

Zum Vorkommen von Nierenfunktionsstörungen beim Pferd

Klaus Bickhardt¹, Kirstin Brandt², Eckehard Deegen², Martin Ganter¹ und Frauke Glitz²

Klinik für kleine Klautiere¹ und Klinik für Pferde² der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Zusammenfassung

In einer prospektiven Studie wurden im Zeitraum 1995-2002 an 456 Pferden (44% Stuten, 41% Wallache, 15% Hengste) Nierenfunktionsuntersuchungen durchgeführt. Für eine differenzierte Diagnostik wurden folgende Messgrößen im Blut bzw. Blutplasma (Pl-) bestimmt: Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozytenzahl, Protein, Creatin-Kinase (CK), Aspartat-Amino-Transferase, (ASAT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Creatinin (Creat, enzymatische PAP-Methode), Harnstoff, Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca) und Phosphat (P). Im Harn (H-) wurde spezifisches Gewicht (spez.G), Creat, Na, K, Ca, P und Gamma-Glutamyl-Transferase (H-GGT) sowie mit Hilfe von Teststreifen pH, Protein, Glucose und Blut bestimmt, außerdem die mikroskopisch geschätzte Leukozytenzahl. Bei Glucosurie und bei Harn-pH-Werten unter 6,5 wurden zusätzlich im Blutplasma und im Harn die Konzentrationen von Glucose und L-Lactat enzymatisch gemessen. Nach Ausschluss unverdächtigter Tiere (n=130) und Pferden mit Enzymopathien (Myopathien und/oder Hepatopathien, n=59) wurden bei der Hälfte der Tiere (n=231) Nierenfunktionsstörungen nachgewiesen und mit Hilfe folgender Kriterien differenziert: Filtrationsstörungen (n=56, Pl-Creat > 140 µmol/l), Reabsorptionsstörungen (n=70, H-spez.G < 1,020 kg/l), Tubulusnekrosen (n=26, H-GGT/Creat > 1,0 U/mmol). Akutes Nierenversagen (n=7) und Niereninsuffizienz (n=72) wurde aufgrund der Kombination der genannten Störungen diagnostiziert. Als dominante Ursache akuter wie progredienter Nephropathie beim Pferd wird akute hämodynamische Perfusionsstörung der Niere (Schock) im Zusammenhang mit Kolik, Diarrhoe, Enterotoxämie, Lactacidose oder Belastungsmiopathie diskutiert. Neben Sauerstoffmangel der Niere im Schock sind andere Ursachen toxischer Nephropathie, wie Intoxikation mit Gentamycin, Phenylbutazon, Mykotoxinen oder Vitamin D in Betracht zu ziehen. Das häufige Vorkommen von Hypercalcämie mit erhöhter Ca-Excretion (n=32) bei den gefundenen Nephropathien weist auf alimentäre Ca-Übersorgung hin, die als Ursache oder Komplikation einer Nephropathie durch lokale Ca-P-Kristall- und Steinbildung wirken kann.

Schlüsselwörter: Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Tubulusnekrose, Polyurie, Hypercalcämie, Creatinin

Occurrence of disturbances of renal function in the horse

From 1995 to 2002 investigations of renal function have been performed in 456 horses (44% female, 56% male). Therefore parameters were determined in blood or plasma (Pl-): packed cell volume, hemoglobin, leukocytes, plasma protein, creatine kinase (CK), aspartate amino transferase (ASAT), glutamate dehydrogenase (GLDH), creatinine (Creat, enzymatic PAP-method), sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca) and phosphate (P). In urine (U-) specific gravity, Creat, Na, K, Ca, P and GGT were measured. Proteins, glucose pH and contents of blood were determined with urine test strip, leukocytes were estimated microscopically. In case of glucosuria and of U-pH < 6.5 glucose and L-lactate were measured in urine and plasma by enzymatic methods additionally. 130 horses showed no dysfunction of kidney or other organs. 59 horses had enzymatic characteristics of myopathies and/or hepatopathies. Renal dysfunction in 231 animals were differentiated in groups: Reduction of filtration (n=56; Pl-Creat > 140 µmol/l), disturbance of tubular reabsorption (n=70; U-specific gravity < 1,020 kg/l) and tubular necrosis (n=26; U-GGT/Creat > 1,0 U/mmol). Acute renal failure (n=7) and renal insufficiency (subacute, n=79) were characterized by combination of glomerular and tubular dysfunctions. Acute and progressive nephropathies are caused predominantly by haemodynamic failure (shock) associated with enterotoxaemia (colic, diarrhea) or lactacidosis (myopathy). Nephrotoxic agents like gentamycine, phenylbutazone, mycotoxins or vitamin D may also cause renal failure or insufficiency. Hypercalcaemia and increased Ca-excretion in horses associated with renal dysfunction (n=32) may be responded by high mineral intake.

Keywords: renal function, acute renal dysfunction, renal failure, tubular necrosis, polyuria, hypercalcaemia, creatinine

Nierenerkrankungen beim Pferd sind keineswegs selten (Brandt et al. (1997). Beim prärenalen Akuten Nierenversagen (ANV) im Zusammenhang mit Kolik oder Diarrhoe kommt es zur kreislaufbedingten Hypoperfusion der Niere (Schock). Die kurzfristige Oligurie mit charakteristischer Retention harnpflichtiger Stoffe in der Blutzirkulation (Plasma-Creatininwerte bis über 1000 µmol/l) weist auf eine starke Reduktion der glomerulären Filtrationsleistung hin. Aufgrund der heute selbstverständlichen intensiven Flüssigkeitstherapie ist das nephropathologische Geschehen meist reversibel. Bei

Reperfusion der Niere normalisieren sich Creatinin- und Harnstoffwerte im Blut innerhalb weniger Tage, allerdings kommt es häufig zu Polyurie, da die durch Sauerstoffmangel geschädigten Tubuluszellen nicht zur Reabsorption von Wasser und Elektrolyten ausreichend befähigt sind. Bei fortdauernder Flüssigkeitstherapie sind nach ein bis zwei Wochen meist keine Nierenfunktionsstörungen mehr nachweisbar, da einzelne geschädigte Tubuluszellen schnell ersetzt werden. Lediglich nach umfangreichen Tubulusnekrosen kann es zur retrograden Schädigung der angeschlossenen Glomerula

und damit ganzer Nephronen kommen, die nicht reversibel ist. In diesen Fällen entwickelt sich aus einem prärenalen ANV ein renales ANV und somit eine toxische Nephropathie durch Sauerstoffmangel.

Andere Ursachen toxischer Nephropathien sind Vergiftungen mit Aminoglykosid-Antibiotika (z.B. Gentamycin), Mykotoxinen, Phenylbutazon, Quecksilber oder Vitamin D. Je nach Ausmaß der Schädigung wird dann renales ANV, evtl. mit letalem Ausgang oder chronische Niereninsuffizienz mit partiellen Nierenfunktionsstörungen beobachtet. Bei permanenter Intoxikation z.B. durch Futtermittel können auch partielle Funktionsstörungen progredient werden und später zu letaler Niereninsuffizienz führen.

Mit Ausnahme der Cystitis sind infektiöse und immunogene Nierenerkrankungen beim Pferd anscheinend selten. Ebenso kommen auf Enzymdefekten beruhende tubuläre Azidosen beim Pferd nur gelegentlich vor (Brandt et al., 1998)

Seit Etablierung von Nierenfunktionsuntersuchungen der Hannoverschen Arbeitsgruppe (Bickhardt et al. 1996) wurden solche Untersuchungen an 456 Pferden durchgeführt, über die hier berichtet werden soll. Dabei soll die funktionelle Differenzierung der Störungen mit Hilfe leicht zugänglicher sequentieller Diagnostik im Vordergrund stehen. Über die Ursachen und den weiteren Verlauf der gefundenen Funktionsstörungen können nur Vermutungen angestellt werden, da keine Futteranalysen und nur in Ausnahmefällen Verlaufsbeobachtungen und Sektionsbefunde vorliegen.

Material und Methoden

Nierenfunktionsuntersuchungen wurden im Zeitraum 1995-2002 an 456 Pferden (44% Stuten, 41% Wallache, 15% Hengste) durchgeführt. Fast ausnahmslos handelt es sich um Tiere, bei denen aufgrund unspezifischer Krankheitssymptome (Leistungsminderung, Polyurie, reduzierte Appetenz) Verdacht auf chronische Nierenfunktionsstörung bestand. 54 dieser Pferde wurden stationär in der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule untersucht. Von 402 Pferden wurden Blut- und Harnproben analysiert, die von praktizierenden Tierärzten aufgrund externer Untersuchungen und Verdachtsstellung eingesandt worden waren. Bei 32 Tieren wurde Einzelnieren-diagnostik mit transendoskopisch gewonnenen Ureterenharnen durchgeführt. Die Methodik der Nierenfunktionsanalyse und der Einzelnieren-diagnostik ist eingehend an anderer Stelle besprochen (Bickhardt et al. 1996, Brandt et al. 1997).

Folgende Messgrößen wurden bestimmt: Im Blut regelmäßig: Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozytenzahl; im Blutplasma (Pl) regelmäßig: Protein, Creatin-Kinase (CK), Aspartat-Aminotransferase, (ASAT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Creatinin (Creat), Harnstoff, Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca) und Phosphat (P); im Harn (H-) regelmäßig: Spezifisches Gewicht (spez.G), Creatinin, Na, K, Ca, P und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) sowie mit Hilfe von Teststreifen (Fma Boehringer, jetzt Roche Diagnostics, Mannheim): pH, Protein, Glucose, Blut, außerdem mikroskopisch geschätzte Leukozyten- und Bakterienzahl. Hierfür wurde das Harnsediment nach dem Zentrifugieren mit 1/10 des Überstandes resu-

spendiert und ein großer Tropfen auf einem Objektträger, mit Deckglas abgedeckt, mikroskopiert. Mit zehnfacher Objektiv-Vergrößerung wurden je nach Zelldichte 10-20 Gesichtsfelder ausgezählt. Durchschnittlich 10 Zellen/Gesichtsfeld entsprechen etwa 1,0 G/l.

Creatinin wurde im Blutplasma und Harn mit der enzymatischen PAP-Methode, Ca und Magnesium photometrisch, Na und K emissions-flammenphotometrisch bestimmt. Das spezifische Gewicht im Harn wurde refraktometrisch ermittelt, für die anderen Messgrößen kamen klinisch-chemische Standardmethoden zum Einsatz. Bei positivem Nachweis einer Glucosurie und bei Harn-pH-Werten unter 6,5 wurden zusätzlich im Blutplasma und im Harn die Konzentrationen von Glucose und L-Lactat enzymatisch gemessen.

Auswertung

Aus den ermittelten Stoffkonzentrationen im Blut und im Harn erfolgte die Berechnung der Nierenfunktionsparameter renale Clearance, renale Exkretion, fraktionelle Excretion und Harnzeitvolumen, wie bei Bickhardt et al. (1996) angegeben. Wichtigster Funktionsparameter ist die Creatinin-clearance als Maß der glomerulären Filtrationsrate (normal über 1,0 ml/min/kg KM) die sich umgekehrt proportional im Pl-Creatinin widerspiegelt ($\text{Creatinin-clearance} = 170/\text{Pl-Creat}$). Weiterhin sind die fraktionellen Exkretionen ($\text{FE\%} = \text{Anteil der ausgeschiedenen Stoffmenge an der filtrierten Menge}$) als Indikatoren tubulärer Transportleistung bedeutsam. Dabei entsprechen niedrige FE%-Werte einer hohen Reabsorptionsrate (FE%-Wasser und -Na normal $<1,0$), während hohe Werte auf geringe Absorption und evtl zusätzliche tubuläre Sekretion hinweisen (FE%-K normal 10-120%). FE%-Werte beziehen sich nur auf die intakten, noch filtrierenden Nephronen, deshalb kann bei Filtrationsstörungen auch die absolute Stoffexkretion (E-) von Bedeutung sein, sie wird in $\mu\text{mol/min/kg KM}$ angegeben. Zusätzlicher wichtiger Parameter ist die Ausscheidungsrate des Tubulusenzym GGT in Relation zum ausgeschiedenen Creatinin, erhöhte Werte ($\text{H-GGT/Creat} > 1,0 \text{ U/mmol}$) zeigen Tubulusnekrosen an und sind nur bei progredienten Tubulopathien anzutreffen.

Für die Diagnose und Differenzierung von Nierenfunktionsstörungen wurden bewährte, leicht zugängliche Diagnosekriterien ausgewählt (Adams und McClure 1985):

- Plasma-Creatinin ($> 140 \mu\text{mol/l}$) für unzureichende renale Filtration,
- spezifisches Harngewicht ($< 1,020$) für Polyurie,
- Harn-GGT/Creatinin ($> 1,0 \text{ U/mmol}$) für Tubuluszellnekrosen sowie
- geschätzte Leukozytenzahl im Harn als Hinweis auf Entzündungen im Harntrakt.

Mit Hilfe dieser 4 Diagnosekriterien und der anderen untersuchten Messgrößen wurden die Pferdepatienten nach Gruppen extrarenaler und renaler Erkrankungen eingeteilt (Tabelle 1). Die verwendeten Grenzwerte sind geringfügig weiter als die für gesunde Pferde publizierten Referenzwerte (Bickhardt et al. 1996) gefasst, um falsch positive Diagnosen zu vermeiden. Für weitergehende Differenzierungen war die Hinzuziehung zusätzlicher Messgrößen sinnvoll. Hierzu zählen vor

Tab. 1 Diagnosen bei Nierenfunktionsuntersuchungen an 456 Pferden (1995-2002)

Pl = Plasma, H = Harn, opB = ohne pathologischen Befund
Abkürzungen der Messgrößen s. Text

Diagnoses after examination of renal function in 456 horses (1995-2002)

Diagnose-Kriterien	Diagnosen	Anzahl	%
keine labordiagnost. Abweichungen (opB)	unverdächtig	130	28,6
PI-CK, -ASAT, -GLDH erhöht, Nierenfunkt. opB	Enzymopathie	59	13
PI-CK>100 und/oder -ASAT>240 U/l	- Myopathie	23	5,1
PI-CK>100 u./o -ASAT>240 und -GLDH>15 U/l	- Myopathie mit Hepatopathie	12	2,6
PI-GLDH>15 U/l (-CK <100)	- Hepatopathie	24	5,3
PI-Ca>3,5 mmol/l, Nierenfunkt. opB	Calcium-Stoffwechselstörungen	14	3,1
PI-Ca<2,5 mmol/l, Nierenfunkt. opB	- Hypercalcämie	11	2,4
	- Hypocalcämie	3	0,7
PI-Gluc>10 mmol/l, H-Gluc>2 mmol/l, H-pH>7,5, Nierenfunkt. opB, Ausnahme H-spez.Gewicht	Diabetes mellitus	2	0,4
H-pH<6,5, PI-Lactat<2,5 mmol/l, Nierenfunkt. opB	renotubuläre Acidose	8	1,8
H-Leukozyten >1 G/l, Nierenfunkt opB.	Cystitis (Verdacht)	12	2,6
	Nierenfunktionsstörungen	231	50,7
PI-Creat >1000 µmol/l, FE-Na<1,0 %	- prären. Akutes Nierenversagen (ANV)	1	0,2
PI-Creat >1000 µmol/l, FE-Na>1,0 %	- renales Akutes Nierenversagen (ANV)	6	1,3
PI-Creat 140-999 µmol/l, H-spez.G.<1,020 kg/l	- Niereninsuffizienz	72	15,8
PI-Creat 140-999 µmol/l, H-spez.G.>1,020 kg/l	- Filtrationsstörung	56	12,3
PI-Creat <140 µmol/l, H-spez.G.<1,020 kg/l	- Reabsorptionsstörung	70	15,4
H-GGT/Creat>1,0 U/mmol	- Tubulusnekrosen	26	5,7

allein die Bestimmung der FE% von Wasser, Elektrolyten und Glucose sowie der jeweils zugehörigen Plasmawerte. Nach Differenzierung der Nierenfunktionsstörungen wurden Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Nierenfunktionsparameter berechnet. Sofern logarithmische Normalverteilungen der Werte vorlagen, wurden Mittelwerte aus den Logarithmen errechnet und in arithmetische Werte umgewandelt.

Zur Darstellung der diagnostischen Bedeutung des spez. Harn-Gewichts wurden für alle Pferde zusammen multiple Regressionen und partielle Korrelationen dieser Meßgröße mit dem Harnzeitvolumen sowie den FE%-Werten von Wasser und Elektrolyten mit Hilfe von SAS-Routinen berechnet.

Ergebnisse

Die gestellten Diagnosen und die dabei verwendeten Diagnosekriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt. Neben 130 unverdächtigen Pferden und 95 Tieren mit extrarenalen Erkrankungen konnten bei 231 Pferden (51%) Nierenfunktionsstörungen diagnostiziert werden. Für die 6 differenzierten Nierenfunktionsstörungen wurden die Häufigkeiten pathologischer Meßwerte (Tab. 2, Abb. 1) und die Mittelwerte funktioneller Messgrößen (Tab. 3-5) zusammengestellt. Die Berechnung des Einflusses wichtiger Excretionsparameter

auf das spez. Harn-Gewicht erbrachte folgende signifikanten partiellen Korrelationen (in der Rangfolge ihrer tatsächlichen Bedeutung), Harnzeitvolumen: $r_p = -0,863$, FE%-Wasser: $r_p = -0,860$, FE%-K: $r_p = +0,282$, FE%-Ca: $r_p = +0,238$ (alle mit $p < 0,001$, $n = 445$).

Sektionsbefunde von vier Pferden mit Nierenfunktionsstörungen standen zur Verfügung. In allen vier Fällen wurde beidseitig eine nichteitrige fibrosierende Nephritis festgestellt.

Diskussion der Ergebnisse

Diagnostische Verfahren

Unzweifelhaft sind gründliche Anamnese und klinische Untersuchung unabdingbare Voraussetzungen für die Diagnostik von Nierenfunktionsstörungen. Dabei ist abgesehen von den Verdachtssymptomen Polyurie und/oder Polydipsie vor allem der Ausschluss anderer Erkrankungen wichtig für den effizienten Einsatz der relativ aufwendigen Nierenfunktionsdiagnostik. In den hier vorgelegten Ergebnissen spricht der Anteil tatsächlich gefundener Nierenfunktionsstörungen (231 = 51%) für die Untersuchungssorgfalt der einweisenden Tierärzte. Eine Krankheitsprävalenz von etwa 50% im vorselektierten Patientengut gilt als optimal für den Einsatz diagnostischer Tests (Bickhardt et al. 1993). Die Zuverlässigkeit der Nieren-

Tab 2 Nierenfunktionsstörungen bei Pferden, Gruppeneffinition und Befundhäufigkeiten. Pl = Plasma, H = Harn, Abk. der Messgrößen siehe Text. Messgrößen der Erkrankungsdefinitionen fett gedruckt (ohne statistischen Gruppenvergleich).

FE = fraktionelle Exkretion
+ = signifikant höhere Häufigkeit der Nebenbefunde im Gruppenvergleich (Chi2Test)

Gruppe	Akutes Nierenversagen		Subakut-chronische Nierenfunktionsstörungen				Cystitis Verdacht
	praerenal	renal	Nieren-Insuffizienz	Filtrations-Störung	Reabsorpt.-Störung	Tubulus-Nekrose	
Tierzahl (Befundhäufigk.%)	1	6 (100%)	72 (100%)	56 (100%)	70 (100%)	26 (100%)	12 (100%)
PI-Creatinin >1000 µmol/l	1	6 (100%)	72 (100%)	56 (100%)	-	-	-
>140-999 µmol/l							
H-spez. Gewicht <1,020 g/l	1	6 (100%)	72 (100%)	-	70 (100%)	-	-
H-GGT/Creat >1,0 U/mmol	-	6 (100%)	43 (60%)	16 (29%)	47 (67%)	26 (100%)	-
FE-Natrium >1,0%	-	6 (100%)+	24 (33%)	-	52 (74%)+	-	-
H-pH <6,5	-	5 (83%)+	-	10 (18%)	5 (7%)	4 (15%)	1 (8%)
H-Glucose >0,1 g/l	-	2 (33%)	2 (3%)	8 (14%)	6 (9%)	1 (4%)	-
H-Protein >0,3 g/l	-	2 (33%)	9 (13%)	5 (9%)	2 (4%)	4 (15%)	7 (58%)+
H-Leukozyten >1 G/l	1	6 (100%)+	13 (18%)	9 (16%)	9 (13%)	8 (31%)	12 (100%)
Hypercalcämie >3,5 mmol/l	-	1	25 (35%)+	5 (9%)	1 (1%)	-	-
Hypocalcämie <2,5 mmol/l	-	-	4 (6%)	8 (14%)	4 (6%)	4 (15%)	-

Renal dysfunctions in horses, definition and frequency of findings in groups

funktionsdiagnostik kann nach eigener Erfahrung dadurch erhöht werden, daß bei den fraglichen Patienten artifizielle Störungen des Flüssigkeitshaushaltes innerhalb 24 h vor der Probenentnahme vermieden werden, wie Wassermangel oder starke physische und psychische Belastung, Infusionen und Injektionen (keinesfalls Diuretika!). Ohnehin liegt der Anwendungsschwerpunkt für Nierenfunktionsdiagnostik bei subakuten oder chronischen Nephropathien, da akute Filtrationsstörungen im Zusammenhang mit Schock (Kolik, Diarrhoe, Lactacidose, Myopathie etc.) sofortiger Flüssigkeitstherapie bedürfen und oft schnell reversibel sind (Divers et al. 1987).

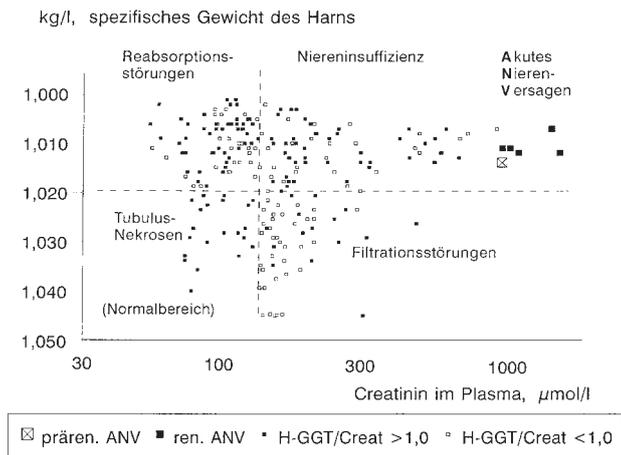


Abb 1 Differenzierung von Nierenfunktionsstörungen nach Plasma-Creatinin (Abszisse), spezifischem Gewicht des Harns (Ordinate, reziprok) und GGT-Exkretion. Der von Tubulusnekrosen eingenommene Quadrant (unten, links) stellt gleichzeitig den Normalbereich für Plasma-Creatinin und spezifisches Gewicht des Harns dar. * = nicht untersucht
Differentiation of renal dysfunctions using plasma creatinine (abscissa) and specific gravity of urine (reciprocal ordinate) and in addition renal excretion of GGT

Von den in der vorliegenden Studie für die Nierenfunktionsdiagnostik ausgewählten Tests sind zwei von herausragender Bedeutung und auch in der Praxis leicht anwendbar, nämlich die Plasma-Creatinin-Konzentration (Pl-Creat) und das spezifische Gewicht des Harns (H-spez.G).

Für das Pl-Creat konnte auch beim Pferd immer wieder gezeigt werden, dass es unmittelbar reziprok zur glomerulären Filtrationsrate reagiert (Bickhardt et al. 1996). Voraussetzung hierfür ist jedoch ein spezifisches Creatininbestimmungsverfahren, das z.Zt nur in der relativ teuren enzymatischen PAP-Methode realisiert ist. Die leider immer noch eingesetzten Verfahren nach dem Jaffe-Prinzip liefern wegen der Miterfassung von Pseudocreatininen vor allem im Plasma viel zu hohe, unpräzise Werte. Seit Anwendung der enzymatischen PAP-Methode ist die Diskussion um einen "Creatininblinden Bereich" unzureichender Sensibilität bei geringfügigen Filtrationsstörungen überflüssig. Allerdings bleibt zu bedenken, dass herabgesetzte Filtrationsleistung (Pl-Creat > 140 mmol/l) physiologische oder pathologische Ursachen haben kann, z.B. herabgesetzte Nierendurchblutung in Ruhe oder im Schock. Die Entscheidung hierüber kann nur aufgrund der klinischen Situation vor und während der Blutabnahme oder nach Wiederholungsuntersuchung getroffen werden.

Für die Nierenfunktionsdiagnostik überflüssig oder sogar hinderlich ist die Harnstoffbestimmung im Blutplasma (Bickhardt et al. 1996). Im Vergleich zum Plasma-Creatinin wurden in der vorliegenden Studie falsch negative Harnstoff-Werte < 7,1 mmol/l in 30 Fällen (Sensitivität = 77%) und falsch positive Werte in 34 Fällen (Spezifität = 90%) gefunden.

Weniger eindeutig lässt sich der diagnostische Aussagewert des spez. Harngewichts für das Pferd angeben, da diese Messgröße die Summe aller ausgeschiedenen Stoffe in Relation zur Wasserausscheidung wiedergibt. Vollkommen unbestritten ist dagegen die diagnostische Bedeutung der Messgrößen Fraktionelle Exkretion (FE%) von Wasser, Na und anderen Stoffen, deren Bestimmung jedoch aufwendig ist (Adams und McClure 1985). Mit Hilfe partieller Korrelationen konnte im vorliegenden Patientengut gezeigt werden, dass das spez. Harngewicht mit der absoluten Wasserexkretion (Harnzeitvolumen) sowie dem FE%-Wert von Wasser hoch negativ ($r_p = -0,863$ und $r_p = -0,860$) sowie mit denen von K und Ca schwach positiv ($r_p = +0,282$ und $r_p = +0,238$) korreliert war. Aufgrund der relativ hohen spez. Harngewichte bei gesunden Pferden (Ausnahme: Saugfohlen) scheint der von Adams und McClure (1985) vorgeschlagene Grenzwert von 1,020 kg/l geeignet zu sein, Polyurie bei Unterschreitung dieses Wertes zu diagnostizieren.

Als weitere Differenzierungskriterien für akute und/oder entzündliche Prozesse im Harntrakt wurde die Exkretion des Tubulusenzym GGT und die geschätzte Leukozytenzahl im Harn verwendet. Beide Parameter sind nur mit höherem Aufwand messbar.

Die Bestimmung des Tubulusenzym GGT im Harn gilt als sehr empfindlicher Indikator von Tubuluszellnekrosen (Adams und McClure 1985). Dabei ist der Bezug auf gleichzeitig ausgeschiedenes Creatinin unabdingbar, um Verdünnungseffekte durch Polyurie auszuschalten. Erhöhte Werte (H-GGT/Creat > 1,0 U/mmol) kennzeichnen progrediente degenerative oder entzündliche Prozesse, sie können bei akuten bis subakuten Nierenfunktionsstörungen vorkommen und schließen einen stabilen Zustand aus. Frühstadien toxischer Tubulopathien werden schon vor Eintritt anderer Funktionsstörungen durch erhöhte H-GGT-Werte angezeigt (Fuentes et al. 1997).

In der Regel muss die H-GGT-Bestimmung in Auftragslabors durchgeführt werden. Falls nur H-GGT-Konzentrationen (U/l) gemessen werden, kann mit Hilfe des spez. Harn-Gewichts umgerechnet werden:

$$\text{H-GGT/Creat (U/mmol)} = \text{H-GGT (U/l)} * 1,7 / ((\text{H-spez.G} * 1000) - 1000), \text{ z.B.: } 1,2 = 9,2 * 1,7 / 13, (13 = 1,013 * 1000 - 1000), \text{ wenn H-GGT von } 9,2 \text{ U/l und ein H-spez. Gewicht von } 1,013 \text{ kg/l gemessen wurden. Die Übereinstimmung dieser über das spez. Gewicht errechneten mit den gemessenen Werten (H-GGT/Creat) beträgt } 87\%.$$

Die Schätzung der Leukozytenzahl im Harnsediment ist im Praxis-Labor durchführbar. Schätzwerte > 1 G/l (durchschnittlich 10 Leukozyten/Gesichtsfeld) sind als verdächtig für entzündliche Prozesse anzusehen.

Einige über Harn-Teststreifen leicht zugängliche Messgrößen sollten differentialdiagnostisch beachtet werden: pH, Glucose

und Proteine. Bei Harn-pH < 6,5 und/oder Glucosurie sollten Lactat und Glucose im Blutplasma gemessen werden, um stressbedingte Lactacidose und/oder Hyperglykämie sowie Diabetes mellitus von renalen Reabsorptionsstörungen (Plasmanwerte normal) unterscheiden zu können. Leichte Proteinurien (bis 0,3 g/l) sind häufig auch bei gesunden Pferden insbesondere nach körperlicher Belastung anzutreffen. Stärkere Proteinurie (Harn-Protein > 0,3 g/l) kann auf tubulärer Reabsorptionsstörung niedermolekularer Proteine (meist Albumin) oder pathologischer Sekretion von Entzündungsprodukten beruhen. Glomerulopathien mit renalem Proteinverlustsyndrom können aufgrund verminderten Plasma-Proteingehaltes erkannt werden (in unserem Krankengut nicht angetroffen). Bei Entzündungen im Tubulussystem werden neben Proteinurie erhöhte Harn-Leukozytenwerte festgestellt. Hohe Gehalte an H-Protein waren mit hoher Leukozytenzahl assoziiert, zwischen Leukozytenwert und Proteingehalt im Harn bestand eine mäßig hohe Korrelation ($r = 0,370$, $p < 0,001$).

Störungen im Ca- und P-Stoffwechsel sind nur schwer durchschaubar, ihre Diagnostik und pathogenetische Einordnung muss Speziallabors vorbehalten bleiben. Offenbar sind beim Pferd die Mehrzahl dieser Störungen renal bedingt.

Die bei 32 Pferden durchgeführte Einzelnierendiagnostik konnte in keinem Fall eine einseitige Nephropathie nachweisen, nur in wenigen Fällen war eine deutliche Assymetrie von glomerulären und tubulären Funktionen bis zu Relationen von 40/60% zu beobachten. Selbst in einem Fall mit Steinen im linken Nierenbecken war die Nierenfunktion beider Nieren beeinträchtigt (Frerick et al. 1994). Die aufwendige Einzelnierendiagnostik scheint insofern entbehrlich zu sein, da die große Mehrzahl der Nephropathien beim Pferd offenbar systemischen Charakter hat und für Diagnostik und Prognose die renalen Gesamtleistungen entscheidend sind.

Krankheitsbilder

Bei 130 unverdächtigen Tieren waren bei keiner der untersuchten Messgrößen labordiagnostisch Abweichungen von den Referenzwerten gesunder Tiere nachweisbar. Vermutlich lagen bei diesen Tieren andere Ursachen herabgesetzter Leistungsfähigkeit vor, wie Fehlernährung, Parasitosen, Erkrankungen des Kreislauf-, Respirations- oder Verdauungsapparates u.a.

Enzymopathien ($n=59$) wurden berechtigterweise im vorselektierten Patientengut angetroffen, da sie sich oft nicht durch spezifische klinische Symptome zu erkennen geben (Ausnahme: schwere Belastungsmiopathien). Auffallend ist das Vorkommen von akuter Hepatopathie in 36 Fällen, davon 12 in Kombination mit Miopathie. Hier sollte differentialdiagnostisch an Vitamin-E- und/oder Selenmangel gedacht werden. Nicht in dieser Krankheitsgruppe aufgeführt sind 7 Tiere mit schwerer Miopathie, die gleichzeitig an renalem ANV (1), Niereninsuffizienz (3) oder Filtrationsstörung (3) erkrankt waren (s. dort).

Calciumstoffwechselstörungen ($n=14$) ohne gleichzeitige Nierenfunktionsstörungen sind in ihrer Ätiologie und Pathogenese vollkommen unklar. Sowohl Hypocalcämie bei 3 Tieren als auch die bei 11 Pferden beobachteten moderaten

Hypercalcämien sind wahrscheinlich auf chronisch alimentäre Unterversorgung bzw. Überversorgung zurückzuführen. Die Mechanismen sind bei Hypo- und Hypercalcämien in Verbindung mit tubulären Funktionsstörungen von Bedeutung und gesondert am Schluss besprochen.

Nur bei 2 Pferden konnte Diabetes mellitus aufgrund hoher Harn- (> 2 mmol/l) und Plasma-Glucosewerte (> 10 mmol/l) sowie fehlender Stress- (Plasma-Lactat < 2,5 mmol/l) oder Nephropathie-Symptome nachgewiesen werden. Bei einem dieser Tiere wurde wegen gleichzeitig bestehender Hyposthenurie (H-spez.G: 1,006 kg/l) eine Woche später, nach 24 Stunden Wasserentzug, erneut die Nierenfunktion geprüft. Bei weiter bestehender Hyperglykämie und Glucosurie waren alle Nierenfunktionen intakt (H-spez.G: 1,043 kg/l).

Glucosurien wurden bei weiteren 22 Pferden festgestellt, von denen 3 durch Miopathie und Stresssyndrom (Lactacidose), 11 durch Nierenfunktionsstörungen und 8 durch Miopathie und Nierenfunktionsstörung bedingt waren (s. dort).

Renotubuläre Azidosen konnten bei 8 Tieren vermutet werden. Die niedrigen Harn-pH-Werte dieser Pferde ($pH < 6,5$) lassen alimentäre Ursachen eher unwahrscheinlich erscheinen. Da keine Lactacidose (Plasma-Lactat < 2,5 mmol/l) und keine typischen Nierenfunktionsstörungen nachweisbar waren, sind renale Enzymdefekte wahrscheinlich ursächlich verantwortlich. In einem Fall gelang der Nachweis einer proximatubulären Typll-Acidose aufgrund eines Carboanhydrase-IV-Mangels, die Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Brandt et al., 1998). Bei weiteren 24 Pferden wurden Harn-pH-Werte < 6,5 im Zusammenhang mit Nierenfunktionsstörungen gefunden (s. dort).

Zystitis wurde lediglich als Verdachtsdiagnose bei 12 Pferden vermutet, bei denen Nierenfunktionsstörungen nicht nachweisbar waren. Neben erhöhter Leukozytenzahl im Harn und Proteinurie war bei 8 dieser Tiere ein hoher Blutgehalt des Harns auffällig. Blut im Harn wie auch hohe Bakterienzahl konnten von uns wegen möglicher artifizieller Einflüsse durch Probenentnahme und -Transport nicht gewertet werden. In der Praxis ist die Bestimmung und Differenzierung einer signifikanten Bakteriurie mittels Eintauchnährböden ein wichtiges Diagnosekriterium, ausschlaggebend ist der endoskopische Befund der Harnblase. Bei weiteren 18 Tieren wurden Anzeichen einer Zystitis im Zusammenhang mit Nierenfunktionsstörungen gefunden (Pyelocystitis, s. dort).

Nierenfunktionsstörungen im engeren Sinne waren bei 231 der untersuchten Pferde nachweisbar. Demnach wurde bei der Hälfte der untersuchten Pferde der Verdacht der einsendenden Tierärzte bestätigt. Die Differentialdiagnose der Nierenfunktionsstörungen ist nach funktionellen Kriterien und nach dem Verlauf möglich. Abgesehen von Filtrationsstörungen bei insgesamt 135 (58%) dieser Tiere konnten ganz unterschiedliche tubuläre Störungen bei insgesamt 175 (76%) beobachtet werden, die für die große Heterogenität dieser Krankheitsgruppe verantwortlich sind (Abb. 1, Tab. 1-5) und die Bedeutung der Harnanalytik bei Nephropathie unterstreichen. Während erhöhte H-GGT-Exkretion einen Hinweis auf akute oder progrediente Tubulusnekrosen gibt, sind Proteinurie und erhöhte Leukozytenzahl im Harn zur Bestätigung von

Gruppe	Unverdächtige	Akutes Nierenversagen		Nieren- Insuffizienz	Filtrations- Störung	Reabsorpt.- Störung	Tubulus- Nekrose
Tierzahl	130	praerenal 1	renal 6	72	56	70	26
Hämatokrit, l/l	0,36±0,05		0,35±0,07-	0,33±0,06*	0,36±0,07-	0,37±0,06-	0,36±0,10-
Hämoglobin, g/l	132±18		134±27-	119±25**	131±25-	134±21-	132±36-
Leukozyten, G/l	6,7±1,9		9,4±6,3+	8,0±2,5+	7,4±1,8-	7,2±4,5-	8,6±3,3+
PI-Creat, µmol/l	107±16	1044	1440±436	258±140	182±50	98±22	96±20
PI-Na, mmol/l	140±3,7	131	124±2,3**	138±3,9*	139±4,6-	138±5,1*	137±6,2*
PI-K, mmol/l	4,22±1,06	5,00	5,54±0,89+	4,71±1,07++	4,34±0,83-	4,11±0,90-	4,00±0,90-
PI-Ca, mmol/l	2,97±0,23	2,98	3,29±0,45++	3,42±0,58++	3,06±0,44-	3,01±0,40-	2,78±0,40*
PI-P, mmol/l	0,94±0,37	0,79	1,20±0,45-	0,97±0,53-	1,07±0,48-	1,19±0,73+	1,23±0,65+

p<0,05/0,01 signifikant erhöht, */** = mit p<0,05/0,01 signifikant erniedrigt gegenüber Unverdächtigen, - = nicht signifikant.
Blood values in renal dysfunctions, means and standard deviations

Degeneration und Reparatur im Tubulusbereich zu bewerten. Gleichzeitige Feststellung hoher Bakteriendichte im frischen Harn (in unserem Material nicht möglich) ist als Nachweis einer Pyelocystitis anzusehen. 18 Pferde unserer Studie mit tubulären Funktionsstörungen und erhöhter Excretion von GGT, Protein und Leukozyten ließen einen Verdacht auf Pyelocystitis zu.

Bei insgesamt 138 (60%) der Tiere mit Nierenfunktionsstörungen war ein subakutes bis progredientes Geschehen aufgrund der H-GGT/Creat-Werte (>1,0 U/mmol) nachweisbar, bei den verbleibenden 93 Pferden mit H-GGT/Creat<1,0 kann ein chronisch stabiler Zustand angenommen werden. Die bei 24 Tieren mit Nierenfunktionsstörungen gefundenen Harn-pH-Werte<6,5 (Tab. 2) sind z.T. auf Filtrationsstörungen durch Schock (Lactacidose, PI-Lactat >6 mmol/l), z.T. wahrscheinlich auf tubuläre Transportstörungen für Bicarbonat oder Chlorid zurückzuführen (nicht gemessen).

Für die Definition eines akuten Nierenversagens (ANV) wurde die Überschreitung eines Plasma-Creatininwertes von 1000 µmol/l festgelegt, was einer glomerulären Filtrationsrate von 0,17 ml/min/kg (etwa 10% physiologischer Werte) entspricht. Nur bei einem Pferd wurde ein prärenales ANV aufgrund normaler FE%-Na (0,33%) und GGT-Excretion (H-GGT/Creat <1,0 U/mmol) diagnostiziert. Trotz dieser Anzeichen annähernd intakter Tubulusfunktion weisen erhöhte Werte von FE%-Wasser und ein spez. Gewicht von 1,014 kg/l auf ein fortgeschrittenes Stadium mit beginnender Polyurie hin. Bei 6 Pferden war renales ANV nachweisbar. Für die Diagnose sind neben der Höhe der PI-Creatininwerte die fortgeschrittene Polyurie mit H-spez. Gewicht <1,020, die erhöhte GGT-Excretion und die hohen FE%-Werte >1,0% für Wasser und Na ausschlaggebend. Darüberhinaus waren Abweichungen der Plasmakonzentrationen und FE%-werte von Na, K, und Ca sowie des Harn-pH feststellbar (Tab. 2-4). Lebensbedrohliche Komplikation schwerer tubulärer Reabsorptionstörungen beim renalen ANV ist der niedrige PI-Na-Wert von 124+2

mmol/l aufgrund hoher tubulärer Na-Verluste (Tab. 3 u. 4). Hohe Plasmawerte und Ausscheidungsraten von K bei renalem ANV und auch bei Niereninsuffizienz weisen auf Kaliumfreisetzung aus anderen hypoxisch geschädigten Geweben (Muskulatur) im Schock hin. Nur selten (6 Tiere in unserer Studie) werden dabei bedrohliche Hyperkalämien mit Werten >6,0 mmol/l angetroffen.

Die Kombination von Filtrations- und Reabsorptionsstörung wird als Niereninsuffizienz eingestuft. Die meisten gefundenen Funktionsabweichungen bei Niereninsuffizienz entsprechen prinzipiell denen beim renalen Nierenversagen, allerdings sind sie geringergradig und meist nicht akut. Neben erhöhtem PI-Creatinin und vermindertem spez. Gewicht des Harns sind bei den meisten Nierenfunktionsparametern Abweichungen mit großer Streuung festzustellen (Tab. 2-4). Zehn dieser Tiere zeigten Lactacidosen (PI-Lactat 4,9-9,8 mmol/l bei Harn-pH-Werten von 6,5-8,5). Bei 43 (60%) Pferden der Gruppe war ein subakutes bzw. progredientes Geschehen aufgrund der H-GGT-Werte (>1,0 U/mmol) nachweisbar, bei 25 Tieren bestand Hypercalcämie. Eine bei 8 Pferden im Zusammenhang mit Niereninsuffizienz festgestellte normochrome Anämie mit Hämoglobinwerten<100 g/l ist wahrscheinlich, wie bei anderen Tierarten auch, auf Zerstörung der Erythropoetin produzierenden Zellen der Nierenrinde zurückzuführen.

Reabsorptionsstörungen ohne gleichzeitige Filtrationsstörungen wurden bei 70 Pferden aufgrund des niedrigen spez. Harn-Gewichts festgestellt. Die Mehrzahl der Tiere zeigte erhöhte Ausscheidungswerte für GGT, Wasser und Na (Tab. 2 u. 4). Bei 3 Pferden der Gruppe war Hypostenurie mit spez. Gewichten unter 1,003 kg/l bei normalem FE%-Na anzutreffen. Da bei diesen 3 Tieren erhöhte GGT-Excretion auf Tubulusnekrosen hinwies, ist die Annahme eines renalen Diabetes insipidus aufgrund tubulärer Wasser-Transportstörung gerechtfertigt. Hypophysärer Diabetes insipidus wurde bisher beim Pferd nicht beschrieben.

Tab 4 Harn-Messwerte bei Nierenfunktionsstörungen, Mittelwerte und Standardabweichungen. Abkürzungen der Messgrößen siehe Text. Messgrößen der Erkrankungsdefinitionen fett gedruckt (ohne statistischen Gruppenvergleich).

Gruppe	Unverdächtige	Akutes Nierenversagen		Nieren- Insuffizienz	Filtrations- Störung	Reabsorpt.- Störung	Tubulus- Nekrose
Tierzahl	130	praerenal 1	renal 6	72	56	70	26
H-spez. Gewicht, kg/l	1,033±0,008	1,014	1,011±0,002	1,011±0,004	1,031±0,009	1,010±0,005	1,029±0,008
FE-Wasser, %	0,54±0,27	8,56	32,75±9,85++	5,28±5,53++	0,79±0,59++	4,02±4,35++	0,69±0,36++
FE-Na, %	0,07±0,15	0,33	7,90±4,40++	0,65±1,77++	0,08±0,15-	0,79±2,47++	0,11±0,22-
FE-K, %	36±29	163	248±108++	72±52++	36±32-	52±47++	18±33*
FE-Ca, %	6,6±6,9	12,8	35,2±13,6++	15,8±27,0++	7,3±9,1-	7,7±11,1-	8,6±16,0-
FE-P, %	0,9±1,0	8,7	6,6±9,8++	3,2±6,1++	1,6±2,3-	1,4±3,0+	1,6±2,8+
H-GGT/Creat., U/mmol	0,31±0,19	0,74	2,41±1,74	1,11±0,95	0,6±0,98	1,32±1,25	2,12±1,57
H-Leukozyten, G/l	0,5±0,2	1,5	1,0±0,4+	0,7±0,3+	0,7±0,4+	0,7±0,3+	0,9±0,5++

Tab 3 Blut-Messwerte bei Nierenfunktionsstörungen, Mittelwerte und Standardabweichungen. PI = Plasma, Abkürzungen der Messgrößen siehe Text. Messgröße der Erkrankungsdefinitionen in fett (ohne statistischen Gruppenvergleich). +/++ = mit

+ / ++ = mit p<0,05/0,01 signifikant erhöht, * = p<0,05 signifikant erniedrigt gegenüber Unverdächtigen - = nicht signifikant

Parameters of urine excretion, means and standard deviations

Bei 26 Pferden wurden Tubulusnekrosen aufgrund erhöhter GGT-Exkretion diagnostiziert. Bei ungestörter Filtrations- und Reabsorptionsfunktion zeigte ein Teil dieser Tiere erhöhte Harn-Leukozytenwerte und Proteinurie, sodass der Verdacht auf Pyelozystitis gegeben war (Tab. 2 und 4).

Über die Ursachen von Nierenfunktionsstörungen können nur Vermutungen angestellt werden. Häufigste Ursache von akuten wie auch protrahierten Nierenfunktionsstörungen dürfte Schock sein. Hierfür liefert vor allem die klinische Gesamtsituation des Patienten Anhaltspunkte. So konnten im Untersuchungszeitraum (1995-2002) an der hiesigen Klinik für Pferde bei 252 Tieren vorübergehende Filtrationsstörungen (Plasma-Creatinin erhöht) überwiegend im Zusammenhang mit Kolik u.a. Magen-Darmerkrankungen beobachtet werden. Bei 10 dieser Pferde wurden Plasma-Creatininwerte $>1000 \mu\text{mol/l}$ gemessen, die auf akutes Nierenversagen hinweisen. Weitere 15 Tiere zeigten subakut bis chronische Nierenfunktionsstörungen. Aus diesen eigenen Beobachtungen und Literaturbefunden (Adams und McClure 1985; Divers et al. 1987) lässt sich folgern, dass die überwiegende Mehrzahl akuter wie subakut-chronischer Nephropathien beim Pferd hämodynamische Ursachen im Zusammenhang mit Kolik, Diarrhoe, Enterotoxämie, Lactacidose (17 Pferde in unserem Tiermaterial) und/oder Myopathie (7 Tiere unserer Studie) hat. Offenbar sind Enterotoxämie oder Lactacidose für eine hämodynamische Filtrationsstörung (Blutdruckabfall und Schock) und evtl. eine toxische Nephropathie (durch Sauerstoffmangel) verantwortlich (Divers et al. 1987). Dabei entstehen zunächst reversible Filtrationsstörungen, später nur langsam ausheilende tubuläre Reabsorptionsstörungen oder Nephronenverlust (Niereninsuffizienz). Als andere Ursachen toxischer Nephropathie sind beim Pferd Mykotoxine (Ochratoxin, Citrinin) aus verschimmeltem Futter (Grant Maxie 1993) und Überdosierungen von Gentamycin (Riviere et al. 1983), Neomycin (Fuentes et al. 1997) oder Phenylbutazon (Read 1983; MacAllister et al. 1993) bekannt, die in leichten Fällen nur durch vermehrte GGT-Excretion erkannt werden. Die ätiologische Aufklärung ist in diesen Fällen nicht aufgrund spezifischer Nierenfunktionsstörungen möglich, sondern nur mit Hilfe der Fütterungs- und Behandlungsanamnese.

Auffallend bei den Pferden mit Nierenfunktionsstörungen war die Feststellung von Hypercalcämie bei 32 Tieren und von Hypocalcämie bei 20 Tieren (Tab. 2). Bei den hypercalcämischen Tieren waren gleichzeitig die FE%-Werte von Ca und P erhöht (Tab. 5), bei 3 Tieren bestand Hyperphosphatämie (PI-P $>2,0 \text{ mmol/l}$). Die absolute Ca-Excretion der hypercalcämischen Tiere war mit $0,46 \pm 0,32 \mu\text{mol/min/kg KM}$ (entspricht 27 mg/d/kg KM) nicht signifikant höher als die nor-

mocalcämischer Tiere der Gruppe ($0,34 \pm 0,44$), sie war jedoch signifikant höher als bei den unverdächtigen Pferden ($0,31 \pm 0,33$, $p < 0,05$).

Von den 20 Tieren mit Hypocalcämie zeigten 7 erhöhte FE%-Ca und 14 erhöhte FE%-P, bei 10 Tieren in Verbindung mit Hyperphosphatämie.

Häufig werden beim Pferd Nephropathien mit auffallenden Abweichungen des Mineralstoffwechsels beobachtet. Dabei sind die Hypocalcämien mit erhöhter Phosphat-Ausscheidung nicht dem osteorenenalen Syndrom anderer Haustierarten vergleichbar, das auf verminderter renaler Synthese des 1,25-Hydroxy-Vitamin D₃ beruht. Offenbar spielen unter physiologischen Bedingungen beim Pferd Vitamin D und seine Metaboliten weder bei der enteralen noch bei der renalen Regulation des Calcium-Stoffwechsels die bei anderen Tierarten dominante Rolle (Breidenbach et al. 1998). Aus demselben Grunde können auch die Hypercalcämien bei Nephropathien des Pferdes nicht ohne weiteres einer Vit-D-Intoxikation zugeschrieben werden. Obgleich vereinzelte Publikationen über spontane und experimentelle Vit-D-Intoxikationen beim Pferd vorliegen (Muylle et al. 1973; Harrington 1983; Grabner 1985; Weissweiler et al. 1993), sind die dabei beobachteten Abweichungen des Mineralstoffwechsels nicht einheitlich, da sowohl Hypercalcämien wie Normocalcämien beobachtet wurden, allerdings fast ausnahmslos begleitet von Hyperphosphatämien und erhöhter P-Excretion. Anscheinend induziert Vit-D beim Pferd hauptsächlich eine Erhöhung der enteralen P-Absorption, der renalen P-Exkretion und eine Mobilisierung von Knochenmineral (Breidenbach et al. 1998). Die resultierenden erhöhten P-Konzentrationen im Blutplasma und Primärharn können dann bei erhöhten lokalen pH-Werten in Weich-Geweben (Lunge, Arterienwände Niere) zur Ablagerung von Ca-P-Kristallkomplexen und in Nierentubuli zur Steinbildung führen. Die Bedingungen hierfür sind beim Pferd aufgrund der hohen physiologischen Ca-Konzentrationen im Plasma und der extrazellulären Flüssigkeit gegeben, da das Ca x P-Produkt für die Bildung und Einlagerung der Kristallkomplexe entscheidend ist. Die auf diese Weise entstandene Calcinose ist auch beim Pferd meist irreversibel.

Hypercalcämien bei akuten Nephropathien mit Oligurie (Tenant et al. 1982; Elfers et al. 1986) lassen sich aus der Retention aller nierengängigen Stoffe und der dominanten Rolle der Niere bei der Regulation der Ca-Homöostase des Pferdes erklären.

Die in unserem Tiermaterial und von anderen (Brobst et al. 1982; Adams und McClure 1985; Bayly et al. 1985) beob-

Tab 5 Plasma- und Harnmesswerte des Mineralstoffwechsels bei Nierenfunktionsstörungen, Mittelwerte und Standardabweichungen. Abkürzungen der Messgrößen s. Text. Messgrößen der Erkrankungsdefinitionen fett gedruckt (ohne statistischen Gruppenvergleich).

+ / ++ = mit $p < 0,05/0,01$ signifikant erhöht
- = nicht signifikant
E = absolute Exkretion

Parameters of plasma and urine excretion of mineral metabolism in renal dysfunctions, means and standard deviations

Gruppe	Unverdächtige	Nierenfunktionsstörungen		
		hypercalcämisch	normocalcämisch	hypocalcämisch
Tierzahl	130	32	179	20
PI-Creat, $\mu\text{mol/l}$	107\pm16	316\pm234	162\pm96	123\pm44
PI-Ca, mmol/l	2,97\pm0,23	3,97\pm0,37	3,08\pm0,23	2,26\pm0,23
FE-Ca, %	6,6 \pm 6,9	20,4 \pm 21,3 $^{++}$	9,3 \pm 15,4-	6,9 \pm 12,1-
E-Ca, $\mu\text{mol/min/kg KM}$	0,31 \pm 0,33	0,46 \pm 0,32 $^{+}$	0,34 \pm 0,44-	0,22 \pm 0,51-
PI-P, mmol/l	0,94 \pm 0,37	1,06 \pm 0,71-	1,09 \pm 0,61 $^{+}$	1,24 \pm 0,55 $^{++}$
FE-P, %	0,9 \pm 1,0	4,5 \pm 6,3 $^{++}$	1,8 \pm 3,4 $^{+}$	3,2 \pm 6,5 $^{++}$
E-P, $\mu\text{mol/min/kg KM}$	0,013 \pm 0,015	0,019 \pm 0,026-	0,022 \pm 0,047 $^{+}$	0,055 \pm 0,080 $^{++}$

achteten viel häufigeren Hypercalcämien bei Nephropathien mit Polyurie lassen sich nicht mit Ca-Retention infolge Oligurie erklären. In den meisten dieser Fälle kommt auch eine Vit-D-Intoxikation nicht in Betracht, da die hierfür charakteristische Erhöhung des Plasma-P und der P-Exkretion nicht besteht. Nur bei 3 hypercalcämischen Tieren unserer Studie könnten die festgestellte Hyperphosphatämie und erhöhte P-Exkretion auf Vit-D-Intoxikation beruhen. Bei den anderen hypercalcämischen Patienten weisen die erhöhten Werte der FE%-Ca und vor allem der Gesamt-Exkretion des Ca auf ausreichende Ausscheidungskapazität der intakten Nephrone hin. Deshalb scheint bei diesen Tieren die Vermutung einer chronisch alimentären Überversorgung gerechtfertigt, da beim Pferd Anstiege der renalen Ca-Exkretion bei überhöhter Ca-Aufnahme beobachtet werden (Meyer et al. 1990a, 1990b; Buchholz et al. 2001). Da beim Pferd im Gegensatz zu anderen Haustierarten die Regulation des Ca-Stoffwechsels nicht über enterale, sondern überwiegend über renale Transporte erfolgt (Bayly et al. 1985), ist eine Blutzirkulation überschlüssiger Stoffmengen unvermeidbar. Dies könnte im Extremfall durchaus zu Hypercalcämie bzw. bei verminderter Aufnahme umgekehrt zu Hypocalcämien führen. Die Häufung von Hypo- und Hypercalcämien bei Nephropathien des Pferdes weist auf zusätzliche renale Mechanismen, wie Mitwirkung von Hormonen (Calcitonin, Parathormon) hin, die bisher nicht aufgeklärt sind.

Unbedingt sollte die Kontrolle der alimentären Mineralstoffversorgung bei der Therapie der Nephropathien des Pferdes berücksichtigt werden, um die Risiken schwerer Ca-Verlustsyndrome (Hypocalcämie) oder sekundärer Nephrocalcinose (Hypercalcämie und /oder Hyperphosphatämie) zu vermeiden. Überhöhte alimentäre Mineralstoff- und Vitamin-D-Versorgung kann jedenfalls auch primäre Ursache einer toxischen Nephropathie durch Calcinose sein.

Bei vier Pferden wurde bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung ausnahmslos eine nichteitrige fibrosierende Nephritis festgestellt. Zwei dieser Tiere wiesen klinisch Merkmale des Akuten Renalen Nierenversagens auf (PI-Creatinin: 2297 bzw. 1391 $\mu\text{mol/l}$, H-spez. Gewicht: 1,014 bzw. 1,012 kg/l, FE-Wasser: 26,0 bzw. 22,8 %, FE-Na: 5,8 bzw. 5,3 %, H-GGT/Creat: - ** bzw. 2,4 U/mmol) und waren 1 bzw. 10 Tage nach der letzten Nierenfunktionsuntersuchung getötet worden. Bei einem weiteren Pferd mit chronischer Niereninsuffizienz waren 3 Jahre und nochmals 4 Monate vor dem Tod Nierenfunktionsuntersuchungen durchgeführt worden (PI-Creat: 189 bzw. 514 $\mu\text{mol/l}$, H-spez. Gewicht: - bzw. 1,010 kg/l, FE-Wasser: 2,6 bzw. 17,0 %, FE-Na: 1,2 bzw. 2,01%, H-GGT/Creat: 0,3 bzw. 0,9 U/mmol), die auf einen extrem chronischen Krankheitsprozess hinweisen. Das vierte Pferd war drei Wochen vor dem Tod untersucht worden (PI-Creat: 212 $\mu\text{mol/l}$, H-spez. Gewicht: 1,035 kg/l, FE-Wasser: 7,1 %, FE-Na: 1,0 %, H-GGT: 23,0 U/mmol). Bei diesem Tier war eine tatsächlich bestehende Niereninsuffizienz mit schweren proximo-tubulären Transport-Störungen nicht am spezifischen Harn-Gewicht zu erkennen, sondern nur an erhöhter Wasser-Ca- und GGT-ausscheidung. Wichtigstes Krankheitsmerkmal dieses Tieres war neben Hyperphosphatämie (PI-P: 2,56 mmol/l) eine persistierende Hypocalcämie (PI-Ca: 2,04 mmol/l) aufgrund extrem erhöhter Ca-Exkretion (FE-Ca: 237%), die zu einer untypischen Erhöhung des spez Harn-Gewichts beigetragen hat. Die Hypocalcämie erwies sich als

therapieresistent, pathomorphologisch wurden neben der subakut-chronischen Nephritis tubuläre Verkalkungen gefunden. Die vier Pathologiebefunde weisen auf relativ uniforme Gewebsreaktionen bei Niereninsuffizienz und Nierenversagen unterschiedlicher Progredienz hin.

Verlaufsprognosen bei Nierenfunktionsstörungen lassen sich nur aufgrund von Wiederholungsuntersuchungen nach 2-4 Wochen stellen (Screening von Plasma-Creatinin, H-spez. Gewicht und H-GGT/Creat, außerdem von Messgrößen, die bei der Voruntersuchung Abweichungen aufwiesen). Kontrolluntersuchungen sind nur nach eintägiger Therapiepause sinnvoll.

Die Behandlung der subakuten bis chronischen polyurischen Nierenfunktionsstörungen des Pferdes sollte sich zunächst auf Flüssigkeitsinfusion (meist genügt physiol. NaCl-Lösung) und längerfristig auf orale Zufuhr von Elektrolyten bei reichlich Wasserangebot stützen. Neben geeigneten Mineralstoffmischungen zum Ausgleich von Imbalancen in der Ca- und P-Versorgung kann eine tägliche Zulage von Viehsalz (NaCl: 50g/500 kg LM) hilfreich sein, um renale Natriumverluste auszugleichen und die orale Wasseraufnahme zu steigern.

Literatur

- Adams R. und McClure J. J. (1985): Acute renal dysfunction: A review of 38 equine cases and discussion of diagnostic parameters. Proc. Ann. Conv. Am. Assoc. Equine Pract. 31, 635-647
- Bayly W. M., Brobst D. F. und Reed S. M. (1985): A model for the study of acute nephrosis, with specific reference to calcium and phosphorus homeostasis. Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Equine Pract. 31, 649-658
- Bickhardt K., Waldmann K. H. und Wendt M. (1993): Klinische Laboratoriumsdiagnostik in der Schweinepraxis. Berl. Münch Tierärztl. Wschr. 106, 218-221
- Bickhardt K., Deegen E. und Espelage W. (1996): Nierenfunktionsuntersuchungen bei Pferden - Methodik und Referenzwerte bei gesunden Pferden. Dtsch. tierärztl. Wschr. 106, 117-122
- Brandt K., Deegen E., Glitz F. und Bickhardt K. (1997): Nierenfunktionsanalysen bei Pferden mit Nephropathien. Pferdeheilkunde 13, 335-344
- Brandt K., Swagemakers J. H., Bickhardt K., Kubis H. P., Gross G. und Deegen E. (1998): Renal tubular acidosis in a Frisian stallion caused by carbonic anhydrase deficiency. Equine vet. Educ. 10, 250-254
- Breidenbach A., Schlumbohm C. und Harmeyer J. (1998): Peculiarities of Vitamin D and of the calcium and phosphate homeostatic system in horses. Vet. Res. 29, 173-186
- Brobst D. F., Bayly W. M., Reed S. M., Howard G. A. und Torbeck R. L. (1982): Parathyroid hormone evaluation in normal horses and horses with renal failure. J. Equine Vet. Sci. 2, 150-157
- Buchholz-Bryant M. A., Baker L. A., Pipkin J. L., Mansell B. J., Haliburton J. C. und Bachmann R. C. (2001): The effect of calcium and phosphorus supplementation, inactivity and subsequent aerobic training on the mineral balance in young, mature and aged horses. J. Equine Vet. Sci. 21, 71-77
- Elfers R. S., Bayly W. M., Brobst D. F., Reed S. M., Liggitt H. D., Hawker C. D. und Baylink D. J. (1986): Alterations in calcium, phosphorus and C-terminal parathyroid hormone levels in equine acute renal disease. Cornell. Vet. 76, 317-329
- Fuentes V. O., Gonzalez H., Sanchez Fuentes P. und Rosiles R. (1997): The effect of Neomycin on the Kidney function of the horse. J. Vet. Med. A 44, 201-205

- Frerick R., Bickhardt K. und Deegen E. (1994): Chronische Nephropathie beim Pferd durch Vitamin-D-Intoxikation? Tagungsberichte der 13. DVG-Tagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten, Wiesbaden, 381-394
- Grabner A. (1985): Enzootische Kalzinose beim Pferd. Tierärztl. Praxis Suppl. 1, 84-83
- Grant Maxie M. (1993): The urinary system. In: Jubb, K. V. F. Kennedy, P. und Palmer, N. (Hrsg.): Pathology of domestic animals. Bd. 2, 4. Aufl. Verlag Academic Press Inc., 447-538
- Harrington D. D. und Page E. H. (1983): Acute vitamin D3 toxicosis in horses: case reports and experimental studies of the comparative toxicity of vitamins D2 and D3. J. Am. Vet. Med. Assoc. 182, 1358-1369
- MacAllister C. G., Morgan S. J., Borne A. T. und Pollet R. A. (1993): Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine and ketoprofen in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 201, 71-77
- Meyer H., Heilemann M., Perez Noriega H. und Gomda Y. (1990a): Postprandiale renale Ausscheidung von Calcium, Magnesium und Phosphor bei ruhenden und arbeitenden Pferden. Fortschr. Tierphysiol. Tierernährung 21, 78-85
- Meyer H. und Stadermann B. (1990ba): Möglichkeiten zur Bestimmung der Mineralstoffversorgung des Pferdes durch Harmanalysen. Fortschr. Tierphysiol. Tierernährung 21, 86-97
- Muyllé E., Oyaert W., De Roose P. und Van Den Hende C. (1974): Hypercalcaemia and mineralisation of non-osseous tissue in horses due to vitamin-D toxicity. Zbl. Vet. Med. A 21, 638-642
- Read W. K. (1983): Renal medullary crest necrosis associated with phenylbutazone therapy in horses. Vet. Pathol. 20, 45-48
- Riviere J. E., Hinsman E. J., Coppoc G. L., Carlton W. W. und Traver D. S. (1983): Morphological and functional aspects of experimental gentamycin nephrotoxicity in young Beagles and foals. Vet. Res. Comm. 7, 211-213
- Tennant B., Bettleheim P. und Kaneko J. J. (1982): Paradoxical hypercalcemia and hypophosphatemia associated with chronic renal failure in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 180, 1050-1051
- Weisweiler B., Twehues R., Kuczka A., Meyer H. und Harmeyer J. (1993): Einfluß hoher Vitamin-D-Dosierungen auf Calcium-, Magnesium- und Phosphat-stoffwechsel von Pferden, klinische und pathomorphologische Befunde. Pferdeheilkunde 9, 343-352

Prof. Dr. Klaus Bickhardt
Klinik für kleine Klauentiere
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholerdamm 15
30173 Hannover
klaus.bickhardt@t-online.de

Brief an die Herausgeber

We would like to give some further precisions on the article "Oxidative stress in equine medicine – Current knowledge" (Kirschvink N. and Lekeux P. (2002) Pferdeheilkunde 18, 569-573) and in particular on the paragraph "Oxidative stress in Equine Motor Neuron Disease" of the discussion in order to improve the reader's understanding. It is now clearly established that EMND-affected horses have abnormally low plasma vitamin E values. Moreover, response to oral vitamin E supplementation is positive in most of EMND-affected horses, with a return to normal plasma vitamin E values within 2-4 weeks of massive supplementation (Divers et al. 2001). The horses that poorly responded to vitamin E supplementation in the mentioned study (Delguste et al., 2002) were not clinically suffering from EMND, but were stablemates of two confirmed cases, and only had low serum vitamin E levels. The reason why they did not respond to oral supplementation is unclear. Secondly, the authors mentioned that increased concentrations of copper have been found in the cerebrospinal fluid of EMND-affected horses. This assertion is not correct: increased concentrations of copper have been found in the spinal cord, and not in the cerebrospinal fluid of EMND-affected horses (Polack et al. 2000). Lastly, the authors asserted that clinical improvement of this condition by vitamin E and selenium supplementation has been observed. To be more accurate, it should be said that the clinical improvement observed in some EMND-affected horses seems to be more obvious with a daily massive oral supplementation of vitamin E associated with other anti-oxidative substances like b-carotene, vitamin C and selenium, than with a daily massive oral supplementation of vitamin E alone (C. Delguste, unpublished data).

- Delguste C., B. de Moffarts, C. Sandersen, M. Debrue, H. Guyot and H. Amory (2002) : Serum vitamin E concentrations in a group of horses, with a high incidence of equine motor neuron disease. Pflügers Arch. Eur. J. Physiol., March, R3
- Divers T. J., A. de Lahunta, H. F. Hintz, R. C. Riis, C. A. Jackson and H. O. Mohammed (2001): Equine motor neuron disease. Equine vet. Educ. 13, 63-67
- Polack E. W., J. M. King, J. F. Cummings, H. O. Mohammed, M. Birch and T. Cronin (2000) : concentrations of trace minerals in the spinal cord of horses with equine motor neuron disease. Am. J. Vet. Res. 61, 609-611

Catherine Delguste, DVM, MSc and Nathalie Kirschvink, DVM, PhD

Department for Clinical Sciences and Department for Functional Sciences, Faculty of Veterinary Medicine
University of Liege, Sart Tilman, Bât B42, B-4000 Liège
cdelguste@ulg.ac.be,
nathalie.kirschvink@ulg.ac.be