

# Licht- und elektronenmikroskopische Darstellung des proximalen Tubulus bei gesunden Pferden und kolikkranken Pferden mit hämodynamisch induziertem akuten Nierenversagen

Stephan W. Schulze<sup>1</sup>, Klaus-Dieter Budras<sup>2</sup> und Gerald F. Schusser<sup>1</sup>

Medizinische Tierklinik der Universität Leipzig<sup>1</sup> und Institut für Veterinär-Anatomie, Freie Universität Berlin<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Der proximale Tubulus des Nephrons leistet quantitativ die größte Transportarbeit, wobei der weitaus größte Teil des filtrierten Wassers und 50 - 85% des filtrierten Natriums reabsorbiert werden. Die Beeinträchtigung der Funktion des proximalen Tubulus geschieht am häufigsten durch Hypovolämie und hypoxische und endotoxische Parenchymschädigungen im Zuge der Kolik, die zur renalen Form des akuten Nierenversagens mit Oligourie und Anurie führen und somit auch strukturelle Veränderungen am Epithel des proximalen Tubulus verursachen. Zur Darstellung der Struktur des proximalen Tubulus wurden die Nieren von neun Pferden histologisch und ultrastrukturell untersucht. Neben sechs Pferden mit Strangulationsileus wurden drei nierengesunde Tiere zu Vergleichsuntersuchungen herangezogen. Die Dilatation der proximalen Tubuli, die Zunahme und Vergrößerung der endozytotischen Vakuolen in den Epithelzellen und der Verlust der Mikrovilli des Bürstensaumes bzw. deren Abriss, vor allem im S1- und S2-Segment des proximalen Tubulus, die disseminierten intravaskulären Thromben (DIC) im Interstitium sowie das interstitielle, peritubuläre Ödem sind lichtmikroskopisch sichtbar. Die Vorwölbung der apikalen Zellmembran (apical blebs) der Epithelzellen und das Auftreten tubulärer granulierter und hyaliner Eiweißzylinder im proximalen Tubulus sind rasterelektronenmikroskopisch charakteristisch darstellbar. Nekrose und Isolation von Epithelzellen des proximalen Tubulus und deren Abschwemmung in das Lumen sind transelektronenmikroskopisch nachweisbar. Das erhöhte GGT-Kreatinin-Verhältnis im Harn korreliert mit den morphologischen Veränderungen im proximalen Tubulus. Die morphologischen Veränderungen und die vermehrte Enzymurie bestätigen das renale akute Nierenversagen bei Pferden mit Strangulationsileus.

**Schlüsselwörter:** Kolik, Pferd, Dehydratation, Enzymurie, Ultrastruktur, proximaler Tubulus

---

## Haemodynamic induced acute renal failure in equine colic - a light and electronmicroscopical investigation in healthy and diseased kidneys

The proximal tubule is the primary site of reabsorption of water and electrolytes specially sodium. Hemodynamically acute renal failure is mediated by severe intravascular volume deficit and/or endotoxemia due to horses with strangulation obstruction. Destruction of the epithelium of the proximal tubule decreases one of the major function of the kidney. The damages of the epithelium of the proximal tubule were demonstrated by collecting kidneys of 9 horses. Six horses had strangulation obstruction, three were normal. An exact representation of the fine structures of the individual sections of the nephron could be obtained on the basis of the light and electron microscopy. Distention of the proximal tubuli, increased numbers of endocytotic apical vacuoles, increase of size, loss of the brush border of the epithelial cells of the proximal tubuli, areas of disseminated intravascular thrombi and interstitiell edema were seen light microscopically. Apical blebs and luminal casts are found significantly by scanning electron microscopy. Cell necrosis and isolated epithelial cells in tubular lumen were detected by transmission electron microscopic study. In all colic horses the GGT/Creatine ratio was markedly increased and correlated with the morphological changes in the proximal tubule. Encymuria and morphological changes of the proximal tubule are signs of acute renal failure in these colic horses which has been mediated hemodynamically by marked hemoconcentration.

**Keywords:** colic, horse, dehydration, encymuria, ultrastructure, proximal tubulus

## Einleitung

Bei Pferden mit Strangulationsileus, embolisch thrombotischer Kolik oder akuter Kolitis entwickelt sich durch stark reduzierte Flüssigkeitsresorption, Flüssigkeitssequestration im Magen, im proximalen Darmabschnitt und in der freien Bauchhöhle sowie durch Schweißausbruch binnen weniger Stunden eine mittel- bis hochgradige Dehydratation (Moore 1990). Dieser Zustand entsteht bei Pferden mit Torsio coli totalis binnen fünf Stunden (Grosche 2003). Ischämie und Hypoxämie des involvierten Darmteiles führt zur Nekrose der Mukosa und folglich zur Endotoxämie (Allen 1990). Kontinuierliche Blutdrucker-

niedrigung, intravaskuläre Hypovolämie, Hypoxämie und Endotoxämie verursachen die renale Form des akuten Nierenversagens. Die so entstandene, reduzierte Nierendurchblutung verursacht tubuläre Strukturveränderungen. Als klinisches Symptom ist die Oligourie oder Anurie beim renalen akuten Nierenversagen nachweisbar.

Wie Untersuchungen beim Menschen (Solez 1983) und bei Labortieren (Nielsen 1983) zeigen, ist ein renales akutes Nierenversagen in den Epithelzellen des proximalen Tubulus morphologisch durch den Verlust des Bürstensaums, luminalen blebs und Vakuolen gekennzeichnet.

Der proximale Tubulus leistet quantitativ die größte Transportarbeit, wobei der weitaus größte Teil des glomerulär filtrierten Wassers und 50 bis 85% des Natriums reabsorbiert werden. Wichtige Parameter zur Einschätzung der funktionellen Integrität des proximalen Tubulus sind die Größen der fraktionellen Clearance der einzelnen Elektrolyte (Divers 1987) und das Verhältnis von Urin-Gammaglutamyltransferase (GGT) zu Urin-Kreatinin. Die mit dem Harn ausgeschiedene GGT stammt aus dem Bürstensaum des proximalen Tubulus. Bei einer Zerstörung des Bürstensaumes kommt es zur verstärkten Freisetzung des Enzyms, welches somit im Harn nachgewiesen werden kann. Um den zeitlich unterschiedlich starken Harnfluss zu relativieren, wird das Ausmaß der Enzymurie im Verhältnis zur Kreatininausscheidung bewertet (Adams 1985).

Beim kolikkranken Pferd ist die morphologische Integrität des Nephrons schwer zu beurteilen, weil sich die Darstellung der Feinstrukturen einer bildgebenden in vivo Diagnostik entzieht. So kann selbst beim Vorliegen normaler Laborwerte das Nephron strukturell geschädigt sein (Young 1990).

Der Zusammenhang zwischen morphologischer Desintegration und Funktionsstörung des Nephrons ist beim kranken Pferd wenig erforscht (Riviere et al. 1983; Bayly et al. 1986a). Für physiologische und morphologische Voraussagen wurden meist Erkenntnisse von anderen Säugetieren oder vom Menschen auf das Pferd unkritisch übertragen. Um den diagnostischen Wert einer Messung der GGT als Nierenparameter im Urin des Pferdes zu verbessern, schlagen Sweeney et al. (1988) und Edwards et al. (1989) histologisch-labordiagnostische Vergleichsuntersuchungen des Nierengewebes beim Pferd vor. Der Verlust der Mikrovilli im Epithel des proximalen Tubulus in Folge toxisch und ischämisch bedingten renalen akuten Nierenversagens wurde bei Ratten mit Hilfe des Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopes dargestellt (Dobyan et al. 1977). Dehydratation und Endotoxämie verursachen beim Pferd mit Strangulationsileus oder akuter Kolitis ein renales akutes Nierenversagen.

In der vorliegenden Untersuchung gilt es, die morphologischen Veränderungen im Zuge des renalen akuten Nierenversagens gerade im proximalen Tubulus mit Hilfe der Licht-, Transmissionselektronen- und Rasterelektronenmikroskopie darzustellen, um die Pathogenese dieser Erkrankung beim Pferd mit Kolik zu erklären. Dabei soll eine mögliche Korrelation zwischen Strukturveränderungen und labortechnischen Parametern besonders beachtet werden, um sie diagnostisch auswerten zu können. Zur exakten Ermittlung krankhafter Veränderungen ist die Untersuchung der normalen Nierenstruktur erforderlich.

## Material und Methoden

Die Nieren von neun Pferden (1 Pony, 1 Kleinpferd, 1 Vollblutpferd, 6 Warmblutpferde; darunter 4 Wallache und 5 Stuten, im Alter von einem bis 15 Jahren bei einer Körpermasse zwischen 120 und 630 kg) wurden untersucht (Tabelle 1). Die drei nierengesunden Pferde wurden wegen Tetanus, Pneumonie bzw. eines Ventrikel-Septum-Defektes nach Aufnahme in der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig euthanasiert. Sechs Pferde mit mittelgradiger Dehydratation hatten eine akute Kolik (Tabelle 1), wobei vier Pferde einen Dünn-

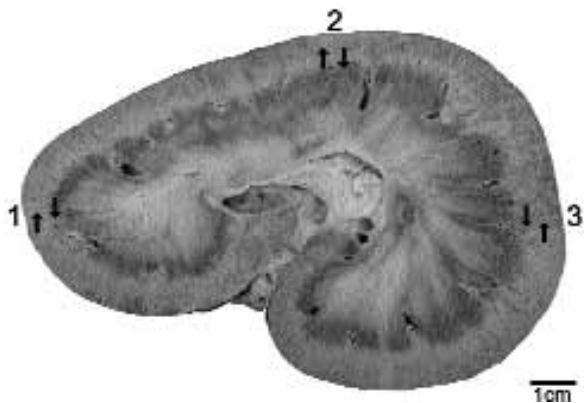
darmileus, eines eine Torsio coli totalis und eines eine links dorsale Verlagerung des großen Kolons mit anschließender akuter Kolitis hatten. Alle Kolikpferde wurden einer medianen Laparotomie unterzogen. Beim chirurgischen Vorgehen wurden die Kolikpferde mit einer Injektionsnarkose Xylazin<sup>1</sup> 1,1 mg/kg KM i.v. und Ketamin<sup>2</sup> 2,2 mg/kg KM i.v. abgelegt. Mit einem Halothan-Sauerstoff-Gemisch (Anwendung vor dem Jahre 2000) wurde die Narkose im tiefen Toleranzstadium

**Tab 1** GGT-Kreatinin-Verhältnis im Harn bei 6 Pferden mit Kolik mit Bezug zur Kolikdauer, Ursache der Kolik, Leukozytenzahl und zum Hämatokrit im Vergleich zu drei nierengesunden Pferden. GGT/Creatinine ratio in urine of 6 horses with colic, colic duration, cause of colic, WBC count and PCV in comparison to normal horses

Pferd mit Kolikdauer	Ursache der Kolik	Hämatokrit bei Aufnahme in l/l	Leukozyten G/l	GGT/Kreatinin Verhältnis IU/mg
Pferd 1 mit 8 h	Verlagerung der linken Längslagen des großen Kolons über das Milz-Nieren-Band mit akuter Kolitis nach der Operation	0,59	11,31	293,31
Pferd 2 mit 8 h	Volvulus mesenterialis	0,63	4,8	44,15
Pferd 3 mit 12 h	Volvulus mesenterialis	0,50	2,1	32,12
Pferd 4 mit 6 h	Torsio coli totalis	0,55	3,9	50,37
Pferd 5 mit 9 h	Volvulus mesenterialis	0,45	8,8	1734,50
Pferd 6 mit 12 h	Adhäsion des Ileus mit der Beckenflexur	0,62	14,1	99,78
3 nierengesunde Kontrollpferde		Physiologisch	Physiologisch	19,8 – 27,27

weitergeführt. Infolge infauster Prognose wurden 2 Pferde (Kolikdauer 12 Stunden) mit 5 g Thiopental<sup>3</sup> i.v. in tabula euthanasiert. Vier Pferde wurden trotz Intensivtherapie wegen paralytischem Ileus (3) bzw. akuter Kolitis (1) in der selben Weise am 3., 5., 7. bzw. 13. Tag post operationem euthanasiert. Bei den Pferden wurde in rechter Seitenlage in der linken Flanke die Bauchhöhle durch einen Wirbelsäulenparallelschnitt eröffnet, der Nierengeäßfluss mit einer Arterienklemme unterbrochen und nur die linke Niere aus dem retroperitonealen Raum entnommen. Anschließend wurde sofort eine Perfusionsfixation (Gordon et al. 1986) via A. renalis mit einer Glutaraldehydlösung vorgenommen. Der Druck der Fixationsflüssigkeit wurde auf 150 mm Hg, also über dem relativen Nierendruck von 120 mm Hg hinaus eingestellt. Dieser Druck des Fixationsmittels wurde über 10 Minuten nach dem Tode des Tieres aufrechterhalten. Die nierengesunden Pferde wurden mittels Injektionsnarkose mit Thiopental und Guajakolglycerinäther<sup>4</sup> in ein narkotisches Toleranzstadium gebracht, und dann wurde in gleicher Weise, wie vorhin beschrieben, die linke Niere nach Euthanasie entnommen. Die Tötung des Tieres erfolgte mittels einer intravenösen Dosis von 5 g Thiopental. Der Tierversuch für die Untersuchungen wurde vorher vom Regierungspräsidium genehmigt. Die Perfusionslösung bestand aus 3 %igem Glutaraldehyd,

welches mit 0,1 n NaOH auf pH 7,40 eingestellt wurde. Die Osmolarität betrug 300 mOsmol/l. Nachdem die linke Niereniere perfundiert war, konnten daraus die Proben für die Transmissionselektronenmikroskopie, die Rasterelektronenmikroskopie und die Lichtmikroskopie gewonnen werden. Zur Materialgewinnung wurde das Organ mit einem Messer entlang des lateralen Randes bis zum Hilus in zwei gleiche Hälften geteilt und wie ein Buch auseinander geklappt. Aus der einen Nierenhälfte wurden die Proben für die Transmissionselektronenmikroskopie und die Rasterelektronenmikroskopie, aus der anderen die Proben für die Lichtmikroskopie herausgetrennt. Die Entnahmestellen sind in der Abb. 1 dargestellt. Für die Transmissionselektronenmikroskopie wurden im Abstand von 1 cm von der Nierenkapsel 10 x 10 x 10 mm



**Abb 1** Linke Niere (geteilt und aufgeklappt). Die Probeentnahme erfolgte zwischen den Pfeilen an den mit 1 bis 3 markierten Stellen. (Nierengesundes Kontrollpferd)  
*Left kidney (bisected and opened). Samples were taken from the region between the arrows at the locations indicated by numbers 1 to 3. (Control horse with healthy kidneys)*

große Gewebestücke am Übergang von der Rinde zur Pars externa der Medulla mit einer Rasierklinge herausgeschnitten. Aus diesen Stücken wurden vor der Osmiumfixation je zwei quaderförmige Stücke mit der Kantenlänge von 1 x 1 x 2 mm abgetrennt. Für die Rasterelektronenmikroskopie wurden zwei würfelförmige Gewebestücke mit einer Kantenlänge von 8 mm aus der Rinde und aus dem Übergang von der Rinde zum Mark gewonnen. Diese Stücke wurden in einer Fixierlösung für weitere 2 h immersionsfixiert. Im Gegensatz zur Perfusionslösung bestand die Immersionsfixationslösung aus 2 %igem Glutaraldehyd, welche mit 0,1 M Cacodylatlösung gepuffert wurde. Diese Lösung wurde mit 0,1 n HCl und Saccharose auf pH 7,4 und eine Osmolarität von 310 mOsmol/l eingestellt. Danach wurden die Probenstückchen in eine Pufferlösung eingebracht, in der sie zur Nachfixation in Osmium bei 4° C aufbewahrt wurden.

Für die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung wurden die Probenblöckchen in 1%iger Osmiumtetraoxidlösung nachfixiert, in Aqua destillata gewaschen und in aufsteigender Alkoholreihe entwässert. Der Alkohol wurde mit Amylaceat vollständig substituiert, und die Proben wurden anschließend mit CO<sub>2</sub> getrocknet. Die Präparate wurden auf kleinen Aluminiumtellern aufgebracht und in einem Kathodenzerstäuber (Fa. Polaron, Watford/England) mit Gold in einer Schichtdicke von 50 nm besputtert. Für die Befunderhebung wurde ein Rasterelektronenmikroskop vom Typ Nanolab 2000 der Zeiss AG/Oberkochen genutzt.

Für die transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden die Gewebeprobe nach der Entwässerung zweimal mit Propylenoxid gespült und in Epoxydharz (Epon<sup>®</sup>) eingegossen. Von den eingebetteten Proben wurden mit einem Ultramikrotom (Ultracut der Fa. Reichert-Jung) Ultradünnschnitte von 50 nm Dicke mit einem Diamantmesser angefertigt. Diese Ultradünnschnitte wurden nach erfolgter Schnittkontrastierung (Venable und Coggeshall 1995) am Elektronenmikroskop Typ EM 10 der Zeiss AG/Oberkochen untersucht.

Die Gewebeprobe für die Lichtmikroskopie wurden nach der Glutaraldehydperfusion mit 5%igem Formaldehyd immersionsfixiert, mit Alkohol entwässert, in Paraffin eingebettet, in drei µm dicke Schnitte zerlegt, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und zusätzlich einer Perjod-Schiff-Reaktion zur Darstellung des Bürstensaums und der Basalmembran unterzogen. Die Gewebeschnitte wurden mit einem Mikroskop der Fa. Zeiss AG untersucht.

Vor der Euthanasie wurden Blut- und Harnproben von jedem Pferd entnommen. Kreatinin (nach Jaffe') im Blut und Harn und GGT (nach Szasz) im Harn wurden mittels Hitachi 704 bestimmt (Qualitätskontrollen: täglich mit Kontrollseren, monatlich im nationalen Ringtest). Da die Urin-GGT aus dem Bürstensaum des Epithels des proximalen Tubulus stammt, wurde das GGT-Kreatinin-Verhältnis nach der folgenden Formel bei jedem Pferd berechnet, um eine mögliche Korrelation zwischen dem GGT-Kreatinin-Verhältnis und den strukturellen Veränderungen des proximalen Tubulus zu überprüfen.

$$\text{GGT/Kreatinin (IU/mg)} = \frac{\text{GGT im Harn (IU/l)}}{\text{Kreatinin (mg/dl) im Harn} \times 0,01}$$

## Ergebnisse

### *Lichtmikroskopische Befunde am Nephron der normalen Niere*

Die einzelnen Nierenkörperchen liegen in der Nierenrinde und vornehmend in den weiter juxtamedullär gelegenen Bereichen zwischen den Markstrahlen diffus verteilt. Sie werden in ihrer Struktur im raster- und transmissionselektronenmikroskopischen Teil näher beschrieben. Direkt unter der Nierenoberfläche konnte ein nierenkörperchenfreier Bereich beobachtet werden, der als Cortex corticis bezeichnet wird.

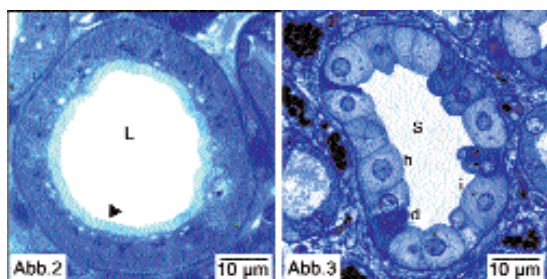
Der proximale Tubulus wird morphologisch in vier Segmente (S) eingeteilt, wobei der Bürstensaum und die prismatischen Epithelzellen in den verschiedenen Abschnitten unterschiedlich hoch sind. Die Lumina der Tubuli zeigen sich durchgängig. Bei der Periodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) färben sich der Bürstensaum mit seiner Glycocalyx und die peritubuläre Basalmembran mit enthaltenen Glukosaminoglykanen violett an. Die Segmente S1 und S2 befinden sich in der Rinde, und das S3 Segment (Abb. 2) zieht in das äußere Mark hinein. Das S4 Segment geht im Nierenmark in den dünnen Anteil der Henle'schen Schleife über.

Der dünne Teil der Henle'schen Schleife (Abb. 10) unterscheidet sich durch sein plattes basophiles Epithel und seinen geringen Gesamtdurchmesser von ca. 10µm deutlich von den übrigen Tubuli des Nephrons.

Der distale Tubulus lässt an seinen prismatischen basophilen Epithelzellen eine glatt erscheinende Lumenbegrenzung ohne Bürstensaum erkennen (Abb. 10). Am Ende des Nephrons geht der distale Tubulus allmählich in das Verbindungsstück und danach in das Sammelrohr über (Abb. 3), das nicht zum Nephron gehört. Zur klaren Unterscheidung von den verschiedenen Abschnitten des Nephron sollen jedoch die typischen Merkmale des Sammelrohres genannt werden: Es lassen sich drei verschiedene (helle, mittlere und dunkle) Zelltypen mit sehr deutlicher Zellabgrenzung erkennen (Abb. 3). Das Fehlen eines Bürstensaumes und einer basolateralen Membraneinfaltung trifft für alle drei Zelltypen zu.

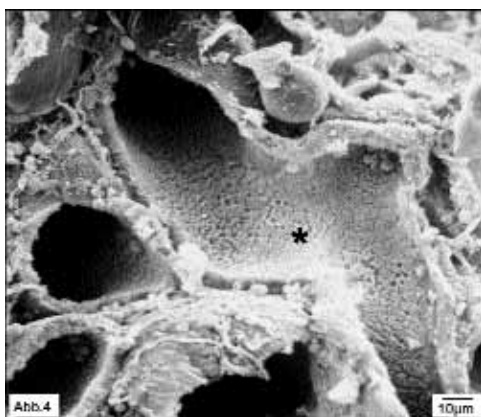
#### Rasterelektronenmikroskopische Befunde am proximalen Tubulus der normalen Niere

Im proximalen Tubulus (Abb. 4) können insbesondere die Unversehrtheit und Gleichmäßigkeit des charakteristischen



**Abb 2** Querschnitt aus dem proximalen Tubulus des S3-Segmentes. In das abgerundete Lumen (L) ragt ein gleichmäßiger Bürstensaum (Pfeilkopf) hinein. (Nierengesundes Kontrollpferd)  
Cross section of the proximal tubule from the S3-segment. A regular microvillous brush border (arrow head) protrudes into the rounded lumen (L). (control horse with healthy kidneys)

**Abb 3** Das Sammelrohr (S) ist durch deutliche Zellgrenzen gekennzeichnet und besteht aus einem hellen (h), einem intermediären (i) und einem dunklen Zelltyp (d). (Nierengesundes Kontrollpferd)  
The collecting duct (S) is characterised by distinct cellular borders and consists of a light (h), an intermediate (i) and a dark cell type (d). (control horse with healthy kidneys)

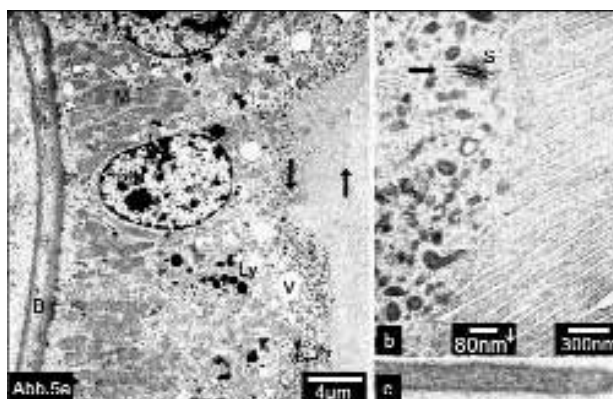


**Abb 4** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme aus dem quergebrosenen proximalen Tubulus (S3 Segment). Der Bürstensaum (Sternchen) ist wesentlich kürzer als in den Anfangsabschnitten des proximalen Tubulus. Nierengesundes Kontrollpferd)  
Scanning electron microscopic micrograph of a cross fracture of the proximal tubule (S3 segment). The brush border (asterisk) is distinctly narrower than in the initial segment of the proximal tubule. (control horse with healthy kidneys)

Bürstensaumes beurteilt werden. Innere Zellstrukturen sind im Rasterelektronenmikroskop nur an den aufgebrochenen Zellen zu erkennen (Gefrierbruch).

#### Transmissionselektronenmikroskopische Befunde am proximalen Tubulus der normalen Niere

Am Corpusculum renis beginnt anschließend der proximale Tubulus mit dem S1-Segment. Dieser setzt sich weiterführend bis zum Beginn der dünnen Anteile im S2-Segment und S3-Segment fort. Der proximale Tubulus geht anfangs nach fünf platten und danach kubischen Übergangszellen in ein hochprismatisches Epithel (Abb. 5a) über, welches apikal einen langen gleichmäßigen Bürstensaum besitzt (Abb. 5b). Dabei kann davon ausgegangen werden, dass die Länge der Mikrovilli des Bürstensaumes am Anfang dieses Segmentes der Höhe der Epithelzellen von der Basalmembran bis zur Basis



**Abb 5** Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen aus dem proximalen Tubulus (S2). (Nierengesundes Kontrollpferd)  
Transmission electron microscopic micrographs of the proximal tubule (S2 segment). (control horse with healthy kidneys)

**a:** Die annähernd isoprismatischen Epithelzellen weisen basal zahlreiche, radiär liegende Mitochondrien (M) auf, die zusammen mit gleichgerichteten Einfaltungen der Zellmembran eine basale Streifung hervorrufen. Elektronenoptisch leere Vakuolen (V) und elektronendichte Körperchen, die sich bei histochemischer Reaktion als Lysosomen (Ly) erweisen, sind kennzeichnend für den proximalen Tubulus. Der sehr dichte Bürstensaum (Abb. 5b) zwischen den Pfeilen ist in diesem S2-Abschnitt etwa ein Drittel so lang wie die Zellhöhe von der Basis der Mikrovilli (linker Pfeil) bis zur Basalmembran (B).

The roughly cuboidal epithelial cells display numerous basic radially arranged mitochondria (M) that together with similarly arranged cytolemmal folds cause a basal striation. Electron-optically empty vacuoles (V) and electron-dense bodies that are characterised as lysosomes (Ly) in histochemical reaction are characteristic for the proximal tubule. The very thick brush border (Fig. 5b between the arrows) in this S2-segment is approximately as high as one third as the cellular height measured from the basis of the microvillous brush (left arrow) to the basal membrane (B).

**b:** Bürstensaum zweier Epithelzellen, die durch eine Schlussleiste (S) und einen engen Interzellularspalt (horizontaler Pfeil) voneinander getrennt sind.  
Brush border of two neighbouring epithelia distinguished by intercellular junctional complex (S) and a narrow intercellular space (horizontal arrow).

**c:** Einzelner Mikrovillus aus dem Bürstensaum.  
Single microvillus of the brush border.

der Mikrovilli entspricht. Ein allmählicher Abfall in der Zellhöhe und der Länge der Mikrovilli - bis zum Beginn des dünnen Stückes der Henle'schen Schleife - kann beobachtet werden. Damit verbunden sind auch eine Abnahme in der Ausstattung mit Mitochondrien und eine Verringerung der Höhe der basolateralen Einfaltungen der Zellmembran, welche im S1-Segment die basalen zwei Drittel des Zelleibs einnehmen. Zwischen den basolateralen Einfaltungen liegen parallel ausgerichtete Mitochondrien, so dass insgesamt eine basale Streifung entsteht (Abb. 5a).

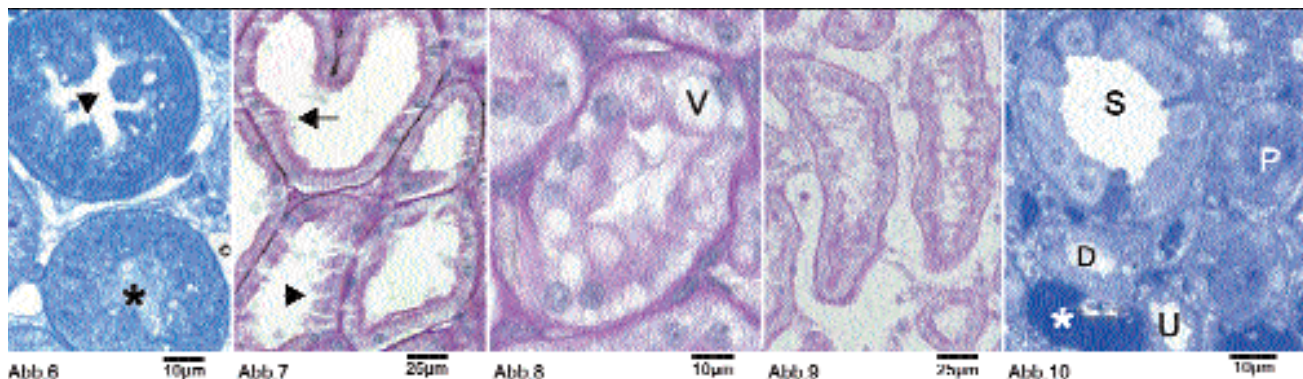
Apikal können enge Zellverbindungen (Zonula occudens und Macula adhaerens) und ein gleichmäßiger Bürstensaum über die gesamte Länge des proximalen Tubulus beobachtet werden (Abb. 5b). Dieser Bürstensaum scheidet sich in distalen Bereichen des proximalen Tubulus zwar entlang der Zellgrenzen; er ist aber dennoch überall präsent. Die einzelnen

*Licht-, transmissionselektronen- und rasterelektronenmikroskopische Befunde am proximalen Tubulus der geschädigten Niere der Kolikpferde*

Bei der systematisch vergleichenden Untersuchung der Präparate mit Hilfe der Licht-, Transmissions- und Rasterelektronenmikroskopie wurden zwischen den nierengesunden Kontrollpferden und den Kolikpferden deutliche strukturelle Unterschiede in den Nierentubuli festgestellt.

An den Nierenepithelzellen der proximalen Nierentubuli konnten bei Kolikpferden die strukturellen Abweichungen in unterschiedlicher Ausprägung beobachtet werden.

Bereits lichtmikroskopisch war die Zuordnung zu bestimmten Abschnitten der Nephronen möglich. Mit zunehmender Ver-



**Abb 6** Beim kolikranken Pferd ist im proximalen Tubulus mit sternförmigem Lumen (oben) der Bürstensaum in den Zellvorwölbungen verlorengegangen (Pfeilkopf) und lediglich in den dazwischen liegenden Nischen erhalten geblieben. Der distale Tubulus (unten) zeigt eine deutliche Schwellung seiner Epithelzellen, deren apical blebs (Stern) zur Einengung des Lumens führen. (Semidünnschnitt mit Methylenblau-Azur gefärbt, vom Kolikpferd Nr. 4)

*In horses suffering from colic, the brush border is lost in the cellular projections of the star-shaped lumen (above) of the proximal tubule, and conserved only in the recesses in-between. The distal tubule (below) displays a distinct swelling of its epithelial cells that in turn cause a narrowing of the lumen by formation of apical blebs (asterisk). (semi-thin section, methylene-azure staining, colic patient no. 4)*

**Abb 7** PAS-Period-Schiff-Reaktion zur Darstellung der proximalen Nierentubuli. Die Nierentubuli sind so stark dilatiert, dass kaum noch ein intertubuläres Interstitium erkennbar ist. An den ausgeweiteten Lumina ist der Bürstensaum nur noch partiell vorhanden (Pfeil) und stellenweise durch zytoplasmatische Vorwölbungen (apical blebs) ersetzt (Pfeilkopf). (vom Kolikpferd Nr. 5)

*PAS-reaction displaying the proximal tubules. The renal tubules are dilated to such an extent that the intertubular interstitium is hardly distinguishable. Within the dilated lumina, the brush border is only partially sustained (arrow) and sporadically replaced by cytoplasmic protrusions, i.e., apical blebs (arrow head). (colic patient no. 5)*

**Abb 8** Nierentubulus, dessen Zuordnung zu einem bestimmten Nephronabschnitt aufgrund der strukturellen Veränderungen unsicher erscheint. Die geschwollenen Epithelzellen weisen stark erweiterte zytoplasmatische Vakuolen (V) auf. Das interstitielle Bindegewebe ist weitgehend reduziert (PAS-Reaktion, Kolikpferd Nr. 3)

*Renal tubule, of uncertain allocation because of its structural alterations. The swollen epithelia display heavily dilated cytoplasmatic vacuoles (V). The interstitial connective tissue is displaced to a large extend. (PAS-reaction, colic-patient no. 3)*

**Abb 9** Peritubuläres interstitielles Ödem zwischen den proximalen Nierentubuli mit Verdrängung und Verlust des interstitiellen Bindegewebes (PAS-Reaktion, Kolikpferd Nr. 4)

*Peritubular interstitial oedema in-between the proximal tubules accompanied by replacement and loss of the interstitial connective tissue. (PAS-reaction, colic patient no. 4)*

**Abb 10** Bild einer intravaskulären peritubulären Blut-Koagulation (dunkle Areale mit Sternchen) zwischen verstopften proximalen Tubuli (P) und unverändert erscheinenden Überleitungsstücken (U), distalen Tubuli (D) und einem Sammelrohr (S). (Semidünnschnitt mit Methylenblau-Azur Färbung vom Kolikpferd Nr. 1)

*Intravascular peritubular blood coagulation (dark area) in-between congested proximal tubules (P) and seemingly unaltered attenuate tubules (U), distal tubules (D) and a collecting duct (S). (colic patient no. 1)*

Mikrovilli (Abb. 5c) des Bürstensaumes lassen in ihrem Zytoskelett die Filamente des „terminal web“ erkennen und tragen oberflächlich eine Glycocalyx, die eine positive PAS-Reaktion zeigt.

deutlichung der Veränderungen sank die Sicherheit in der Zuordnung zunächst zu den verschiedenen (vier) Segmenten des proximalen Tubulus und schließlich in den übrigen Anteilen des Nephrons (Abb. 8).

Folgende Befunde wurden erhoben:

Die Schwellung der Epithelzellen im proximalen und – im abgeschwächten Ausmaß – auch im distalen Tubulus lässt sich mittels eines Semidünnschnittes lichtmikroskopisch darstellen (Abb. 6).

Die Unregelmäßigkeit im Bürstensaum durch Verklebung und Richtungsänderung sowie Verlust der Mikrovilli durch Abriss und Einschmelzung in apical blebs ist besonders im S1- und S2-Segment am Semidünnschnitt lichtmikroskopisch charakteristisch (Abb. 6).

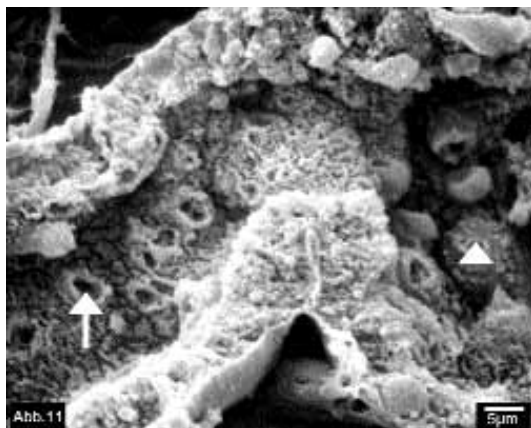
Eine Dilatation der proximalen Tubuli mit Aufblähung des Lumens ist lichtmikroskopisch deutlich nachweisbar (Abb. 7). Die lichtmikroskopisch wahrnehmbare Zunahme und Vergrößerung der endozytotischen Vakuolen erfolgt in den Epithelzellen des proximalen Tubulus (Abb. 8).

Das interstitielle, peritubuläre Ödem in den Nieren ist lichtmikroskopisch sichtbar (Abb. 9).

Die disseminierte intravaskuläre Koagulation, eine gefürchtete Komplikation bei Pferden mit Strangulationsileus, ist lichtmikroskopisch sehr demonstrativ nachweisbar (Abb. 10).

Die rasterelektronenmikroskopischen Befunde erlauben durch die gute Übersichtlichkeit bei räumlicher Darstellung eine Aussage über Lokalisation und Umfang der Veränderungen.

Die Vorwölbung der apikalen Zellmembran zu apical blebs und deren Abnabelung, Abschwemmung sowie das Aufplatzen der Epithelzellen im proximalen Tubulus ist rasterelektronenmikroskopisch darstellbar und stellt eine schwere Epithelschädigung mit höchster Enzymurie dar (Abb. 11). Granulierte hyaline lumenverstopfende Zylinder aus Zelldetritus befinden sich im proximalen Tubulus und in abgeschwächtem Ausmaß in den distal folgenden Anteilen des Nephrons (Abb. 12a). Die aus einem eröffneten Nierentubulus (Abb. 12b) herausquellenden Zylinder lassen oberflächlich die Abdrücke der angrenzenden luminalen Epithelloberfläche erkennen, wodurch die Segmentzugehörigkeit bestimmbar ist.



**Abb 11** Rasterelektronenmikroskopisches Bild aus dem proximalen Tubulus. Im S1-Abschnitt des proximalen Tubulus ist der Bürstensaum stellenweise deutlich blasig aufgetrieben (Pfeilkopf). Die dadurch entstehenden apical blebs (weißer dünner Pfeil) sind stellenweise kraterförmig aufgebrochen, wodurch der Zellinhalt ins Lumen gelangt. (Kolikpferd Nr. 5)

*Scanning electron microscopic micrograph of the proximal tubule. The brush border of the S1-segment of the proximal tubule is sporadically characterised by distinct bullous protrusions (arrow head). The resulting apical blebs (thin white arrow) appear in part crater-like fractured, thus releasing cellular components into the tubular lumen. (colic patient no. 5)*

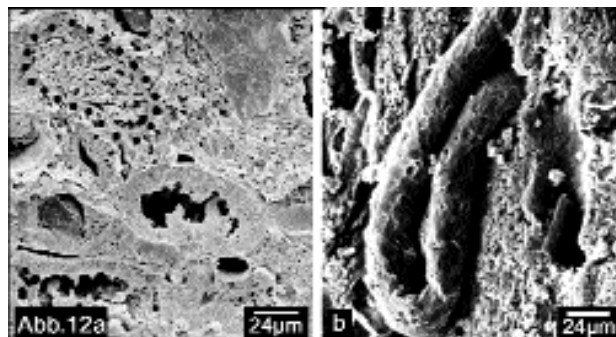
Die transmissionselektronenmikroskopische Untersuchung erlaubt die Erhebung sehr detaillierter Veränderungen.

Nekrose und Isolation von Epithelzellen des proximalen Tubulus und deren Ablösung von der Basalmembran sowie Abschwemmung in das Lumen ist transmissionselektronenmikroskopisch nachzuweisen und in Abb. 13a ersichtlich.

Die sich ablösenden Epithelzellen mit pyknotischem heterochromatinreichem Zellkern verdeutlichen durch ihr elektronendichtes Zytoplasma die basolaterale Streifung, wie sie für den proximalen Tubulus typisch ist. Ein stark aufgelockertes basolaterales Zelllabyrinth kennzeichnet den Lösungsprozess von der verdickten Basalmembran (Abb. 13b). Die abgelösten Epithelzellen weisen durch ihren pyknotischen, elektronendichten Zellkern und die beginnende Auflösung von Zellorganellen auf eine einsetzende Nekrose hin. Einzelne abgelöste Zellen erscheinen jedoch völlig intakt.

Die strukturellen Veränderungen am Nephron betreffen am geringsten das Nierenkörperchen, etwas deutlicher den distalen Tubulus und am weitaus deutlichsten den proximalen Tubulus. Die häufigsten und wichtigsten Veränderungen, nämlich die apikale Epithelzellvorwölbung (apical blebs) und der Verlust des Bürstensaumes lassen sich durch die drei eingesetzten optischen Verfahren bei allen Kolikpferden deutlich dokumentieren.

Die Veränderungen mit Bildung von apical blebs und Dilatation der Tubuli konnten insbesondere bei den Pferden mit hochgradiger Dehydratation (Hämatokrit 0,49 l/l bis 0,63 l/l) und Endotoxämie (Leukopenie bis 2,1 G/l und Linksverschiebung bis 64%) infolge Strangulationsileus festgestellt werden. Die tubulären hyalinen oder granulierten Zylinder und die Nekrose von Tubuluszellen waren für Pferde mit langer Kolikdauer (10h +/- 2h) charakteristisch. Der Verlust der Mikrovilli des Bürstensaumes war bei allen Kolikpferden ausgeprägt. Abgerissene Mikrovilli können das Lumen verstopfen. Sie tre-



**Abb 12** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme vom proximalen Tubulus. (Kolikkrankes Pferd Nr. 2)

*Scanning electron microscopic micrograph of the proximal tubule.*

**a** Ein verstopfender Zylinder aus granuliertem Material füllt das Lumen des proximalen Tubulus vollständig aus (schwarze Umpunktung).

*A congesting barrel of grained material completely fills out the lumen of the proximal tubule (dark dotted line). (colic patient no. 2)*

**b** Ein verstopfender Zylinder quillt wurstförmig aus einem eröffneten proximalen Tubulus heraus. (Kolikkrankes Pferd Nr. 6)

*A congesting barrel, reminiscent of a 'sausage', wells from an opened-up proximal tubule. (colic patient no. 6)*

ten allerdings nur vereinzelt auf, wenn eine intensive Bildung von apical blebs vorliegt. Aber auch bei einem Pferd aus der Kontrollgruppe konnten geringe Schäden an den Mikrovilli beobachtet werden, was auf Mängel in der Fixation zurückgeführt wurde. Auch die Zunahme der endozytotischen Vacuolen konnte bei einem Pferd der Vergleichsgruppe beobachtet werden. Interstitielle Ödeme und disseminierte intravasculäre Koagulationen wurden ausschließlich bei den untersuchten 6 Kolikpferden wahrgenommen.

In der Tabelle 1 ist das GGT/Kreatinin-Verhältnis aufgelistet. Bei dem Pferd Nr. 5 mit den ausgeprägten apical blebs (Abb.

erscheint. Für die kleinen Labornagetiere steht mit einer in-vivo Perfusionsfixation schon seit geraumer Zeit eine etablierte Methode der Wahl für histologische Nierenuntersuchungen zur Verfügung (Jones 1983), welche eine optimale Darstellbarkeit der diffizilen Strukturen des Nierengewebes gewährleistet. Eine ultrastrukturelle Untersuchung der Nieren dieser Tiere ist somit sehr effizient.

Anders sieht die Situation beim Pferd aus. Zum einen besteht die Schwierigkeit in der Größe des gesamten Tieres und seiner Nieren, zum anderen ist das Pferd kein Versuchstier, wel-

**Abb 13** Transmissionselektronenmikroskopische Bilder aus dem proximalen Tubulus eines kolikkranken Pferdes (Nr. 4).

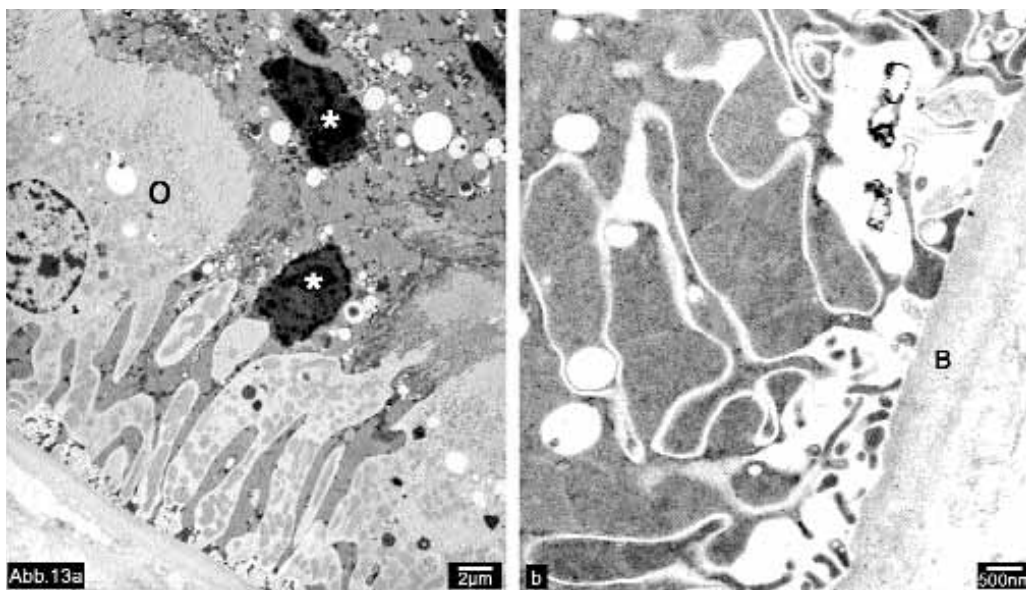
*Transmission electron microscopic micrographs of the proximal tubule of a colic-afflicted horse (colic patient no. 4)*

**a** Der proximale Tubulus enthält abgelöste und ins Lumen abgestoßene Epithelzellen mit elektronendichtem pyknotischem Zellkern (Sternchen). Benachbarte Zellen erscheinen strukturell intakt (Kreis). Durch die Verzahnung dunkler und heller (mitochondrienreicher) Zellen ist die basale Streifung besonders deutlich (unten im Bild).

*The proximal tubule contains detached and into the lumen shed epithelial cells that display electron-dense pyknotic cell nuclei (asterisks). Neighbouring cells appear structurally intact (circle). By interdigitation of dark and light (i.e., mitochondria-rich) cells the basal striation is particularly conspicuous (lower aspect of the micrograph).*

**b** Basale Streifung im proximalen Tubulus. Die Zellverbindung zur stark verdickten Basalmembran (B) erscheint teils aufgelockert und teils abgelöst.

*Basal striation of the proximal tubular cells. The cellular adhesion to the heavily thickened basal membrane (B) appears in part loosened and partially detached.*



11) konnte der höchste Wert von 1.734,50 errechnet werden. Auch die Destruktion des Bürstensaumes im proximalen Tubulus war stets nachweisbar bei den Pferden Nr. 1 und 5 mit erhöhtem GGT/Kreatinin-Verhältnis. Die fraktionelle Exkretion von  $\text{Ca}^{2+}$  betrug bei den Kontrollpferden im Durchschnitt 3,86 %. Die durchschnittliche fraktionelle  $\text{Ca}^{2+}$ -Exkretion erreichte bei den Kolikpferden 5,52 %, wobei hohe fraktionelle Ca-Exkretionen (10,9 %) mit umfangreichen Zellnekrosen im proximalen Tubulus verbunden waren.

## Diskussion

Nieren bestehen aus sehr enzymreichen Geweben, welche nach dem Tode schnell autolytisch werden. Um histologische Untersuchungen an einem solchen Gewebe durchzuführen, ist eine sofortige postmortale Konservierung essentiell. Bei beginnender oder gar fortgeschrittener Autolyse werden die Epithelzellen der Nierentubuli sehr schnell destruiert, so dass durch Artefakte die eindeutige Zuordnung von pathologischen oder autolytischen Veränderungen häufig unmöglich

ches für solche Zwecke verwendet werden könnte. Deshalb sind auch hier vermehrt Artefakte, besonders bei verzögerter Fixation der Nieren zu erwarten. Daraus ergab sich die Notwendigkeit einer optimalen Fixierung, um brauchbare und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Deshalb wurde versucht, eine den Labornagern vergleichbare Methode zur Perfusionsfixation und Entnahme der Nieren beim Pferd zu entwickeln. Dabei stellten die vorher definierten, immer gleich einzuhaltenden Entnahmebedingungen des Organs eine große Herausforderung dar.

Die beschriebene Variante der Perfusion kam ausschließlich bei Pferden zur Anwendung, welche aus medizinischen Gründen euthanasiert werden mussten. Durch diese aufwendige Entnahmetechnik musste auch unter dem Aspekt des Tiereschutzes die Anzahl der verwendeten Tiere relativ gering gehalten werden. Die erzielten Ergebnisse sind aber trotzdem solide, weil keine grundsätzlichen Abweichungen zu den strukturellen Gegebenheiten beim Pferd (Wisniewski 1992) und anderen Spezies (Peter 1927) festgestellt wurden. Mit den hier vorgestellten „Probenentnahmestellen“ soll das Organ

repräsentativ erfasst werden. Somit können auch lokale Strukturveränderungen einschließlich Nekroseherde mit etwaigen Funktionsausfällen in die Untersuchung einbezogen werden. Da die Nephronen in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation unterschiedlich auf einwirkende Noxen reagieren, hat die Auswahl der Probenentnahmestellen, auch im Hinblick auf die Reservekapazität des Organs, eine große Bedeutung.

Für die Darstellung der Normalstruktur des proximalen Tubulus der Nieren liegen die Ergebnisse von drei nierengesunden Pferden zugrunde. In vorteilhafter Weise stellte sich bei den Untersuchungen eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Wisniewski (1992) heraus, welcher histologische Untersuchungen an normalen Pferdenieren durchführte, so dass die Veränderungen an den Nieren der Kolikpferde eindeutig abgegrenzt werden konnten.

In der Gruppe der kolikkranken Pferde ließen alle histologischen und ultrastrukturellen Befunde abweichende Strukturen der Nephronen im Vergleich zu den nierengesunden Pferden erkennen. Diese Veränderungen der Nierenstruktur waren immer im Sinne einer Destruktion des Organs zu erkennen. Die gefundenen Alterationen im Nierengewebe beschränkten sich hierbei fast ausschließlich auf die verschiedenen Segmente der proximalen Tubuli, die im Falle der Sauerstoffminderversorgung im Gegensatz zu anderen Nierenabschnitten nicht imstande sind, anaerobe Energie zu gewinnen (Kunz 2003).

Eine Erklärung für das Auftreten von deutlichen apikalen Vorwölbungen (apical blebs) in den proximalen Tubuli wird in der Zerstörung des Aktinanteiles des „terminal web“ vermutet (Racusen 1991). Das „terminal web“, ein Bestandteil des Zytoskeletts in Bürstensaumzellen, unter anderem im proximalen Tubulus, enthält neben Aktinfilamenten auch Intermediärfilamente und Myosinfilamente. Anteile des „terminal web“ ziehen einerseits in die Mikrovilli hinein und verankern sich andererseits an den interzellulären Schlussleisten (Zonulae occludens, Zonulae adhaerens und Desmosomen). Das „terminal web“ sichert die mechanische Stabilität der Epithelzellen und darüber hinaus die Kontraktibilität der Mikrovilli. Die Zerstörung der Aktinfilamente, der empfindlichsten Anteile des „terminal web“, führt zum Funktionsverlust und schließlich zur Zerstörung des Bürstensaumes mit einhergehender Freisetzung von Enzymen, wie GGT.

Mit dem Ausfall dieser Stabilitätsfunktion kann die Oberflächenstruktur der Zellen nicht mehr aufrechterhalten werden. Durch Zerreißen und Auflösung der Aktinfilamente kommt es zum Zusammenfließen (Fusion) benachbarter Mikrovilli und damit zur Bildung der zytoplasmatischen tropfenförmigen Vorwölbungen, der „apical blebs“. Beim „Platzen“ dieser „apical blebs“ erfolgt die Freisetzung der GGT in den Urin. Verantwortlich für die Destruktion des Zytoskeletts sind wahrscheinlich Veränderungen in den Energiereserven und im intrazellulären Calcium-Haushalt der Zellen (Troyer et al. 1982). Diese Veränderungen sind verbunden mit dem Verlust der Membranpolarität im apikalen und basolateralen Bereich der Zellen, was zu einer Umverteilung der Membranlipide sowie der natrium- und kaliumabhängigen Adenosinphosphatase (ATPase) führt. Damit wird der vektorielle Natriumtransport gestört. Die Ionengradienten können nicht mehr aufrechterhalten werden. Die Zerstörung der Aktinfilamente wird auch für eine Lösung der Epithelzellen untereinander in den Schlussleisten und der damit verbundenen Herauslösung einzelner Zellen aus dem Epithelzellverband verantwortlich

gemacht (Racusen 1991). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen können zwei Beobachtungen diese Thesen unterstreichen. 1. Zum einen konnten bei allen Kolikpferden und - bei einem besonders - die markanten „apical blebs“ nachgewiesen werden, wobei nur wenige abgerissene Mikrovilli direkt im Lumen der Tubuli waren. Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Mikrovilli zuerst durch Zusammenlagerung „verschmelzen“. 2. Bei diesem Tier wurde die absolut höchste fraktionelle Calciumexkretion gemessen.

Alle Kolikpferde haben einen hohen Hämatokrit, der die Dehydratation und Hypoxämie unterstreicht, und zwei Pferde haben eine ausgeprägte Leukopenie, die mit einer vorherrschenden Endotoxämie begründet ist. Die Dehydratation verursacht eine Hypoperfusion der Nieren und eine hypoxische Parenchymschädigung, so dass das hämodynamisch bedingte renale akute Nierenversagen entsteht und die beschriebenen morphologischen Veränderungen und die Enzymurie (GGT) hervorruft.

Auch aus dem Epithelverband herausgelöste Zellen konnten beobachtet werden. Bei dem abgelösten Material handelt es sich entweder um nekrotische Zellen oder um deren Detritus. In einzelnen Fällen konnten dagegen Zellen im Lumen gesehen werden, welche strukturell intakt erschienen. Es wird vermutet, dass diese Zellen sogar noch lebensfähig sein können. Hierbei handelt es sich um das sogenannte „non-replacement-phenomenon“, das durch Loslösung der interzellulären Zellverbindungen infolge abnormaler Calciumkonzentration ausgelöst wird.

Somit können die Beobachtungen anderer Untersucher (Baylor et al. 1986[b]; Racusen 1995), die gleichfalls den proximalen Tubulus als Hauptort primärer Nierenschädigungen bezeichnen, ausdrücklich bestätigt werden. Weitere Veränderungen des Interstitiums, vor allem bei akuten Kolikpatienten mit mittel- bis hochgradiger Dehydratation (Hypovolämischer Schock), sind das peritubuläre Ödem und die Areale mit intravaskulären Thromben (disseminierte intravaskuläre Koagulation), die in jedem Fall das Epithel des proximalen Tubulus schädigen und so von der „Niere im Schock“ zur „Schockniere“ führen. Die nachgewiesene Lumenausweitung der Nierenkörperchen, durch deren Dilatation und Schrumpfung des Glomerulum verursacht, darf jedoch nicht vernachlässigt werden. Sie ist als Zeichen einer beginnenden funktionsbeeinträchtigenden Destruktion zu werten, die beim chronischen Nierenversagen zur Beeinträchtigung der Filtrationsleistungen und der Primärharnbereitung führen (Schulze 1998). Dagegen dürften die Strukturveränderungen im distalen Tubulus hauptsächlich sekundärer Natur sein, die infolge einer Destruktion des proximalen Nierentubulus entstehen, z. B. durch verstopfende Zylinder aus abgelöstem Zelldetritus.

Zu den Ergebnissen anderer Untersucher, welche Nierenveränderungen verschiedener Tierarten dargestellt haben, wurden mit den eigenen Befunden weitgehende Übereinstimmungen festgestellt. Bei den Vergleichen muss aber in Betracht gezogen werden, dass die Veränderungen des renalen akuten Nierenversagens bei Labortieren immer künstlich induziert sind (Bulger et al. 1986; Houghton et al. 1986; Jones und Elliot 1987; Condrón et al. 1994). Es kommen sehr hoch dosierte Toxine zum Einsatz, die zur strukturellen und funktionellen Beeinträchtigung führen. Die vergleichbaren Untersuchungen des renalen akuten Nierenversagens an



humanem Nierengewebe müssen unter dem Gesichtspunkt der Verwendung von postmortal veränderten oder durch Biopsie beeinträchtigten Geweben betrachtet werden (Jones 1982[a]; Racusen 1991; Racusen 1995).

Die Kreatininkonzentrationen (292 und 205  $\mu\text{mol/l}$ ) im Blut waren nur bei zwei von sechs Kolikpferden (links dorsale Verlagerung des großen Kolons mit akuter Kolitis, Adhäsion des Ileums mit der Beckenflexur) erhöht. Dagegen war das GGT-Kreatinin-Verhältnis im Harn bei allen Kolikpferden bis zu 1734,50 IU/mg extrem angestiegen. Gesteigerte GGT-Kreatinin-Verhältnisse und histologische sowie ultrastrukturelle Veränderungen im Epithel des proximalen Tubulus korrelieren bei den genannten Kolikpferden mit Dehydratation in unseren Untersuchungen (Adams et al. 1985). Das GGT-Kreatinin-Verhältnis im Harn kann deshalb als ein sensibler Indikator für eine Destruktion des Epithels des proximalen Tubulus gewertet werden.

Kombinierte Methoden der Labordiagnostik und strukturelle Untersuchungen ergänzen einander und führen zum besseren Verstehen der Nierenveränderungen. Verbesserungen bei der Diagnose, Prognose und Therapie können erreicht werden, wenn strukturelle Untersuchungen an Biopsiematerial vorgenommen werden könnten. Die notwendige Entwicklung einer Biopsiemethode zur Materialgewinnung, die gewebeschonend ist und eine artefaktarme Befunderhebung ermöglicht, stellt deshalb für eine verbesserte Diagnostik eine besondere Herausforderung dar.

Da einerseits eine eindeutige Korrelation zwischen Dehydratation bei akuter Kolikerkrankung und den morphologischen Veränderungen, besonders im proximalen Tubulus besteht, und andererseits ein erhöhtes GGT-Kreatinin-Verhältnis im Harn vorliegt, besteht die Haupttherapie im sofortigen und auch präoperativen Beheben des Flüssigkeitsdefizites, damit das hämodynamisch bedingte akute Nierenversagen vermieden wird.

## Adressen der Hersteller

- <sup>1</sup> Xylazin 2 %, Medistar Arzneimittel-Vertriebs GmbH, Holzwickede
- <sup>2</sup> Ketamin 10 %, Medistar Arzneimittel-Vertriebs GmbH, Holzwickede
- <sup>3</sup> Thiopental „Nycomed“ 5 %, Nycomed Arzneimittel GmbH, München
- <sup>4</sup> My 301® WDT, Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Hannover

## Literatur

- Adams R., J. J. McClure, K. A. Gossett, K.L. Koonce and C. Ezigbo (1985): Evaluation of a technique for measurement of gamma-glutamyltranspeptidase in equine urine. *Am. J. Vet. Res.* 46, 147-150
- Bayly W. M., D. F. Brobst and S. M. Reed (1986a): A model for the study of acute nephrosis, with specific reference to calcium and phosphorus homeostasis. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners* 31, 649-658
- Bayly W. M., R. S. Elfers, H. D. Liggitt, D. F. Brobst, P. R. Gavin and S. M. Reed (1986b): A reproducible means of studying acute renal failure in the horse. *Cornell Veterinarian* 76, 287-298
- Bulger, R. E., T. J. Burke, R. E. Cronin, R. W. Schrier and D. C. Doby-an (1986): Morphology of norepinephrine-induced acute renal failure in the dog. *Anatomical Record* 214, 341-347

- Condran R. J., C. J. Schroen and A. T. Marshall (1994): Morphometric analysis of renal proximal tubules in cadmium-treated rats. *J. Submicroscopic Cytology and Pathology* 26, 51-58
- Divers T. J., R. H. Whitlock, T. D. Byars, M. Leitch and W. A. Crowell (1987): Acute renal failure in six horses resulting from haemodynamic causes. *Equine Vet. J.* 19, 178-184
- Edwards D. J., D. N. Love, J. Raus and J. D. Baggott (1989): The nephrotoxic potential of neomycin in the horse. *Equine Vet. J.* 21, 206-210
- Houghton D. C., D. Lee, D. N. Gilbert and W. M. Bennett (1986): Chronic gentamicin nephrotoxicity. Continued tubular injury with preserved glomerular filtration function. *Am. J. Pathology* 123, 183-194
- Jarck D. (1981): Histometrische Untersuchungen zur Verteilung der Nierenkörperchen bei Ratten des Stammes MWF/Ztm und LEW/Ztm. *Vet. med. Diss. Hannover*, 57pp.
- Jones D. B. (1982a): Ultrastructure of human acute renal failure. *Laboratory Investigation* 46, 254-264
- Jones D. B. (1983): The complementary role of scanning electron microscopy in renal pathological diagnosis. *Scanning Electron Microscopy 1983 Pt 1*, 323-332
- Jones D. B. and W. C. Elliott (1987): Gentamicin-induced loss of basolateral surface area of rat proximal convoluted tubules. *Laboratory Investigation* 57, 412-420
- Kohn C. W. and D. J. Chew (1987): Laboratory diagnosis and characterization of renal disease in horses. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 3, 585-615
- Kunz A. (2003): Niere und ableitende Harnwege. In: *Lehrbuch der Vorklinik*. Deutscher Ärzteverlag, Köln, S. 479.
- MacDougall D. F. and S. W. Ricketts (1987): Progress in equine nephrology [editorial]. *Equine Vet. J.* 19, 172-173
- Peter K. (1927): Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung der Niere. *Gustav Fischer Verlag Jena*, 491-515
- Racusen L. C. (1991): Structural correlates of renal electrolyte alterations in acute renal failure. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 17, 72-88
- Racusen L. C. (1995): The histopathology of acute renal failure. *New Horizons* 3, 662-668
- Riviere J. E., E. J. Hinsman, G. L. Coppoc, W. W. Carlton and D. S. Traver (1983): Morphological and functional aspects of experimental gentamicin nephrotoxicity in young Beagles and foals. *International Conference on Veterinary Pharmacology, Toxicology and Therapeutics*, 28th July-1st August, Univ., Cambridge, UK; *Veterinary Research Communications* 7, 211-213
- Schulze S. (1998): Strukturelle Untersuchungen am proximalen Tubulus in Beziehung zu den Nierenindizes beim Pferd. *Vet. med. Diss. Univ. Leipzig*
- Solez K. (1983): Pathogenesis of acute renal failure. *International Review of Experimental Pathology* 24, 277-333
- Sweeney R. W., M. MacDonald, J. Hall, T. J. Divers and C. R. Sweeney (1988): Kinetics of gentamicin elimination in two horses with acute renal failure. *Equine Vet. J.* 20, 182-184
- Troyer D., J. Kreisberg and M. Venkatachalan (1982): Role of calcium in plasma membrane blebbing and cell death in a kidney epithelial cell line after toxin exposure. *Kidney International* 21, 207
- Venable J. H. and R. Coggeshall (1995): A simplified lead citrate stain for cesu an electron microscopy. *J. of Cell Biology* 25, 407-408
- White N. A. (1983): Management of postoperative complications in equine colic. *Modern Veterinary Practice* 64, 743-746
- Wisniewski S. (1992): Ultrastrukturelle Untersuchungen am Nephron und Sammelrohrsystem in der Niere des Pferdes. *Vet. med. Diss. Universität München*, 124 pp
- Young A. (1990): Laboratory investigation of equine kidney disease. *Equine Vet. Education* 2, 130-134

Dr. Stephan W. Schulze  
Medizinische Tierklinik  
Universität Leipzig  
An den Tierkliniken 11  
04103 Leipzig