

Nierenfunktionsanalyse und Dehydrationszustand beim Pferd

Hsiao-Chien Lo¹, Judith C. Winter² und Heidrun Gehlen¹

¹ Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

² Synlab.vet GmbH, Labor Berlin

Zusammenfassung: Akute und anhaltende Dehydratation führen zu einer Minderperfusion der Niere, die in einer akuten Nierenschädigung (ANS) resultieren kann. Häufig verwendete Blutbiomarker für die Nierenfunktion, wie Kreatinin und Harnstoff im Serum, dienen nicht der Früherkennung einer Nierenschädigung, denn sie steigen erst ab einem Funktionsverlust in 3/4 der Nephronen an. Die Nierenfunktionsanalyse (NFA) bietet eine gute Möglichkeit, verschiedene Veränderungen der Nierenfunktion abzubilden. Sie wird bisher allerdings eher bei bestehenden klinischen Symptomen einer Nierenerkrankung eingesetzt und weniger zur Früherkennung. In dieser Untersuchung wurden die einzelnen Parameter der Nierenfunktionsanalyse bei dehydrierten Patienten bei Klinikeinlieferung und im Verlauf der ersten 48 Stunden untersucht. Ziel der Studie war es, eine Assoziation der Parameter der NFA mit dem Dehydrationsgrad und dem Überleben der Tiere zu untersuchen um eventuell Tiere mit einem erhöhten Risiko für ANS zu identifizieren und adäquat zu versorgen. In dieser Studie wurden 29 Pferde in drei verschiedene Dehydrationsgruppen eingeteilt (geringgradig dehydriert = 6–8% Dehydratation; mittelgradig dehydriert = 8–10% Dehydratation; hochgradig dehydriert = >10% Dehydratation oder Pferde im Schockzustand). Harn- und Serumproben wurden zu vier Zeitpunkten bis 48 Stunden nach der Einlieferung gewonnen. Neben der NFA wurde für einzelne Parameter eine vergleichende Untersuchung mittels Harnstick durchgeführt. Serum-Kreatinin (sKreatinin), Harnstoff, harnspezifisches Gewicht (uSG), fraktionale Exkretion von Natrium (FE_{Na+}), Gesamteiweiß im Harn (uGE) sowie die Harn-GGT (uGGT)/Harn-Kreatinin (uKreatinin) Ratio wurden mittels Kruskal-Wallis-Test zur Auswertung der Assoziation mit dem Dehydrationsgrad ausgewählt. Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen allen Parametern mithilfe des Kendall Tau-b Tests berechnet. Die mittels Harnstick gemessenen Werte wurden mit denen der NFA verglichen. Zum Zeitpunkt 0 hatten 13,8% (4/29) der Pferde erhöhte Serum-Kreatininkonzentrationen. Bei 24,1% (7/29) der Pferde lag die Harnstoffkonzentration oberhalb des Referenzbereichs. 42,9% (12/28) der Pferde wiesen ein erhöhtes harnspezifisches Gewicht auf. FE_{Na+} und die uGGT/uKreatinin Ratio waren bei 18,5% (5/27) der Pferde erhöht. Das Gesamteiweiß im Harn lag bei 17,9% (5/28) der Patienten über dem Cut-off-Wert (1000 mg/L), dies konnte mittels Harnstickuntersuchung lediglich bei zwei Patienten nachvollzogen werden. Bei 7,1% (2/28) der Patienten wurden in der Sedimentuntersuchung erhöhte Leukozyten nachgewiesen, bei einem wurde dies mittels Harnstick ebenfalls angezeigt. Die Erythrozyten waren im Harn bei 3,6% (1/28) der Patienten erhöht, dies wurde mittels Harnstick nicht erkannt. Die Kreatininkonzentration im Serum zeigte eine signifikante Assoziation mit dem Dehydrationsgrad ($P = 0,001$). Alle anderen ermittelten Parameter wiesen keine Assoziation mit dem Dehydrationsgrad auf. Bei Einlieferung in die Klinik wurden moderate Korrelationen zwischen sKreatinin und Harnstoff ($r = 0,417$) bzw. der uGGT/uKreatinin Ratio ($r = 0,361$) beobachtet. Das harnspezifische Gewicht wies eine moderate Korrelation mit FE_{Na+} ($r = -0,590$) sowie uGGT/uKreatinin Ratio auf ($r = -0,328$). FE_{Na+} zeigte außerdem eine grenzwertig signifikante Assoziation mit der Prognose des Patienten ($P = 0,047$), wobei allerdings zwei Pferde mit höchsten FE_{Na+} Werten überlebten. Bei keinem der getesteten Pferde entwickelten sich klinische Anzeichen einer ANS. sKreatinin ist damit der einzige Parameter in dieser Studie, der eine Assoziation mit dem Dehydrationsgrad zeigt. Die Nierenfunktionsanalyse scheint daher bei Pferden mit Dehydratation und ohne klinische Anzeichen einer Nierenerkrankung nicht zur Früherkennung geeignet zu sein.

Schlüsselwörter: Pferd, Akutes Nierenversagen, Dehydratation, Nierenfunktionsanalyse

Renal function analysis and dehydrated status in horses

Acute and persistent dehydration can cause reduced renal perfusion that can potentially lead to the development of acute kidney injury (AKI). Current biomarkers for renal function such as serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) might not be ideal for early detection of renal damage due to their late increase at a loss of approximately 3/4 of the nephron function. Renal function analysis (RFA) helps to localize the damage of the particular nephron segment. However, it is usually used in animals with clinical signs of renal disease instead of for early prediction of renal damage. In the present study, parameters of the RFA were measured in dehydrated patients four times within 48 hours after admission. We tested for an association between dehydration levels, parameters of the RFA and outcome in order to identify risk factors for AKI and choose early adequate medical intervention. Included in the study were 29 horses, divided into three groups according to their dehydration levels (mild dehydration = 6–8% dehydration; moderate dehydration = 8–10%; severe dehydration and shock = >10% dehydration). Urine and serum were collected at admission and at three additional time-points until 48 hours after admission. Results of individual parameters of the RFA were compared to results of a commercial urine stick. The following parameters of the RFA were selected for further analysis: The association of serum creatinine, BUN, urine specific gravity (uSG), fractional excretion of sodium (FE_{Na+}), urine total protein (uTP) and urinary GGT (uGGT)/urinary Creatinine (uCreatinine) ratio were analyzed by Kruskal-Wallis-Test. The correlations between all parameters were measured by Kendall Tau-b Test. At T_0 13.8% (4/29) horses had increased serum creatinine concentration, while elevated BUN concentrations were observed in 24.1% (7/29) horses. 42.9% (12/28) horses had increased uSG. FE_{Na+} and uGGT/uCreatinine ratio were elevated both in 18.5% (5/27). 17.9% (5/28) of horses had uTP above the reference range. Two of these patients could be verified by urine sticks. Increased leukocytes were found by sediment examination in 7.1% (2/28) horses, one of them was also verified by urine stick. 3.6% (1/28) horses had increased erythrocytes in the urine which didn't show by the urine stick. Only the serum creatinine concentration had a significant association with dehydration levels ($P = 0.001$). Serum creatinine and BUN as well as serum creatinine and uGGT/uCreatinine ratio had moderate correlations at admission ($r = 0.417$; $r = 0.361$ respectively). In the meantime, uSG had moderate correlation with FE_{Na+} and uGGT/uCreatinine ratio ($r = -0.590$; $r = -0.328$ respectively). Although two horses with the highest FE_{Na+} survived to discharge, FE_{Na+} had a significant association with the outcome of the patients ($P = 0.047$). None of the patients developed clinical signs of AKI during their hospitalization. Serum creatinine

was the only biomarker in the present study that had an association with dehydration levels. In the present study, the selected parameters of the RFA were not suitable to detect early changes in renal function induced by dehydration.

Keywords: horse, AKI, dehydration, renal function analysis

Zitation: Lo H.-C., Winter J. C., Gehlen H. (2021) Nierenfunktionsanalyse und Dehydrationszustand beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 37, 156–164; DOI 10.21836/PEM20210207

Korrespondenz: Hsiao-Chien Lo, Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; cactusfhky8@gmail.com

Eingereicht: 12.12.2020 | **Angenommen:** 2.2.2021

Einleitung

Als Begleiterscheinung unterschiedlicher primärer Erkrankungen kann eine hypovolämische Dehydratation zu Beeinträchtigungen und Schädigungen der Nierenfunktion führen. Hier sind insbesondere Diarrhoe, Kolitis, akute Kolik und Endotoxämie zu nennen, die durch Dehydratation und kreislaufdepressive Wirkung eine Hypoperfusion der Niere auslösen können. Die Niere versucht dem kompensatorisch entgegen zu wirken, indem vasodilatatorische Prostaglandine, PGE₂ und PGI₂, ausgeschüttet werden, um die Perfusion aufrecht zu erhalten. Übertrifft allerdings die Hypoperfusion die kompensatorische Wirkung der Niere, kommt es zur akuten Nierenschädigung (ANS) (Schott et al. 2018). Primäre Nierenerkrankungen treten beim Pferd selten auf und die Prävalenz einer ANS ist beim Pferd niedriger als beim Kleintier (Savage et al. 2019). Laut einer Studie entwickelten allerdings 14,8% der in einer Klinik behandelten Pferde eine ANS, diese Tiere zählen folglich zu einer Risikogruppe. In der Humanmedizin spielt die ANS eine bedeutende Rolle, vor allem hinsichtlich Prognose, Mortalität und Länge des stationären Aufenthaltes (Chertow et al. 2005). Laut einer Studie von Groover et al. haben Pferde, deren Azotämie binnen 72 Stunden erfolgreich therapiert wurde, eine deutlich bessere Prognose als Fälle mit länger bestehender Azotämie, deren Letalität dreimal so hoch war (Groover et al. 2006). Prärenale Funktionsstörungen der Niere sind beim Pferd aufgrund unspezifischer Symptome nicht immer leicht zu erkennen sind. Eine frühzeitige Diagnose wäre hinsichtlich Prognose und Therapie allerdings wünschenswert.

Mithilfe der Nierenfunktionsanalyse (NFA) kann eine Einschränkung der Nierenfunktion beurteilt und zum Teil lokalisiert werden. Diese Untersuchung wird bisher bei Patienten mit klinischen Symptomen einer bestehenden Nierenerkrankung eingesetzt. Die NFA bietet beim Hund in vielen Fällen die Möglichkeit, den Schaden innerhalb der Niere zu lokali-

sieren, beispielsweise Schäden aus Tubulus oder Glomerulus zu unterscheiden, während Serum-Kreatinin (sKreatinin) und Harnstoff relativ unabhängig vom geschädigten Segment ansteigen (Pressler 2015, Brandt 1997). Dies ist beim Pferd noch nicht ausreichend validiert worden. In der vorliegenden Studie wurde eine Assoziation ausgewählter Parameter der NFA mit dem Dehydrationsgrad und dem Überleben der Tiere untersucht. Hierdurch sollte festgestellt werden, ob die NFA in diesem frühen Stadium für die klinische Diagnostik geeignet ist um eventuell Tiere mit einem erhöhten Risiko für ANS zu identifizieren. Im Rahmen der Nierenfunktionsanalyse wurden Kreatinin und Harnstoff im Serum gemessen sowie die Exkretion wichtiger Elektrolyte, das Gesamteiweiß (uGE) im Urin, das harnspezifische Gewicht (uSG), die Harn-GGT (uGGT)/Harn-Kreatinin (uKreatinin) Ratio bestimmt und eine mikroskopische Untersuchung des Harnsediments durchgeführt. Die Ergebnisse der NFA und eines kommerziellen Harnsticks wurden miteinander verglichen.

Material und Methode

Studiendesign und -population

In die Studie wurden alle Pferde aufgenommen, die von August 2018 bis Dezember 2019 an der Klinik für Pferde der Freien Universität Berlin mit mindestens 6% Dehydratation und ohne bekannte Nierenvorerkrankungen eingeliefert wurden. Der Dehydrationsgrad wurde mittels klinischer Parameter und Laborwerte bei der Anlieferung geschätzt (Hurcombe 2018) (Tab. 1). Fohlen unter drei Monaten wurden von der Studie ausgeschlossen, um altersbedingte Abweichungen und eine neonatale Hyperkreatininämie auszuschließen (Chaney et al. 2010). Bei jedem Patienten wurden Rasse sowie Body condition score (BCS) erfasst und eine klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt.

Tab. 1 Beurteilung des Dehydrationszustands nach S. M. Reed et al. (2018) | Parameters used for estimation of dehydration in the horses

% Dehydratation	Herzfrequenz (Schläge/Min.)	KFZ (Sekunde)	Hkt/GE (%/g/dL)	Kreatinin (mg/dL)
6	40–60	2	40/7	1,5–2
8	61–80	3	45/7,5	2–3
10	81–100	4	50/8	3–4
12	> 100	> 4	> 50/> 8	> 4

KFZ = kapilläre Füllungszeit in Sekunden, Kkt = Hämatokrit, GE = Gesamteiweiß

Die Pferde wurden je nach Dehydrationsgrad bei Einlieferung zum Zeitpunkt 0 in drei Gruppen unterteilt: 1) Geringgradige Dehydratation: 6–8%; 2) Mittelgradige Dehydratation: 8–10%; 3) Hochgradige Dehydratation: klinische Anzeichen eines Schocks bzw. >10% Dehydratation. Die Rehydratation der Gruppen 1 und 2 fand mittels Infusionstherapie (Ringer-Lactat oder Ringer Lösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) bzw. mittels Nasenschlundsonde statt. Patienten im Schock wurden per Schwerkraftschlauch infundiert, zur schnellstmöglichen Kreislaufunterstützung. Die weitere Therapie erfolgte in Abhängigkeit von der Primärerkrankung.

Blutprobenentnahme

Zur Blutprobenentnahme wurden 10 ml Vollblut zum Zeitpunkt 0 aus der Vena jugularis externa vor Beginn der Infusionstherapie gewonnen und in Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator (Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) gefüllt. Nach 12 ± 2 Stunden erfolgte die zweite Messung (Zeitpunkt 12), die dritte und vierte nach 24 ± 2 und 48 ± 2 Stunden (Zeitpunkt 24 und 48). Das Vollblut wurde nach der Entnahme mit 3800 rpm 10 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert zur Auftrennung der Serum- von der Blutfraction. Das Serum wurde in 1,2 ml Röhrchen mit Gerinnungsaktivator (Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) überführt und unverzüglich an ein externes Labor (SYNLAB Vet GmbH, Berlin, Deutschland) versandt. Serum-Kreatinin, Harnstoff (blood urea nitrogen, BUN), Glukose, Gesamteiweiß (GE), Albumin und Elektrolyte wurden mithilfe des AU680 Clinical Chemistry Analyzers (Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) gemessen.

Harngewinnung

Die Harngewinnung fand bei Stuten zum Zeitpunkt 0 im Untersuchungsstand vor oder maximal 30 Minuten nach Start der Infusionstherapie über einen Harnkatheter statt. Bei Wallachen wurde der Harn entweder intra operationem gewonnen, sofern das Pferd sofort nach Einlieferung einem operativen Eingriff unterzogen wurde, oder maximal 30 Minuten nach Ankunft in der Klinik durch Auffangen des Mittelstrahlurins bei spontanem Harnabsatz. Setzten männliche Pferde keinen spontanen Urin ab, wurden sie nicht in die Studie aufgenommen. Des Weiteren wurde Spontanharn nach 12 ± 2 Stunden (Zeitpunkt 12), 24 ± 2 Stunden (Zeitpunkt 24) und 48 ± 2 Stunden (Zeitpunkt 48) gewonnen. Die Analyse des Harns fand unmittelbar nach Gewinnung mittels Harnstick (Combur-Test, Cobas®, Roche Deutschland Holding GmbH, Freiburg, Deutschland) statt. Zudem wurden je 10 ml Urin in unbeschichteten Harnröhrchen (Labor- und Medizintechnik Specht GmbH, Eresing, Deutschland) zusammen mit den oben beschriebenen Serumproben zur Durchführung der Nierenfunktionsanalyse versandt (gleicher Zeitpunkt wie Serumprobe). Eine komplette Harnanalyse einschließlich uSG, fraktioneller Exkretion der Elektrolyte, uGE und uGGT/uKreatinin Ratio fand mittels Refraktometer und AU680 Clinical Chemistry Analyzer (Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) statt. Das Harnsediment wurde im externen Labor mikroskopisch analysiert und interpretiert.

Statistische Datenanalyse

Die statistische Analyse der Daten wurde mit der Software IBM SPSS (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) für Windows, Version 25 durchgeführt. Die Parameter Serum-Kreatinin, Harnstoff (BUN), harnspezifisches Gewicht (uSG), fraktionelle Exkretion von Natrium (FE_{Na^+}), Harn-Gesamteiweiß (uGE) und uGGT/uKreatinin Ratio wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Verfahrens zur Überprüfung der Normalverteilung analysiert. Die Assoziation zwischen Dehydrationsgrad und der Parameter sKreatinin, BUN, uSG, FE_{Na^+} , uGE und uGGT/uKreatinin Ratio wurden zu vier verschiedenen Zeitpunkten (Zeitpunkt 0, Zeitpunkt 12, Zeitpunkt 24, Zeitpunkt 48) mittels Kruskal-Wallis-Test separat berechnet. Zudem fanden bei Pferden, die bis Zeitpunkt 48 überlebt haben, Messwiederholungen zur Analyse der Assoziation zwischen den Parametern und dem Dehydrationszustand binnen 48 Stunden statt. Mithilfe des Kendall Tau-b Tests wurde die Korrelation aller Parameter in Blut und Harn überprüft. Zur Kontrolle der Assoziation der Parameter mit der Prognose wurde der Mann-Whitney U-Test zwischen überlebenden bzw. nicht-überlebenden Patienten und den Parametern angewendet.

Ergebnisse

Studienpopulation

Insgesamt 29 Pferde wurden in die Studie mit einbezogen. Die Daten zu den Patienten sind in Tabelle 2 aufgelistet.

89,7% (26/29) der Pferde wurde als Notfall in die Klinik gebracht, wobei 24 der 29 Pferde unmittelbar nach Eintreffen mit einer Infusionstherapie (Ringer-Lactat oder Ringer Lösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) über einen Venenverweilkatheter versorgt wurden. Anhand des Dehydrationsgrades wurden 12 Pferde in Gruppe 1 (geringgradige Dehydratation, 6–8%), 11 Pferde in Gruppe 2 (mittelgradige Dehydratation, 8–10%) und 6 Pferde in Gruppe 3 (hochgradige Dehydratation, >10% bzw. Schock) eingeteilt. 44,8% (13/29) Pferde wurden euthanasiert oder sind verstorben, während 55,2% (16/29) bis zum Zeitpunkt 48 überlebt haben.

Zusammenhang zwischen Dehydrationsgrad und Parametern der Nierenfunktionsanalyse

Bei einigen Harnproben konnten aufgrund zu starker Konzentration nicht alle Parameter evaluiert werden.

Nierenwerte im Blutserum und Harn: Zum Zeitpunkt 0 hatten 13,8% (4/29) der Pferde erhöhte Serum Kreatininkonzentrationen (Referenzbereich 71–159 $\mu\text{mol/L}$). Bei 24,1% (7/29) der Pferde lag die Harnstoffkonzentration oberhalb des Referenzbereichs (3,2–8,2 mmol/L). 42,9% (12/28) der Pferde wiesen ein erhöhtes harnspezifisches Gewicht (Referenzbereich 1,020–1,040 g/mL) auf (Abb. 1).

Nierenfunktionsanalyse: FE_{Na^+} (physiologisch < 1%) und die uGGT/uKreatinin Ratio (Normbereich < 25 U/g) waren bei 18,5% (5/27) der Pferde erhöht. Das Gesamteiweiß im Harn

lag bei 17,9% (5/28) der Patienten über dem Cut-off-Wert von 1000mg/L (Abb. 2–4). 55,2% (16/29) Pferde haben bis Zeitpunkt 48 überlebt.

Laut Kruskal-Wallis-Test waren die Serum-Kreatininkonzentrationen zu dem Zeitpunkt 0 und Zeitpunkt 12 mit dem Dehydrationsgrad statistisch assoziiert (jeweils $P=0,001$ Abb. 5 und $P=0,016$), während Harnstoff keine signifikante Assoziation mit den Dehydrationsgruppen zum Zeitpunkt 0

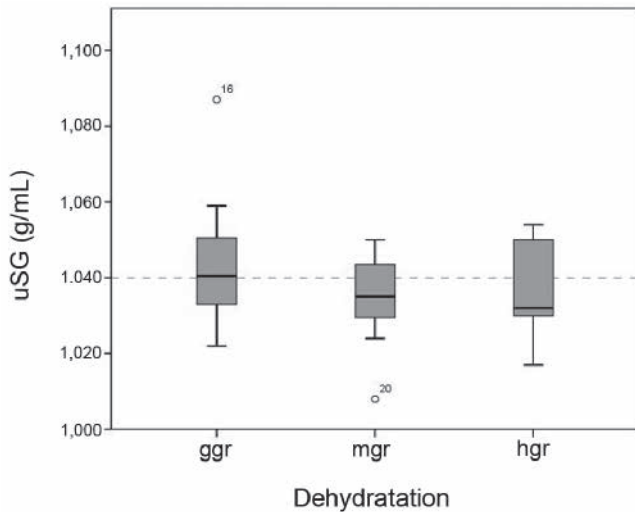


Abb. 1 Boxplot des harnspezifischen Gewichts. Keine Assoziation mit Dehydratation ist vorhanden ($P=0,417$). 42,9% (12/28) der Pferde wiesen ein erhöhtes harnspezifisches Gewicht (Referenzbereich 1,020–1,040g/mL) zum Zeitpunkt 0 auf. uSG = harnspezifisches Gewicht, ggr = geringgradige Dehydratation, mgr = mittlergradige Dehydratation, hgr = hochgradige Dehydratation. | The distribution of urine specific gravity (uSG) in three dehydration levels. It showed no association with the dehydration level ($P=0.417$). 42.9% (12/28) horses had elevated uSG at time-point 0.

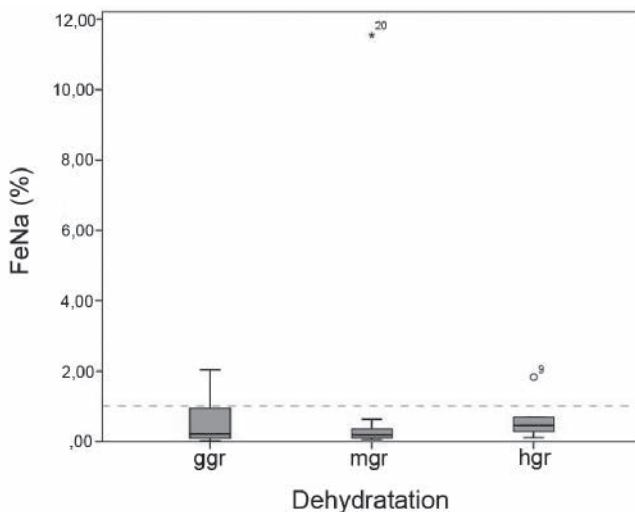


Abb. 2 Boxplot von der fraktionellen Exkretion von Natrium (FE_{Na+}). Keine Assoziation mit Dehydratation ist vorhanden ($P=0,530$). FE_{Na+} (physiologisch < 1%) war bei 18,5% (5/27) der Pferde zum Zeitpunkt 0 erhöht. FE_{Na+} = fraktionelle Exkretion von Natrium, ggr = geringgradige Dehydratation, mgr = mittlergradige Dehydratation, hgr = hochgradige Dehydratation. | The distribution of fractional excretion of sodium (FE_{Na+}) in three dehydration levels. It showed no association with the dehydration level ($P=0.530$). 18.5% (5/27) horses had increased percentage of FE_{Na+} at time-point 0.

($P=0,078$, Abb. 6), wohl aber zu dem Zeitpunkt 12 und Zeitpunkt 24 eine Assoziation mit den Dehydrationsgruppen aufwies ($P=0,033$ und $P=0,033$). Im Verlauf der 48 Stunden konnte allerdings mit Hilfe von Messwiederholungen weder bei Harnstoff noch bei sKreatinin ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Dehydrationsgruppen

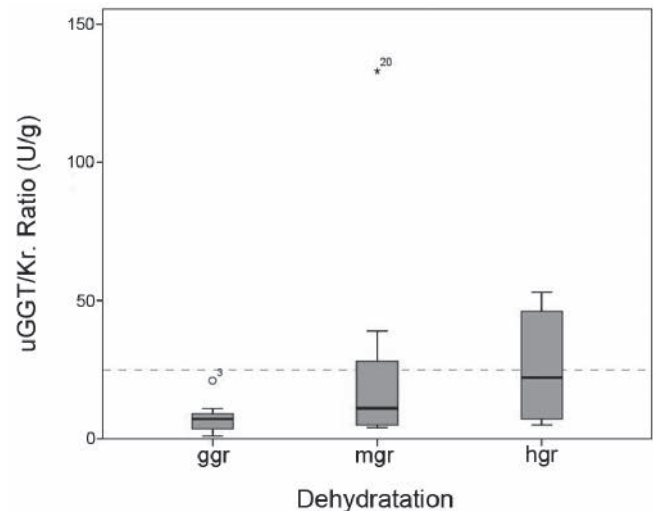


Abb. 3 Boxplot der Harn-GGT (uGGT)/Harn-Kreatinin (uKreatinin) Ratio der Patienten in den drei Dehydrationsgruppen bei Einlieferung. uGGT/uKreatinin Ratio zeigte keine Assoziation mit dem Dehydrationsgrad ($P=0,127$). Die uGGT/uKreatinin Ratio (Normbereich < 25 U/g) waren bei 18,5% (5/27) der Pferde zum Zeitpunkt 0 erhöht. uGGT/Kr. Ratio = Harn-GGT/uKreatinin Ratio, ggr = geringgradige Dehydratation, mgr = mittlergradige Dehydratation, hgr = hochgradige Dehydratation. | The distribution of urinary GGT (uGGT)/urinary Creatinine (uCreatinine) ratio in three dehydration levels. It showed no association with the dehydration level ($P=0.127$). There were 18.5% (5/27) horses had elevated uGGT/uCreatinine ratio at time-point 0.

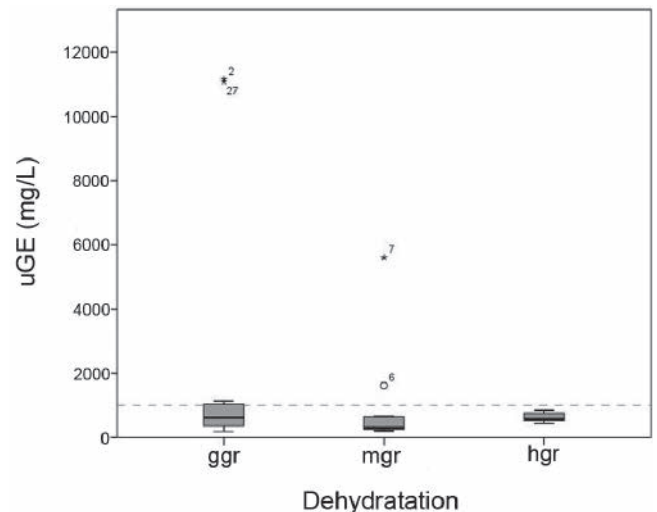


Abb. 4 Boxplot vom Gesamteiweiß im Harn (uGE) der Patienten in den drei Dehydrationsgruppen bei Einlieferung. Es zeigt keine signifikante Assoziation mit dem Dehydrationsgrad ($P=0,403$). Das Gesamteiweiß im Harn lag bei 17,9% (5/28) der Patienten zum Zeitpunkt 0 über dem Cut-off-Wert von 1000mg/L. uGE = Gesamteiweiß im Harn, ggr = geringgradige Dehydratation, mgr = mittlergradige Dehydratation, hgr = hochgradige Dehydratation. | The distribution of urine total protein in three dehydration levels. It showed no association with the dehydration level ($P=0.403$). 17.9% (5/28) horses had increased total protein in urine at time-point 0.

festgestellt werden. Die weiteren getesteten Parameter der Nierenfunktionsanalyse (NFA) waren nicht statistisch mit dem Dehydratationsgrad zu Zeitpunkt 0 bis Zeitpunkt 48 assoziiert (Tab. 3).

Zum Zeitpunkt 0 wurden moderate Korrelationen zwischen sKreatinin und Harnstoff bzw. der sKreatinin und der uGGT/ uKreatinin Ratio festgestellt (jeweils $r = 0,417$; $r = 0,361$). Das harnspezifische Gewicht wies eine moderate Korrelation mit

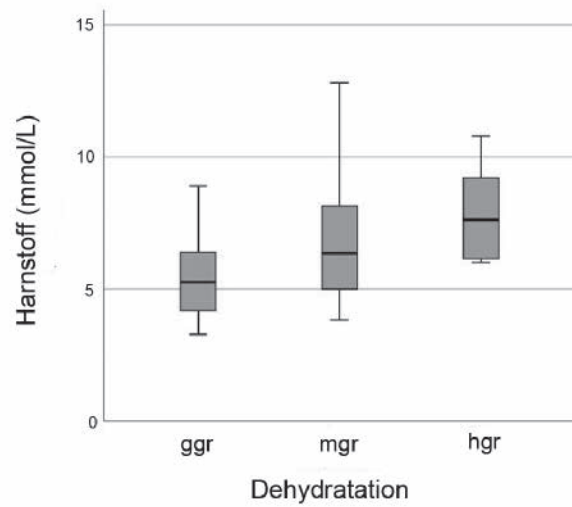
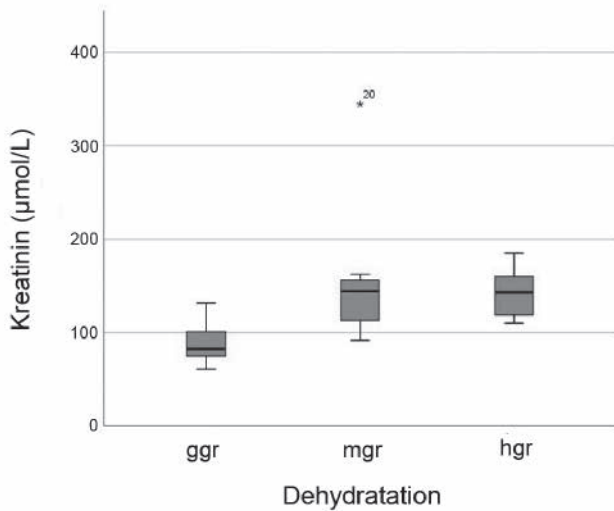


Abb. 5 Boxplot der Serum-Kreatininkonzentration der Patienten in den drei Dehydratationsgruppen bei Einlieferung. Kreatinin zeigt eine signifikante Assoziation mit dem Dehydratationsgrad ($P = 0,001$). ggr = geringgradige Dehydratation, mgr = mittergradige Dehydratation, hgr = hochgradige Dehydratation. | *The distribution of serum creatinine in three dehydration levels. The concentration of creatinine in serum showed an association with the dehydration level ($P = 0.001$).*

Abb. 6 Boxplot der Serum-Harnstoffkonzentration der Patienten in den drei Dehydratationsgruppen bei Einlieferung. Es zeigt einen steigenden Trend der Serum-Harnstoffkonzentration mit dem Dehydratationsgrad ($P = 0,078$). ggr = geringgradige Dehydratation, mgr = mittergradige Dehydratation, hgr = hochgradige Dehydratation. | *The distribution of Blood urea nitrogen (BUN) within the three dehydration groups. It showed that the median concentration of BUN showed a tendency to increase along with the dehydration level ($P = 0.078$).*

Tab. 2 Signalement und Einlieferungsgrund der Patienten. | *Cases described with patients description and reason for referral.*

Variable	6–8% Dehydratation N (%)	8–10% Dehydratation N (%)	>10% Dehydratation und Schock N (%)
Geschlecht	N = 12	N = 11	N = 6
Stute	6 (50)	5 (45,5)	5 (83,3)
Wallach	6 (50)	6 (54,5)	1 (16,7)
Alter (in Jahren) (Median und Range)	17 (5–28)	15 (7–22)	16 (10–27)
BCS (Median und Range)	5 (2–6)	5 (4–8)	5 (5–6)
Rasse			
Vollblut	1 (8,3)	2 (18,2)	2 (33,3)
Warmblut	4 (33,4)	3 (27,2)	1 (16,7)
Pony	2 (16,6)	3 (27,2)	2 (33,3)
Kaltblut	1 (8,3)	1 (9,2)	
Andere	4 (33,4)	2 (18,2)	1 (16,7)
Einlieferungsgrund			
Kolik	9 (75)	10 (90,9)	3 (50)
Durchfall			2 (33,3)
Tumor	1 (8,3)		
Intoxikation		1 (9,1)	
Andere	2 (16,7)		1 (16,7)

BCS = Body condition score, N = Anzahl der Patienten

FE_{Na+} und der uGGT/uKreatinin Ratio auf (jeweils $r = -0,590$; $r = -0,328$). Ebenso lagen moderate Korrelationen zwischen Harnstoff und der uGGT/uKreatinin Ratio vor ($r = 0,376$).

Bis auf FE_{Na+} ($P = 0,047$) zum Zeitpunkt 0 konnte kein Parameter mit der Prognose der Patienten statistisch assoziiert werden.

Bei der Sedimentuntersuchung konnten zum Zeitpunkt 0 in 25% (7/28) der Fälle mikroskopisch keine Harnkristalle nachgewiesen werden. 67,8% (19/28) der Pferde wiesen geringgradige bis hochgradige Calciumcarbonate bzw. -oxalate im Harn zum Zeitpunkt 0 auf. Bei zwei Pferden wurden außerdem Struvitkristalle nachgewiesen. 7,1% (2/28) Pferde hatten über 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld im Harn zum Zeitpunkt 0, während die Harnstickuntersuchung bei einem Pferd 1+ anzeigte und bei dem anderen Patienten negativ war. Die Anzahl der Erythrozyten betrug bei einem Pferd (3,6% bzw. 1/28) über 5 Zellen pro Gesichtsfeld, wobei die Harnstickuntersuchung keine erhöhten Erythrozyten anzeigte. Ein in der NFA mit physiologischer Erythrozytenzahl bewerteter Befund zeigte in der Harnstickuntersuchung 4+ Erythrozyten an. Hierbei ist zu beachten, dass der Harnstick nicht zwischen Erythrozyten, Hämoglobin und Myoglobin differenzieren kann. Bei dem betroffenen Patienten wurde allerdings keine Hämolyse nachgewiesen, deutlich erhöhte Muskelenzyme lagen ebenfalls nicht vor. In der vorliegenden Studie wiesen 17,9% (5/28) der Pferde ein erhöhtes Gesamteiweiß (über 1000 mg/L) im Harn zum Zeitpunkt 0 auf. 67% (20/29) der Pferde zeigten im Harnstick eine geringgradige Proteinurie (Wert: 1+ = 300 mg/L) und 6,9% (2/29) entweder eine mittelgradige (Wert: 2+ = 1000 mg/L) oder hochgradige (Wert: 3+ = 5000 mg/L) Proteinurie. Entsprechend waren bezüglich der Proteinkonzentration im Harn zwei in der NFA veränderte Ergebnisse kongruent und drei nicht. Einen Vergleich der mikroskopischen Untersuchung mit dem Harnstick zeigt Tabelle 4 (Tab. 4). Insgesamt wurden deutliche Veränderungen auch per Harnstick angezeigt, leichte Veränderungen aber zum Teil nicht erfasst. Falsch positive Ergebnisse wurden, abgesehen von einem diskrepanten Ergebnis bei der Erythrozytenzahl, nicht angezeigt.

Diskussion

Die hohe Kompensationsfähigkeit der Niere lässt sie rasch auf Änderungen im Hydrationszustand reagieren. In der vorliegenden Studie hatten 13,8% (4/29) der dehydrierten Patienten eine erhöhte Serum-Kreatininkonzentration. Laut aktueller Literatur wird beim Pferd eine erhöhte Serum-Kreatininkonzentration erst bei anhaltender Hypovolämie bzw. Dehydratation beobachtet und steigt nach Wasserentzugsversuchen im Verlauf von 48–60 Stunden zunehmend an (Amer et al. 2017, Brobst und Bayly 1982). Zu welchem Zeitpunkt die Dehydratation der vorliegenden Studie untersuchten Pferde genau begann, konnte nicht rückgeschlossen werden. Allerdings ist davon auszugehen, dass es sich in den meisten Fällen um eine akut aufgetretene Veränderung handelte. Die Serum-Kreatininkonzentration stieg mit zunehmendem Dehydrationsgrad, wobei ein Pferd bereits in Gruppe 2 (8–10% Dehydratation) eine sehr hohe Serum-Kreatininkonzentration aufwies. Die Ausscheidung von sKreatinin findet hauptsächlich über den Harn statt (Muffert 2017). Bei Hypovolämie

wird filtrierte Flüssigkeit in der Niere rückresorbiert, sodass die Harnmenge reduziert wird. Daher ist eine Serum-Kreatininkonzentration proportional zum Dehydrationsgrad zu erwarten. Obwohl die Harnstoff-Konzentration keine signifikante Assoziation mit den drei Dehydrationsgruppen zum Zeitpunkt 0 aufwies ($P = 0,078$), konnten dennoch ansteigende Medianwerte mit zunehmender Dehydratation beobachtet werden. Harnstoff ist kein sensitiver Marker, um eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) festzustellen, da Harnstoff leicht im distalen Nierentubulus ausgeschieden wird (Toribio 2007). Zudem gibt es viele extrarenale Faktoren, wie Alter, Geschlecht, diätetische Aspekte und zugrundeliegende Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Harnstoffkon-

Tab. 3 Assoziation zwischen Nierenparametern und Dehydratation in 48 Stunden. | Association between renal parameters and dehydration within 48 hours.

Parameter	N	P Wert
Zeitpunkt 0		
Serum-Kreatinin	29	0,001*
BUN	29	0,078
uSG	28	0,412
FE_{Na+}	27	0,530
uGE	28	0,403
uGGT/uKreatinin Ratio	27	0,127
Zeitpunkt 12		
Serum-Kreatinin	22	0,016*
BUN	22	0,033*
uSG	13	0,146
FE_{Na+}	13	0,097
uGE	13	0,119
uGGT/uKreatinin Ratio	8	0,655
Zeitpunkt 24		
Serum-Kreatinin	19	0,546
BUN	19	0,033*
uSG	11	0,314
FE_{Na+}	10	0,546
uGE	11	0,302
uGGT/uKreatinin Ratio	9	0,729
Zeitpunkt 48		
Serum-Kreatinin	17	0,230
BUN	17	0,400
uSG	10	0,377
FE_{Na+}	10	0,641
uGE	10	0,304
uGGT/uKreatinin Ratio	8	0,097

N = Anzahl der Patienten, uSG = Harn spezifisches Gewicht, FE_{Na+} = Fraktionale Exkretion von Natrium, uGE = Gesamteiweiß im Harn, uGGT/uKreatinin Ratio = Harn-GGT/Harn-Kreatinin Ratio. *Die Assoziation ist signifikant, wenn $P < 0,05$ ist.

zentration haben können (Muffert 2017). Das erklärt, dass Harnstoff keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Dehydratationsgrad aufwies. Im Verlauf der 48 Stunden konnte bei 16 Pferde, die bis Zeitpunkt 48 überlebt hatten, trotz der beschriebenen Zusammenhänge weder bei Harnstoff noch bei sKreatinin ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Dehydratationsgruppen festgestellt wurden, die Gruppen überschritten sich also. Die verschiedenen Erkrankungen der eingelieferten Pferde, die unterschiedlich therapiert wurden, könnten der Grund dafür sein, dass die beiden Parameter im Verlauf nicht mehr mit dem Dehydratationsgrad assoziierten.

Mithilfe der Nierenfunktionsanalyse wurde gezeigt, dass verschiedene Parameter eine unterschiedliche Schädigung bzw. Funktionsverlust der Niere aufzeigten. In der vorliegenden Studie wurden das harnspezifische Gewicht (uSG), Harn-Gesamteiweiß (uGE), die fraktionelle Natriumexkretion (FE_{Na+}) sowie uGGT/uKreatinin Ratio auf eine Korrelation mit dem Dehydratationsgrad und den Outcome untersucht. Bei intakter Nierenfunktion entspricht das uSG der Plasmaosmolalität, bei einer Dehydratation reagiert das uSG allerdings verzögert. Studien bei Pferden und Menschen zeigten, dass es bei fünfprozentiger Dehydratation nicht zu einer Harnkonzentration der Niere kommt (Brobst und Bayly 1982, Oppliger et al. 2005). Zudem reagiert das uSG erst einige Stunden nach anhaltender Dehydratation mit einer Erhöhung über den Referenzbereich hinaus, da bei akuter Dehydratation der Harn mit Vorhandensein von normalem Resturin in der Blase gemischt wird (Brobst und Bayly 1982, Popowski et al. 2001, Steiner et al. 2007). Dies erklärt in der vorliegenden Studie, dass es nicht zu einem signifikanten Zusammenhang zwischen uSG und dem Dehydratationsgrad zum Zeitpunkt 0 kam. Obgleich das uSG zwischen den verschiedenen Dehydratationsgruppen bis zum Zeitpunkt 48 keine Unterschiede aufwies, lag der Wert nach Rehydratationstherapie deutlich niedriger, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Therapie das uSG beeinflusst.

Proteinurie tritt bei Schädigung der Glomeruli bzw. Tubuli der Niere auf. In der Humanmedizin, stellt uGE bei dehydrierten Patienten mit Verbrennungen einen Risikofaktor für ANS dar und gilt als Marker für die Prognose und notwendige Intensität

der intensivmedizinischen Betreuung (Hu et al. 2012). Dies zeigt, dass bei dehydrierten Pferden vermehrt Protein über die Niere ausgeschieden wird. Allerdings wies keines der getesteten Pferde mit erhöhtem Gesamteiweiß im Harn zum Zeitpunkt 0 eine erhöhte Serum-Kreatininkonzentration auf und es lag auch keine signifikante Korrelation zwischen dem uGE und sKreatinin vor ($r = -0,138$). Das uGE war nicht mit dem Dehydratationsgrad assoziiert und zeigte auch keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Dehydratationsgruppen bis zum Zeitpunkt 48. Dies weist darauf hin, dass das uGE in dieser Studie kaum durch eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate beeinflusst wurde. Eine erhöhte FE_{Na+} kann bei einer akuten Schädigung der proximalen Tubuli während einer ANS auftreten (Toribio et al. 2005, Steiner 1984). In der vorliegenden Studie war FE_{Na+} nicht mit dem Dehydratationsgrad assoziiert, was dafür spricht, dass in unserer Untersuchung auch bei zunehmender Dehydratation keine deutlichen Schäden im proximalen Tubulus vorlagen. Bis zum Zeitpunkt 48 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Dehydratationsgruppen vor. Es ist vorstellbar, dass extrarenale Faktoren wie Rasse, Alter und Therapie, vor allem Infusionstherapie, die FE_{Na+} beeinflussen. Aufgrund der Infusionstherapie ist vermutlich nur die FE_{Na+} zum Zeitpunkt 0 zuverlässig interpretierbar. (Lefebvre et al. 2008, Roussel et al. 1993). Obwohl die FE_{Na+} zum Zeitpunkt 0 signifikant mit der Prognose assoziiert war ($P = 0,047$), haben alle Pferde mit erhöhter FE_{Na+} vom Zeitpunkt 0 bis zur Entlassung überlebt. Die prognostische Aussage ist demnach fraglich und könnte ein Zufallsbefund sein.

Die uGGT/uKreatinin Ratio stellt ebenso einen Marker für die Schädigung des Nierentubulus dar, der als Folge einer Ischämie auftritt, wobei es zunächst zu einer Schädigung des Bürstensaumpithels des proximalen Tubulus kommt (Ulutas und Sahal 2005). In einer Studie von Arosalo et al. wiesen operierte Koliker eine höhere uGGT/uKreatinin Ratio als die Tiere der gesunden Kontrollgruppe (Arosalo et al. 2007), ebenfalls wurde erhöhte uGGT/uKreatinin Ratio bei Pferden mit akuten Nierenversagen in anderer Studie beobachtet (Brandt 1997). In dieser Studie zeigten 18,5% (5/27) der Pferde zum Zeitpunkt 0 eine erhöhte uGGT/uKreatinin Ratio. Diese war aber statistisch nicht assoziiert mit dem Dehydratationsgrad zum

Tab. 4 Bewertung des Harnsticks (Combur-Test) und der Sedimentuntersuchung im Vergleich und Ergebnis davon zum Zeitpunkt 0. | Results and comparison between evaluation of sediments in urine and the results of urine sticks.

Parameter	Bewertung des Harnsticks				Harnstickergebnis der Pferde Total N = 29					Physiologisch in NFA	Zahl der Patienten mit veränderten NFA-Werten N = 28	
	neg.	1+	2+	3+	neg.	1+	2+	3+	4+			
Leukozyten	neg.	1+	2+	3+	neg.	1+	2+	3+		< 5 pro GF		
entspricht ungefähr Zellen/ μ L	<10	~10-25	~75	~500	28	1	0	0			2	
Protein	neg.	1+	2+	3+	neg.	1+	2+	3+		< 100mg/dL		
entspricht ungefähr mg/dL		30	100	500	7	20	1	1			5	
Erythrozyten	neg.	1+	2+	3+	4+	neg.	1+	2+	3+	4+	< 5 pro GF	
entspricht ungefähr Zellen/ μ L	<5	~5-10	~25	~50	~250	28	0	0	0	1		1

Zeitpunkt 0 und wies keine Unterschiede zwischen den Dehydratationsgruppen bis zum Zeitpunkt 48 auf. Demgegenüber wurde eine signifikante Korrelation der uGGT/uKreatinin Ratio mit sKreatinin und Harnstoff festgestellt sowie eine negative Korrelation mit dem uSG zum Zeitpunkt 0 ($r = 0,361$; $r = 0,376$; $r = -0,328$). Möglicherweise ist die uGGT-Exkretion bei verminderter GFR und Harnkonzentrierung leicht erhöht.

Die Ergebnisse des Harnsticks wurden mit denen der NFA bezüglich der Parameter Leukozyten- und Erythrozytenzahl sowie Proteinkonzentration verglichen. Einige Veränderungen der NFA konnten im Harnstick nicht nachvollzogen werden. Insgesamt wurden deutliche Veränderungen auch per Harnstick angezeigt, leichte Veränderungen aber zum Teil nicht erfasst. Falsch positive Ergebnisse wurden, abgesehen von einem diskrepanten Ergebnis bei der Erythrozytenzahl, nicht angezeigt. Calciumcarbonate und -oxalate sind bei Pferden physiologischerweise in größerer Menge im Harn enthalten, da sie Pflanzenfresser sind. Struvite und amorphe Kristalle werden nur selten nachgewiesen, gelten in geringen Mengen aber auch als physiologisch (Edwards und Arvher 2011, Bauer et al. 2017). Um die Menge an Kristallen im Urin beurteilen zu können müsste die Blase vollständig entleert werden. Da dies meist nicht gewährleistet ist, ist die Menge der Kristalle in der klinischen Diagnostik von untergeordneter Bedeutung. Die Gesamtmenge an Kristallen in der vorliegenden Studie ist statistisch nicht signifikant mit dem Dehydrationsgrad assoziiert ($P = 0,702$). Weiterhin wurde keine signifikante Korrelation zwischen Kristallmenge und anderen Nierenparametern beobachtet.

In der Humanmedizin gilt die mittels Harnstick gemessene Hämaturie als ein Risikomarker für eine ANS und wird zur Prognosestellung herangezogen (Han et al. 2014). Die Erythrozytenzahl lag lediglich bei einem Pferd (3,6% bzw. 1/28) über 5 Zellen pro Gesichtsfeld, während es ein negatives Ergebnis im Harnstick hatte. Zum Zeitpunkt 0 konnte Erythrozyten keine Assoziation mit dem Dehydrationsgrad ($P = 0,404$) oder der Prognose ($P = 0,802$) nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Studie konnten die Hyperkreatininämie sowie prärenale Azotämie bei allen Pferden innerhalb von 12 bis 48 Stunden mittels sofortiger Rehydratation erfolgreich therapiert werden. Bei keinem der Pferde entwickelten sich klinische Anzeichen einer Niereninsuffizienz.

Fazit für die Praxis

In der vorliegenden Untersuchung zeigten dehydrierte Pferde bei Einlieferung in die Klinik für Pferde, FU, Berlin unterschiedliche Veränderungen in der Nierenfunktionsanalyse. Von diesen Parametern korrelierte allerdings nur die Serum-Kreatininkonzentration zum Zeitpunkt 0 mit dem Dehydrationsgrad, während eine erhöhte fraktionelle Natriumexkretion bei Einlieferung geringere Überlebenschancen anzeigte. Dies steht allerdings in Widerspruch zu den fünf Pferden, die trotz erhöhter FE_{Na+} zum Zeitpunkt 0 alle überlebt haben. Der prognostische Wert ist daher fraglich. So ist es durchaus möglich, dass es sich bei dem signifikanten

Ergebnis um einen statistischen Zufall handelte. Das harnspezifische Gewicht war der am häufigsten veränderte Parameter, gefolgt von FE_{Na+} , uGGT/uKreatinin Ratio und uGE. Bei keinem Patienten in dieser Studie entwickelten sich im Verlauf des Klinikaufenthalts klinische Anzeichen einer Nierenerkrankung. Grund hierfür ist vermutlich, dass die Pferde entweder rasch intensivmedizinisch therapiert oder aufgrund der Schwere der zugrundeliegenden primären Erkrankung euthanasiert wurden. Die Nierenfunktionsanalyse scheint zusammengefasst bei akut dehydrierten Patienten aus klinischer Sicht wenig hilfreiche Informationen zu liefern. Es ist möglich, dass sich intrinsische Nierenschäden erst im weiteren Verlauf entwickeln und in der Nierenfunktionsanalyse abbilden lassen. Weitere Untersuchungen von an klinisch manifester ANS erkrankten Pferden sind notwendig, um die genauen Veränderungen in der Nierenfunktionsanalyse zu evaluieren.

Seit Langem suchen die Forscher nach einem frühzeitigen Parameter der Niere, um die Nierenerkrankung rechtzeitig zu erkennen. Symmetric Dimethylarginine (SDMA) zählt zu einem mordenem Parameter beim Human und Kleintier, damit man noch früher chronische Nierenschädigung diagnostizieren kann. Leider gibt es derzeit noch keinen aussagekräftigen Nachweis, was für eine Rolle dieser neue Parameter in dem Prozess der Nierenschädigung beim Pferd spielt, oder ob man beim Pferd SDMA als frühzeitigen Parameter der Niere verwenden sollte (Gratwick 2020), deshalb wurde SDMA in der vorliegenden Studie nicht inkludiert.

Die diagnostische Relevanz der Nierenfunktionsanalyse für frühzeitige Nierenschädigung benötigt weitere Forschungen in der Zukunft.

Literatur

- Aamer H. G., El-Ashker M. R., Nour E. M., Wafa E. W., Youssef M. A. (2017) Sepsis-induced acute kidney injury in equine: current knowledge and future perspectives. *J. Equine Vet. Sci.* 50, 84–95; DOI 10.1016/j.jevs.2016.11.006
- Arosalo B. M., Raekallio M., Rajamäki M., Holopainen E., Kastevaara T., Salonen H., Sankari S. (2007) Detecting early kidney damage in horses with colic by measuring matrix metalloproteinase-9 and-2, other enzymes, urinary glucose and total proteins. *Acta. Vet. Scand.* 49, 287–296; DOI 10.1186/1751-0147-49-4
- Bauer C., Bauer N., Cavalleri J.-M., Drommer W., Feige K., Keresztes M. (2017) Labordiagnostische Untersuchung. In: *Handbuch Pferdepraxis*. 4. Auflage. Hrsg. W. Brehm, H. Gehlen, B. Ohnesorge, A. Wehrend. Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 36.
- Brobst D. F., Bayly W. M. (1982) Responses of horses to a water deprivation test. *J. Equine Vet. Sci.* 2, 51–56; DOI 10.1016/S0737-0806(82)80019-1
- Brandt K., Deegen E., Glitz F., Bickhardt K. (1997) Nierenfunktionsanalysen bei Pferden mit Nephropathien. *Pferdeheilkunde* 13, 335–344; DOI 10.21836/PEM19970404
- Chaney K. P., Holcombe S. J., Schott H. C., Barr B. S. (2010) Spurious hypercreatininemia: 28 neonatal foals (2000–2008). *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 20, 244–249; DOI 10.1111/j.1476-4431.2010.00525.x
- Chertow G. M., Burdick E., Honour M., Bonventre J. V., Bates D. W. (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 3365–3370; DOI 10.1681/ASN.2004090740

- Edwards B., Arvher D. (2011) Diagnosis and treatment of urolithiasis in horses. In: *Practice* 33, 2–10; DOI 10.1136/inp.c7445
- Gratwick Z. (2020) An updated review: Laboratory investigation of equine renal disease. *Equine Vet. Educ.*; DOI 10.1111/eve.13373
- Groover E. S., Woolums A. R., Cole D. J., LeRoy B. E. (2006) Risk factors associated with renal insufficiency in horses with primary gastrointestinal disease: 26 cases (2000–2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 228, 572–577; DOI 10.2460/javma.228.4.572
- Han S. S., Ahn S. Y., Ryu J., Baek S. H., Chin H. J., Na K. Y., Chae D. W., Kim S. (2014) Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 15, 93; DOI 10.1186/1471-2369-15-93
- Hu J. Y., Meng X. C., Han J., Xiang F., Fang Y. D., Wu J., Peng Y. Z., Wu Y. Z., Huang Y. S., Luo Q. Z. (2012) Relation between proteinuria and acute kidney injury in patients with severe burns. *Crit. Care.* 16, R172; DOI 10.1186/cc11649
- Hurcombe S. D. (2018) Critical Care. In: *Equine Internal Medicine*. 4. Auflage. Hrsg: S. M. Reed, W. M. Bayly, D. C. Sellon. Elsevier Inc., St. Louis; 163
- Lefebvre H. P., Dossin O., Trumel C., Braun J. P. (2008) Fractional excretion tests: a critical review of methods and applications in domestic animals. *Vet. Clin. Pathol.* 37, 4–20; DOI 10.1111/j.1939-165X.2008.00010.x
- Muffert M. T. (2017) Analyse der Nierenfunktionsparameter von Pferden aus den Jahren 2003 bis 2016. Diss. Med. Vet. Hannover
- Oppliger R. A., Magnes S. A., Popowski L. A., Gisolfi C. V. (2005) Accuracy of urine specific gravity and osmolality as indicators of hydration status. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 15, 236–251; DOI 10.1123/ijsnem.15.3.236
- Popowski L. A., Oppliger R. A., Lambert G. P., Johnson R. F., Johnson A. K., Gisolfi C. V. (2001) Blood and urinary measures of hydration status during progressive acute dehydration. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33, 747–753; DOI 10.1097/00005768-200105000-00011
- Pressler B. M. (2015) Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Clin. Lab. Med.* 35, 487–502; DOI 10.1016/j.cl.2015.05.001
- Roussel A. J., Cohen N. D., Ruoff W. W., Brumbaugh G. W., Schmitz D. G., Kuesis B. S. (1993) Urinary indices of horses after intravenous administration of crystalloid solutions. *J. Vet. Intern. Med.* 7, 241–246; DOI 10.1111/j.1939-1676.1993.tb01014.x
- Savage V. L., Marr C. M., Bailey M., Smith S. (2019) Prevalence of acute kidney injury in a population of hospitalized horses. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 2294–2301; DOI 10.1111/jvim.15569
- Schott II H. C., Walldridge B., Bayly W. M. (2018) Disorders of the urinary system. In: *Equine Internal Medicine*. 4. Auflage. Hrsg: S. M. Reed, W. M. Bayly, D. C. Sellon. Elsevier Inc., St. Louis; 923
- Steiner M. J., Nager A. L., Wang V. J. (2007) Urine specific gravity and other urinary indices inaccurate tests for dehydration. *Pediatr. Emerg. Care* 23, 298–303; DOI 10.1097/01.pec.0000270162.76453.fa
- Steiner R. W. (1984) Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am. J. Med.* 77, 699–702; DOI 10.1016/0002-9343(84)90368-1
- Toribio R. E. (2007) Essentials of equine renal and urinary tract physiology. *Vet. Clin. Equine* 23, 533–561; DOI 10.1016/j.cveq.2007.09.006
- Toribio R. E., Kohn C. W., Hardy J., Rosol T. J. (2005) Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced endotoxemia. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 223–231; DOI 10.1892/0891-6640(2005)
- Ulutas B., Sahal M. (2005) Urinary GGT/creatinine ratio and fractional excretion of electrolytes in diarrhoeic calves. *Acta. Vet. Hung.* 53, 351–359; DOI 10.1556/AVet.53.2005.3.8