

Atypische Myoglobinurie der Weidepferde

Kirstin Brandt¹, Urte Hinrichs², Frauke Glitz¹, Elisabeth Landes³, C. Schulze², E. Deegen¹, J. Pohlenz² und M. Coenen³

¹ Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover

² Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover

³ Institut für Tierernährung der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Im Herbst 1995 wurden in der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover erstmalig Patienten mit einer in Deutschland bis dahin nicht beobachteten Muskelerkrankung vorgestellt. Diese atypische Myoglobinurie der Weidepferde endete trotz intensiver Therapie in jedem der zwölf Fälle tödlich. Gleichzeitig berichteten Kollegen aus anderen Praxen und Kliniken von insgesamt 103 weiteren Fällen, von denen 99 starben.

Bei den Patienten handelte es sich ausnahmslos um Pferde und Ponies, die unmittelbar vor Auftreten der Erkrankung auf der Weide gehalten und nicht gearbeitet wurden. Es erkrankten zumeist mehrere Tiere auf einer Weide nach besonders kalten Nächten in Norddeutschland. Dabei waren verschiedene Rassen, Geschlechter und Altersgruppen betroffen.

Alle Pferde zeigten zu Beginn Muskelzittern, Muskelsteifheit und schwankenden Gang. Die Patienten waren matt oder apathisch und wiesen erhöhte Puls- und Atemfrequenzen auf. Ihr Appetit war lange erhalten und nur in einigen Fällen konnten Schmerzsymptome festgestellt werden. Bei der rektalen Untersuchung konnte lediglich eine hochgradig gefüllte Harnblase palpirt werden. Charakteristisch war in allen Fällen ein massiver Anstieg der Kreatinkinase und eine Myoglobinurie. Die Behandlung erfolgte durch massive Infusion isotonischer, kristalloider Lösungen und durch die Verabreichung von Analgetika, Antiphlogistika und Vitamin E-/Selen-Präparaten. Trotz intensiver Therapie kamen die Patienten innerhalb von drei Tagen zum Festliegen und starben.

Pathologisch-anatomisch wurde eine ausgeprägte akute Rhabdomyolyse roter (Typ I) Fasern in verschiedenen Muskelgruppen festgestellt.

Aufgrund der bisherigen klinischen, labor diagnostischen, pathologisch-anatomischen, histologischen und toxikologischen Untersuchungen konnte bis zu diesem Zeitpunkt die Ursache der atypischen Myoglobinurie der Weidepferde nicht ermittelt werden.

Schlüsselwörter: Myopathie, Weidepferde, Kälteeinbruch, Myoglobinurie, erhöhte Kreatinasewerte

Atypical Myoglobinuria in grazing horses

In autumn 1995 for the first time horses were taken to the clinic for horses in Hannover that showed symptoms of a muscular disease, not seen so far. None of the twelve patients survived this atypical myoglobinuria although extensive treatment was performed. At the same time other veterinarians reported on 103 cases. 99 of them died.

Without exception all horses and ponies were not in training and kept on pasture just before the disease set on. In most of the cases more than one horse of a single pasture was affected. Different breeds, sexes and age groups were concerned.

In the beginning all horses showed muscular tremor, stiffness and stagger. They were dull or apathetic. Heart rates and breathing frequencies were elevated. Appetite was maintained very long and only a few horses were painful. The rectal palpation revealed only a highly filled bladder. All patients showed a massive elevation of creatine kinase and myoglobinuria was characteristic. Treatment included infusion of isotonic solutions, analgesics, anti-inflammatory agents and doses of Vitamin E/selenium. Despite intensive medical care and treatment all horses came to recumbency within three days and finally died.

In pathologic-anatomical examinations various muscle groups showed a marked, acute rhabdomyolysis of type I fibres. Up to this day laboratory diagnostics, clinical, pathologic-anatomical, histological and toxicological findings could not reveal the etiology of atypical myoglobinuria.

keywords: myopathy, grazing horses, sudden outset of cold weather, myoglobinuria, elevated creatine kinase values

Literaturübersicht

Ischämische, alimentäre, toxische und belastungsinduzierte Myopathien, die mit einer Rhabdomyolyse einhergehen, treten beim Pferd häufig auf (Lindholm et al. 1974; Hulland 1993; Snow und Valberg 1994). Der klinische Verlauf ist einheitlich und gekennzeichnet durch steifen Gang, Muskelzittern, Festliegen, erhöhte Kreatinasewerte und in schweren Fällen Myoglobinurie und Nierenversagen (Harris 1989).

Pathologisch-anatomisch unterscheiden sich die Myopathien in erster Linie dadurch, daß sie unterschiedliche Muskelgruppen oder unterschiedliche Muskelfasertypen betreffen können. Bei belastungsinduzierten Myopathien sind vor allem die weißen (Typ II) Fasern betroffen (Goedegebuure 1987; Snow und Valberg 1994). Ischämische Myopathien werden beim Pferd in erster Linie in Zusammenhang mit Narkosen beobachtet, wenn es lagerungsbedingt zu einer Sauerstoffunter-

versorgung umschriebener Muskelpartien kommt. Infolgedessen sind oft oberflächliche Muskelgruppen nekrotisch (Serteyn et al. 1991; Hulland 1993). Bei alimentären Myopathien, die auf einem Vitamin E-/Selen-Mangel beruhen, sind vor allem die roten (Typ I) Fasern betroffen (Bradley und Fell 1981; Goedegebuure 1987). Toxische Myopathien können in Abhängigkeit von dem verursachenden Toxin zu unterschiedlichen makroskopischen und mikroskopischen Befunden führen (Hulland 1993). Systematische Untersuchungen zu toxischen Myopathien bei Pferden liegen jedoch nur in begrenzter Zahl vor und zwar besonders zu Monensinintoxikation und anderen Ionophorenvergiftungen. Diese meist auf Futterkontamination oder Verfütterung von Fertigfutter für andere Haustierarten zurückzuführende Intoxikation führt besonders zur Degeneration der Typ I und Herzmuskelfasern (Mollenhauer et

al. 1981; *Muyll* et al. 1981). Beim Menschen und bei Laborieren sind darüber hinaus eine Reihe weiterer toxischer Substanzen bekannt, die zu einer akuten Rhabdomyolyse führen (*Mastaglia* und *Argov* 1981). Weiterhin treten akute Myodegenerationen nach Aufnahme von Phytotoxinen (*Cassia occidentalis*, *Cassia obtusifolia*, *Karwinskia humboldtiana*) bei Rindern, Ziegen und Schweinen im Süden der Vereinigten Staaten auf (*Hulland* 1993). Ähnliche Veränderungen werden bei Schweinen infolge vermehrter Aufnahme von Baumwollsaamen durch *Gossypol* verursacht (*Hulland* 1993).

Neben diesen Muskelerkrankungen mit bekannter Ursache wurden besonders beim Pferd Fälle akuter Rhabdomyolyse unbekannter Ätiologie beobachtet. So beschreiben *Carthe* et al. (1976) bei vier sieben Monate alten Warmblutfohlen eine Myoglobinurie. Drei dieser Fohlen, die auch während der kalten Jahreszeit tagsüber auf der Weide gehalten wurden, starben an der Myopathie. Bereits 1985 wurde von dem Auftreten akuter Myopathien in Schottland berichtet (*Anonym* 1985). Demnach erkrankten Pferde und Ponies im Herbst 1984 auf Weiden vorzugsweise im Osten und Südosten Schottlands an einer Myopathie, die überwiegend tödlich endete. Hauptsächlich waren junge Tiere betroffen, die sich in guter körperlicher Verfassung befanden. Die Patienten zeigten eine plötzliche Muskelschwäche und Steifheit, teilweise kamen sie zum Festliegen. Dabei waren Durst und Appetit weiterhin erhalten, Fieber wurde nicht festgestellt. Charakteristisch waren die Myoglobinurie mit dunkelbraunem Harn und massiv erhöhte Kreatinasewerte.

Hosie et al. (1986) berichten ebenfalls von diesen zwölf Fällen, von denen vier überlebten. Ergänzend weisen die Autoren darauf hin, daß zu der Zeit als die Erkrankung auftrat ungünstige klimatische Bedingungen mit Wind, Regen und Frost vorherrschten. Zur Behandlung der Myopathie wurde die Gabe von Analgetika, nicht steroidal Antiphlogistika, Antibiotika, Kortikosteroiden und Vitamin E-/Selen-Präparaten sowie die Infusion von Vollelektrolytlösungen empfohlen.

Weitere vier Todesfälle infolge einer Myodegeneration während der kalten Witterung werden von *Whitwell* et al. (1988) beschrieben. Es waren ungerittene Weidepferde in England betroffen. Die bekannten Fälle der sogenannten atypischen Weidemoglobinurie werden schließlich von *Harris* (1989) vergleichend mit den belastungsinduzierten Muskelerkrankungen diskutiert. Ergänzend werden eigene Fallberichte von *Harris* und *Whitwell* (1990), *Robinson* (1991) und *Hillam* (1991) mitgeteilt.

Kasuistik

Ende Oktober 1995 wurden die ersten Fälle der sogenannten „atypischen Myoglobinurie der Weidepferde“ in die Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover überwiesen. Dabei handelte es sich ausschließlich um Pferde oder Ponies, die stundenweise oder überwiegend ständig auf der Weide gehalten wurden. Rasse, Alter, Geschlecht und Farbe der Patienten sowie das Datum des Beginns der Erkrankung sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Diese Zusammenstellung verdeutlicht, daß verschiedene Altersgruppen und Rassen betroffen

waren. Es ist auffällig, daß die atypische Myoglobinurie gehäuft ein bis zwei Tage nach besonders kalten Nächten mit Frost auftrat. Häufig erkrankten mehrere Pferde auf einer Wei-

Tab. 1: Angaben zu den Patienten mit atypischer Myoglobinurie
Data of the patients with atypical myoglobinuria

Patient	Datum	Alter [Jahre]	Rasse	Farbe	Geschlecht
1	19.11.95	2.5	Haflinger	Isabell	Stute
2	2.11.95	11	Angloaraber	Braun	Wallach
3	2.11.95	13	Dt. Reitpony	Braun	Wallach
4	4.11.95	4	Traber	Braun	Stute
5	4.11.95	1.5	Isländer	Schimmel	Stute
6	5.11.95	1.5	Isländer	Fuchs	Stute
7	5.11.95	2.5	Warmblut	Fuchs	Wallach
8	12.11.95	5	Hannoveraner	Fuchs	Wallach
9	14.11.95	1.5	Dt. Reitpferd	Fuchs	Hengst
10	28.11.95	3	Hannoveraner	Braun	Stute
11	17.5.96	9	Pony	Schimmel	Stute
12	10.5.96	16	Isländer	Fuchs	Wallach

Datum = Beginn der Erkrankung

de, die sich zum großen Teil im norddeutschen Raum befanden (Abbildung 1).

Die klinischen Symptome erkrankter Pferde sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Nahezu alle Patienten zeigten eine erhöhte

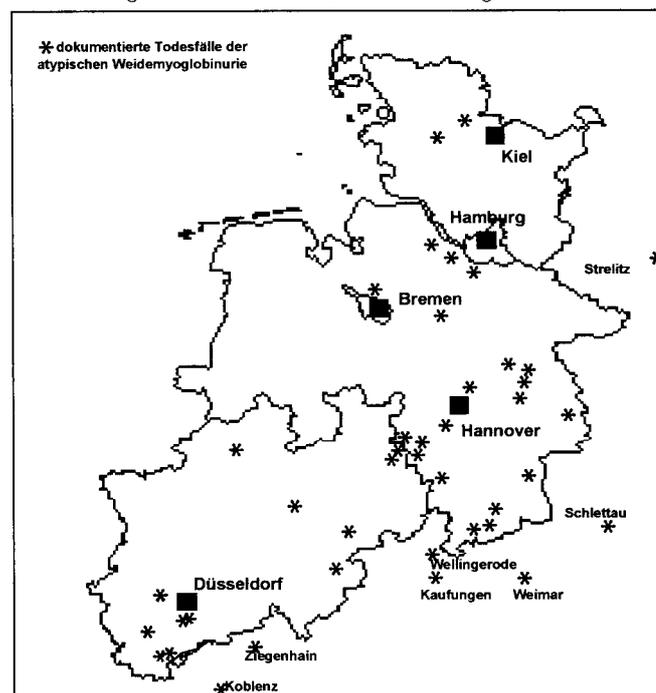


Abb. 1: Geographische Verteilung der Weiden mit Fällen der atypischen Myoglobinurie

Geographic distribution of pasture with cases of atypical myoglobinuria

Puls- und Atemfrequenz sowie gering- bis hochgradig gerötete Schleimhäute. Bei drei Pferden waren unterschiedliche Herzgeräusche auskultierbar. Die Körperinnentemperatur war

Tab. 2: Klinische Symptomatik bei atypischer Myoglobinurie

Clinical symptoms in atypical myoglobinuria

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Atemfrequenz [/min]	20	20	20	48	20	12	16	20	n.u.	n.u.	18	30
Temperatur [°C]	37.6	36.2	36.1	39.5	37.8	37.4	37.0	36.7	n.u.	n.u.	37.5	37.1
Pulsfrequenz [/min]	60	80	54	80	60	50	68	60	n.u.	100	68	60
Rötung der Schleimhäute	ggr.	hgr.	hgr.	hgr.	ggr.	mgr.	ggr.	mgr.	n.u.	hgr.	mgr.	ggr.
Herznebengeräusch	-	-	n.u.	-	n.u.	+	+	-	n.u.	n.u.	-	+
Mattigkeit	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Apathie	-	+	+	+	+	+	+	+	n.u.	+	+	+
Koliksymptome	hgr.	ggr.	-	-	-	-	hgr.	ggr.	-	-	-	ggr.
Appetit	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+
Kotabsatz, geformt	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+
hgr. Gefüllte Harnblase	+	+	+	n.u.	+	+	+	n.u.	+	n.u.	+	+
Schwanken	-	+	+	+	n.u.	-	+	+	+	-	-	-
Steifer Gang	+	-	-	n.u.	n.u.	+	-	+	-	-	+	+
Muskelzittern	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Festliegen	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

n.u.= nicht untersucht; ggr.= geringgradig; mgr.= mittelgradig; hgr.= hochgradig; + = vorhanden; - = nicht vorhanden

uneinheitlich. Alle Patienten waren matt oder apathisch. Fünf Pferde zeigten zudem unterschiedlich stark ausgeprägte Koliksymptome. Bei den rektalen Untersuchungen wurde als einziger abweichender Befund eine hochgradig gefüllte Harnblase festgestellt. In zwei Fällen wurden zusätzlich Bauchhöhlenpunkate untersucht, die keine krankhaften Befunde aufwiesen. Der Appetit war in den meisten Fällen erhalten, wobei eine Reduktion der Kau- und Schluckvorgänge beobachtet werden konnte. Zudem erfolgte bei sieben Pferden der Absatz von geformtem Kot. Die Oberflächensensibilität der Haut war in drei Fällen reduziert. Muskelzittern, Schwanken und/oder steifer Gang wurde häufig beobachtet. Vier Patienten wurden festlegend überwiesen; fünf weitere kamen während des Klinikaufenthaltes zum Festliegen. Dabei traten bei fünf Patienten Ruderbewegungen und bei sieben weiteren Streckkrämpfe auf. Drei Patienten wurden aufgrund der bis dahin gesammelten Erfahrungen euthanasiert bevor sie zum Festliegen kamen. Alle Patienten starben innerhalb von maximal drei Tagen.

Der Harn der Patienten war braun oder rötlich verfärbt. Weiterführende Harnuntersuchungen erfolgten in fünf Fällen, deren Ergebnisse in Tabelle 3 dargestellt sind. Auffällig sind neben einem erhöhten Proteingehalt die Ansammlung von Erythrozyten im Harnsediment und in zwei Fällen eine Glukosurie.

Die Untersuchungsergebnisse weiterführender Laboruntersuchungen sind in den Tabellen 4 bis 6 zusammengefasst.

Bei der hämatologischen Untersuchung (Tabelle 4) war in sechs Fällen eine Erhöhung des Hämatokritwertes festzustellen. Vier Tiere zeigten eine milde Leukozytose und das Differentialblutbild ergab bei sechs Patienten eine Kernlinksverschiebung. Die dramatische Erhöhung der Enzymaktivitäten im Blutplasma der erkrankten Tiere (Tabelle 5) spiegelt die Zerstörung der Muskulatur wider. So war in allen Fällen eine drastische Erhöhung der Enzymaktivität der Kreatinkinase im

Blutplasma vorhanden. Weiterhin fielen Erhöhungen der Enzymaktivität von AST, LDH, α HBDH sowie ein erhöhter Laktatwert auf. Bei den Elektrolyten waren lediglich die Kalziumblutspiegel bei vier Pferden deutlich und bei drei Pferden geringgradig vermindert.

Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen sind in Tabelle 6 dargestellt. So wurde der Troponin T-Wert bei acht der zwölf Patienten bestimmt und war in sieben Fällen erhöht. Weiterhin wurden bei einzelnen Tieren Bestimmungen von Vitamin E- und Selen-Werten, Carnitin und des Gerinnungsstatus durchgeführt. Bei Analysen des Trijodthyronin (T3) bzw. Thyroxin (T4) sowie der Antikörpertiter gegen das Borna- und Herpes-Virus konnten keine krankhaften Befunde erhoben werden.

Tab. 3: Ergebnisse von Harnuntersuchungen bei atypischer Myoglobinurie

Results of urinalysis in atypical myoglobinuria

Patient Nr.	1	6	7	9	10
Farbe	braun	rot-braun	rötlich	braunrot	dunkel-braun
spez. Gewicht	1.025	1.029	n.u.	n.u.	1.040
Sediment:					
Erythrozyten[/ml]	ca. 250	ca. 250	ca. 250	> 250	vereinzelt
Leukozyten	vereinzelt				vereinzelt
Ca-Oxalate	++				
Carbonate	+				+++
Epithelzellen					++
Nitrit	neg	pos	neg	pos	neg
pH	8	8	9	5	8
Eiweiß [mg/dl]	30	100	1000	500	100
Glukose [mg/dl]	-	1000	-	>1000	-

neg= negativ; pos= positiv; n.u. = nicht untersucht

Tab. 4: Hämatologische Untersuchungsergebnisse bei atypischer Myoglobinurie

Results of hematological examination in atypical myoglobinuria

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Erythrozyten [Mill]	8.25	10.28	5.74	9.98	n.u.	5.23	n.u.	n.u.	10.88	11.15	8.36	7.83
Hämoglobin [g/l]	154	173	109	178	136	147	n.u.	n.u.	182	211	148	149
Hämatokrit [%]	45	48	29	47	38	40	43	44	52	58	n.u.	43
Gesamteiweiß [g/l]	77.2	67	67	72	72	70	72	72	87.6	77.37	n.u.	72
Leukozyten [G/L]	6.4	11.4	8.5	11	7.8	7.8	12.7	n.u.	12.9	9.1	6.5	6.8
stabkernige G. [%]	21	17	23	5	n.u.	—	n.u.	n.u.	11	16	7	n.u.
segmentkernige G. [%]	49	68	69	65	n.u.	73	n.u.	n.u.	68	61	70	89
basophile G. [%]	—	—	—	—	n.u.	—	n.u.	n.u.	—	—	—	—
eosinophile G. [%]	—	—	—	—	n.u.	—	n.u.	n.u.	—	—	—	—
Lymphozyten [%]	30	15	8	30	n.u.	27	n.u.	n.u.	21	23	23	11
Monozyten [%]	—	—	—	—	n.u.	—	n.u.	n.u.	—	—	—	—

n.u.= nicht untersucht; G.= Granulozyten

Beschreibungen von Fällen

Im Herbst und Winter 1995/1996 wurden zeitgleich mit den oben beschriebenen Fällen identische Krankheitsbilder von Kollegen aus anderen Praxen¹ und Kliniken berichtet. Insgesamt erkrankten demnach 103 Pferde und Ponies an der atypischen Weidemoglobinurie, von denen 99 starben.

Im Vordergrund des Geschehens stand auch hier die Myoglobinurie. Es wurde weiterhin Muskelzittern, Muskelsteifheit, schwankender Gang und Festliegen beobachtet. Ergänzend berichteten die Kollegen vereinzelt von Schlundverstopfungen und von einer hochgradig gefüllten Harnblase.

In den meisten Fällen erkrankten mindestens zwei Tiere auf derselben Weide; auf 47 Weiden starben sogar mehr als zwei Pferde.

Die geographische Verteilung der dokumentierten Fälle ist Abbildung 1 zu entnehmen. Die betroffenen Weiden befinden sich demnach hauptsächlich in Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen.

Pathologie

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wiesen die untersuchten Tiere ein auffallend einheitliches Sektionsbild auf. Die wichtigsten Befunde sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Dominierende Befunde wurden bei allen Tieren an der Skelettmuskulatur erhoben. Hier zeigte sich histologisch eine akute, monophasische Rhabdomyolyse unterschiedlichen Grades (Abb.2). Von der Veränderung waren nie alle Fasern eines Muskelfaszikels betroffen. Hinweise auf ältere Veränderungen wie Verkalkungen, Myophagien und Abräumreaktionen sowie die Bildung von Regenerations- oder Narbengewebe waren bei keinem Tier vorhanden. In vier Fällen, bei denen die Sektion unmittelbar nach der Euthanasie erfolgte, wurde sowohl in der Skelettmuskulatur als auch in der Herzmuskulatur mittels der Sudan III Färbung am Gefrierschnitt eine deutliche Neutralfettakkumulation nachgewiesen. Zur Fasertypisierung der betroffenen Skelettmuskelfasern wurde die Myosin-ATPase-Reaktion durchgeführt (Schulze 1993). Dabei wurde

eine selektive Degeneration von Typ I Muskelfasern deutlich (Abb.3).

Im Herzmuskel waren histologisch in vier der hier beschriebenen zwölf Fälle geringgradig Muskelfaserdegenerationen sichtbar. In zwei Fällen konnte mittels Spezialfärbung eine erhöhte Akkumulation von Neutralfett nachgewiesen werden.

Die Lebern der erkrankten Pferde wiesen in elf von zwölf Fällen eine diffuse, gemischtropfige, nicht degenerative Leberzellverfettung auf.

Als Folge der Rhabdomyolyse war bei neun Tieren eine akute myoglobinurische Nephrose vorhanden, die bei einem Tier mit einer akuten hochgradigen Tubulonekrose assoziiert war.

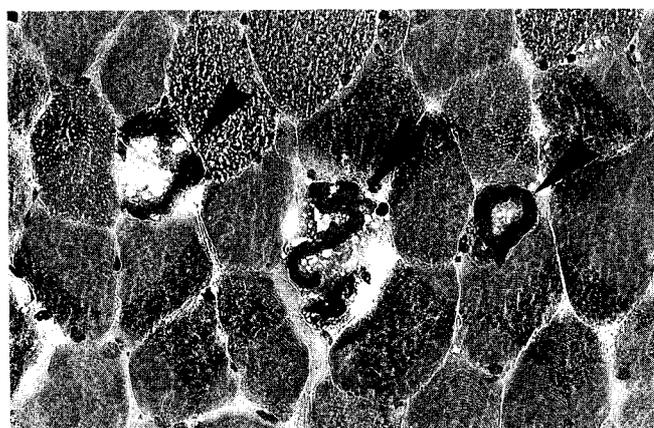


Abb. 2: Anteile des Musculus pectoralis descendens eines Pferdes mit atypischer Myoglobinurie: akute, monophasische Rhabdomyolyse einzelner Muskelfasern (Pfeil) (Gefrierschnitt, H&E Färbung, x 230)

Parts of the Musculus pectoralis descendens of a horse with atypical myoglobinuria: acute, monophasic rhabdomyolysis of single muscle fibres (arrow) (frozen section, H&E, x 230)

In acht von zwölf Fällen war im Magen der untersuchten Tiere eine akute erosiv-ulzerative Gastritis der Pars glandularis makroskopisch sichtbar, der Margo plicatus und die kutane Schleimhaut waren nicht betroffen.

Tab. 5: Blutchemische Untersuchungsergebnisse bei atypischer Myoglobinurie

Results of blood chemical examination in atypical myoglobinuria

Patient Nr.	Norm	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CK [U/L]	<70	152640	>6710	n.u.	>>>	>>>	>40000	>>>	57660	>>>	114979	81300	50000
AST [U/L]	<240	5040	>4400	n.u.	>>>	n.u.	>4000	n.u.	33	n.u.	9145	5320	10500
LDH [U/L]	<400	14619	>7260	n.u.	>>>	>>>	22080	n.u.	20174	n.u.	1177	13300	21000
gGT [U/L]	<20	23	n.u.	n.u.	12	n.u.	14	n.u.	56	n.u.	48	83	58
α HBDH [U/L]	<170	10230	12298	n.u.	n.u.	n.u.	13387	n.u.	15972	n.u.	8195	7380	10600
Urea [mmol/l]	<6.7	7.4	5.1	n.u.	3.8	6.2	2.0	6.5	4.61	11.1	6.0	8.3	4.2
Crea [mmol/l]	<176	210	n.u.	n.u.	89	99	51	26	95	n.u.	n.u.	150	113
Glu [mmol/l]	<6.6	16.4	9.9	n.u.	13.8	n.u.	11.2	n.u.	7.6	n.u.	8.5	9.2	9.1
Lac [mmol/l]	<1.0	7.9	6.5	n.u.	>>>	>>>	3.2	>>>	25.3	15.4	13.8	n.u.	3.2
Na [mmol/l]	125–145	132	142	n.u.	138	n.u.	134	n.u.	147	n.u.	148	136	142
K [mmol/l]	2.4–4.8	3.7	3.4	n.u.	4.6	n.u.	4.0	n.u.	3.3	n.u.	3.0	4	3.4
Cl [mmol/l]	75–95	94	105	n.u.	99	n.u.	100	n.u.	109	n.u.	98	93	103
Ca [mmol/l]	2.5–3.5	1.72	1.73	n.u.	2.7	n.u.	2.42	2.25	2.05	n.u.	1.7	1.98	2.6
Mg [mmol/l]	0.7–0.9	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	0.69	n.u.	1.12	1.0	0.53

n.u.= nicht untersucht; >>> = oberhalb Meßbereich;

Meßbereiche: CK: 10 – 610 [U/l] ; AST: 2 – 400 [U/l] ; LDH: 40 – 660 [U/l] ; Laktat: 0.2 – 12 [mmol/l]

CK= Kreatinkinase; AST= Aspartat-Amino-Transferase; LDH= Laktat-Dehydrogenase; gGT= Gamma-Glutamat-Transferase;

 α HBDH= α -Hydroxybutyratdehydrogenase; Urea= Harnstoff; Crea= Kreatinin; Glu= Glukose; Lac= Laktat; Na= Natrium; K= Kalium; Cl= Chlorid;

Alle weiteren Organe der Tiere einschließlich des zentralen Nervensystems waren sowohl makroskopisch als auch histologisch ohne besonderen Befund.

Weitere Untersuchungen

Weiterführende Untersuchungen von Magen-, Duodenum- und Koloninhalt wurden bei einer Reihe der Tiere eingeleitet. Dabei verlief sowohl die botanische Untersuchung der Ingesta auf toxische Pflanzen oder Pflanzenbestandteile als auch eine toxikologische Untersuchung auf Ionophore negativ. Die Selen- und Vitamin E - Gehalte von langer Sitzbeinmuskulatur, Herzmuskulatur und Leber lagen innerhalb des Normbereiches.

Zusätzlich wurden fünf Pferdekoppeln floristisch und vegetationskundlich näher untersucht. Die Begehung der Weiden erfolgte kurz nach dem Verenden der Pferde. Alle diese Flächen wurden seit mehreren Jahren als Pferdeweiden mit geringer Düngungsintensität nur extensiv genutzt. Sie wurden bis in die Herbst- und Wintermonate beweidet und lagen nahe an Waldgebieten. Es handelte sich vorzugsweise um feuchtere Standorte. Teilweise wurden diese von Bäumen und Büschen beschattet und wiesen einen relativ starken Verbiß einzelner Areale auf. Die Weiden zeigten einen überdurchschnittlichen Artenreichtum mit einem hohen Anteil an Kräutern. Einzelheiten sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Insgesamt 33 Futtermittel (19 x Gras, 8 x Heu, 4 x Mischfutter) sowie vier Wasserproben (Weidetränken) wurden weitergehend hinsichtlich verschiedener Parameter überprüft.

Die Rohproteingehalte im Gras variierten zwischen 145 und 270 g/kg Trockenmasse. Die Mengen und Spurenelementgehalte (n=6) der Grasproben lagen im üblichen Spektrum. Allerdings waren teilweise, bedingt durch Erdkontamination, die

Eisengehalte erhöht. Nitrat war teilweise nicht nachweisbar; in nitratpositiven Proben lagen die Konzentrationen zwischen 250 bis max. 1200 mg/kg Frischmasse.

In elf Futtermittelproben (6 x Gras, 2 x Mischfutter, 3 x Heu) erfolgten mikrobiologische Untersuchungen. Die Keimzahlen für aerobe Bakterien lagen bei 108 KBE/g. Der Besatz mit Schimmelpilzen variierte zwischen <103 bis zu 106 KBE/g. Qualitativ war der Schimmelpilzbesatz uneinheitlich (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*). In drei Grasproben

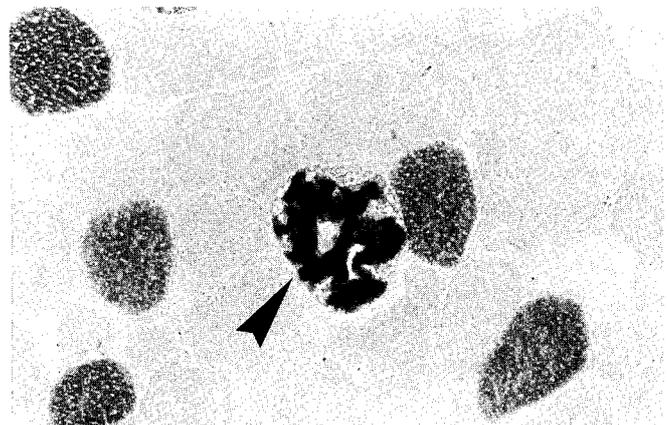


Abb. 3: Anteile des Musculus pectoralis descendens eines Pferdes mit atypischer Myoglobinurie: Darstellung der nekrotischen Muskelfasern in Myosin-ATPase Reaktion bei saurem pH (pH 4,3). Typ I Fasern färben sich dunkel, im Zentrum des Bildes eine nekrotische Faser (Pfeil) (Myosin-ATPase Reaktion pH 4,3, x 230)

Parts of the Musculus pectoralis descendens of a horse with atypical myoglobinuria: presentation of necrotic muscle fibres in myosin-ATPase reaction in acid pH (pH 4,3). Type I fibres are stained dark, in the centre a necrotic fibre is shown (arrow) (myosin ATPase reaction pH 4,3, x 230)

Carthe et al. (1976), *Hosie et al.* (1986) und *Hillam* (1991) beschrieben. Die von *Whitwell et al.* (1988) berichteten Fälle und zwei der oben vorgestellten Patienten erkrankten jeweils im Mai. Allerdings wurde der Beginn der Myoglobinurie auch bei diesen Patienten direkt in Folge von niedrigen Temperaturen beobachtet. Kälte kann bei der atypischen Myoglobinurie der Weidepferde also als ein mitbestimmender Faktor angesehen werden, dessen Bedeutung hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese jedoch bisher nicht geklärt werden konnte.

Tab. 8: Auf jeder untersuchten Weide vorkommende Pflanzenarten
Plant species occurring at examined grass

<u>Gräser:</u>
* Straußgras (<i>Agrostis stolonifera</i>)
* Knautgras (<i>Dactylis glomerata</i>)
* Rispengräser (<i>Poa spec.</i>)
* Weidelgras (<i>Lolium perenne</i>)
* Schwingelgräser (<i>Festuca spec.</i>)
<u>Leguminosen:</u>
* Kleearten (<i>Trifolium spec.</i>)
* Wickenarten (<i>Vicia spec.</i>)
<u>Kräuter:</u>
* kriechender Hahnenfuß (<i>Ranunculus rep</i>)
* scharfer Hahnenfuß (<i>Ranunculus acris</i>)
* Gundermann (<i>Glechoma hederacea</i>)
* Scharfgarbe (<i>Achillea millefolium</i>)
* Hornkraut (<i>Cerastium spec.</i>)
* Ackerdistel (<i>Cirsium arvense</i>)
* Storchschnabelgewächse (<i>Geranium spec.</i>)
* Wegerichgewächse (<i>Plantago spec.</i>)
* Brennnessel (<i>Urtica dioica</i>)
* Vogelmiere (<i>Stellaria media</i>)
* Löwenzahn (<i>Taraxacum officinale</i>)

Die Weiden mit erkrankten Pferden befanden sich vor allem im norddeutschen Raum und Nordrhein-Westfalen. In Übereinstimmung mit *Carthe et al.* (1976), *Hosie et al.* (1986), *Whitwell et al.* (1988) und *Robinson* (1991) waren auch in den vorliegenden Fällen häufig mehr als ein Tier auf einer Weide betroffen. Da den erkrankten Tieren somit dieselbe Futtergrundlage zur Verfügung stand, scheint eine Intoxikation durch Weidepflanzen, Mykotoxine oder ähnliches nicht ausgeschlossen zu sein. Allerdings lieferten die Begehung der Weiden und die Untersuchung von Futtermitteln, Wasserproben und Bodenanalysen keine Hinweise, die den Verdacht bestätigten.

Auf einer Weide erkrankten und starben Pferde sowohl im November 1995 als auch im Mai 1996. Zwar ist zu bedenken, daß im Herbst und im Frühjahr andere Vegetationen vorherrschen, dennoch ist das wiederholte Auftreten als ein weiterer Hinweis auf eine alimentäre Intoxikation zu werten.

So wurden auf den Flächen Hahnenfuß und Gundermann gefunden, zwei Pflanzen, die für Pferde toxisch sein können (*Wiesner* 1967). Allerdings führen sie nicht zu Myopathien. Auch eine Nitratbelastung des Grases wurde nicht nachgewiesen, obwohl bei ungünstiger Witterung im allgemeinen eine Akkumulation in den Pflanzen zu erwarten ist.

Da Weiden vor allem gegen Ende der Vegetationsperiode einen erhöhten Keimbesatz aufweisen, wurde Material daraufhin untersucht. Die gefundenen Keimgehalte können jedoch nicht als quantitativ ungewöhnlich hoch eingestuft werden. Zudem führen erhöhte Keimgehalte im Futter auch nicht typischerweise zu Myopathien. Bemerkenswert ist jedoch, daß in den untersuchten Proben Fusarien gefunden wurden, die zur Toxinbildung befähigt sind (z.B. Zearalenon). Ein Vorhandensein solcher Toxine konnte aber nicht nachgewiesen werden. Darüberhinaus wird ihnen auch keine muskeltoxische Wirkung zugeschrieben.

Weiterhin wurden die gewonnenen Gräser auch auf Tremorgene untersucht. Diese von endophytisch vorkommenden Pilzen gebildeten Stoffe werden mit dem Bild des Ryegrass Staggers in Zusammenhang gebracht (*Smith und Henderson* 1991). In den hier untersuchten Gräsern konnte aber kein entsprechender Nachweis geführt werden.

Dennoch stellt sich die Frage, ob eine entsprechende Kälte-wirkung spezifische Reaktionen und Stoffumsetzungen in Pflanzen oder Mikroorganismen bedingen könnte, die dann myotoxische Reaktionen auslösen.

Desweiteren muß bedacht werden, daß die hier beobachtete klinische Symptomatik dem Bild der equinen Ionophorenintoxikation ähnlich ist. Es werden nämlich verschiedene Ionophoren von Mikroorganismen gebildet, z.B. Monensin von bestimmten Streptomyceten, die auch im Keimspektrum oberflächlicher Humusschichten und auf welkenden Pflanzenteilen vorkommen, so daß auch auf diesem Weg eine Ionophorenvergiftung von Pferden möglich erscheint. Allerdings verliefen diesbezügliche Untersuchungen aus Futterproben und Mageninhalt negativ.

Bei der Betrachtung der vorliegenden Fälle kann keine Häufung der Erkrankung bei bestimmten Rassen oder Altersgruppen festgestellt werden. Die betroffenen Pferde und Ponies befanden sich alle in guter körperlicher Verfassung und wurden in keinem Fall intensiv genutzt. Dieses steht ebenso wie die klinische Symptomatik in Übereinstimmung mit den übrigen bisher beschriebenen Fällen der atypischen Myoglobinurie. Auch hier waren Pferde verschiedener Rassen und unterschiedlichen Alters betroffen, die nicht gearbeitet wurden (*Carthe et al.* 1976, *Hosie et al.* 1986, *Whitwell et al.* 1988, *Harris* 1989, *Harris und Whitwell* 1990, *Robinson* 1991, *Hillam* 1991). Allerdings konnte im Gegensatz zu den Literaturangaben bei sechs Patienten der hiesigen Klinik eine unterschiedlich stark ausgeprägte Schmerzsymptomatik festgestellt werden.

Charakteristisch in den beschriebenen (*Carthe et al.* 1976, *Hosie et al.* 1986, *Whitwell et al.* 1988, *Harris* 1989, *Harris und Whitwell* 1990, *Robinson* 1991, *Hillam* 1991) und in den in der Klinik beobachteten Fällen ist immer ein massiver Anstieg der Kreatinkinase im Blutplasma sowie eine Proteinurie. Beides ist die Folge der Rhabdomyolyse. Die zusätzlich festgestellte Erhöhung von AST, LDH und Laktat ist ebenfalls auf den Muskelzerfall zurückzuführen. Hochgradig erhöhte α HBDH-Werte deuten zudem auf eine Schädigung des Herzmuskels hin.

Hosie et al. (1986) und *Whitwell et al.* (1988) berichten von niedrigen Kalziumwerten bei den erkrankten Pferden. Entsprechend konnten bei sieben von neun der hier beschriebenen

Fälle erniedrigte Kalziumwerte festgestellt werden. Die anderen Elektrolyte sowie Harnstoff- und Kreatininwerte lagen bei den hier beschriebenen Patienten im Bereich der Norm. Dieses deutet darauf hin, daß ein akutes Nierenversagen infolge myoglobinurischer Nephrose in den vorliegenden Fällen nicht die Todesursache war.

Das pathologisch-anatomische Bild ergab in 2/3 der Fälle eine akute, erosive bis ulzerative Gastritis der Pars glandularis. Da die Veränderungen toxisch bedingt sein können, würde dieses ebenfalls auf eine orale Intoxikation hindeuten. Andererseits werden diese Befunde auch im Zusammenhang mit der Verabreichung von nicht steroidal Antiphlogistika beobachtet. Bei den untersuchten Patienten wurde allerdings nur in fünf Fällen Finadyne® verabreicht und bei zwei dieser fünf Pferde lag zudem keine Gastritis vor.

Obwohl bei den Patienten kein Vitamin E-/Selenmangel nachgewiesen werden konnte, zeigt die histopathologische Untersuchung der erkrankten Muskulatur, daß es sich um eine Myopathie ähnlich der Vitamin E-/Selenmangelkrankheit handeln könnte. Schließlich sind auch in den vorliegenden Fällen überwiegend rote (Typ I) Muskelfasern betroffen (Goedegebuure 1987). Im Gegensatz dazu sind bei belastungsbedingten Myopathien weiße (Typ II) Fasern betroffen, weshalb diese Form ausgeschlossen werden kann (Snow und Valberg 1994). Darüberhinaus handelt es sich bei den Patienten ausnahmslos um nicht gearbeitete Pferde.

Die Behandlung der Patienten erfolgte in der Klinik für Pferde durch die massive Infusion von Elektrolytlösungen. Zusätzlich wurden Analgetika, Antiphlogistika und Vitamin E-/Selen-Präparate verabreicht. Eine entsprechende Therapie wird auch von Hosie et al. (1986) empfohlen. Retrospektiv wurde festgestellt, daß eine Verabreichung von Vitamin E-/Selen-Präparaten jedoch nicht zwingend indiziert war. Schließlich wurde bei den eigenen Untersuchungen und bei denen von Carthe et al. (1976), Hosie et al. (1986) und Whitwell et al. (1988) kein Vitamin E- oder Selenmangel nachgewiesen.

Die Ursache der atypischen Weidemyoglobinurie konnte bisher nicht ermittelt werden. Angesichts der vorberichtlichen Angaben und des pathomorphologischen Bildes ist eine orale Intoxikation zu vermuten. Allerdings konnte bisher trotz weitreichender Untersuchungen kein Toxin nachgewiesen werden.

Somit kann bis heute keine sichere Empfehlung zur Prophylaxe und Kausaltherapie der atypischen Weidemyoglobinurie für Pferde in Robusthaltung gegeben werden.

Literatur

- Anonym*: Special Report (1985): Atypical myoglobinuria: A new disease in horses? *Vet. Rec.* 118, 86–87
- Bradley, R.* und *B.F. Fell* (1981): Myopathies in animals. in: *J. Walton* (Hrsg.): Disorders of voluntary muscle. 4. Auflage, Churchill Livingstone, Edinburgh, 824–872.
- Carthe, A.M.* und *F. Lomba* (1976): Myoglobinurie chez des poulains demi-sang de sept mois. *Ann. Med. Vet.* 120, 325–331
- Goedegebuure, S.A.* (1987): Spontaneous primary myopathies in domestic animals. *Vet. Quarterly* 9, 155–171
- Harris, P.* (1989): Equine rhabdomyolysis syndrome. In *Practice* 2, 3–8
- Harris, P.* und *K. Whitwell* (1990): Atypical myoglobinuria alert. *Vet. Rec.* 123, 603
- Hillam, R.A.* (1991): Atypical myoglobinuria. *Vet. Rec.* 124, 166
- Hosie, B.D., P.W. Gould, A.R. Hunter, J.C. Low, R. Munro* und *H.C. Wilson* (1986): Acute myopathy in horses at grass in east and south east Scotland. *Vet. Rec.* 119, 444–449
- Hulland, T.J.* (1993): Muscle and Tendon. In: *K.V.F. Jubb, P.C. Kennedy, N. Palmer* (Hrsg.): Pathology of domestic animals, Vol. 1, 4. Auflage, Academic Press, San Diego, S.183–264
- Lindholm, A., H.-E. Johansson* und *P. Kjaersgaard* (1974): Acute Rhabdomyolysis („Tying-Up“) in Standardbred Horses. *Acta. vet. scand.* 15, 325–339
- Mastaglia, F.L.* und *Z. Argov* (1981): Drug-induced neuromuscular disorders in man. In: *J. Walton* (Hrsg.): Disorders of voluntary muscle, Edinburgh 1982, S. 874–875
- Mollenhauer, H.H., L.D. Rowe, S.J. Cysewsky* und *D.A. Wetzel* (1981): Ultrastructural observations in ponies after treatment with monensin. *Am. J. Vet. Res.* 42, 35–40
- Muylle, E., C. Vandenhende, W. Oyaert, H. Thoonen* und *K. Vlaemink* (1981): Delayed monensin sodium toxicity in horses. *Equine Vet. J.* 13, 107–108
- Robinson, H.C.* (1991): Atypical myoglobinuria. *Vet. Rec.* 124, 66
- Schulze, C.* (1993): Pathomorphologische und morphometrische Untersuchungen an der Skelettmuskulatur beim erblichen progressiven Intentionstremor des Schweines. Inauguraldissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover 1993
- Serteyn, D., J. Pincemail, C. Deby, C. Philippart* und *M. Lamy* (1991): Equine postanaesthetic myositis: an ischaemic reperfusion phenomenon. *Proc. 4th internat. Congress of vet. anaesthesia*, 319–322.
- Smith, J.E.* und *R.S. Henderson* (1991): Mycotoxins and Animal Foods. CRC Press, Boca Raton, Florida
- Snow, D.H.* und *S.J. Valberg* (1994): Exertional Myopathies. In: *D.R. Hodgson* und *R.J. Rose* (Hrsg.): Principles and Practice of Equine Sports Medicine. The Athletic Horse. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 168–179
- Whitwell, K.E., P. Harris* und *P.G. Farrington* (1988): Atypical myoglobinuria: An acute myopathy in grazing horses. *Equine vet. J.* 20, 357–363
- Wiesner, E.* (1967): Ernährungsschäden der Landwirtschaftlichen Nutztiere. VEB Gustav Fischer Verlag Jena

Danksagung

¹ Zahlreichen Kolleginnen und Kollegen gilt unser Dank für das große Engagement bei der Erhebung der Daten

² Die Arbeiten wurden dankenswerterweise von Frau Dr. Oldenburg, Institut für Tierernährung der FAL Braunschweig, Leiter Prof. Flachowsky, durchgeführt.

*Kirstin Brandt
Frauke Glitz
E. Deegen*

Klinik für Pferde

*Urte Hinrichs
C. Schulze
J. Pohlenz*

Institut für Pathologie

*Elisabeth Landes
M. Coenen*

Institut für Tierernährung

*Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover*

*Tel. (051) 8 56 72 33
Fax (051) 8 56 76 88*