severity of abscessing bronchopneumonia and their development during treatment were observed to find a parameter that signals the worsening of pneumonia early. The prospective clinical study was performed with four groups of foals with pulmonary lesions of different severity that were followed up during treatment. The severity of pulmonary lesions in 453 foals with subclinical and clinical pneumonia on a horse breeding farm was determined by ultrasonography of the thorax. After pneumonia had been diagnosed, the clinical examination was done weekly, the white blood cells (WBC) were counted and ultrasonography of the thorax, including measurement of the abscess score, was performed twice weekly until recovery. One hundred and thirty-five foals had a small pneumonia (abscess score: 5–9.5 cm) and received no antibiotic treatment; 219 foals had a mild (abscess score: 10–15 cm), 91 foals had a moderate (abscess score: 15–20 cm) and 66 foals a severe pneumonia (abscess score: > 20 cm). All foals fully recovered in a max. of 9.5 weeks of treatment. Most lesions were localized in the cranio-ventral area of the lung and more severe in the right lung than on the left side. In severely affected foals, those who needed a change of treatment had 74 % lesions of the size of 2 cm or larger, while foals with success of the first treatment had only 48 % of the same size. The number of ultrasonographic findings decreased mostly within the first two weeks after diagnosis, independently of the severity of the lesions. The clinical score on the day of diagnosis was higher in foals who later needed a change of treatment, while the WBC count is neither reliable for early diagnosis nor a hint for a prognosis of treatment success. In conclusion the size of consolidations seems to be of prognostic value in severely affected foals. The important period in monitoring foals with pneumonia during treatment is the first two weeks after diagnosis is done because the decrease of ultrasonographic findings and the need for a change of treatment is obvious in that period of time.

Keywords: foals, pneumonia, ultrasonographic examination, localization of lesions, development of lesions

Citation: Fels J., Lankenfeld A., Rohn K., Venner M. (2020) Study of the development of ultrasonographic findings of the lung of foals with pneumonia. *Pferdeheilkunde* 36, 537–546; DOI 10.21836/PEM20200606

Correspondence: PD Dr. PhD Monica Venner, Equine Clinic, Trift 4, 38162 Destedt, Germany; mvenner@gmx.de

Submitted: July 7, 2020 | **Accepted:** September 29, 2020

Introduction

Pneumonia is an important disease in foals and causes severe disorders during the first six months of life. *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* (Strep. zoo.) and *Rhodococcus equi* (R. equi) are the most frequent agents in abscessing pneumonia in foals (Lavoie et al. 1994). R. equi is a facultative intracellular bacterium which can survive and replicate in macrophages. It is widespread around the world and frequently detected in the soil of horse farms (Takai 1985). The infection can be endemic or sporadic on a farm. Strep. zoo. is a normal inhabitant of the upper respiratory tract and also a common pathogen of pulmonary abscesses in horses (Hoffman 1993).

Pneumonia is responsible for high costs to the breeder, due to veterinary care, medication and losses of foals if the diagnosis is made later in the course of the disease (Cohen et al. 2000). The treatment success is higher when pulmonary lesions are less severe (Cohen et al. 2002). Therefore, a reliable method of early diagnosis is necessary, especially on farms with endemic infections due to R. equi and Strep. zoo.. Early diagnosis programmes

include clinical examination, haematological parameters and ultrasonographic examination of the thorax (Giguere et al. 2011). In the case of R. equi infection, the respiratory symptoms point to a pneumonia only at a late stage of the disease and sometimes the foals show little to no clinical signs even shortly before death (Giguere and Prescott 1997). Furthermore, regular measuring of the rectal temperature and the respiratory rate has been recommended for screening programs (Cohen et al. 2002). The evaluation of blood samples for the white blood cell (WBC) count (Falcon 1985), fibrinogen (Giguere et al. 2003, Giguere and Prescott 1997) and Serum amyloid A concentration (Cohen 2005, Giguere et al. 2016, Thomé et al. 2018) have been previously reviewed for early detection, showing some reliable results for the diagnosis of R. equi pneumonia.

Diagnostic imaging of the lung, either radiography or ultrasonographic examination, is very sensitive and specific in the diagnosis of pneumonia in foals. Radiographic imaging of pulmonary lesions has been described as strongly suggestive of R. equi (Cohen et al. 2002), even though the sensitivity is not as high as ultrasonography (Venner et al. 2014). The latter is

frequently used for screening in farms with endemic pneumonia as it is not invasive to the foals, takes little time, and the results are immediate and highly sensitive to pulmonary abscesses. The limitation of this technique is that only peripheral lesions can be revealed, thus, central-seated lesions remain undetected.

The current standard treatment of the *R. equi* pneumonia is rifampin in combination with a macrolide, most frequently azithromycin.

In this study we describe the distribution of pulmonary lesions and the development after diagnosis in foals with pneumonia. A further aim was to find a parameter that signals the worsening of pneumonia early during observation time.

Method and Materials

Study Population

The study was conducted on a stud farm of warmblood horses in the breeding season of 2018. Earlier studies on this farm revealed endemic incidence of *R. equi*, detected from tracheobronchial aspirates (Hennig 2020 submitted, Heyers 2007, Kilian 2008, Lämmer 2010) and post-mortem examination (Weimar 2006).

All the foals of the farm were monitored from birth until the age of 5.5 months. Each foal was examined clinically weekly, an Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) blood sample for determining the WBC count was taken and ultrasonographic examination of the chest was performed.

Table 1 Clinical score (according to Ohnesorge et al. 1998, modified) | Klinischer Score (modifiziert nach Ohnesorge et al. 1998)

Clinical Score	Aberrances	Score
Nasal discharge	Normal	0
	Serous	1
	Mucous, purulent	2
Lymph nodes	Normal	0
	Enlarged	1
Auscultation Lung	Normal	0
	Mild (raw sounds)	1
	Severe (rattle, rhonchus)	2
Auscultation Trachea	Normal	0
	Mild (raw sounds)	1
	Severe (rattle, rhonchus)	2
Rectal temperature	Normal (< 39.0°C)	0
	Mildly elevated (39.0–39.4°C)	1
	Highly elevated (> 39.5°C)	2
Dyspnoea	No	0
	yes	3
Respiratory frequency	Below 80/min	0
	Above 80/min	1

The clinical parameters included rectal temperature, nasal discharge, lymph nodes, auscultation of the lung and trachea, dyspnoea and the respiratory frequency, combined in a clinical score (Table 1). If the clinical score was below or equal to 2, the foal was considered as clinically healthy. The WBC count cut-off value was above 13,000 G/L.

Ultrasonographic method

A portable unit (Esaote Tringa Linear, Milano, Italy) with a 7.5 MHz linear transducer was used for the ultrasonographic examination. Both sides of the thorax were drenched with 99 % alcohol and intercostal spaces 3 to 14 were examined from dorsal to ventral. The consolidations were recorded on a form with the precise localization (right and left lung, number of the intercostal space, the dorsal part, middle part or the ventral part of the lung) and the diameter in cm. Consolidations with an irregular form were evaluated by measuring the smallest and the widest diameter and taking the average of the two values. The diameter of all consolidations was added to an “abscess score” at the end of each ultrasonographic examination. The abscess score was a marker for the severity of the pulmonary disorder.

Study design

All foals were examined every week; those with an abscess score above 5 cm were included in the study. They were divided in four groups, each with a different severity of pneumonia, i.e. different abscess score range and different treatment. The day of diagnosis of pneumonia, i.e. the day of admission into the study, was defined as the examination day (ED) 1, while the interval between two EDs was 3–4 days. The WBC counts and findings from ultrasonography were recorded on every ED and the clinical score was available for every other ED.

A total of 453 foals were included in this study. A foal could appear in more than one group if it needed a change of treatment. This was the case for 94 foals.

The abscess score of foals with the smallest pneumonia (group 1) was from 5 to 9.5 cm. These foals did not receive any treatment. If the abscess score of foals in group 1 increased above 10 cm, they received treatment and reappeared in groups 2 to 4.

The foals with a mild pneumonia (group 2) had an abscess score between 10 and 14.5 cm. Those were treated with trimethoprim-sulfadiazine (TMS; 30 mg/kg p.o., every 12 h).

The foals with a moderate pneumonia (group 3) had an abscess score between 15 and 19.5 cm. Those were treated with rifampin (10 mg/kg p.o., every 24 h) and tulathromycin (2.5 mg/kg i.m., once a week).

The foals with severe pneumonia (group 4) had an abscess score above 20 cm and were treated with rifampin (10 mg/kg p.o., every 24 h) and azithromycin (10 mg/kg p.o., every 24 h).

Foals were monitored in this study until the ultrasonographic examination of the lung revealed a maximum of two consoli-

datations with a diameter of 0.5 cm for at least two consecutive examinations. Thus, the score had to be 1 cm or smaller for termination of the treatment. At that point, it was considered that foals had recovered from pneumonia.

Data and analysis

The Statistical Analysis System for Windows SAS was used to analyse the data collected. An error probability of $p < 0.05$ was considered significant for the complete analysis. The normality of the abscess score, the clinical score and the WBC count was tested with the Shapiro-Wilk test. The data were almost normally distributed, therefore, the median with the 1st and 3rd quartile was determined. Development of the abscess score, the clinical score and the WBC count was evaluated with the Friedman Permutation test; $p < 0.05$ was adjusted after Sidák (Sidák, 1967). The difference among the abscess score, clinical score, WBC count and variation of lesion size between foals with and without treatment change was tested with the Signed Rank Test. The correlation between the abscess score, the clinical score and the WBC count was analysed with the correlation analysis by Spearman. In order to analyse the distribution of the abscess score to the right and left side of the lung, the normality was tested with the Kolmogorov-Smirnov test and the distribution analysis with the Signed Rank Test. The probability of a localization of the abscesses in each side of the lung was tested with the Signed Rank Test.

Results

Clinical and sonographic findings at diagnosis

The median of the abscess score, the clinical score and the WBC count was recorded on the day of diagnosis for all groups (Table 2).

The average abscess score on the day of diagnosis represents the severity of pneumonia of each group. According to the group definition, the abscess score was the smallest (median: 6.5 cm; 1st quartile: 6 cm; 3rd quartile: 8 cm) in group 1 and the highest (median: 22.3 cm; 1st quartile: 21 cm; 3rd quartile: 26 cm) in the foals with severe pneumonia (group 4).

The foals with severe pneumonia, i.e. a high abscess score, had a higher clinical score (median: 4.0) than the foals with mild pneumonia (median: 3.0). There was a similar mean WBC count in all four groups.

The mean abscess score, clinical score and WBC count were compared among the foals with and without a change of treatment (Table 2, second column "subgroup"). Only a few foals needed a change of treatment in group 3 (moderate pneumonia) and 4 (severe pneumonia). The foals with small pulmonary lesions that needed treatment later on had a significantly ($p < 0.032$) higher clinical score than the foals that healed without treatment.

Of the foals with small pulmonary lesions (group 1), 64% healed without treatment; 84% of foals with mild pneumonia, 97% of the foals with moderate pneumonia and 91% of the foals with severe pneumonia recovered with the first treatment protocol.

Localization of pulmonary lesions in foals with pneumonia

The addition of all diameters of consolidations visualised at sonography was compared in all foals with pneumonia on the day of diagnosis. When all groups were analysed, the percentage of the abscess score on the right side was 56.8% and, therefore, pulmonary lesions were significantly more severe on the right side ($p < 0.001$) than the left side (43.2%).

The addition of the diameter of all abscesses was higher on the right side of the lung than on the left side in each group (Table 3).

Table 2 Findings on the day of diagnosis "pneumonia". The first column shows the median (25%; 75%) of the whole group (total). The second column differentiates the group in TS = treatment success/success without treatment (group 1) and CT = Change of treatment/treatment (group 1) (subgroup); Group 1 = abscess score 5–9.5 cm; Group 2 = abscess score 10–14.5 cm; Group 3: abscess score 15–19.5 cm; Group 4 = abscess score > 20 cm | Befunde am Tag der Diagnose "Pneumonie". Die erste Spalte zeigt den Median (25%; 75%) der gesamten Gruppe. Die zweite Spalte unterteilt die Gruppe in TS = Therapieerfolg/Erfolg ohne Therapie (Gruppe 1) und CT = Therapieumstellung/Therapie (Gruppe 1) (Untergruppe); * = signifikanter Unterschied; Gruppe 1 = Abszess Score 5–9,5 cm; Gruppe 2 = Abszess Score 10–14,5 cm; Gruppe 3 = Abszess Score 15–19,5 cm; Gruppe 4 = Abszess Score über 20 cm

	Parameter	Abscess score (cm)		Clinical score		White blood count (G/L)	
		total	median	total	median	total	median
Group 1 (n = 135)	TS (n = 86)	6.5 (6; 8)	6.8 (5.6; 7.9)	3 (2; 4)	2* (2; 3)	14.650 (12.675; 17.400)	15.000 (12.950; 17.325)
	CT (n = 49)		6.5 (6; 8)		3* (2; 4)		13.800 (12.075; 18.125)
Group 2 (n = 219)	TS (n = 183)	11 (10; 12)	11 (10; 12)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	15.400 (11.950; 17.850)	15.400 (12.000; 17.800)
	CT (n = 36)		11 (10; 11)		4 (2; 5)		15.600 (11.475; 18.325)
Group 3 (n = 91)	TS (n = 88)	16 (15.5; 17)	16 (15.5; 17)	3 (2; 4.5)	3 (2; 5)	14.300 (11.950; 17.350)	14.050 (12.100; 17.275)
	CT (n = 3)		18 (17.5; 18.5)		3 (2.5; 3.5)		10.100 (8.000; 14.250)
Group 4 (n = 66)	TS (n = 60)	22.3 (21; 26)	22 (21; 25.3)	4 (3; 5)	4 (3; 6)	14.250 (11.975; 16.800)	14.600 (11.725; 17.000)
	CT (n = 6)		25.3 (21.3; 29.3)		5 (4.3; 5)		14.100 (13.825; 14.375)

The percentage of abscess score on the right side of the lung was significantly higher than on the left side of the lung in foals with small to moderate pneumonia (groups 1 to 3). In foals with severe pneumonia (group 4), the percentage of abscess score on the right and the left side of the lung did not differ significantly.

Comparison of localization of pulmonary lesions between cranial-ventral and caudo-dorsal regions of the lung

The localization of the abscess scores in % are shown in Figures 1a to 1d separately for the left and the right side of the lung and for each group on the day of diagnosis. Most pulmonary lesions were localized in the cranio-ventral segment of the lung, i.e. in the 3rd, 4th and 5th intercostal spaces and specifically in the middle and ventral areas (3B, 4B, 4C and 5C). The lung was divided into two areas for further analysis of the localization of the lesions: an area of "high incidence" containing the four areas specified previously with the highest probability of abscess appearance and an area of "low incidence" consisting of the rest of the lung.

The area of "high incidence" in foals with small pulmonary lesions (group 1) showed significantly more lesions than the area of "low incidence" in the first 10 examinations ($p < 0.0001$). Pulmonary lesions in foals with mild (group 2) and moderate pneumonia (group 3) appeared significantly more frequently in the area of "high incidence" than in the area of "low incidence" ($p < 0.0001 - p < 0.0352$) in the first 14 examinations.

Significantly more lesions were recorded in the area of "high incidence" than in the area of "low incidence" in foals with severe pneumonia (group 4) as well but not at every examination. Significantly more lesions appeared in the area of "high incidence" at EDs 3 to 8 ($p < 0.0001 - p < 0.0271$) on the right side of the lung, and significantly more lesions appeared in the area of "high incidence" at EDs 6 to 9 ($p < 0.0001 - p < 0.01$) on the left side of the lung.

Table 3 Abscess score (in %) in foals with pneumonia on the right and the left side of the lung on the day of diagnosis; * = significant difference between left and right; Group 1 = abscess score 5–9.5 cm; Group 2 = abscess score 10–14.5 cm; Group 3: abscess score 15–19.5 cm; Group 4 = abscess score > 20 cm | Abszess Scores (in %) von Fohlen mit Pneumonie auf der rechten und der linken Seite der Lunge am Tag der Diagnose; * = signifikanter Unterschied zwischen links und rechts; Gr. 1 = Absz. Score 5–9,5 cm; Gr. 2 = Absz. Score 10–14,5 cm; Gr. 3 = Absz. Score 15–19,5 cm; Gr. 4 = Absz. Score über 20 cm

	Right (%)	Left (%)	p =
Group 1 (n = 135)	61.3	38.7	0.001*
Group 2 (n = 219)	55.4	44.6	0.0025*
Group 3 (n = 91)	58.0	42.0	0.0014*
Group 4 (n = 66)	53.1	46.9	0.097

Correlation of the diameter of consolidations in foals with pneumonia on the day of diagnosis with the prognosis of the first treatment

Regarding foals with small pulmonary lesions or mild pneumonia (group 1 and 2), the size of consolidations at diagnosis was similar in foals that recovered and those that needed treatment (group 1) or change of treatment (group 2). When the size of the lesions was compared in foals with moderate or severe pneumonia (group 3 and 4), the foals that recovered had more lesions of smaller size (below or equal to 1 cm) on the day of diagnosis, while the foals with a change of treatment had more lesions of 2 cm and above. In foals with severe pneumonia, those with a change of treatment had significantly more lesions larger than 2 cm diameter (Figure 2a and b) than foals with treatment success.

Duration of treatment to complete recovery from pneumonia

The foals with small pulmonary lesions (group 1) recovered within 3 weeks, while the foals with mild to severe pneumonia (groups 2 to 4) needed 4 weeks to heal (Table 4). Many foals had an abscess score lower than 1 cm earlier than 4 weeks after diagnosis; however, some foals showed an increase of the abscess score at later examinations.

Development of the abscess score

The development of the abscess score in all four groups is shown in Figures 3a to 3d for the first 5 weeks divided in 10 EDs. The abscess score mostly decreases over the first two weeks of treatment. The reduction of the abscess score in foals with small pulmonary lesions (group 1) was highly significant ($p < 0.001$) between the first two EDs and all following EDs.

The decrease of the abscess score in foals with mild to severe pneumonia (groups 2 to 4) was noticed within the first two weeks after diagnosis. The decrease of the abscess score was

Table 4 Time (in weeks) needed for healing or until change of treatment pneumonia in foals; Group 1 = abscess score 5–9.5 cm; Group 2 = abscess score 10–14.5 cm; Group 3: abscess score 15–19.5 cm; Group 4 = abscess score > 20 cm | Zeitspanne (in Wochen), die für Ausheilung oder bis zur Behandlungs-umstellung von Fohlen mit Pneumonie; Gr. 1 = Absz. Score 5–9,5 cm; Gr. 2 = Absz. Score 10–14,5 cm; Gr. 3 = Absz. Score 15–19,5 cm; Gr. 4 = Absz. Score > 20 cm

	Healed (weeks) (number of foals)	Change of treatment (weeks) (number of foals)
Group 1 (n = 135)	3.2 (± 1.8) (n = 86)	1.5 (± 1.2) (n = 49)
Group 2 (n = 221)	3.9 (± 1.7) (n = 183)	2.3 (± 2.1) (n = 36)
Group 3 (n = 91)	4 (± 2.2) (n = 88)	1.7 (± 2) (n = 3)
Group 4 (n = 66)	4 (± 1.6) (n = 60)	1.8 (± 1.3) (n = 6)

highly significant ($p < 0.0001$) from ED 1, ED 2 and ED 3 to all following EDs. Later EDs showed no significant decrease.

Development of the clinical score

The major decrease of the clinical score, to a range of 2 to 2.5, was noted within the first 2.5 weeks after diagnosis in all four groups. The decrease of the clinical score in foals with small pulmonary lesions (group 1) was not significant. The average clinical score at diagnosis in foals with mild to severe

pneumonia (groups 2 to 4) was significantly higher compared to the further examinations.

Development of the WBC count

The development of the WBC count in foals with small pulmonary lesions (group 1) showed no significant change during the first 5 weeks after diagnosis. The median WBC count of the foals with mild pneumonia (group 2) was 16,600 G/L and 16,600 G/L of the foals with moderate pneumonia (group 3) as well, both reached at ED 3. The median WBC count of the foals with severe pneumonia was reached at ED 4 with 17,700 G/L. The WBC count for foals with mild to severe pneumonia (groups 2 to 4) showed a slight but significant

C	B	A	left	right	A	B	C
♥	6,4	0,7	3	3	1,5	17	♥
8,3	6,6	0,3	4	4	0,4	7,2	16,8
5,8	3,2	0,2	5	5	0,6	2,4	7,3
3,2	0,9	0,2	6	6	0	1,7	3
1,3	0,4	0	7	7	0	0,5	0,7
0,4	0,7	0	8	8	0	0,6	0,2
0	0,3	0	9	9	0	0	0,4
0,2	0	0	10	10	0	0	0,2
0	0	0	11	11	0	0	0,2
0	0	0	12	12	0	0	0
0	0	0	13	13	0	0	0
0	0	0	14	14	0	0	0

Fig. 1a Localization of abscess scores (in %) in foals ($n = 135$) with small pulmonary lesions on the day of diagnosis; intercostal space 3 to 14 and level A=dorsal to C=ventral; colour code: strong gray = high number of lesions, white = no lesions; ♥ = localization of the heart | Lokalisation der Abszesse (in %) in Fohlen ($n = 135$) mit kleinen pulmonalen Läsionen am Tag der Diagnose; Interkostalraum 3 bis 14 und Level A=dorsal bis C=ventral; Farbkodierung: dunkelgrau = hohe Anzahl an Läsionen, weiß = keine Läsionen; ♥ = Lokalisation des Herzens

C	B	A	left	right	A	B	C
♥	7,2	0,6	3	3	1,5	13,6	♥
8,4	5,1	0,3	4	4	0,7	6,3	11,1
6,8	3,2	0,3	5	5	0,4	3,1	8,2
4,2	1,8	0,2	6	6	0,1	1,2	5
2	0,9	0,1	7	7	0,1	0,6	2,3
0,6	0,9	0,04	8	8	0	0,4	1
0,3	0,2	0,04	9	9	0	0,1	0,6
0,2	0	0	10	10	0	0	0,1
0,04	0	0	11	11	0	0,04	0,04
0	0	0	12	12	0	0,1	0
0	0	0	13	13	0	0	0
0	0	0	14	14	0	0	0

Fig. 1b Localization of abscess scores (in %) in foals ($n = 219$) with mild pneumonia on the day of diagnosis; intercostal space 3 to 14 and level A=dorsal to C=ventral; colour code: strong gray = high number of lesions, white = no lesions; ♥ = localization of the heart | Lokalisation der Abszesse (in %) in Fohlen ($n = 219$) mit geringgradiger Pneumonie am Tag der Diagnose; Interkostalraum 3 bis 14 und Level A=dorsal bis C=ventral; Farbkodierung: dunkelgrau = hohe Anzahl an Läsionen, weiß = keine Läsionen; ♥ = Lokalisation des Herzens

C	B	A	left	right	A	B	C
♥	6,4	0,7	3	3	2,1	10,6	♥
7,2	4,4	1,2	4	4	1,2	6,9	11,2
7,1	2,6	0,6	5	5	0,3	3,1	7,7
3,1	1,6	0,2	6	6	0,2	1,4	3,7
2	1,1	0,1	7	7	0	0,8	2,2
1,5	0,5	0,2	8	8	0	1,1	1,4
0,8	0,2	0,1	9	9	0,1	0,8	1,1
0,4	0,3	0	10	10	0	0,1	0,8
0,3	0	0	11	11	0	0,3	0,2
0,1	0	0	12	12	0	0	0,2
0	0	0	13	13	0	0	0
0	0	0	14	14	0	0	0

Fig. 1c Localization of abscess scores (in %) in foals ($n = 91$) with moderate pneumonia on the day of diagnosis; intercostal space 3 to 14 and level A=dorsal to C=ventral; colour code: strong gray = high number of lesions, white = no lesions; ♥ = localization of the heart | Lokalisation der Abszesse (in %) in Fohlen ($n = 91$) mit mittelgradiger Pneumonie am Tag der Diagnose; Interkostalraum 3 bis 14 und Level A=dorsal bis C=ventral; Farbkodierung: dunkelgrau = hohe Anzahl an Läsionen, weiß = keine Läsionen; ♥ = Lokalisation des Herzens

C	B	A	left	right	A	B	C
♥	5	0,9	3	3	1,4	7,8	♥
7,2	4,8	1	4	4	0,8	4,5	8,4
5,9	3,2	0,7	5	5	0,5	3,5	6,2
4,1	1,3	0,3	6	6	0,3	1,9	3,7
2,5	1,7	0,3	7	7	0,3	1,5	3
2,2	0,5	0,1	8	8	0,3	0,8	2,2
2	0,7	0,1	9	9	0	0,7	1,6
1,2	0,5	0	10	10	0	0,3	0,9
0,7	0	0	11	11	0,1	0,1	0,9
0,3	0,03	0	12	12	0,2	0,1	0,5
0	0	0	13	13	0	0,1	0,1
0	0	0	14	14	0	0,03	0

Fig. 1d Localization of abscess scores (in %) in foals ($n = 66$) with severe pneumonia on the day of diagnosis; intercostal space 3 to 14 and level A=dorsal to C=ventral; colour code: strong gray = high number of lesions, white = no lesions; ♥ = localization of the heart | Lokalisation der Abszesse (in %) in Fohlen ($n = 66$) mit hochgradiger Pneumonie am Tag der Diagnose; Interkostalraum 3 bis 14 und Level A=dorsal bis C=ventral; Farbkodierung: dunkelgrau = hohe Anzahl an Läsionen, weiß = keine Läsionen; ♥ = Lokalisation des Herzens

($p < 0.001$) increase until ED 3. After that, the WBC count decreased, also significantly, until ED 5 ($p < 0.001$).

Discussion

The localization and development of pulmonary findings of foals with different severities of abscessing bronchopneumonia were described in the current study. The purpose was to show where in the lung the abscesses mostly appear and to find a parameter that might show the worsening of pneumonia early.

The endemic incidence of *R. equi* on the stud farm was confirmed in several studies (Hagist 2016, Heyers 2007), therefore, the monitoring and treatment were designed for the early diagnosis and effective recovery of pneumonia due to *R. equi*. Based on a recent study, 27.5% of the foals with an abscess score from 10–15 cm healed without treatment (Rutenberg et al. 2017), therefore, pulmonary lesions of a max. of 10 cm were defined as the cut-off for the foals with the smallest pulmonary lesions in group 1. Of the 135 foals in group 1 with an abscess score between 5 cm and 10 cm, 63.7% healed without treatment. This percentage is consistent with results of earlier studies (Venner et al. 2013, Venner and Credner

2014, Venner et al. 2012), where 44, 67 and 88% (respectively) of foals with abscess scores below 10 cm healed without treatment even though the numbers of patients in these studies were (with 25 to 32 foals) lower than in the current study. These taken together confirm that resolution of pneumonia in foals is possible without treatment in mild cases; however, close monitoring is advised in order to identify foals with a worsening of the disease.

The treatment of the foals with mild pneumonia with TMS has been mentioned in earlier literature (Prescott and Sweeney 1985, Sweeney et al. 1987, Wilson 1992). In the current study, 85.6% of 219 foals with an abscess score from 10 cm to 15 cm recovered during treatment with TMS. Only 27.5% of the foals recovered without treatment in an earlier study at this severity of pneumonia (Rutenberg et al. 2017). The advantage

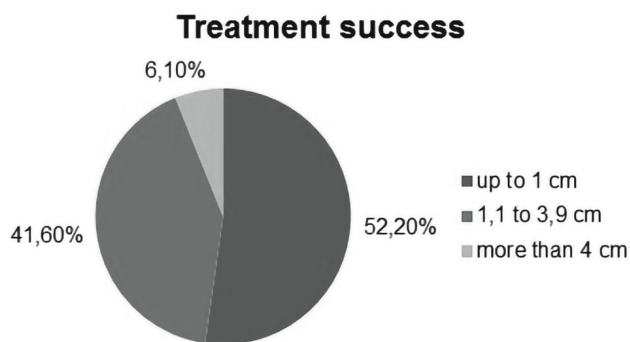


Fig. 2a Number of different abscess sizes on the day of diagnosis in foals with severe pneumonia (group 4; $n = 66$) with treatment success (TS; $n = 60$) | Anzahl verschiedener Abszessgrößen am Tag der Diagnose bei Fohlen mit hochgradiger Pneumonie (Gruppe 4; $n = 66$) mit Therapieerfolg (TS; $n = 60$)

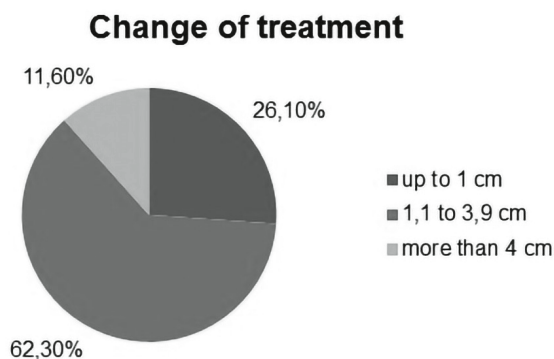


Fig. 2b Number of different abscess sizes on the day of diagnosis in foals with severe pneumonia (group 4; $n = 66$) with change of treatment (CT; $n = 6$) | Anzahl verschiedener Abszessgrößen am Tag der Diagnose bei Fohlen mit hochgradiger Pneumonie (Gruppe 4; $n = 66$) mit Therapieumstellung (CT; $n = 6$)

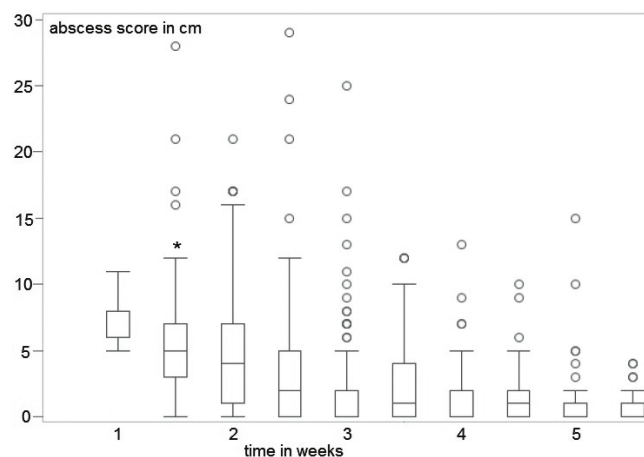


Fig. 3a Abscess score of foals with small pulmonary lesions ($n = 135$) during the first five weeks (two examinations per week) after diagnosis of pneumonia; * = significant difference to the previous examination | Abszess Score von Fohlen mit kleinen pulmonalen Läsionen ($n = 135$) während der ersten fünf Wochen (2 Untersuchungen pro Woche) nach der Diagnose der Pneumonie; * = signifikanter Unterschied zu der vorherigen Untersuchung

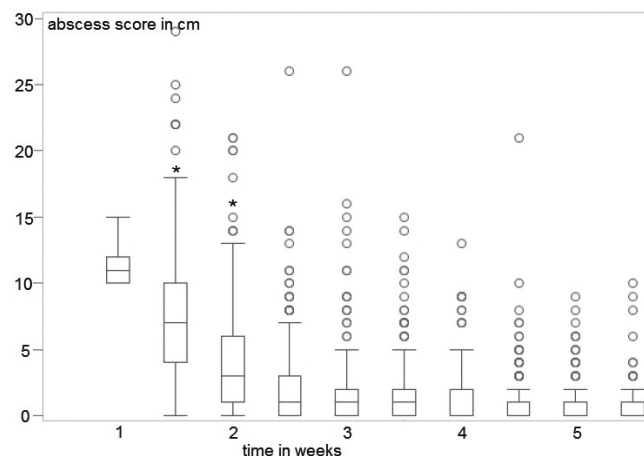


Fig. 3b Abscess score of foals with mild pneumonia ($n = 219$) during the first five weeks (two examinations per week) after diagnosis of pneumonia; * = significant difference to the previous examination | Abszess Score von Fohlen mit geringgradiger Pneumonie ($n = 219$) während der ersten fünf Wochen (2 Untersuchungen pro Woche) nach der Diagnose der Pneumonie; * = signifikanter Unterschied zu der vorherigen Untersuchung

of TMS is the much lower costs for the owner. The TMS as a treatment was successful, but as it is not effective against *R. equi*, other pathogens, for example, *Strep. equi zooepidemicus*, must have been causing the pneumonia in those foals. The treatment of the foals with moderate pneumonia (abscess score of 15–20 cm) with rifampin and tulathromycin was successful in 96.7% of 91 foals in our study. The effectiveness of tulathromycin as a monotherapy has been evaluated earlier and was reported to be good in 90% of the foals with an abscess score of 10 to 15 cm (Rutenberg et al. 2017). The initial abscess score in the current study was higher with 15 to 20 cm and still the treatment was successful in all except three foals. Therefore, the combined treatment of rifampin and tulathromycin is effective in foals with moderate pneumonia, while the success in foals with severe pneumonia needs to be further evaluated.

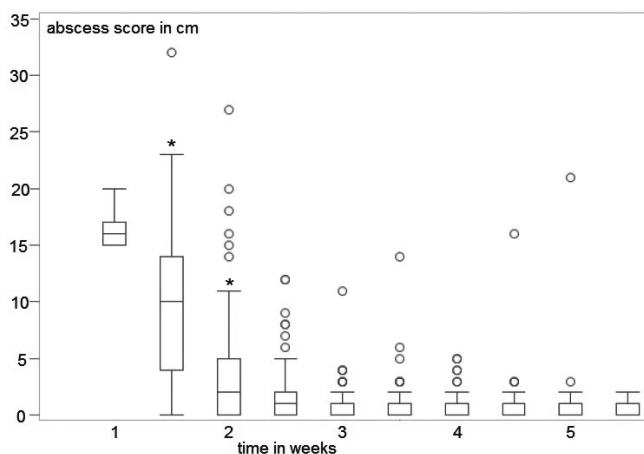


Fig. 3c Abscess score of foals with moderate pneumonia ($n = 91$) during the first five weeks (two examinations per week) after diagnosis of pneumonia; * = significant difference to the previous examination | Abszess Score von Fohlen mit mittelgradiger Pneumonie ($n = 91$) während der ersten fünf Wochen (2 Untersuchungen pro Woche) nach der Diagnose der Pneumonie; * = signifikanter Unterschied zu der vorherigen Untersuchung

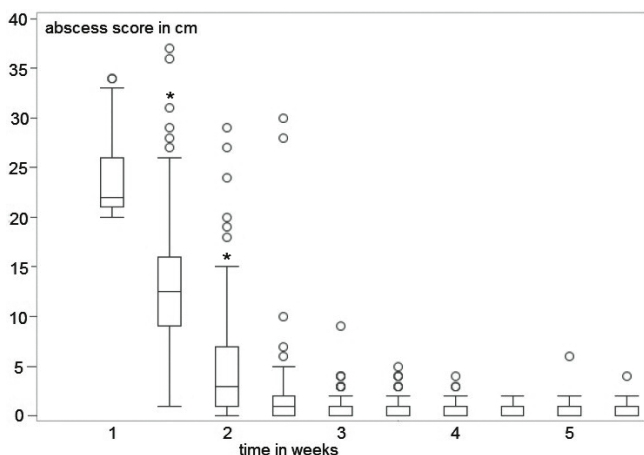


Fig. 3d Abscess score of foals with severe pneumonia ($n = 66$) during the first five weeks (two examinations per week) after diagnosis of pneumonia; * = significant difference to the previous examination | Abszess Score von Fohlen mit hochgradiger Pneumonie ($n = 66$) während der ersten fünf Wochen (2 Untersuchungen pro Woche) nach der Diagnose der Pneumonie; * = signifikanter Unterschied zu der vorherigen Untersuchung

The foals with severe pneumonia (abscess score above 20 cm) and treatment with rifampin and azithromycin were successfully treated in 90.9% of the 66 cases. Previous studies on the efficiency of the combination of rifampin and azithromycin sustained similar success rates: 93% in foals with an abscess score of 8 to 15 cm (Venner and Credner 2014) and 95% in foals with an abscess score of 10 to 15 cm (Rutenberg et al. 2017). In contrast to the latter, the current study included foals with dyspnoea and an abscess score above 20 cm. Because of the success of rifampin and tulathromycin in foals with moderate pneumonia, it would be interesting to compare the efficiency of rifampin and tulathromycin with rifampin and azithromycin in the treatment of foals with severe pneumonia.

The localization of the abscesses in the lung of foals with *R. equi* pneumonia has been described previously. One author stated that more abscesses are found on the right side of the lung than on the left side without providing any number (Hillidge 1986). This was confirmed in a study on 12 foals with severe pneumonia (Özsoy and Hazirolu 2009). Another study of 149 foals with mild pneumonia concluded that the number of pulmonary abscesses was similar on the left and right side (Althaus 2004). The difference between these statements could originate from different severities of pneumonia at diagnosis.

In the current study, pulmonary lesions were significantly more severe on the right side (56%) than on the left (43%) side of the thorax for the foals with small pulmonary lesions and mild to moderate pneumonia. This might be due to the anatomical course of the trachea that makes a curve around the Arcus aortae on the right side, therefore, the airstream has a shorter distance and straight course to the right lung (Waibel 2004). More pulmonary lesions were detected on the right side (53.1%) than on the left side (46.9%) in foals with severe pneumonia, but the difference was not significant.

The localization of pulmonary lesions has been described to be mainly cranial and ventral in the lung and more severe in this area (Reef et al. 2004). This was confirmed in the current study as pulmonary lesions concentrated mostly cranio-ventrally, around the heart area. Consolidations in all foals with small pulmonary lesions and mild to severe pneumonia were visualized in the segments of the 3rd, 4th and 5th intercostal space, especially in the middle and the ventral area. A possible explanation for cranio-ventral bronchopneumonia is the settling of pathogens in the entry zone of the lung or following gravitation. Additionally, a reduced vascular perfusion, insufficient defence mechanism and regional differences in ventilation are discussed (López 2007). A higher infective dose in the severely diseased foals could be a reason that leads to the wider spread in the lung.

The whole lung should be scanned for the diagnosis of pneumonia, even if most lesions seem to be localized cranio-ventrally, because single lesions can also be found in the other areas. The cranio-ventral area of the lung is covered by the heart shadow at radiology and lesions can be missed. This is why ultrasonography is regarded as more sensitive (Venner et al. 2014). Radiographic imaging can be used additionally, especially in a foal where there is a

suspicion of pneumonia but with no findings at ultrasonographic examination.

The size of consolidations at diagnosis can be a sign that a change of treatment might be necessary later but only for foals with severe pulmonary lesions. Foals with severe pneumonia but small lesions responded more frequently to the first treatment than foals with severe pneumonia and larger lesions. The contact surface for antibiotic treatment is smaller in consolidations with a larger diameter, which could be a reason why the treatment protocol needs to be changed in foals with large lesions. The diameter of lesions in foals with mild to moderate pneumonia is not helpful for prognosis.

The mean value of the abscess score decreased impressively in the first two weeks of treatment in all four groups. The period of time necessary for the lung to be completely healed, which was shown at ultrasonographic examination, was 3.2 weeks for foals with small pulmonary lesions and around 4 weeks for those with mild to severe pneumonia. There is a wide range of recommended durations of treatment of *R. equi* pneumonia in foals. Some authors suggest the period till the radiographic findings and WBC are normal (Hillidge 1987), while others advise a duration of 4 to 9 weeks and until the plasma fibrinogen is normal (Giguere and Prescott 1997) to 3 to 12 weeks depending on the severity of the initial pneumonia (Giguere 2017). To use only the clinical appearance is insufficient, because foals often seem to be clinically better long before the consolidations are resolved (Solvis et al. 2005). Ultrasound is a good method to make the decision for discontinuing the treatment. Monitoring those foals further in order to diagnose recurrence is recommended due to the fact that ultrasound only shows the periphery of the lung and it is not ruled out that superficial aeration could be the reason that lesions are no longer viewable (McCracken and Solvis 2009).

If a change of treatment was necessary in the patients of our study, it became apparent within the first two weeks after diagnosis. Therefore, an ultrasonographic examination, twice a week after starting treatment, can help to conclude if the pulmonary lesions are responding to treatment or if the treatment needs to be adjusted.

Conclusion

Ultrasonography is a useful technique in the screening and monitoring of foals with pneumonia during treatment. The uneven distribution of pulmonary lesions in the lung at diagnosis, with more findings on the right side and cranio-ventral, supports the usefulness of ultrasound compared to radiology, especially as these areas are covered by the heart shadow on chest radiographs. However, it is important for a precise evaluation and prognosis to examine the entire lung to avoid overlooking any lesions in the other areas.

The size of consolidations at diagnosis in foals with severe pneumonia can be a sign that a change of treatment might be necessary later. The foals with small lesions responded better to the first treatment than foals with larger lesions. The first 2 weeks of treatment are the most important for prognosis while monitoring.

Most pulmonary lesions resolved within the first 2 weeks after diagnosis and the need for a change of treatment also became obvious mostly in this period. Therefore, ultrasonographic examination helps to determine the prognosis and to decide when to discontinue treatment.

References

- Althaus O. (2004) Ultrasonography of the lung: an aid for early diagnosis of the *Rhodococcus equi* pneumonia of the foal. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover
- Cohen N. (2005) Study of serum amyloid A concentrations as a mean of achieving early diagnosis of *R. equi* pneumonia. *Equine Vet. J.* 37, 212–216; DOI 10.2746/0425164054530704
- Cohen N., Chaffin K., Martens J. G. (2002) How to prevent and control pneumonia caused by *R. equi* at affected farms. *AAEP Proc.* 48, 295–299
- Cohen N., Chaffin K., Martens R. J. (2000) Control and prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.* 22, 1062–1070
- Falcon J. (1985) Clinical and radiographic findings in *Corynebacterium equi* pneumonia of foals. *JAVMA* 186, 593–598
- Giguere S. (2017) Treatment of infections caused by *R. equi*. *Vet. Clin. Equine* 33, 67–85; DOI 10.1016/j.cveg.2016.11.002
- Giguere S., Berghaus L. J., Miller C. D. (2016) Clinical assessment of a point-of-care serum amyloid A assay in foals with bronchopneumonia. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 1338–1343; DOI 10.1111/jvim.13978
- Giguere S., Cohen N. D., Chaffin M. K., Slovis N. M., Hondalus M. K., Hines S. A., Prescott J. F. (2011) Diagnosis, treatment, control, and prevention of infections caused by *Rhodococcus equi* in foals. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1209–1220; DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x
- Giguere S., Hernandez J., Gaskin J., Miller C., Bowman J. L. (2003) Evaluation of white blood cell concentration, plasma fibrinogen concentration, and an agar gel immunodiffusion test for early identification of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222, 775–781; DOI 10.2460/javma.2003.222.775
- Giguere S., Prescott J. F. (1997) Clinical manifestation, diagnosis, treatment and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. *Vet. Microbiol.* 56, 313–334; DOI 10.1016/s0378-1135(97)00099-0
- Hagist C. (2016) Genotyping of *Rhodococcus equi* strains from Germany isolated in foals and other animals. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.
- Hennig M. (2020 submitted) Detection of *Rhodococcus equi* in tracheobronchial secretion and faeces of foals with pneumonia. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.
- Heyers P. (2007) Comparison of detection of *Rhodococcus equi* through microbiological culture with polymerase chain reaction in the tracheobronchial fluids of foals. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.
- Hillidge C. J. (1986) Review of *Corynebacterium (Rhodococcus) equi* lung abscesses in foals: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Vet. Rec.* 119, 261–264; DOI 10.1136/vr.119.11.261
- Hillidge C. J. (1987) Use of Erythromycin-Rifampicin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia. *Vet. Microbiol.* 14, 337–342; DOI 10.1016/0378-1135(87)90121-0
- Hoffman A. (1993) Microbiologic changes during antimicrobial treatment and rate of relapse of distal respiratory tract infections in foals. *Am. J. Vet. Res.* 54, 1608–1614
- Kilian K. (2008) Comparative study for the detection of *Rhodococcus equi* in respiratory air, in tracheobronchial fluids and faeces of foals. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.
- Lämmer M. (2010) Detection of *Rhodococcus equi* in faeces and tracheobronchial fluids of foals: comparative study of healthy foals and foals with lung abscesses. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

- Lavoie J. P., Fiset L., Laverty S. (1994) Review of 40 cases of lung abscesses in foals and adult horses. *Equine Vet. J.* 26, 348–352; DOI 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04401.x
- López A. (2007) Respiratory system, In: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 4th ed. Elsevier Limited, pp. 433–521
- McCracken J. L., Solvis N. M. (2009) Use of thoracic ultrasound for the prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia on endemic farms. *AAEP Proc.* 55, 38–44
- Ohnesorge B., Trötschel C., Deegen E. (1998) Determination of dead space and expiratory mixed air volume for the diagnosis of chronic lung disease in horses. *Pferdeheilkunde* 14, 450–455; DOI 10.21836/PEM19980602
- Özsoy S. Y., Hazirolu R. (2009) The pathological findings of *Rhodococcus equi* infection and its diagnosis with immunoperoxidase technique in foals. *Ankara Ünic. Vet. Fak. Derg.* 56, 207–213; DOI 10.1501/Vetfak_0000002222
- Prescott J. F., Sweeney C. R. (1985) Treatment of *Corynebacterium equi* pneumonia of foals: a review. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187, 725–728
- Reef V. B., Whittier M., Allam L. G. (2004) Thoracic ultrasonography. *Clin. Tech. Equine Pract.* 3, 284–293; DOI 10.1053/j.ctep.2005.02.006
- Rutenberg D., Venner M., Giguere S. (2017) Efficacy of tulathromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 901–906, DOI 10.1111/jvim.14717
- Siddik Z. K. (1967) Rectangular confidence regions for the means of multivariate normal distributions. *JASA* 62, 626–633; DOI 10.1080/01621459.1967.10482935
- Solvis N. M., McCracken J. L., Mundy G. (2005) How to use thoracic ultrasound to screen foals for *Rhodococcus equi* at affected farms. *AAEP Proc.* 51
- Sweeney C. R., Sweeney R. W., Drivers T. J. (1987) *Rhodococcus equi* pneumonia in 48 foals: response to antimicrobial therapy. *Vet. Microbiol.* 14, 329–336; DOI 10.1016/0378-1135(87)90120-9
- Takai S. (1985) Incidence of *R. equi* in domestic farm animals and soil. *Nihon Juigaku Zasshi* 47, 493–496; DOI 10.1292/jvms1939.47.493
- Thomé R., Weber C., Rohn K., Venner M. (2018) Serum amyloid A concentration in foals – Can it help when making a treatment decision in foals with pneumonia? *Pferdeheilkunde* 34, 61–67; DOI 10.21836/pem20180111
- Venner M., Astheimer K., Laemmer M., Giguere S. (2013) Efficacy of mass antimicrobial treatment of foals with subclinical pulmonary abscesses associated with *Rhodococcus equi*. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 171–176; DOI 10.1111/jvim.12030
- Venner M., Credner N. (2014) Comparative study of the effectiveness of tulathromycin in treatment of foals with pneumonia. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover
- Venner M., Roediger A., Laemmer M., Giguere S. (2012) Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with endemic infections caused by *Rhodococcus equi*. *Vet. J.* 192, 293–298; DOI 10.1016/j.tvjl.2011.07.004
- Venner M., Walther S. M., Münzer B., Stadler P. (2014) Diagnostic of pulmonary abscesses in foals – Comparison of sonographic and radiographic examination. *Pferdeheilkunde* 30, 561–566; DOI 10.21836/PEM20140507
- Waibl H. (2004) *Apparatus Respiratorius*. In: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*, 9th ed. Parey, Stuttgart, pp. 223–307
- Weimar B.-M. (2006) Lung abscesses of foals: clinical, sonographic, endoscopic, pathomorphologic and microbiologic findings. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.
- Wilson W. D. (1992) Foals pneumonia: an overview. *Am. Assoc. Equine Pract. Proc.*, 203–230

Erweiterte Zusammenfassung

Studie zur Entwicklung ultrasonographischer Befunde der Lunge von Fohlen mit Pneumonie

Die Pneumonie des Fohlens ist eine der bedeutendsten Krankheiten während der Aufzucht. Da die Prophylaxe sich schwierig darstellt, sind eine frühe Diagnose, eine gut überwachte Behandlung und eine zuverlässige Prognose wichtig, um die Verluste bei den Fohlen zu minimieren. Ziel der Studie war es, einen Parameter zu finden, der früh auf eine mögliche Verschlechterung der Pneumonie hinweist. Zu diesem Zweck wurde die Verteilung der Konsolidierungen in der Lunge von Fohlen mit abszedierender Pneumonie unterschiedlichen Schweregrades beschrieben und deren Entwicklung während der Behandlung überwacht.

Es handelt sich um eine prospektive klinische Studie mit 4 Gruppen von Fohlen mit Bronchopneumonie mit unterschiedlichem Schweregrad, die während der Behandlungszeit fortlaufend untersucht worden sind. Bei 453 Fohlen eines Gestütes mit subklinischer und klinischer Pneumonie ist mithilfe der ultrasonographischen Untersuchung der Schweregrad der Konsolidierungen in der Lunge festgestellt worden. Die Durchmesser aller im Ultraschall festgestellten Läsionen wurden zu einem Abszess-Score in cm addiert. Bei Läsionen in der Lunge mit einer unregelmäßigen Form wurde der Durchschnitt des kleinsten und des größten Durchmessers verwendet. Nachdem die Pneumonie diagnostiziert war, ist bis zur Ausheilung wöchentlich eine klinische Untersuchung der Fohlen durchgeführt und zweimal in der Woche die Leukozytenzahl im Blut bestimmt, sowie die ultrasonographische Untersuchung der Lunge durchgeführt worden. Die klinische Untersuchung hat sich aus der Messung der Körpertemperatur, der Beurteilung von Nasenausfluss und der Mandibularlymphknoten und ggf. einer Dyspnoe, dem Zählen der Atemfrequenz und der Auskultation von Trachea und Lunge zusammengesetzt. Diese Parameter sind in einem klinischen Score von 0 bis 13 zusammengefasst worden, wobei ein Score bis 2 als physiologisch betrachtet worden ist. Der Grenzwert der Leukozytenzahl im Blut liegt bei einem Wert über 13.000 G/L. In Gruppe 1 sind die Fohlen, die an einer milden Bronchopneumonie erkrankt waren aufgenommen worden.

Bei der sonographischen Lungenuntersuchung wurden wenige Konsolidierungen, also ein Abszess-Score zwischen 5 und 9,5 cm, festgestellt. Diese Fohlen sind ohne Behandlung weiter überwacht worden. Trat bei den Fohlen dieser Gruppe ein Anstieg des Abszess-Scores auf über 10 cm auf, so wurden diese in eine der folgenden Gruppen aufgenommen und entsprechend behandelt: Gruppe 2 hat sich aus den Fohlen mit geringgradiger Pneumonie zusammengesetzt. Bei diesen Fohlen ist ein Abszess-Score zwischen 10 und 14,5 cm gemessen und die Fohlen sind mit Trimethoprim-Sulfadiazin (30 mg/kg p.o., alle 12 h) behandelt worden. Die mittelgradig erkrankten Fohlen mit einem Abszess-Score zwischen 15 und 19,5 cm sind in Gruppe 3 aufgenommen worden und haben Rifampicin (10 mg/kg p.o., einmal täglich) und Tulathromycin (2,5 mg/kg i.m., einmal wöchentlich) als antibiotische Behandlung erhalten. In Gruppe 4 sind die hochgradig erkrankten Fohlen mit einem Abszess-Score von über 20 cm zusammengefasst, welche mit Rifampicin (10 mg/kg p.o., einmal täglich) und Azithromycin (10 mg/kg p.o., einmal täglich) behandelt worden sind. Ist bei den Fohlen der Gruppen 2 bis 4 eine Verschlechterung aufgetreten oder eine Besserung ausgeblieben, ist die Therapie umgestellt und die Fohlen weiter kontrolliert worden. Die Behandlung ist als abgeschlossen bezeichnet worden, wenn die Fohlen klinisch unauffällig gewesen sind und bei der ultrasonographischen Untersuchung der Lunge maximal zwei Konsolidierungen mit einem Durchmesser von höchstens 0,5 cm in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen festgestellt worden sind.

Die Daten sind mithilfe des Statistical Analysis System (SAS) für Windows ausgewertet worden. 135 Fohlen zeigten wenige Lungenabszesse (Gruppe 1) und erhielten keine antibiotische Behandlung. Von diesen 135 Fohlen benötigten 49 Fohlen später doch eine antibiotische Behandlung. 219 Fohlen sind mit einer geringgradigen Pneumonie (Gruppe 2) aufgefallen und haben Trimethoprim-Sulfadiazin als Behandlung erhalten. Von diesen Fohlen sind 36 (16,4%) Fohlen auf eine andere antibiotische Behandlung umgestellt worden, da es entweder zu einer Verschlechterung der Ultraschallbefunde der Lungen gekommen oder eine Besserung unter der Therapie ausgeblieben ist. 91 Fohlen sind mit einer mittelgradigen Pneumonie (Gruppe 3) aufgefallen und mit Rifampicin und Tulathromycin behandelt worden. Bei nur drei (3,3%) Fohlen der Gruppe 3 musste die Behandlung umgestellt werden. 66 Fohlen sind mit einer schweren Pneumonie (Gruppe 4) aufgefallen, die mit Rifampicin und Azithromycin behandelt worden ist. Von diesen Fohlen sind sechs (9,1%) während der Therapie auf eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum umgestellt worden. Alle Fohlen, die keine Therapieumstellung benötigt haben, sind vollständig mit einer maximalen Behandlungszeit von 9,5 Wochen ausgeheilt. Die durchschnittliche Behandlungszeit hat drei (Gruppe 1) beziehungsweise vier Wochen (Gruppe 2 bis 4) betragen. Bei der Diagnose der Fohlen mit wenigen Abszessen (Gruppe 1) ist ein medianer Abszess-Score von 6,5 cm festgestellt worden. Fohlen mit geringgradiger Pneumonie (Gruppe 2) haben am Tag der Diagnose einen Abszess-Score von 11,0 cm gehabt. Bei Fohlen mit mittelgradiger Pneumonie (Gruppe 3) hat der Median des Abszess-Scores 16,0 cm und bei Fohlen mit hochgradiger Pneumonie (Gruppe 4) 22,3 cm betragen. Je schwerer die Fohlen erkrankt gewesen sind, desto höher ist der klinische Score (Gruppe 1: Median 3,0 bis Gruppe 4: Median 4,0) gewesen. Der klinische Score am Tag der Diagnose ist bei den Fohlen mit einer kleinen Anzahl an Abszessen (Gruppe 1), die später doch eine antibiotische Therapie benötigt haben, mit einem Median von 3,0 höher gewesen als bei den Fohlen, die ohne Behandlung ausgeheilt sind (klinischer Score: Median 2,0). Die mediane Leukozytenzahl im Blut aller Gruppen hat trotz unterschiedlichen Schweregrades der Pneumonien am Tag der Diagnose keinen signifikanten Unterschied gezeigt (von 14.250 G/L in Gruppe 4 bis 15.400 G/L in Gruppe 2). Bezüglich der Lokalisation der Lungenbefunde konnte beobachtet werden, dass der größte Anteil der Konsolidierungen bei allen Fohlen, unabhängig vom Schweregrad der Krankheit, im kranialen und ventralen Bereich der Lunge darzustellen war. Zudem zeigten sich die Lungenbefunde der ultrasonographischen Untersuchung schwerwiegender in der rechten Lungenhälfte (mit 56,8%) als in der linken Lungenhälfte (mit 43,2%). Zwischen den geringgradig und hochgradig erkrankten Fohlen hat sich am Tag der Diagnose kein Unterschied in der Größe der Abszesse gezeigt. Nur bei den schwerer kranken Fohlen, bei denen im Laufe der Behandlung eine Therapieumstellung auf ein anderes Antibiotikum notwendig geworden ist, haben 73,9% der Läsionen einen Durchmesser von 2 cm oder größer gehabt. Bei Fohlen mit erfolgreicher erster Therapie der Gruppe 4 sind nur 47,7% der Abszesse größer oder gleich 2 cm groß gewesen. Der Verlauf der ultrasonographischen Lungenbefunde hat sich durch einen deutlichen Rückgang innerhalb der ersten beiden Wochen nach der Diagnose ausgezeichnet, unabhängig vom Schweregrad der Krankheit. Der klinische Score ging bei allen Fohlen ebenfalls innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Diagnose in den als normal definierten Bereich zurück. Die Leukozytenzahl im Blut der Fohlen mit einer geringen Anzahl an Lungenabszessen zeigte im Verlauf keine Veränderungen. Im Verlauf der Krankheit ist bei den geringgradig bis hochgradig kranken Fohlen (Gruppe 2 bis 4) zunächst ein Anstieg der durchschnittlichen Blutleukozytenzahl bis zu 1,5 Wochen nach der Diagnose festgestellt worden. Bei den darauffolgenden Untersuchungen ist die Blutleukozytenzahl langsam wieder bis in den Normalbereich gesunken.

Pulmonale Läsionen bei Fohlen mit Pneumonie treten vor allem im kranio-ventralen Bereich der Lunge auf. Bei Fohlen mit wenigen ultrasonographischen Befunden der Lunge können klinische Befunde einer respiratorischen Krankheit prognostische Hinweise geben, dass im Verlaufe des Monitorings eine antibiotische Therapie notwendig wird. Schwer kranke Fohlen mit kleinen Läsionen heilen besser als Fohlen mit größeren Läsionen, somit ist die Größe der Abszesse prognostisch hilfreich. Darüber hinaus sind die ersten beiden Wochen nach der Diagnose für die Überwachung der Fohlen mit Pneumonie während der Behandlung am wichtigsten, weil sich im Fall eines Therapieerfolgs die ultrasonographischen Befunde in diesem Zeitraum meist zurückbilden. Demzufolge wird auch die Notwendigkeit einer Umstellung der Therapie während dieser ersten zwei Wochen offensichtlich. Schließlich ist die Leukozytenzahl im Blut weder zuverlässig für eine frühe Diagnose, noch gibt sie einen Hinweis für die Prognose des Behandlungserfolgs.

Schlüsselwörter: Fohlen, Pneumonie, Ultraschalluntersuchung, Lokalisation der Läsionen, Entwicklung der Läsionen

3. Publikation 2:

Do the clinical findings correlate with the severity of pneumonia in foals?

Published in Pferdeheilkunde – Equine Medicine 37 (2021) 2 (März/April) 147-155

Juliane Fels¹, Karl Rohn², Monica Venner³

¹: University of Veterinary Medicine Hannover, Clinic for Horses, Hanover, Germany

²: University of Veterinary Medicine Hannover, Institute for Biometry, Epidemiology and Information Processing, Hanover Germany

³: Equine Clinic Destedt, Destedt, Germany

Correspondence:

Dr. Monica Venner, PD, PhD, FTA für Pferde, Dipl. ECEIM, FEI-Tierärztin

Tierärztliche Klinik für Pferde Destedt

Trift 4

38162 Destedt

Deutschland

E-Mail: mvenner@gmx.de

Do the clinical findings correlate with the severity of the pneumonia in foals?

Juliane Fels¹, Karl Rohn² and Monica Venner³

¹ University of Veterinary Medicine Hannover, Clinic for Horses, Hanover, Germany

² University of Veterinary Medicine Hannover, Institute for Biometry, Epidemiology and Information Processing, Hanover, Germany

³ Equine Clinic Destedt, Destedt, Germany

Summary: Bronchopneumonia in horse-breeding plays a major role in the first few months of life in foals. The disease occurs worldwide and as prevention is difficult, early diagnosis and adequate monitoring are important in order to reduce losses. The actual study is expected to determine clinical parameters that indicate a worsening of pneumonia early in order to facilitate the monitoring of sick foals and to analyse the relationship between age at diagnosis, severity of the disease and prognosis. The prospective clinical study was designed four groups of foals with pulmonary lesions of different severity. The foals were monitored for two weeks after diagnosis. A subclinical or clinical pneumonia was diagnosed in 465 foals by means of ultrasonographic examination of the lung. Foals with findings in the ultrasonographic examination were tested at random for bacterial pathogens by microbiological culture. Tracheobronchial aspirates were sampled via endoscope. Clinical examination (rectal temperature, auscultation of trachea and lungs) and ultrasonographic examination of the lung were performed weekly for the two weeks following the day of diagnosis. A total of 135 foals had small pulmonary lesions and received no antibiotic treatment, 221 foals had a mild and were treated with sulfadiazine-trimethoprim, 92 foals had a moderate, they were treated with rifampin and tulathromycin and 66 foals a severe pneumonia, which were treated with rifampin and azithromycin. Of all 53 foals sampled for airway pathogens, in 14 foals *Rhodococcus equi* was isolated and in 40 foals *Streptococcus equi zooepidemicus* was identified. All recovered fully within a maximum of 9.5 weeks of treatment; 47 foals with mild to severe pneumonia needed a change of treatment, because the first choice of antibiotics failed to cure the foals. Fever was observed in 23 % of the foals with small pulmonary lesions, which is significantly less ($p < 0.0001$) than in the 60 % of foals with severe pneumonia. Auscultation findings in the lung and trachea were more frequent with the increasing severity of the pneumonia, but significantly different only between groups 1 and 4 ($p < 0.018$). The average age at diagnosis in all groups was 102 days, but foals which needed a change of treatment were significantly younger (80 days; $p < 0.0001$). Regarding the three signs studied, fever is the best indicator of a more severe progression of disease and worsening of the pneumonia that leads to a change of treatment. The age of foals at diagnosis showed no difference regarding the severity of ultrasonographic findings, but foals that needed a change of antibiotics were significantly younger than the others. Therefore, young foals with pneumonia need to be monitored closely, even if the age at diagnosis did not correlate with the severity of the pneumonia.

Keywords: foal, pneumonia, clinical parameter, examination, age, diagnosis

Citation: Fels, J., Rohn, K., Venner, M. (2020) Do the clinical findings correlate with the severity of pneumonia in foals? *Pferdeheilkunde* 37, 147–155; DOI 10.21836/PEM20210206

Correspondence: PD Dr. Monica Venner PhD, Equine Clinic, Trift 4, 38162 Destedt, Germany; mvenner@gmx.de

Submitted: December 20, 2020 | **Accepted:** February 5, 2021

Introduction

Abscessing bronchopneumonia in foals is one of the most frequent diseases in horse-breeding worldwide. The pulmonary disorder with abscessation and consolidation of the lung in foals has been the subject of many studies since it was first mentioned almost 100 years ago. The most common pathogens for pneumonia are *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* (*Strep. zoo.* (Hoffman 1993)) and *Rhodococcus equi* (*R. equi*), while other bacteria and viruses can cause pneumonia in foals, but are detected less frequently (Lavoie et al. 1994). *Strep. zoo.* is a normal colonizer of the upper respiratory tract in horses and is often implicated in pulmonary disorders (Hartung 2018, Lavoie et al. 1994). Next to pneumonia, *Strep. zoo.* can be the cause of pharyngitis and umbilical and wound infections (Lorenz et al. 2006) and is a near relative to the strangles-pathogen *Streptococcus equi* ssp. *equi* (Timoney

2004). *R. equi* is a soil inhabitant and found in the manure of foals and adult horses (Takai et al. 1986). The age, at which foals develop *R. equi* pneumonia, is from two to six months old and different sources have described an accumulation until the third or fourth month of age (Falcon 1985, Muscatello 2012).

The diagnosis of pneumonia in foals might appear difficult because of the subclinical development and the high compensation capacity of the lung (Giguere and Prescott 1997). When clinical signs are noticed, the majority of sick foals show pulmonary lesions that suggest a chronic course, which leads to the assumption that the earlier stages of the disease are missed in regular clinical monitoring (Zink 1986). However, some studies suggest the measuring of the rectal temperature as a reliable tool for monitoring (Cohen et al. 2002) and that fever appears more frequently in severely affected foals. Air-

way sounds at the auscultation of lung and trachea are both described to occur in foals with pneumonia (Falcon 1985) but this is an insensitive method for early detection when used alone (Cohen et al. 2002).

Ultrasonography of the thorax is an effective diagnostic method to recognise pulmonary disorders and is often used as a screening technique on large horse-breeding farms. The scoring of pulmonary lesions according to the number of consolidations detected is helpful to determine the severity of pulmonary lesions (Slovic and McCracken 2005). A more precise scoring, including the number and the diameter of each pulmonary lesion detected, has been established (McCracken and Slavic 2009, Venner et al. 2014). Several studies have shown that it is a reliable method in diagnosing pneumonia (Rutenberg et al. 2017, Wetzig et al. 2019), even though ultrasound only shows lesions at the surface of the lung, while consolidations and abscesses without contact to the pleura cannot be detected.

Sulfadiazine-trimethoprim has been described as effective in treating pneumonia due to *Strep. zoo.* in foals (Fels et al. 2020, Hoffman 1993). The standard treatment for pneumonia with *R. equi* is rifampin in association with a macrolide. The use of rifampin and erythromycin reduced the mortality rate from 80 to 12% (Hillidge 1987). Different macrolides have been tested and azithromycin with rifampin is considered to be the gold standard for treating *R. equi* pneumonia in foals (Giguere 2017, Rutenberg et al. 2017). But tulathromycin (Rutenberg et al. 2017) as well as the combination of azithromycin and doxycycline (Wetzig et al. 2019) also showed good efficacy.

Material and Methods

Study population

Foals included in this study were born in 2018 on a stud farm of Warmblood horses. Several studies in the past few years had shown both an endemic incidence of *Strep. zoo.* as well as *R. equi*, detected in both the lung tissues from post-mortem examination (Weimar 2006) and in tracheobronchial aspirates of foals with pneumonia (Hagist 2016, Hennig 2020). Parallel to the current study in 2018, every month tracheobronchial secretions samples were collected via endoscope in six to ten foals with ultrasonographic findings of pneumonia and were examined with microbiological culture. 53 foals of the current study were sampled at random and in 14 foals *R. equi* was isolated and in 40 foals *Strep. zoo.* was detected.

The health status of all foals in the current study was closely monitored from birth until the age of 5.5 months, including weekly clinical examination, haematology and an ultrasonographic examination of the lung.

Monitoring: clinical examination

The habitus of the foal, measuring of the rectal temperature, auscultation of the lungs and the trachea, nasal discharge, mandibular lymph nodes, umbilical and scrotal hernia, and

possible injuries were part of the clinical examination of each foal.

This study focussed on the rectal temperature and the auscultation of lung and trachea. The temperature was increased when it was above 39.0°C. The auscultation of the lung was aberrant when bronchovesicular sounds were increased and wheezes or crackles were heard. Râles and rattling were abnormal findings at auscultation of the trachea.

Method to define and detect the severity of pneumonia: ultrasonography of the lung

A portable unit (Esaote Tringa Linear, Milano, Italy) with a 7.5 MHz linear transducer was used to scan the surface of the lung. Both sides of the thorax were drenched with 99% alcohol to provide a better connection. The findings were immediately noted on forms, where each consolidation was registered: the precise localisation (right and left lung, number of the intercostal space, the dorsal part, the middle part or the ventral part of the lung) and the diameter in cm were noted. The size of irregular abscesses was evaluated by measuring the narrowest and widest diameter and taking the average of the two values. At the end of each ultrasonographic examination, the diameter of all consolidations of the foal were added together and the outcome specified as an "abscess score" in cm for each examination day. The abscess score was considered as a marker for the severity of the pulmonary disorder.

Study design and inclusion criteria

Foals with an abscess score of 5 cm or above were included in this study and divided into four groups each with different abscess scores and treatment. The parameters evaluated in the current study were the incidence of fever, the findings of the auscultation of lung and trachea, and the severity of the pulmonary disorder determined by means of ultrasonographical examination. The data were collected from the day of diagnosis (examination day 1 = ED 1) and two following examinations (ED 2 and 3), each one week apart.

A total of 465 foals were included in this study; the allocation and treatment of groups 1 to 4 are presented in Table 1. If the abscess score of foals with small pulmonary lesions (group 1: foals with no treatment) increased above 10 cm, they were treated with the respective therapy and switched to groups 2, 3 or 4 of foals with mild to severe pneumonia according to the extent of the abscess score. If a foal with mild to severe pneumonia showed worsening of signs during treatment, the drugs were changed. The choice of antibiotics complied with the level of the abscess score; for example in a foal with a worsening of the abscess score above 15 cm rifampin and tulathromycin was chosen, and if the abscess score increased with more than 20 cm rifampin and azithromycin was chosen (dosages and route of administration see tab. 1). If the abscess score increased above 25 cm rifampin and gamithromycin was administered. Sulfadiazine-trimethoprim was added to rifampin and azithromycin or gamithromycin when increasing numbers of comet tails were noticed.

The treatment was stopped, when not more than two consolidations with a diameter of 0.5 cm were found at sonography of the lung, thus, the abscess score of 1 cm or smaller was detected.

Data and analysis

Data of the clinical examination are used from the day of diagnosis and the following two weeks (ED 1 to 3).

The Statistical Analysis System for Windows SAS (Version 7.1) was used to analyse the data. The level of significance was set at $p < 0.05$. The normal distribution of the data was tested with the Shapiro-Wilk test. The Wilcoxon two-sample test and the Kruskal-Wallis test were used to compare the incidence of fever and findings of auscultation between groups and with the abscess score. The occurrence of the three signs and the combined number of signs in foals for severity and the need for treatment change were tested with table analysis, the exact test after Fisher and the chi-squared test. The analysis of the age at the day of diagnosis between groups and the need for a change of treatment were done with one-way ANOVA and the Ryan-Einot-Gabriel-Welsch test. The correlation of age and abscess score was tested with Spearman's correlation analysis.

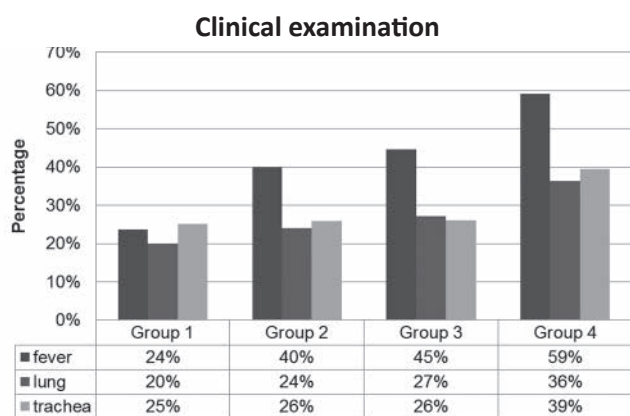


Fig. 1 Percentage of foals with abnormalities of body temperature and auscultation of lung and trachea for each group; Group 1 = abscess score 5–9.5 cm ($n = 135$); Group 2 = abscess score 10–14.5 cm ($n = 221$); Group 3 = abscess score 15–19.5 cm ($n = 92$); Group 4 = abscess score > 20 cm ($n = 66$) | Prozentzahl von Fohlen mit Abweichungen der Körpertemperatur und Lungen- sowie Tracheauskultation für jede Gruppe; Gruppe 1 = Abszess Score 5–9,5 cm ($n = 135$); Gruppe 2 = Abszess Score 10–14,5 cm ($n = 221$); Gruppe 3 = Abszess Score 15–19,5 cm ($n = 92$); Gruppe 4 = Abszess Score über 20 cm ($n = 66$)

Results

Findings of the clinical examination and the severity of the disease at diagnosis of pneumonia

A total of 135 foals with an average age of 103 days (± 30 days) and small pulmonary lesions were included in group 1, 221 foals with a mild pneumonia and an average age of 102 days (± 31 days) in group 2, and 92 foals with a moderate pneumonia and an average age of 106 days (± 30 days) in group 3. Group 4 consisted of 66 foals with severe pneumonia and an average age of 105 days (± 31 days).

In group 1, 36.3% of the foals with small pulmonary lesions showed a worsening of the abscess score and immediately received treatment according to the abscess score. Of the foals with mild pneumonia (group 2) 16.4% needed a change of treatment, of the foals with moderate pneumonia (group 3) 3% and of foals with severe pneumonia (group 4) 9% needed a change of treatment.

The percentage of foals with fever or findings at auscultation of lung and trachea at the day of diagnosis differed between the groups (Fig. 1).

A total of 23.7% of the foals with small pulmonary lesions (group 1) and 40% with mild pneumonia (group 2) had fever. A total of 44.6% of the foals with moderate pneumonia and 59.1% with severe pneumonia had fever at diagnosis. If fever was compared between the groups, foals with small pulmonary lesions (group 1) had fever significantly less frequently compared with the more affected foals ($p < 0.0001$ to $p < 0.0074$). The foals with severe pneumonia (group 4) had fever significantly more often than any of the less affected foals ($p < 0.0001$ to $p < 0.05$).

The findings at auscultation of the lung in foals with small pulmonary lesions, mild and moderate pneumonia (groups 1, 2 and 3) were found in about 20 to 27.2% of the foals; the highest rate was found in foals with severe pneumonia (group 4) with 36.4%. Findings at auscultation of the trachea occurred in the same manner as those at auscultation of the lung. The incidence of findings at auscultation of the lung and trachea increased from small to high with the increasing severity of the pneumonia. The incidence of findings of the auscultation of lung ($p < 0.0123$) and trachea ($p < 0.0178$) only differed significantly between foals with small pulmonary lesions (group 1) and those with severe pneumonia (group 4).

Table 1 Number of foals per group, abscess score at day of diagnosis and treatment; Group 1 = small pulmonary lesions; Group 2 = mild pneumonia; Group 3 = moderate pneumonia; Group 4 = severe pneumonia | Anzahl der Fohlen pro Gruppe, Abszess Score am Tag der Diagnose und die Behandlung; Gruppe 1 = kleine pulmonale Läsionen; Gruppe 2 = milde Pneumonie; Gruppe 3 = mittelgradige Pneumonie; Gruppe 4 = hochgradige Pneumonie

	Number of foals	Abscess score (cm)	Treatment
Group 1	135	5–9.5	No treatment
Group 2	221	10–14.5	Sulfadiazine-trimethoprim (30mg/kg p.o., q 12 h)
Group 3	92	15–19.5	Rifampin (10mg/kg p.o., q 24 h) and Tulathromycin (2.5mg/kg i.m., once a week)
Group 4	66	> 20	Rifampin (10mg/kg p.o., q 24 h) and Azithromycin (10mg/kg i.m. q 24 h)

The correlation between fever and the abscess score was highly significant in all foals ($p < 0.0001$) at the day of diagnosis. The abscess score was higher in foals with fever than in those without fever. The correlation between the findings of the auscultation of the lung and the abscess score was significant ($p < 0.0049$). There was no correlation between the findings of the auscultation of the trachea and the abscess score ($p < 0.0950$).

Findings of the clinical examination at diagnosis and later need of change of treatment

Foals with mild to severe pneumonia that needed a change of treatment later had fever ($p < 0.0001$) or findings at auscultation of lung ($p < 0.002$) and trachea ($p < 0.0001$) significantly more frequently than foals that recovered with the first treatment protocol (e.g. fever; Fig. 2).

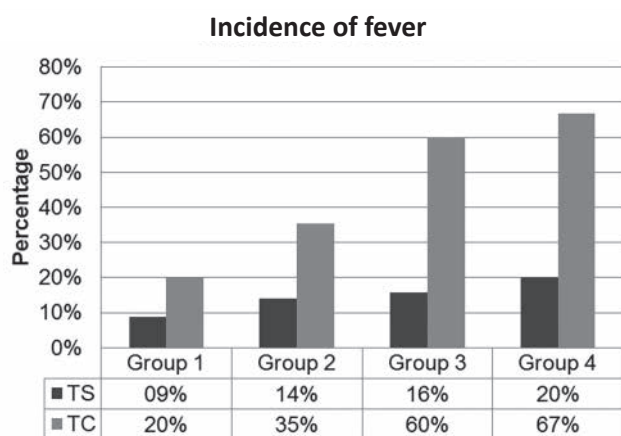


Fig. 2 Incidence of fever divided in foals with and without change of treatment; TS = first treatment successful; TC = change of treatment necessary; Group 1 = abscess score 5–9.5 cm ($n = 135$); Group 2 = abscess score 10–14.5 cm ($n = 221$); Group 3 = abscess score 15–19.5 cm ($n = 92$); Group 4 = abscess score > 20 cm ($n = 66$) | Vorkommen von Fieber bei Fohlen mit und ohne Therapieumstellung; TS = Erfolg mit der ersten Therapie; TC = notwendige Therapieumstellung; Gruppe 1 = Abszess Score 5–9,5 cm ($n = 135$); Gruppe 2 = Abszess Score 10–14,5 cm ($n = 221$); Gruppe 3 = Abszess Score 15–19,5 cm ($n = 92$); Gruppe 4 = Abszess Score über 20 cm ($n = 66$)

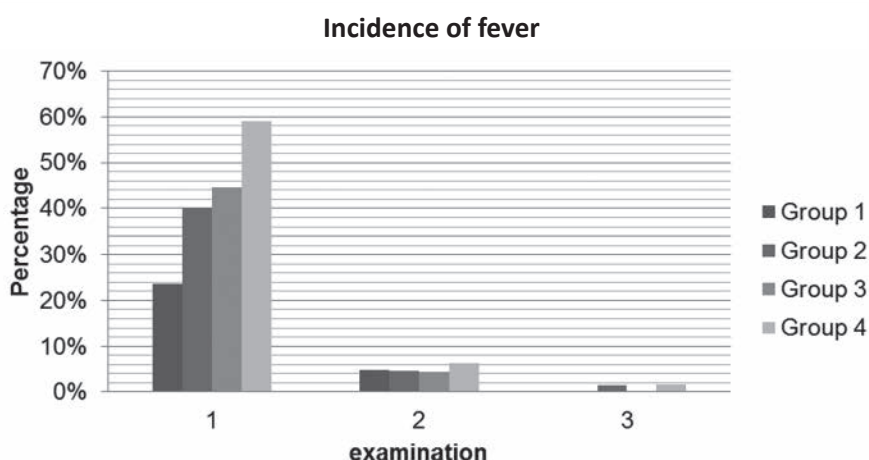


Fig. 3 Incidence of fever in foals with pneumonia (in %) at diagnosis and in the following two examinations (weekly interval); Group 1 = abscess score 5–9.5 cm ($n = 135$); Group 2 = abscess score 10–14.5 cm ($n = 221$); Group 3 = abscess score 15–19.5 cm ($n = 92$); Group 4 = abscess score > 20 cm ($n = 66$) | Vorkommen von Fieber bei Fohlen mit Pneumonie (in %) bei der Diagnose und den beiden darauffolgenden Untersuchungen (wöchentlicher Abstand); Gruppe 1 = Abszess Score 5–9,5 cm ($n = 135$); Gruppe 2 = Abszess Score 10–14,5 cm ($n = 221$); Gruppe 3 = Abszess Score 15–19,5 cm ($n = 92$); Gruppe 4 = Abszess Score über 20 cm ($n = 66$)

Clinical findings during the treatment of foals with pneumonia of different severity

Fever at diagnosis was significantly ($p < 0.0001$) more common for all foals compared to the subsequent examinations (Fig. 3). Findings at auscultation of the lung reduced significantly in foals with mild and severe pneumonia (group 2 and 4) from the first to the second examination, while the findings at auscultation of the trachea decreased significantly in foals with mild, moderate and severe pneumonia (group 2, 3 and 4) from the first to the second examination (one week after start of treatment).

Number of abnormalities per foal in comparison to the severity of pneumonia

Considering that one foal could have more than one sign, the occurrence of clinical findings at diagnosis in all groups was compared (Fig. 4). A total of 37 (6.6%) foals had all three clinical findings: fever and findings at auscultation of trachea and lung. Two of the three clinical findings were shown by 104 foals (18.5%) of all groups. One of the three clinical findings was found in 210 foals (37.4%). None of these three clinical findings were observed in 211 foals (37.5%).

While 48.9% of the foals with small pulmonary lesions (group 1) showed none of the three clinical findings, the percentage of the more severely affected foals with no symptoms (19.7%) was considerably smaller. The fraction of foals with one of the three clinical findings was similar between all groups, ranging from 34.8 to 40.3%. Two of the three clinical findings were shown twice as often in foals with moderate and severe pneumonia than in those which were mildly affected. All three signs were most frequent in severely affected foals (group 4; Fig. 5).

The foals that healed with the first choice of treatment and those that needed a change of treatment were separated for the following analysis. Significantly more (60.9%) of the foals which had a change of treatment showed one clinical finding during the examination period than in foals without change of treatment (35.7%; $p < 0.0001$). Moreover, at diagnosis, considerably more foals with treatment change had two of the three signs, whereas more foals that healed with the first choice showed no clinical finding (Fig. 6). Foals with a change of treat-

ment had a significantly higher number of signs ($p < 0.0001$) than foals that healed with the first treatment protocol.

Foals with no clinical findings had a lower abscess score than the foals that showed one, two or all three clinical findings (Table 2). The difference of the abscess score was significant ($p < 0.0001$ to $p = 0.03$).

Correlation between the severity of the pneumonia and the age of the foals at diagnosis

The average age of the foals at diagnosis, 102 to 107 days (Median: 110 days; 25%: 74.3–84.5 days; 75%: 124–128 days), was similar for all foals of all groups. Only the foals that needed a change of treatment were significantly younger ($p < 0.0001$; Fig. 7), with an average age of 80 days (Median: 71.5 days; 25%: 57.5 days; 75%: 100 days).

There was no correlation between the age at diagnosis and the abscess score. When only the foals with a change of treat-

ment were analysed, age at diagnosis and abscess score correlated significantly ($r = -0.43$; $p < 0.0001$).

Discussion

The subject of this study was to describe and analyse specific clinical findings of the examination of foals with pneumonia. The focus was on the incidence of clinical findings in relation to the severity of the pneumonia and the need for a change of treatment. Additionally, the age distribution, the abscess score and a possible worsening of pneumonia later were analysed. The clinical signs of pneumonia have been investigated for many years. Most research concluded that the result of a clinical examination is not reliable to diagnose pulmonary disorders in foals (Thomé et al. 2018). When foals show clinical signs, the majority of those patients have pulmonary lesions that suggest a chronic course (Cohen 2014, Martens et al. 1982).

Additionally to clinical findings, further examinations, such as blood evaluation, radiography and ultrasonography of the

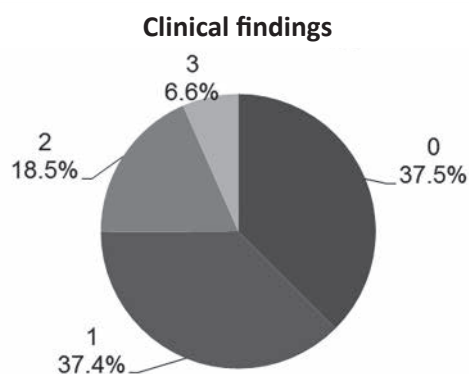


Fig. 4 Clinical findings at diagnosis: percentage of all foals with no (0), one (1), two (2) or three (3) signs | Anzahl klinischer Befunde bei Diagnose: Prozentsatz aller Fohlen mit keinem (0), einem (1), zwei (2) oder drei (3) Befunden

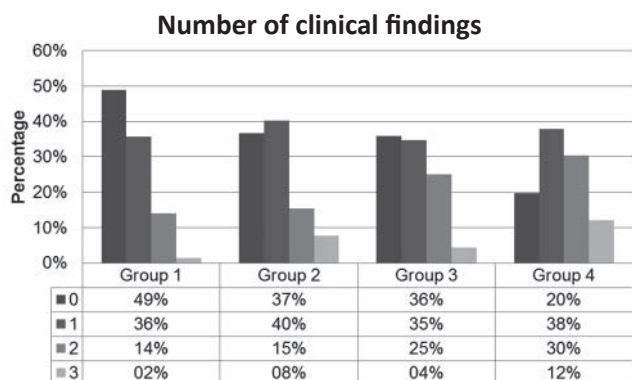


Fig. 5 Number of clinical findings in foals (in %) with no (0), one (1), two (2) or three (3) signs; Group 1 = abscess score 5–9.5 cm ($n = 135$); Group 2 = abscess score 10–14.5 cm ($n = 221$); Group 3 = abscess score 15–19.5 cm ($n = 92$); Group 4 = abscess score > 20 cm ($n = 66$) | Anzahl auffälliger klinischer Befunde in Fohlen (in %) geteilt in keine (0), einen (1), zwei (2) und drei (3) Befunde; Gruppe 1 = Abszess Score 5–9,5 cm ($n = 135$); Gruppe 2 = Abszess Score 10–14,5 cm ($n = 221$); Gruppe 3 = Abszess Score 15–19,5 cm ($n = 92$); Gruppe 4 = Abszess Score über 20 cm ($n = 66$)

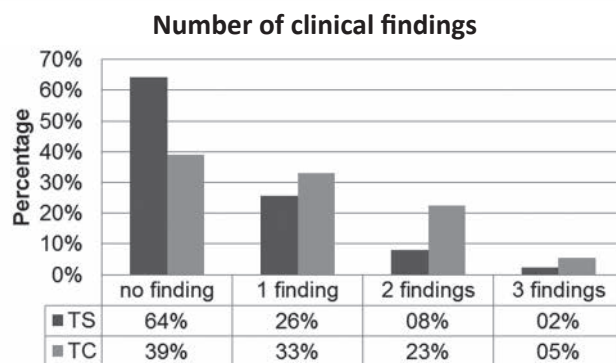


Fig. 6 Number of clinical findings (in %) associated with the success of treatment (TS; $n = 417$) and with the need for treatment change (TC; $n = 94$) | Anzahl von auffälligen klinischen Befunden (in %) im Zusammenhang mit dem Therapieerfolg (TS; $n = 417$) und der Notwendigkeit einer Therapieumstellung (TC; $n = 94$)

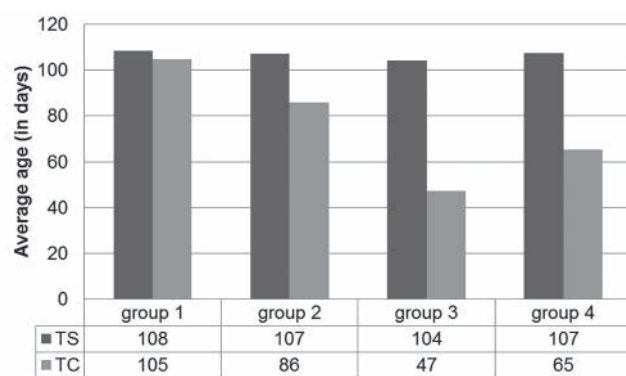


Fig. 7 Average age (in days) at diagnosis; TS = success with the first treatment; TC = change of treatment; group 1 = small pulmonary lesions ($n = 135$); group 2 = mild pneumonia ($n = 221$); group 3 = moderate pneumonia ($n = 92$); group 4 = severe pneumonia ($n = 66$) | Durchschnittliches Alter (in Tagen) bei Diagnose; TS = Erfolg mit der ersten Therapie; TC = notwendige Therapieumstellung; Gruppe 1 = kleine pulmonale Läsionen ($n = 135$); Gruppe 2 = geringgradige Pneumonie ($n = 221$); Gruppe 3 = mittelgradige Pneumonie ($n = 92$); Gruppe 4 = hochgradige Pneumonie ($n = 66$)

lung, were added in a screening program in order to diagnose pneumonia early in foals (Cohen et al. 2000, Venner and Klug 2005).

The most commonly described clinical signs are fever, airway sounds, an elevated respiratory frequency, lethargy, cough, nasal discharge and changes of the mandibular lymph nodes (Giguere et al. 2011, Prescott et al. 1989, Rajagopalan 1936). In the current study, the validity of specific clinical parameters, such as fever and airway sounds, for the diagnosis and classification of severity of pneumonia was analysed. Fever is the parameter most frequently mentioned and is one of the first findings observed in foals with pneumonia (Cohen 2014, Giguere 2001, Zink 1986). The validity of the increased body temperature regarding the severity of the pneumonia is not finally determined. Some studies claim that fever does not correlate with clinically and subclinically diseased foals (Althaus 2004) or with the pulmonary findings at ultrasonographic examination (Thomé et al. 2018). Whereas another author showed a significant correlation of the incidence of fever and the severity of the pneumonia (Falcon 1985). The current study showed that foals of a group with more severe pneumonia had a fever significantly more often than foals with mild pneumonia. Fever could be a warning signal for worsening of pneumonia, because significantly more foals with a change of treatment had fever at diagnosis, than foals that healed with the first treatment.

The auscultation of lung and trachea is not a reliable method for early detection of pneumonia. This is due to the fact that pathological findings can rarely be found in the beginning of pneumonia (Cohen et al. 2002, Martens et al. 1982) or there is no correlation between airway sounds and the incidence of pneumonia (Falcon 1985, Genetzky 1984, Piltz 2004). Increased airway sounds caused by mucopurulent discharge appear in advanced cases of pneumonia in combination with a raised rectal temperature (Muscatello et al. 2007). In the current study, abnormal findings at auscultation were more frequent in severely affected foals compared to mildly sick foals.

Additionally abnormal findings at auscultation were found significantly more often in foals that needed a change of treatment than in those that healed with the first treatment. The auscultation of the lung and trachea at diagnosis could be a sign that worsening of pneumonia is possible.

A number of different findings can be detected during the development of pneumonia in foals (Prescott et al. 1989), there-

fore, the current study evaluated the number and combination of abnormal findings as well. More than 37% of the foals with pulmonary findings at sonography showed no clinical signs. Even 20% of foals with severe lesions of the lung showed no abnormal findings at clinical examination. This confirms the inferiority of the clinical examination for early diagnosis, because too many foals are not detected despite severe pulmonary lesions at ultrasonography. On the other hand, this is not true in the later course of the pneumonia. The present results show that in foals with a high abscess score had significantly more clinical findings. Thus, it can be concluded that the number of clinical findings correlates to the severity of the pneumonia.

When foals with and without changes of treatment were compared, significantly more foals that needed a change of therapy had at least one of the three clinical signs. By contrast, foals without a change of treatment showed more frequently no abnormal finding. Therefore, a higher number of abnormal clinical findings in foals can indicate a worsening of the pneumonia.

It was already assumed almost 40 years ago that younger foals are more susceptible to pneumonia because the titre of maternal antibodies declines and the foals' own immune systems are still immature (Barton and Hughes 1980, Muscatello 2012). Considerable differences of the age at diagnosis have been reported in different studies. A higher predisposition from the second to fourth month was described (Barton and Hughes 1980, Falcon 1985), while others stated a period from the first to second (Prescott et al. 1989, Sippel 1968) or third month of life (Passamonti et al. 2015, Rajagopalan 1936, Thomé et al. 2018, Venner et al. 2012). Some studies stated that the age at the diagnosis of pneumonia correlates with severity (Sanz et al. 2013) or that clinically ill foals are older (Althaus 2004). The majority of the foals (62 to 72% of the different groups) in this current study were older than three months, while the average age was from 102 to 107 days, independent of the severity of pulmonary findings. Thus, the current study shows no significant correlation between the age and the severity of the pneumonia. This matches with a study from 2006 that showed no significant correlation between age and the necessity of treatment (Gravert 2006).

If only the foals with a change of treatment were observed, they were with an average age of 80 days at diagnosis significantly younger than the foals that healed with the first treatment (104 days). That confirms the statement of earlier studies (Venner et al. 2013, Venner et al. 2012), whereby younger foals need a change of therapy significantly more often. Therefore, especially younger foals should be carefully monitored during treatment in order to evaluate if the pneumonia is responsive to the treatment or if a change of drugs is necessary.

It must be emphasised, that in each foal with pneumonia the treatment needs to be chosen considering the isolation of pathogens from airway samples. As the resistogram is not usable in cases of *R. equi* as the in vitro sensitivity is not transferable to in vivo situation in intra cellular pathogens. In a breeding farm with endemic rhodococcosis it is compulsory to sample sick foals regularly to identify the pathogens and make the proper choice of anti-infective drugs.

Table 2 Abscess score at diagnosis of pneumonia for the foals with no, one, two or three clinical findings; different superscript letters indicate a significant difference ($p < 0.05$) | Abszess Score bei der Diagnose „Pneumonie“ von Fohlen mit keinem, einem, zwei oder drei auffälligen klinischen Befunden; unterschiedliche hochgestellte Buchstaben weisen auf einen signifikanten Unterschied hin ($p < 0,05$)

	Abscess score (cm) at diagnosis (standard deviation)
0 clinical findings	11.9 ^a ($\pm$ 4.9)
1 clinical finding	13.7 ^b ($\pm$ 5.3)
2 clinical findings	15.5 ^c ($\pm$ 6.4)
3 clinical findings	16.8 ^c ($\pm$ 5.9)

Conclusion

In conclusion, the three clinical signs analysed correlate with the severity of the pneumonia. Fever and findings at auscultation of the lung and trachea can be signal that the pulmonary findings might deteriorate during treatment. Therefore it is important to evaluate the success of therapy in foal with pneumonia. The body temperature especially can be a good method for monitoring or screening, even if it is not as reliable as ultrasound examination. When the ultrasonographic examination of all foals is not possible for financial or management reasons, clinical signs can help to select ill foals for further examination. Admittedly, the risk remains that even severely diseased foals can be missed because they appear healthy at clinical examination.

The severity of the pneumonia does not correlate with the foal's age, only the risk is higher in younger foals that the chosen therapy might not be sufficient. Therefore, the course of the disease should be closely monitored in younger foals in order to change the treatment protocol adequately.

References

- Althaus O. (2004) Ultrasonography of the lung: an aid for early diagnosis of the *Rhodococcus equi* pneumonia of the foal. Diss. Med. Vet. Hannover
- Barton M. D., Hughes K. L. (1980) *Corynebacterium equi*: a review. Vet. Bull. 50, 65–80
- Cohen N. (2014) *R. equi* foal pneumonia. Vet. Clin. Equine 30, 609–622; DOI 10.1016/j.cveq.2014.08.010
- Cohen N., Chaffin K., Martens J. G. (2002) How to prevent and control pneumonia caused by *R. equi* at affected farms. Am. Assoc. Equine Pract. Proc. 48, 295–299
- Cohen N., Chaffin K., Martens R. J. (2000) Control and prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 22, 1062–1070
- Credner N. (2014) Comparative study of the effectiveness of tulathromycin in treatment of foals with pneumonia. Diss Med. Vet. Hannover
- Falcon J. (1985) Clinical and radiographic findings in *Corynebacterium equi* pneumonia of foals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 186, 593–598
- Fels J., Lankenfeld A., Rohn K., Venner M. (2020) Study of the development of ultrasonographic findings of the lung of foals with pneumonia. Pferdeheilkunde 36, 537–546. DOI: 10.21836/PEM20200606.
- Genetzky R. M. (1984) *Rhodococcus equi* infection in foals. Mod. Vet. Pract. 65, 787–790
- Giguere S. (2001) *Rhodococcus equi* pneumonia. Am. Assoc. Equine Pract. Proc. 47, 456–467
- Giguere S. (2017) Treatment of infections caused by *R. equi*. Vet. Clin. Equine 33, 67–85. DOI: 10.1016/j.cveg.2016.11.002.
- Giguere S., Cohen N. D., Chaffin M. K., Hines S. A., Hondalus M. K., Prescott J. F., Slovis N. M. (2011) *Rhodococcus equi*: clinical manifestations, virulence, and immunity. J. Vet. Intern. Med. 25, 1221–1230. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00804.x.
- Giguere S., Prescott J. F. (1997) Clinical manifestation, diagnosis, treatment and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. Vet. Microbiol. 56, 313–334; DOI 10.1016/S0378-1135(97)00099-0
- Gravert I. (2006) About the development of early recognized pulmonary abscesses. Diss. Med. Vet. Hannover
- Hagist C. (2016) Genotyping of *Rhodococcus equi* strains from Germany isolated in foals and other animals. Diss. Med. Vet. Hannover
- Hartung K. (2018) Auswertung der Equinen-Sektionen im Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig und Dresden von 1890 bis 2013, Universität Leipzig
- Hennig M. (2020) Detection of *Rhodococcus equi* in tracheobronchial secretion and faeces of foals with pneumonia. Diss. Med. Vet. Hannover
- Hillidge C. J. (1987) Use of erythromycin-rifampicin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia. Vet. Microbiol. 14, 337–342; DOI 10.1016/0378-1135(87)90121-0
- Hoffman A. (1993) Microbiologic changes during antimicrobial treatment and rate of relapse of distal respiratory tract infections in foals. Am. J. Vet. Res. 54, 1608–1614
- Lavoie J. P., Fiset, L., Lavery, S. (1994) Review of 40 cases of lung abscesses in foals and adult horses. Equine Vet. J. 26, 348–352; DOI 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04401.x
- Lorenz N., Homuth M., Venner M., Strutzberg-Minder K. (2006) Bedeutende virale und bakterielle Atemwegserreger des Pferde und deren diagnostischer Nachweis. Pferdeheilkunde 22, 746–756; DOI 10.21836/PEM20060601
- Martens R. J., Fiske R. A., Renshaw H. W. (1982) Experimental subacute foal pneumonia induced by aerosol administration of *Corynebacterium equi*. Equine Vet. J. 14, 111–116; DOI 10.1111/j.2042-3306.1982.tb02359.x.
- McCracken J. L., Slovis N. M. (2009) Use of the thoracic ultrasound for prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia on endemic farms. Am. Assoc. Equine Pract. Proc. 55, 38–44
- Muscatello G. (2012) *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal – part 1: pathogenesis and epidemiology. Vet. J. 192, 20–26; DOI 10.1016/j.tvjl.2011.08.014
- Muscatello G., Leadon D. P., Klay M., Ocampo-Sosa A., Lewis D. A., Fogarty U., Buckley T., Gilkerson J. R., Meijer W. G., Vazquez-Boland J. A. (2007) *Rhodococcus equi* infection in foals: the science of ‘rattles’. Equine Vet. J. 39, 470–478; DOI 10.2746/042516407X209217
- Ohnesorge B., Trötschel C., Deegen E. (1998) Bestimmung von Totraum und expiratorischem Mischluftvolumen zur Diagnostik chronischer Lungenerkrankung beim Pferd. Pferdeheilkunde 14, 450–455; DOI 10.21836/PEM19980602
- Passamonti F., Vardi D. M., Stefanetti V., Marenzoni M. L., Prato S., Cevese P., Coletti M., Pepe M., Casagrande Proietti P., Olea-Poppelka F. (2015) *Rhodococcus equi* pneumonia in foals: an assessment of the early diagnostic value of serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in equine clinical practice. Vet. J. 203, 211–218; DOI 10.1016/j.tvjl.2014.08.033
- Piltz K. (2004) Compared treatment of *R. equi*-pneumonia in foals with azithromycin and rifampicin in combination with erythromycin or trimethoprim/sulfadiazin. Diss. Med. Vet. Hannover
- Prescott J. F., Machang'u R., Kwiecien J., Delaney K. (1989) Prevention of foal mortality due to *Rhodococcus equi* pneumonia on an endemically affected farm. Can. Vet. J. 30, 871–875
- Rajagopalan V. R. (1936) Pneumonia in foals due to *Corynebacterium equi*. Ind. J. Vet. Sci. Anim. Husb. 7, 38–53
- Rutenberg D., Venner M., Giguere S. (2017) Efficacy of tulathromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. J. Vet. Intern. Med. 31, 901–906; DOI 10.1111/jvim.14717
- Sanz M., Loynachan A., Sun L., Oliveira A., Breheny P., Horohov D. W. (2013) The effect of bacterial dose and foal age at challenge on *Rhodococcus equi* infection. Vet. Microbiol. 167, 623–631; DOI 10.1016/j.vetmic.2013.09.018
- Sippel W. L. (1968) *Corynebacterium* infection in foals: etiology, pathogenesis and laboratory diagnosis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 153, 1610–1613
- Slovis N. M., McCracken J. L., Mundy G. (2005) How to use thoracic ultrasound to screen foal for *R. equi* at affected farms. Am. Assoc. Equine Pract. Proc. 51st Annual Convention, 274–278
- Takai S., Ohkura H., Watanabe Y., Tsubaki S. (1986) Quantitative aspects of fecal *Rhodococcus* (*Corynebacterium*) *equi* in foals. J. Clin. Microbiol. 23, 794–796; DOI 10.1128/JCM.23.4.794-796.1986

- Thomé R., Rohn K., Venner M. (2018) Clinical and haematological parameters for the early diagnosis of pneumonia in foals. *Pferdeheilkunde* 34, 260–266; DOI 10.21836/pem20180307
- Timoney J. F. (2004) The pathogenic equine streptococci. *Vet. Res.* 35, 397–409; DOI 10.1051/vetres:2004025
- Venner M., Astheimer K., Laemmer M., Giguere S. (2013) Efficacy of mass antimicrobial treatment of foals with subclinical pulmonary abscesses associated with *Rhodococcus equi*. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 171–176; DOI 10.1111/jvim.12030
- Venner M., Klug E. (2005) R. equi pneumonia in foals: diagnosis and therapy. *Pferde Spiegel*, 155–158
- Venner M., Roediger A., Laemmer M., Giguere S. (2012) Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with endemic infections caused by *Rhodococcus equi*. *Vet. J.* 192, 293–298; DOI 10.1016/j.tvjl.2011.07.004
- Venner M., Walther S. M., Münzer B., Stadler P. (2014) Diagnostic of pulmonary abscesses in foals – comparison of sonographic and radiographic examination. *Pferdeheilkunde* 30, 561–566; DOI 10.21836/PEM20140507
- Weimar B.-M. (2006) Lung abscesses of foals: clinical, sonographic, endoscopic, pathomorphologic and microbiologic findings. Diss. Med. Vet. Hannover
- Wetzig M., Venner M., Giguere S. (2019) Efficacy of the combination of doxycycline and azithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Equine Vet. J.* 52, 613–619; DOI 10.1111/evj.13211
- Zink M. C. (1986) *Corynebacterium equi* infections in horses, 1958–1984: a review of 131 cases. *Can. Vet. J.* 27, 213–217

4. Übergreifende Diskussion

Die Verteilung und die Entwicklung der ultrasonografischen Lungenbefunde von Fohlen mit abszedierender Bronchopneumonie unterschiedlichen Schweregrades wurden in dieser Studie untersucht. Das Ziel war es, darzustellen in welchen Bereichen der Lunge die Läsionen am häufigsten auftreten und einen Parameter zu finden, welcher eine Verschlechterung der Pneumonie frühzeitig anzeigt. Zudem war es ein Ziel der vorliegenden Studie, spezifische Befunde bei der klinischen Untersuchung von Fohlen mit Pneumonie zu beschreiben und zu analysieren. Insbesondere sollte der Zusammenhang zwischen diesen klinischen Befunden und dem Schweregrad der Lungenerkrankung, sowie der Notwendigkeit einer Therapieumstellung evaluiert werden. Weiterhin sollte untersucht werden, ob das Erkrankungsalter mit dem Schweregrad und Verlauf der Pneumonie korreliert.

Die endemische Inzidenz von *R. equi* auf dem Warmblutgestüt, auf dem die Untersuchung stattfand, ist in diversen Studien bestätigt worden (HAGIST, 2016; HEYERS, 2005), sodass die Überwachung und die Behandlung auf möglichst frühzeitige Diagnosen und effektive Heilung einer *R.-equi*-Pneumonie ausgelegt wurde. Auch parallel zu der vorliegenden Studie 2018 wurden monatlich 6 bis 10 Fohlen mit Pneumonie endoskopisch beprobt und die vorhanden Erreger evaluiert (HENNIG, 2020). In dieser Studie wurden 53 Fohlen beprobt und dabei *Strep. zoo.* in 40 Fohlen und *R. equi* in 14 Fohlen nachgewiesen.

4.1. Ultrasonografische Untersuchung der Lunge

Basierend auf einer aktuellen Studie von 2017, wurden nur 27,5 % der erkrankten Fohlen mit einem Abszess-Score größer gleich 10 cm ohne Behandlung gesund (RUTENBERG et al., 2017). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie ein Abszess-Score von 5 bis 9,5 cm als Obergrenze für die Fohlen mit geringgradiger Pneumonie in Gruppe 1 ohne Behandlung ausgewählt. Von den 135 Fohlen aus Gruppe 1 mit einem Abszess-Score von 5 bis 9,5 cm heilten 63,7 % ohne antibiotische Behandlung. Dieser Prozentsatz ist vereinbar mit den Ergebnissen

früherer Studien, wobei 44 %, 67 % und 88 % der Fohlen mit einem Abszess-Score kleiner 10 cm ohne Behandlung ausheilten (CREDNER, 2014; VENNER et al., 2013; VENNER et al., 2012). Die Anzahl an Patienten der Studien war mit 25 bis 32 Fohlen deutlich niedriger als in der jetzigen Studie. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Abheilung der milden Pneumonie in Fohlen auch ohne Behandlung möglich ist; nichtdestotrotz ist eine gute Überwachung der Fohlen angeraten, um die 36,3 % Fohlen zu identifizieren, die eine Verschlechterung der Pneumonie zeigen (FELS et al., 2020).

Die Behandlung von Fohlen mit einer geringgradigen Pneumonie mit Trimethoprim-Sulfadiazin (TMS) wurde bereits in früher Literatur erwähnt (PRESCOTT and SWEENEY, 1985; SWEENEY et al., 1987; WILSON, 1992). In dieser aktuellen Studie wurden 85,6 % von 219 Fohlen mit einem Abszess-Score zwischen 10 und 15 cm erfolgreich mit TMS behandelt. Fohlen mit einer Pneumonie dieses Schweregrades wurden in einer früheren Studie nur zu 27,5 % ohne Behandlung wieder gesund (RUTENBERG et al., 2017). TMS als Behandlung für Pneumonien war erfolgreich; da das Antibiotikum allerdings nicht effektiv gegen *R. equi* wirkt, sind bei diesen Fohlen wahrscheinlich andere Pathogene, wie *Strep. zoo.* die Ursache der Pneumonien.

Die Behandlung von Fohlen mit einer mittelgradigen Pneumonie (Abszess-Score 15 – 20 cm) mit Rifampicin und Tulathromycin war bei 96,7 % von 91 Fohlen der vorliegenden Studie erfolgreich. Die Effektivität von Tulathromycin als Monotherapie wurde bereits untersucht und als erfolgreich in 90 % der Fohlen mit einem Abszess-Score von 10-15 cm bewertet (RUTENBERG et al., 2017). Neben der Wirksamkeit gegen Rhodokokken ist auch eine Effektivität gegen weitere gram-positive Pneumonieerreger bzw. beta-hämolysierende Streptokokken nachgewiesen (JACKS et al, 2003, Papich, 2021). Der initiale Abszess-Score in dieser aktuellen Studie war mit 15 bis 20 cm höher, die Fohlen somit als schwerer erkrankt bewertet und trotzdem war die Behandlung, abgesehen von 3 von 91 Fohlen, erfolgreich. Somit kann die kombinierte Therapie von Rifampicin und Tulathromycin als wirksam bei

Fohlen mit mittelgradiger Pneumonie angesehen werden. Der Effektivität in hochgradig erkrankten Fohlen muss noch untersucht werden.

Die Fohlen mit einer hochgradigen Pneumonie (Abszess-Score größer als 20 cm) und einer Behandlung mit Rifampicin und Azithromycin wurden in 90,9 % von 66 Fohlen erfolgreich behandelt. Bisherige Studien zur Effektivität von der Kombination Rifampicin und Azithromycin zeigen ähnliche Erfolgsraten: 93 % in Fohlen mit einem Abszess-Score von 8 bis 15 cm (CREDNER, 2014) und 95 % in Fohlen mit einem Abszess-Score von 10 bis 15 cm (RUTENBERG et al., 2017). Sowohl gegen Rhodokokken als auch gegen Streptokokken ist die in-vitro-Wirksamkeit von Rifampicin und Azithromacin beschrieben (JACKS et al, 2003). Im Gegensatz zu den vorherigen Studien wurden hier schwerer erkrankte Fohlen mit einem Abszess-Score größer 20 cm und auch Fohlen mit Dyspnoe untersucht und behandelt. Aufgrund des Behandlungserfolges der Kombination Rifampicin und Tulathromycin in mittelgradig erkrankten Fohlen, wäre es interessant die Effizienz mit der Kombination Rifampicin und Azithromycin unter denselben Rahmenbedingungen zu vergleichen.

Die Verteilung der Läsionen in der Lunge von Fohlen mit einer R.-equi-Pneumonie ist bereits beschrieben worden, wobei auch die Zuverlässigkeit der ultrasonografischen Untersuchung zu berücksichtigen ist. Es wird vermutet, dass die Peripherie der Lunge im Rahmen einer Pneumonie besonders betroffen ist, was dazu führt, dass die pleuranahen Pneumonien per Ultraschalluntersuchung gut festgestellt werden können (RAMIREZ, 2004). Eine weitere Studie dagegen zeigte, dass bei 9 von 19 erkrankten Fohlen nur pleuraferne Abszesse durch eine pathologische Untersuchung festgestellt werden konnten (WEIMAR, 2006), und beschreibt für die ultrasonografische Untersuchung eine Sensitivität von 0,6 und eine Spezifität von 0,7. In der vorliegenden Studie wurden die Verteilung des Abszesse auf der rechten und linken Seite verglichen. Auf der rechten Thoraxseite sind mehr Lungenabszesse zu finden, als auf der linken Seite, allerdings ohne verfügbare Zahlen (HILLIDGE, 1986). Dies wurde auch in einer Studie mit 12 Fohlen mit schwerer Pneumonie bestätigt (ÖZSOY and HAZIROGLU, 2009). Eine weitere Studie an 149 Fohlen mit

geringgradiger Pneumonie beschrieb die gleiche Anzahl von pulmonalen Abszessen auf beiden Lungenseiten (ALTHAUS, 2004). Der Unterschied zwischen diesen Aussagen kann durch einen unterschiedlichen Schweregrad der Pneumonie entstanden sein. In der aktuellen Studie waren die pulmonalen Läsionen in Fohlen mit gering- bis mittelgradiger Pneumonie auf der rechten Seite der Lunge signifikant schwerwiegender (56 %) als auf der linken Seite der Lunge (43 %) (FELS et al., 2020). Eine Ursache kann der anatomische Verlauf der Trachea sein, die beim Fohlen in einer Kurve rechts um den Arcus aortae herum verläuft und so den Luftstrom gerade und mit kürzerem Weg in die rechte Lungenhälfte leitet (WAIBL, 2004). In Fohlen mit hochgradiger Pneumonie wurden ebenfalls mehr Läsionen auf der rechten (53,1 %) als auf der linken (46,9 %) Seite gefunden, allerdings war der Unterschied dort nicht signifikant (FELS et al., 2020).

Die Verteilung pulmonaler Läsionen innerhalb einer Lungenhälfte wurde bereits als meist kranial und ventral in der Lunge und dort am schwerwiegendsten beschrieben (REEF et al., 2004). Diese Aussage wurde auch in der vorliegenden Studie bestätigt, da sich die Läsionen größtenteils kranio-ventral im Bereich des Herzens befanden (FELS et al., 2020). Genauer definiert befanden sich ein großer Teil der Läsionen in allen Fohlen ultrasonografisch im mittleren und ventralen Bereich des 3., 4. und 5. Interkostalraums. Diskutierte Erklärungen für kranio-ventrale Bronchopneumonien sind das Ablagern der Pathogene im Eingangsbereich der Lunge oder auch als Folge der Gravitation. Zusätzlich werden auch reduzierte vaskuläre Perfusion, unzureichende Abwehrmechanismen und regionale Unterschiede in der Ventilation beschrieben (LÓPEZ, 2007). In den schwer erkrankten Fohlen kann eine höhere Infektionsdosis die Ursachen für eine weitere Verteilung in der Lunge sein.

Die Größe der Abszesse am Tag der Diagnose kann bei Fohlen mit schweren pulmonalen Läsionen ein Hinweis darauf sein, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine Therapieumstellung notwendig wird. Fohlen mit hochgradiger Pneumonie, aber kleinen Läsionen sprechen besser auf die erste Therapie an als Fohlen mit großen Läsionen (Fels et al. 2020). Die Kontaktfläche für das Antibiotikum ist bei Läsionen mit einem großen Durchmesser kleiner, was ein Grund dafür sein kann, dass die

Behandlung umgestellt werden muss. Bei Fohlen mit gering- bis mittelgradiger Pneumonie ist der Durchmesser der Läsionen nicht aussagekräftig für die Prognose (FELS et al., 2020). Im Zusammenhang mit dem Erregernachweis konnte festgestellt werden, dass die Fohlen bei denen *R. equi* nachgewiesen wurde, durchschnittlich einen größeren maximalen Durchmesser hatten (3,7 cm), als Fohlen mit dem Nachweis von *Strept. zooepidemicus* (3,1 cm). 62 % der *R.-equi*-positiven Fohlen hatten eine maximale Abszessgröße ≥ 4 cm, bei Fohlen mit einem Nachweis von *Strept. zooepidemicus* waren es nur 33 %. Dies lässt vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen dem ursächlichen Erreger und der Größe der pulmonalen Läsionen gibt, weitere Untersuchungen hierzu wären interessant. In allen vier Gruppen kommt es zu einer eindrücklichen Abnahme des Abszess-Scores innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen. Durchschnittlich 3,2 Wochen waren bei Fohlen mit kleinen pulmonalen Läsionen notwendig bis die Lunge ultrasonografisch unauffällig ist. Bei Fohlen mit gering- bis hochgradiger Pneumonie dauert die Abheilung ultrasonografischer Befunde im Durchschnitt 4 Wochen.

Zu der Therapiedauer bei einer *R.-equi*-Pneumonie gibt es verschiedene Empfehlungen. Einige Autoren empfehlen eine Therapiedauer, bis die Röntgenbefunde und die Leukozytenzahl wieder im Normbereich sind (HILLIDGE, 1987). Andere schlagen eine Dauer von 4 bis 9 Wochen vor, bis sich der Plasmafibrinogenspiegel normalisiert hat (GIGUERE and PRESCOTT, 1997), beziehungsweise von 3 bis 12 Wochen abhängig von dem Schweregrad der Pneumonie bei Diagnose (GIGUERE, 2017). Es ist allerdings unzureichend das klinische Bild zur Beendigung der Behandlung zu verwenden, weil die Fohlen deutlich früher eine klinische Besserung zeigen, als die pulmonalen Läsionen abgeheilt sind (SLOVIS and MCCRACKEN, 2005). Die ultrasonografische Untersuchung ist eine bewährte Methode, um die Entscheidung zum Beenden der Behandlung zu treffen. Dadurch, dass im Ultraschall nur die Peripherie der Lunge beurteilt werden kann und wiederkehrende Belüftung Läsionen verdecken können (MCCRACKEN and SLOVIS, 2009), ist es empfohlen die Fohlen weiter zu kontrollieren, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

4.2. Klinische Untersuchung

Die klinischen Befunde einer Pneumonie werden bei Fohlen seit vielen Jahren beschrieben. Die meisten Studien kommen dabei zu dem Schluss, dass das Ergebnis einer klinischen Untersuchung allein nicht zuverlässig ist, um den Schweregrad von Lungenerkrankungen zu bestimmen. Wenn Fohlen mit abweichenden klinischen Parametern auffallen, weist ein Großteil der pulmonalen Läsionen bereits auf einen chronischen Verlauf hin (COHEN, 2014; MARTENS et al., 1982). Aus diesem Grund wird die klinische Untersuchung allein als nicht verlässlich für eine Diagnose im frühen Stadium der Pneumonie angesehen (THOMÉ et al., 2018a). Um die klinischen Befunde zu ergänzen, werden deshalb zusätzlich Blutuntersuchungen sowie Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen der Lunge als Screening-Methoden für eine frühe Diagnose herangezogen (COHEN et al., 2000; VENNER and KLUG, 2005).

Die am häufigsten beschriebenen klinischen Befunde im Zusammenhang mit einer Bronchopneumonie sind Fieber, krankhafte Befunde bei der Auskultation der Lunge, Nasenausfluss, Husten, eine erhöhte Atemfrequenz und Lethargie (GIGUERE et al., 2011a; PRESCOTT et al., 1989; RAJAGOPALAN, 1936). Ein klinischer Score zur Beurteilung des Lungenstatus, wie der klinische Score nach Ohnesorge (OHNESORGE et al., 1998), lässt keine Aussage über den Schweregrad der Pneumonie zu (WEIMAR, 2006). Dieser Score kann jedoch in einem frühen Stadium der Pneumonie bereits auf eine mögliche spätere Verschlechterung hinweisen, denn geringgradig erkrankte Fohlen zeigten häufiger einen hohen klinischen Score, wenn es später doch zu einer Verschlechterung der Pneumonie kam (FELS et al., 2020). In der vorliegenden Studie wird die Aussagekraft von einzelnen klinischen Parametern wie Fieber, Auskultationsbefunden von Lunge und Trachea für die Diagnose und Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung separat betrachtet. Die Parameter Husten, erhöhte Atemfrequenz und Lethargie traten nicht in ausreichender Zahl für eine Auswertung auf und Nasenausfluss konnte auch bei einem großen Teil der nicht erkrankten Fohlen festgestellt werden. Von den oben genannten klinischen Befunden ist Fieber der am häufigsten genannte Parameter und wird auch als einer der ersten

klinischen Befunde einer Pneumonie bei Fohlen beschrieben (COHEN, 2014; GIGUERE, 2001; ZINK, 1986). Über die Aussagekraft einer erhöhten Körperinnentemperatur in Bezug auf den Schweregrad der Lungenerkrankung gibt es allerdings in der Literatur unterschiedliche Beurteilungen. So wird angegeben, dass im frühen Stadium der Pneumonie das Fieber nicht mit klinisch und subklinisch erkrankten Fohlen (ALTHAUS, 2004) oder aber doch mit den ultrasonografischen Befunden der Lunge korreliert (THOMÉ et al., 2018a). Dagegen stellte Falcon (FALCON, 1985) bei fortgeschrittenen Pneumonien eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Fieber und dem Schweregrad der Lungenerkrankung fest. Zu einem ähnlichen Ergebnis führte auch die vorliegende Studie, in der auffiel, dass die Fohlen mit einer schwerwiegenden Pneumonie signifikant häufiger Fieber hatten, als Fohlen mit einer milden Pneumonie (FELS et al., 2021). Außerdem hatten Fohlen mit Fieber auch einen signifikant höheren Abszess-Score als Fohlen ohne Fieber. Somit ist festzustellen, dass ein Fohlen mit Fieber eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen schweren Krankheitsverlauf hat als ein Fohlen ohne Fieber.

In Bezug auf die Auskultation der Lunge und der Trachea stimmen die meisten Autoren darin überein, dass dies keine verlässliche Untersuchung für die Früherkennung einer Pneumonie ist, weil zu Beginn der Pneumonie kaum pathologische Abweichungen vorliegen (COHEN et al., 2002; MARTENS et al., 1982) bzw. es keinen Zusammenhang zwischen dem Auskultationsbefund und dem Auftreten von Pneumonien gibt (FALCON, 1985; GENETZKY, 1984; PILTZ, 2004). Verschärfte Lungengeräusche, verursacht durch mukopurulenten Sekret, sollen im fortgeschrittenen Verlauf von Pneumonien in Kombination mit einer erhöhten Körperinnentemperatur auftreten (MUSCATELLO et al., 2007). In der vorliegenden Studie konnte ein erhöhtes Auftreten von krankhaften Auskultationsbefunden bei Fohlen mit hochgradiger Pneumonie im Vergleich zu geringgradig erkrankten Fohlen festgestellt werden (FELS et al., 2021). Demnach besteht eine Korrelation zwischen den Auskultationsbefunden und dem Schweregrad von Pneumonien bei Fohlen. Dies zeigte sich darin, dass die Fohlen mit abweichenden Auskultationsbefunden auch

einen höheren Abszess-Score hatten als Fohlen ohne krankhafte Auskultationsbefunde.

Während der Entwicklung einer Pneumonie können eine unterschiedliche Zahl von klinischen Symptomen auftreten (PRESCOTT et al., 1989) Daher wurden in der vorliegenden Studie, neben dem Auftreten einzelner krankhafter Befunde, auch die Anzahl und Kombination der Befunde pro Fohlen ausgewertet. In dieser aktuellen Studie waren über 37 % der Fohlen mit ultrasonografischen Lungenbefunden klinisch unauffällig. Dies traf sogar auf 20 % der Fohlen mit hochgradigen ultrasonografischen Veränderungen der Lunge zu (FELS et al., 2021). Das bestätigt die Unterlegenheit der klinischen Untersuchung als alleiniges Diagnostikum, da zu viele Fohlen trotz hochgradiger Läsionen klinisch nicht erkannt wurden. Sieht man sich aber die Anzahl der klinischen Befunde pro Fohlen an, so haben Fohlen mit einem hohen Abszess-Score eine signifikant höhere Anzahl an krankhaften Befunden und mehr schwererkrankte Fohlen werden mit mindestens einem der klinischen Befunde auffällig. Daraus lässt sich schließen, dass die Anzahl der krankhaften klinischen Befunde im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Pneumonie steht.

4.3. Erkrankungsalter

Bereits vor fast 40 Jahren wurde angenommen, dass jüngere Fohlen anfälliger für Pneumonien sind, weil die Zahl maternaler Antikörper absinkt, während das eigene Immunsystem noch unreif ist (BARTON and HUGHES, 1980; MUSCATELLO, 2012). In verschiedenen Studien bestehen allerdings deutliche Unterschiede, was das durchschnittliche Erkrankungsalter angeht. Es wird eine erhöhte Prädisposition im Alter von zwei bis vier Monaten (BARTON and HUGHES, 1980; FALCON, 1985) oder im Alter von ein bis zwei (PRESCOTT et al., 1989; SIPPEL, 1968) oder drei Monaten (PASSAMONTI et al., 2015; RAJAGOPALAN, 1936; THOMÉ et al., 2018a; VENNER et al., 2012) genannt. Das durchschnittliche Alter verschiedener Studien variiert hierbei von 25 Tagen (PRESCOTT et al., 1989) bis 111 Tagen (WETZIG et al., 2019). Aus zwei Studien geht hervor, dass das Alter mit dem Schweregrad der Pneumonie korreliert (SANZ et al., 2013) oder dass klinisch erkrankte Fohlen älter

sind (ALTHAUS, 2004). In der vorliegenden Studie war ein Großteil der erkrankten Fohlen (62 % bis 72 %) älter als 90 Tage, wobei das durchschnittliche Alter bei 102 bis 107 Tagen lag, unabhängig vom Schweregrad der Pneumonie (FELS et al., 2021). Dies deutet darauf hin, dass es keine Korrelation zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und dem Schweregrad der Pneumonie gibt. Das bestätigt auch eine Studie von 2006, welche keine Korrelation zwischen dem Alter der Fohlen und der Notwendigkeit einer Behandlung zeigte (GRAVERT, 2006).

4.4. Therapieumstellung

Eine Therapie benötigten 49 Fohlen der Gruppe 1 (wenige Lungenläsionen). Diese Fohlen wurden entsprechend des Abszess-Scores den Gruppen 2, 3 oder 4 zugeordnet. Die Fohlen, die nicht mit der zu Beginn applizierten Behandlung ausheilten und somit eine Therapieumstellung benötigten, wurden separat in Hinblick auf einen prognostischen Parameter untersucht (FELS et al., 2020). Eine Therapieumstellung benötigten 36 Fohlen der Gruppe 2 (geringgradige Pneumonie), 3 Fohlen der Gruppe 3 (mittelgradige Pneumonie) und 6 Fohlen der Gruppe 4 (hochgradige Pneumonie).

Wenn eine Therapieumstellung der Patienten dieser Studie notwendig wurde, wurde diese innerhalb der ersten beiden Wochen nach der Diagnose offensichtlich. Aus diesem Grund kann die ultrasonografische Untersuchung zweimal die Woche nach Beginn der Behandlung helfen, um festzustellen ob eine Behandlung der Pneumonie mit den gewählten Antiinfektiva effektiv ist. Die Fohlen aller Gruppen, welche später eine Therapie (Gruppe 1) oder eine Umstellung der Behandlung benötigten, hatten signifikant häufiger Fieber als Fohlen, die ohne (Gruppe 1) oder mit der ersten Behandlung gesund wurden (FELS et al., 2021). Also kann die Körpertemperatur ein Warnsignal dafür gesehen werden, dass eine Verschlechterung der Pneumonie ohne oder trotz Behandlung wahrscheinlich sein wird. Ähnlich wie das Auftreten von Fieber kamen auch pathologische Auskultationsbefunde signifikant häufiger bei den Fohlen vor, die eine Therapieumstellung benötigten, als bei Fohlen, die mit der ersten Behandlung ausheilten. Die Auskultation von Lunge und Trachea kann somit ebenfalls schon am

Tag der Diagnose, besonders bei Fohlen mit hochgradiger Pneumonie, einen Hinweis auf eine mögliche Verschlechterung der Pneumonie geben. Werden Fohlen mit und ohne Therapieumstellung verglichen, haben Fohlen mit Therapieumstellung signifikant häufiger mindestens einen krankhaften Befund. Hingegen weisen Fohlen ohne Therapieumstellung häufiger keine abweichenden Befunde der klinischen Untersuchung auf. Somit kann eine höhere Anzahl an krankhaften klinischen Befunden auf einen schwereren Verlauf der Pneumonie beim Fohlen hinweisen. Betrachtet man aber das Alter der Fohlen, welche eine Therapieumstellung benötigten, waren diese mit durchschnittlich 80 Tagen signifikant jünger als Fohlen, die mit der ersten Behandlung ausheilten (104 Tage). Dies bestätigt die Aussage früherer Studien (VENNER et al., 2013; VENNER et al., 2012), wonach jüngere Fohlen signifikant häufiger eine Therapieumstellung brauchen. Aus diesem Grund sollte, insbesondere bei jungen Fohlen, gut überwacht werden, ob die Behandlung anschlägt oder ob eine Therapieumstellung notwendig erscheint.

4.5. Schlussfolgerung

Die ultrasonografische Untersuchung ist eine nützliche Methode zum Screening und zur Überwachung von Fohlen mit Pneumonie während der Behandlung. Die ungleiche Verteilung der pulmonalen Läsionen auf der rechten Seite und im kranio-ventralen Bereich der Lunge unterstreicht den Vorteil gegenüber der röntgenologischen Untersuchung, da dort diese Bereiche durch den Herzschatten verdeckt sind. Allerdings ist es trotz allem wichtig, die gesamte Lunge zu untersuchen, um keine Läsionen in anderen Bereichen zu übersehen. Das Alter der Fohlen am Tag der Diagnose steht in keinem direkten Zusammenhang zu dem Schweregrad der ultrasonografischen Befunde der Lunge.

Prognostisch sind folgende Hinweise entscheidend: Die ersten zwei Wochen der Behandlung sind entscheidend für die Überwachung und Prognose, da u.U. eine Therapieumstellung in diesem Zeitraum notwendig ist. Zudem kann auch die Größe der Läsionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in hochgradig erkrankten Fohlen ein Hinweis auf eine später notwendige Therapieumstellung sein. Denn Fohlen mit kleinen Lungenläsionen sprechen grundsätzlich besser auf die erste Therapie an als

Fohlen mit großen Läsionen. Sowohl die Körperinnentemperatur als auch die Auskultation liefern wichtige Hinweise für den Verlauf der Pneumonie und den Erfolg der Behandlung. Von den drei untersuchten Symptomen ist aber das Fieber der beste Indikator für einen schwerwiegenden Verlauf der Pneumonie und eine Verschlechterung, die zu einer Therapieumstellung führt. Und auch das Alter erkrankter Fohlen ist prognostisch wichtig, denn Fohlen, die eine Umstellung der Therapie benötigen, sind signifikant jünger, als die Fohlen, die mit dem ersten Behandlungsprotokoll ausheilen. Aus diesem Grund sollte besonders bei den jüngeren Fohlen überprüft werden, ob eine Umstellung auf ein anderes Antibiotikum notwendig wird.

5. Zusammenfassung

Fels, Juliane: Die Pneumonie beim Fohlen: Untersuchung zur Entwicklung ultrasonografischer Befunde der Lunge und deren Zusammenhang mit den klinischen Befunden

Die Pneumonie des Fohlens ist eine der bedeutendsten Krankheiten während der Aufzucht. Da die Prophylaxe sich bisher als ineffektiv darstellt, sind eine frühe Diagnose und eine gut überwachte Behandlung wichtig, um die Mortalität bei den Fohlen zu minimieren. Das Ziel dieser Studie war es, Parameter zu finden, die auf eine Verschlechterung der Pneumonie frühzeitig hindeuten, um die Überwachung von jedem Patienten zu optimieren. Zudem beschreibt die Studie die Verteilung der Abszesse in der Lunge von Fohlen mit abszedierender Pneumonie unterschiedlichen Schweregrades und deren Entwicklung während der Behandlung. Zusätzlich wurde das Alter bei Erkrankung in Bezug auf den Schweregrad und die Entwicklung der Pneumonie untersucht, um den Einfluss auf die Prognose zu analysieren.

Es handelt sich um eine prospektive klinische Studie mit vier Gruppen von Fohlen mit Bronchopneumonie unterschiedlichen Schweregrades. Bei 465 Fohlen eines Gestütes mit subklinischer und klinischer Pneumonie wurde mithilfe der ultrasonografischen Untersuchung der Schweregrad der Lungenabszesse festgestellt. Von den Fohlen dieser Studie wurden 53 stichprobenartig auf pathogene Erreger getestet. Dazu wurde transendoskopisch eine Probe von Tracheobronchialsekret aus der Trachea entnommen und per mikrobiologischer Kultur untersucht: bei 14 Fohlen wurde *Rhodococcus equi* und bei 40 Fohlen *Streptococcus zooepidemicus* nachgewiesen. 135 Fohlen fielen mit kleinen pulmonalen Läsionen (Abszess-Score: 5 – 9,5 cm, Gruppe 1) auf und wurden ohne Therapie überwacht. 221 Fohlen hatten eine milde Pneumonie (Abszess-Score: 10 – 14,5 cm, Gruppe 2) und wurden mit Trimethoprim-Sulfadiazin behandelt, 92 Fohlen hatten eine mittelgradige Pneumonie (Abszess-Score: 15 – 19,5 cm, Gruppe 3) und bekamen Rifampicin und Tulathromycin und 66 Fohlen hatten eine schwere Pneumonie (Abszess-Score: > 20 cm, Gruppe 4) und wurden mit Rifampicin und Azithromycin behandelt. Der größte Anteil der Abszesse bei allen Fohlen befand

sich in dem kranialen und ventralen Bereich der Lunge. Zudem zeigten sich die ultrasonografischen Befunde in der rechten Lungenhälfte schwerwiegender als in der linken Lungenhälfte. Die geringste Behandlungszeit waren 14 Tage und die maximale Behandlungszeit bis zur Ausheilung lag bei 9,5 Wochen. Bei den schwerer erkrankten Fohlen (Gruppe 4), bei denen eine Umstellung der Behandlung notwendig wurde, hatten 74 % der Abszesse einen Durchmesser von 2 cm oder größer, signifikant mehr als bei Fohlen mit erfolgreicher erster Therapie der Gruppe 4 (47,7 %). Eine erhöhte Körpertemperatur zeigte sich in 23 % der Fohlen mit kleinen pulmonalen Läsionen, aber signifikant häufiger in schwer erkrankten Fohlen (60 %). Krankhafte Befunde bei der Auskultation von Lunge und Trachea waren nicht so häufig wie Fieber, aber auch zunehmend bei steigendem Schweregrad der ultrasonografischen Lungenbefunde. Das durchschnittliche Alter der Fohlen lag bei 102 Tagen. Fohlen, deren Therapie umgestellt werden musste, waren mit einem Durchschnitt von 80 Tagen deutlich jünger ($p < 0,0001$).

Insgesamt war zu beobachten, dass pulmonale Läsionen bei Fohlen mit Pneumonie vor allem im kranio-ventralen Bereich der Lunge festgestellt wurden. Die ersten beiden Wochen nach der Diagnose scheinen für die Überwachung der Fohlen mit Pneumonie am wichtigsten zu sein, weil die Notwendigkeit einer Umstellung der Behandlung während dieser Zeit offensichtlich wird. Schwer erkrankte Fohlen mit kleinen Läsionen heilen besser als Fohlen mit größeren Läsionen, somit ist die Größe der Abszesse ebenfalls prognostisch hilfreich. Von den drei klinischen Symptomen ist das Fieber der beste Indikator für einen schwerwiegenderen Verlauf der Pneumonie. Fohlen, die eine Umstellung der Therapie benötigen sind signifikant jünger, als die Fohlen, die mit der ersten Antibiotika-Wahl ausheilen. Aus diesem Grund sollte besonders bei den jüngeren Fohlen sorgfältig überwacht werden, ob die Pneumonie auf die Therapie anspricht.

6. Summary

Fels, Juliane: Pneumonia in foals: Study of the development of ultrasonographic findings of the lung and their correlation with clinical signs

Pneumonia of the foal is one of the major diseases in a horse breeding farm. As prevention is not yet effective, early diagnosis and monitored treatment are important to minimize losses. The aim of this study was to find a parameter in diagnosing pneumonia in foals that facilitates the monitoring and signals worsening of pneumonia early. The localization of pulmonary lesions of foals with different severity of abscessing bronchopneumonia and their development during treatment were observed as well as the signs of the clinical examination. Additionally the correlation between the age at diagnosis, the severity of the disease and the development was evaluated.

The study was designed as a prospective clinical study with four groups of foals with pulmonary lesions of different severity followed-up during treatment. Overall 465 foals were diagnosed with subclinical or clinical pneumonia on a horse breeding farm. The severity of pulmonary lesions was determined by ultrasonography of the thorax. 53 foals were tested at random for bacterial pathogens with microbiological culture. Tracheobronchial aspirates were taken via endoscope, 14 foals were positive for *Rhodococcus equi* and 40 foals were positive for *Streptococcus zooepidemicus*. Following diagnosis the clinical examination was performed weekly, while the white blood cells (WBC) were counted and ultrasonography of the thorax was done twice weekly. A total of 135 foals had small pulmonary lesions (abscess-score: 5 – 9.5 cm) and received no antibiotic treatment, 221 foals had a mild (abscess-score: 10 – 14.5 cm) and were treated with sulfadiazine-trimethoprim, 92 foals had a moderate (abscess-score: 15 – 19.5 cm), they were treated with rifampin and tulathromycin and 66 foals a severe pneumonia (abscess-score: > 20 cm), which were treated with rifampin and azithromycin. All foals recovered within a maximum of 9.5 weeks of treatment. The cranio-ventral area of the lung contained most of the pulmonary lesions and the right half of the lung was affected more severe than the left side. The decrease of ultrasonographic findings occurred mostly during the first two weeks of

treatment, independently of the severity of the pneumonia. In the clinical examination 23 % of the foals with small pulmonary lesions had a fever, which is significantly less ($p < 0.0001$) than the 60 % of foals with severe pneumonia. Of the foals with mild to severe pneumonia (groups 2 to 4) 47 needed a change of treatment, because the first treatment was not successful. 49 foals with at first only small lesions (group 1) needed treatment, because they did not heal without antibiotics. In severely affected foals (group 4) those who needed a change of treatment had 74 % lesions of the size 2 cm or larger, less in foals with success of the first treatment. Also, foals that needed a change of treatment had significantly more frequent fever at the day of diagnosis and a higher number of clinical sign as well. The average age of all foals was 102 days, with no difference concerning the severity of the pneumonia, but the foals that needed a change of treatment were with 80 days significantly younger ($p < 0.0001$).

In conclusion the important period in monitoring foals with pneumonia during treatment seems to be the first two weeks after diagnosis, because the decrease of ultrasonographic findings, as well as the need for a change of treatment is obvious in that period of time. The size of consolidations seems to be of prognostic value in severely affected foals. Regarding the three clinical signs studied, fever is the best indicator of a more severe progression of disease and worsening of the pneumonia that leads to a change of treatment. Foals that needed a change of antibiotics were significantly younger than the others. Therefore, young foals with pneumonia need to be monitored closely, even if the age at diagnosis did not correlate with the severity of the pneumonia.

7. Literaturübersicht

Althaus, O. (2004) Sonographie der Lunge: Eine Hilfe zur Früherkennung der Rhodococcus equi-Pneumonie beim Fohlen. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

Barton, M.D., Hughes, K.L. (1980) Corynebacterium equi: a review. Vet. Bull. 50, 65-80.

Chaffin, K. (2003) Foal-related risk factors associated with development of R. equi pneumonia on farms with endemic infection. J. Am. Vet. Med. Assoc. 223, 1791-1799. DOI: 10.2460/javma.2003.223.1791.

Cohen, N. (2005) Study of Serum amyloid A concentrations as a mean of achieving early diagnosis of R-equi pneumonia. Equine Vet. J. 37, 212-216. DOI: 10.2746/0425164054530704.

Cohen, N. (2014) R. equi foal pneumonia. Vet. Clin. Equine 30, 609-622.

Cohen, N., Chaffin, K., Martens, J.G. (2002) How to prevent and control pneumonia caused by R. equi at affected farms. Proc. 48th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Pract., 48, 295-299.

Cohen, N., Chaffin, K., Martens, R.J. (2000) Control and prevention of Rhodococcus equi pneumonia in foals. Compend. Cont. Educ. Pract. Vet. 22, 1062-1070.

Credner, N. (2014) Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit von Tulathromycin bei der Behandlung von Pneumonien beim Fohlen. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

Elissalde, G.S., Renshaw, H.W., Walberg, J.A. (1980) Corynebacterium equi: an interhost review with emphasis on the foal. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 3, 433-445. DOI: doi: 10.1016/0147-9571(80)90018-1.

Falcon, J. (1985) Clinical and radiographic findings in Corynebacterium equi pneumonia of foals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 186, 593-598.

Fels, J., Lankenfeld, A., Rohn, K., Venner, M. (2020) Study of the development of ultrasonographic findings of the lung of foals with pneumonia. Pferdeheilkd. 36, 537-546. DOI: 10.21836/PEM20200606.

Fels, J., Rohn, K., Venner, M. (2021) Do the clinical findings correlate with the severity of pneumonia in foals? *Pferdeheilkd.* 37, 147-155. DOI: 10.21836/PEM20210206.

Genetzky, R.M. (1984) *Rhodococcus equi* infection in foals. *Mod. Vet. Pract.*, 787-790.

Giguere, S. (2001) *Rhodococcus equi* pneumonia. *Proc. 47th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Pract.*, 47, 456-467.

Giguere, S. (2017) Treatment of infections caused by *R. equi*. *Vet. Clin. Equine* 33, 67-85. DOI: 10.1016/j.cveg.2016.11.002.

Giguere, S., Berghaus, L.J., Miller, C.D. (2016) Clinical Assessment of a Point-of-Care Serum Amyloid A Assay in Foals with Bronchopneumonia. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 1338-1343. DOI: 10.1111/jvim.13978.

Giguere, S., Cohen, N.D., Chaffin, M.K., Hines, S.A., Hondalus, M.K., Prescott, J.F., Slovis, N.M. (2011a) *Rhodococcus equi*: clinical manifestations, virulence, and immunity. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1221-1230. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00804.x.

Giguere, S., Cohen, N.D., Chaffin, M.K., Slovis, N.M., Hondalus, M.K., Hines, S.A., Prescott, J.F. (2011b) Diagnosis, treatment, control, and prevention of infections caused by *Rhodococcus equi* in foals. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1209-1220. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x.

Giguere, S., Hernandez, J., Gaskin, J., Miller, C., Bowman, J.L. (2003) Evaluation of white blood cell concentration, plasma fibrinogen concentration, and an agar gel immunodiffusion test for early identification of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222, 775-781. DOI: 10.2460/javma.2003.222.775.

Giguere, S., Prescott, J.F. (1997) Clinical manifestation, diagnosis, treatment and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. *Vet. Microbiol.* 56, 313-334. DOI: 10.1016/s0378-1135(97)00099-0.

Gravert, I. (2006) Zur Entwicklung von früh erkannten Lungenabszessen beim Fohlen ohne Behandlung. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

Hagist, C. (2016) Genotypisierung von *Rhodococcus equi* Stämmen aus Deutschland, isoliert bei Fohlen und anderen Tierarten. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

Hennig, M. (2020) Nachweis von bakteriellen Krankheitserregern im Tracheobronchialsekret und in den Faeces von Fohlen mit Pneumonie. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

Heyers, P. (2005) Vergleich des Nachweises von *Rhodococcus equi* durch mikrobiologische Kultur mit dem Nachweis durch die polymerase chain reaction in endoskopisch entnommenem Tracheobronchialsekret bei Fohlen. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

Hillidge, C.J. (1986) Review of *Corynebacterium* (*Rhodococcus*) *equi* lung abscesses in foals: Pathogenesis, diagnosis and treatment. Vet. Rec. 119, 261-264. DOI: 10.1136/vr.119.11.261.

Hillidge, C.J. (1987) Use of erythromycin-rifampicin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia. Vet. Microbiol. 14, 337-342. DOI: 10.1016/0378-1135(87)90121-0.

Hoffman, A. (1993) Microbiologic changes during antimicrobial treatment and rate of relapse of distal respiratory tract infections in foals. Am. J. Vet. Res. 54, 1608-1614.

Jacks, S.S., Giguere S., Nguyen, A. (2003) In vitro susceptibilities of *Rhodococcus equi* and other common equine pathogens to azithromycin, clarithromycin and 20 other antimicrobials. Antimicrob. Agents Chemother 47, 1742-1745. DOI: 10.1128/AAC.47.5.1742-1745.2003.

Lavoie, J.P., Fiset, L., Laverty, S. (1994) Review of 40 cases of lung abscesses in foals and adult horses. Equine Vet. J. 26, 348-352. DOI: 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04401.x.

López, A., 2007. Atmungsapparat, In: McGavin u. Zachary (Hrsg) :Pathologie der Haustiere, 4. Edition. Verlag Urban und Fischer/Elsevier GmbH, München, S. 433-521.

Lorenz, N., Homuth, M., Venner, M., Strutzberg-Minder, K. (2006) Bedeutende virale und bakterielle Atemwegserreger des Pferde und deren diagnostischer Nachweis. Pferdeheilkd. 22, 746-756. DOI: 10.21836/PEM20060601.

Martens, R.J., Fiske, R.A., Renshaw, H.W. (1982) Experimental subacute foal pneumonia induced by aerosol administration of *Corynebacterium equi*. *Equine Vet. J.* 14, 111-116.

McCracken, J.L., Slovis, N.M. (2009) Use of the thoracic ultrasound for prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia on endemic farms. *Proc. 55th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Pract.*, 55, 38-44.

Muscatello, G. (2012) *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal--part 2: diagnostics, treatment and disease management. *Vet. J.* 192, 27-33. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.08.009.

Muscatello, G., Leadon, D.P., Klay, M., Ocampo-Sosa, A., Lewis, D.A., Fogarty, U., Buckley, T., Gilkerson, J.R., Meijer, W.G., Vazquez-Boland, J.A. (2007) *Rhodococcus equi* infection in foals: the science of 'rattles'. *Equine Vet. J.* 39, 470-478. DOI: 10.2746/042516407x209217.

Ohnesorge, B., Trötschel, C., Deegen, E. (1998) Bestimmung von Totraum und expiratorischem Mischluftvolumen zur Diagnostik chronischer Lungenerkrankung beim Pferd. *Pferdeheilkd.* 14, 450-455.

Özsoy, S.Y., Haziroglu, R. (2009) The pathological findings of *Rhodococcus equi* infection and its diagnosis with immunoperoxidase technique in foals. *Ankara Ünic. Vet. Fak. Derg.* 56, 207-213. DOI: 10.1501/Vetfak_0000002222.

Papich, M.G. (2021) Tulathromycin, In: *Papich Handbook of veterinary drugs*, 5th edition. Saunders, pp. 949-951. DOI: 10.1016/B978-0-323-70957-6.00558-6.

Passamonti, F., Vardi, D.M., Stefanetti, V., Marenzoni, M.L., Prato, S., Cevese, P., Coletti, M., Pepe, M., Casagrande Proietti, P., Olea-Popelka, F. (2015) *Rhodococcus equi* pneumonia in foals: an assessment of the early diagnostic value of serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in equine clinical practice. *Vet. J.* 203, 211-218. DOI: 10.1016/j.tvjl.2014.08.033.

Piltz, K. (2004) Vergleichende Behandlung von *Rhodococcus equi*-Pneumonien bei Fohlen mit Azithromycin und Rifampicin in Kombination mit Erythromycin bzw. Trimethoprim/Sulfadiazin. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

Prescott, J.F., Machang'u, R., Kwiecien, J., Delaney, K. (1989) Prevention of foal mortality due to *Rhodococcus equi* pneumonia on an endemically affected farm. *Can. Vet. J.* 30, 871-875.

Prescott, J.F., Sweeney, C.R. (1985) Treatment of *Corynebacterium equi* pneumonia of foals: A review. J. Am. Vet. Med. Assoc. 187, 725-728.

Ramirez, S., Lester G.D., Roberts G.R. (2004) Diagnostic contribution of thoracic ultrasonography in 17 foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. Vet. Radiol. 45, 172-176. DOI: 10.1111/j.1740-8261.2004.04028.x.

Rajagopalan, V.R. (1936) Pneumonia in foals due to *Corynebacterium equi*. Indian. J. Vet. Sci. Anim. Husb. 7, 38-53.

Reef, V.B., Whittier, M., Allam, L.G. (2004) Thoracic ultrasonography. Clin. Tech. Equine Pract. 3, 284-293. DOI: 10.1053/j.ctep.2005.02.006.

Rutenberg, D., Venner, M., Giguere, S. (2017) Efficacy of tulathromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. J. Vet. Intern. Med. 31, 901-906. DOI: 10.1111/jvim.14717.

Sanz, M., Loynachan, A., Sun, L., Oliveira, A., Breheny, P., Horohov, D.W. (2013) The effect of bacterial dose and foal age at challenge on *Rhodococcus equi* infection. Vet. Microbiol. 167, 623-631. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.09.018.

Schmiedhoffer, S. (1922) Über eine infektiöse eitrige Lungenentzündung beim Saugfohlen. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr., 631-632.

Sippel, W.L. (1968) *Corynebacterium* infection in foals: etiology, pathogenesis and laboratory diagnosis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 153, 1610-1613.

Slovis, N.M., McCracken (2005) How to use thoracic ultrasound to screen foal for *R. equi* at affected farms. Proc. 51th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Pract., 51, 274-278.

Sweeney, C.R., Sweeney, R.W., Drivers, T.J. (1987) *Rhodococcus equi* pneumonia in 48 foals: Response to antimicrobial therapy. Vet. Microbiol. 14, 329-336. DOI: 10.1016/0378-1135(87)90120-9.

Takai, S. (1985) Incidence of *R. equi* in domestic farm animals and soil. Nihon Juigaku Zasshi 47, 493-496. DOI: 10.1292/jvms1939.47.493.

Thomé, R., Rohn, K., Venner, M. (2018a) Clinical and haematological parameters for the early diagnosis of pneumonia in foals. *Pferdeheilkd.* 34, 260-266. DOI: 10.21836/pem20180307.

Thomé, R., Weber, C., Rohn, K., Venner, M. (2018b) Serum amyloid A concentration in foals – Can it help when making a treatment decision in foals with pneumonia? *Pferdeheilkd.* 34, 61-67. DOI: 10.21836/pem20180111.

Timoney, J.F. (2004) The pathogenic equine streptococci. *Vet. Res.* 35, 397-409. DOI: 10.1051/vetres:2004025.

Venner, M., Astheimer, K., Laemmer, M., Giguere, S. (2013) Efficacy of mass antimicrobial treatment of foals with subclinical pulmonary abscesses associated with *Rhodococcus equi*. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 171-176. DOI: 10.1111/jvim.12030.

Venner, M., Klug, E. (2005) Die *Rhodococcus equi* Pneumonie beim Fohlen: Diagnose, Therapie, Prophylaxe. *Pferde Spiegel*, 155-158.

Venner, M., Roediger, A., Laemmer, M., Giguere, S. (2012) Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with endemic infections caused by *Rhodococcus equi*. *Vet. J.* 192, 293-298. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.07.004.

Venner, M., Walther, S.M., Münzer, B., Stadler, P. (2014) Diagnostic of pulmonary abscesses in foals - comparison of sonographic and radiographic examination. *Pferdeheilkd.* 30, 561-566. DOI: 10.21836/PEM20140507.

Waibl, H., 2004. Apparatus Respiratorius, In: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*, 9 ed. Parey, Stuttgart, Band 2, S. 223-307.

Weimar, B.-M. (2006) Lungenabszesse bei Fohlen: Klinische, sonografische, endoskopische, pathomorphologische und mikrobiologische Befunde. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover.

Wetzig, M., Venner, M., Giguere, S. (2019) Efficacy of the combination of doxycycline and azithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Equine Vet. J.* 52, 613-619. DOI: 10.1111/evj.13211.

Wilson, W.D. (1992) Foals Pneumonia: an overview. *Proc. 38th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Pract.*, 38, 203-230.

Zink, M.C. (1986) *Corynebacterium equi* infections in horses, 1958-1984: a review of 131 cases. Can. Vet. Journal 27, 213-217.