

Vitamin-A-Intoxikation beim Schwein

G. Reiner¹, Barbara Hertrampf¹, K. Köhler²

Aus der ¹Klinik für Wiederkäuer und Schweine (Innere und Chirurgie) (geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. Doll) und dem ²Institut für Veterinärpathologie (geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Reinacher) der Justus-Liebig-Universität Gießen

Schlüsselwörter:

Schwein – Hypervitaminose A – Lahmheit – Futtermittel-intoxikation

Key words:

Pig – Hypervitaminosis A – Lameness – Feed intoxication

Zusammenfassung:

Gegenstand und Ziel: Beschreibung und Diskussion der fütterungsbedingten Hypervitaminose A beim Schwein mit Berücksichtigung der Differenzialdiagnosen. *Material und Methode:* Fallbericht eines Ferkelaufzuchtbetriebes mit 1900 Plätzen. *Ergebnisse:* Drei bis vier Tage nach Umstellung auf ein bestimmtes Alleinfuttermittel zeigten ca. 50% der Ferkel plötzlich eine hochgradige Stützbeinlahmheit. Weitere Symptome wurden nicht beobachtet. Mit dem Absetzen des Alleinfuttermittels besserte sich das klinische Bild der Lahmheit, im weiteren Verlauf blieben die Gliedmaßen bei moderat beeinträchtigtem Wachstum des Rumpfskeletts mit starken Deformationen deutlich im Wachstum zurück. Röntgenologisch sowie pathologisch-anatomisch fand sich das Bild vorzeitig geschlossener Epiphysenfugen. Bei der Untersuchung des Futtermittels wurde neben einem Vitamin-D-Gehalt von 23300 IE/kg ein Vitamin-A-Gehalt von 195000 IE/kg festgestellt. Das entsprach in beiden Fällen – bezogen auf die Deklaration – einer etwa 10-fachen Überdosierung und einer 100-fach über dem Bedarf liegenden Dosis. Symptome einer Vitamin-D₃-Intoxikation waren nicht nachweisbar. *Schlussfolgerung:* Trotz kurzer Expositionszeit und Überdosierung mit beiden Vitaminen entsprachen die aufgetretenen Befunde dem Krankheitsbild der Hypervitaminose A. *Klinische Relevanz:* Bei Fällen gehäuft auftretender Lahmheit müssen mögliche Fehler in der Futterzusammensetzung, beispielsweise der Vitamin-A-Gehalt, berücksichtigt werden.

Summary:

Vitamin A-intoxication in the pig

Objective: Description and discussion of feed caused hypervitaminosis A in swine and differential diagnoses. *Material and methods:* Description of a case of a pigpen with 1900 places. *Results:* Three to four days after introduction of a certain food, 50% of the piglets suddenly showed lameness. Other symptoms could not be observed. Lameness improved after the food had been changed again, but significant deformations of the limbs remained. The development of the rump was less involved. X-ray- as well as pathological-anatomical examination revealed a premature closure of the epiphyseal growth plates in the limb bones. The result of a food examination showed a vitamin A-content of 195000 IU/kg and a vitamin D-content of 23300 IU/kg, being ten times higher than declared and one hundred times higher than requirements in both cases. No signs of hypervitaminosis D were obvious in the herd. *Conclusions:* In spite of the short time of exposition and overdosing of both vitamins, symptoms are corresponding exactly with hypervitaminosis A. *Clinical relevance:* In cases of lameness in large numbers, possible faults in feed composition, e. g. vitamin A-content have to be considered.

Einleitung

Obwohl quantitative Mängel von Futtermitteln oder deren Komponenten für Schweine nicht selten vorkommen und grundsätzlich zu klinischer Symptomatik führen können, wird den Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen in der Anamnese häufig nur ein untergeordneter Stellenwert zugebilligt. Bei Mischfehlern in der Futtermittelproduktion ist oft ein bedeutender Anteil der Tiere eines Bestandes oder mehrerer Bestände betroffen. Aus solchen Fällen ergeben sich nicht selten forensische Auseinandersetzungen. In deren Verlauf bedarf die zur Verifizie-

rung erforderliche Befunderhebung besondere Sorgfalt unter Beachtung rechtlicher Vorschriften bei der Entnahme von Futtermitteln im Hinblick auf die Verwertbarkeit der ermittelten Befunde. Über entsprechende Fälle wird beispielsweise von Heinritz et al. (7): Hypervitaminose D₃ bzw. von Heinritz und Bollwahn (6): Selenvergiftung bei Mastschweinen berichtet. Hypervitaminose A wurde von Wolke et al. (19), Dobson (2) und Pryor et al. (12) beschrieben und mit dem klinischen Bild der Osteochondrose in Verbindung gebracht, während Doige et al. (3) einen Fall von Zwergwuchs bei Schweinen auf eine Vitamin-A-Vergiftung zurückführen. Deutlich häufiger als beim Schwein

kommt beim Rind die Hypervitaminose A in Form der Hyänen-Krankheit vor (z. B. 17).

Fallbeschreibung

Anamnese

Die 1900 Plätze des betroffenen Ferkelaufzuchtbestandes befanden sich in zwei Stallabteilen, die aus unterschiedlichen Futtersilos jeweils mit Alleinfuttermittel für Aufzuchtferkel verschiedener Futtermittelfirmen (Firma A und B) versorgt wurden.

Die Aufstallung der drei Wochen alten Ferkel aus drei Ferkelerzeugerbetrieben erfolgte im Betrieb stallweise im Reinraus-Verfahren. In den Herkunftsbetrieben wurden die Tiere in der ersten Lebenswoche sowie kurz vor dem Verkauf gegen *Mycoplasma hyopneumoniae* geimpft. Als Metaphylaxe gegen Streptokokkeninfektionen erhielten sie ab der Aufstallung zwei Wochen lang 20 mg/kg KM Amoxicillin oral, danach als Endektozid Ivermectin (0,1 mg/kg KM) für die Dauer von sieben Tagen. Beide Arzneimittelvormischungen wurden über das Alleinfutter für Aufzuchtferkel angeboten, das bis zum Verkauf der ca. 30 kg schweren Ferkel zur Mast eingesetzt wurde. Die täglichen Zunahmen lagen im Aufzuchtbereich bei ca. 500 g.

Drei bis vier Tage nach Umstellung auf das Ivermectin-medierte Alleinfuttermittel beobachtete die Bestandstierärztin bei ca. 50% von 400 inzwischen sechs Wochen alten Ferkel, die mit dem Futter der Firma B gefüttert wurden, eine hochgradige Stützbeinlahmheit aller vier Gliedmaßen. Die Ferkel verharrten in hundesitziger Stellung, lagen zum Teil fest und waren nur unter starker Schmerzäußerung zum Aufstehen zu bewegen.

Die Differenzialdiagnose MKS wurde unter Hinzuziehung des zuständigen Amtstierarztes bei fehlender MKS-typischer klinischer Symptomatik ausgeschlossen. Eine weiterführende MKS ausschließende Diagnostik wurde nicht angeordnet.

Aus dem Alleinfuttermittel, das zwei Tage nach Auftreten der klinischen Symptome gegen ein anderes ausgetauscht wurde, sicherte ein amtlich bestellter Probennehmer Futterproben für die Untersuchung an einer Staatlichen Landwirtschaftlichen Untersuchungs- und Forschungsanstalt (LUFÄ).

Nach Wechsel des Alleinfuttermittels klang das akute Krankheitsbild rasch ab. Die betroffenen Ferkel blieben allerdings bei zunehmenden Deformationen im Bereich der Gliedmaßen so deutlich im Wachstum zurück, dass sie nicht im geplanten Turnus zur Mast weiterverkauft werden konnten.

Im Alter von fünf Monaten wurden drei der betroffenen Schweine zur Untersuchung und Abklärung der Krankheitsursachen an die Professur für Schweinekrankheiten der JLU Gießen überwiesen.

Klinische Untersuchung

Der Entwicklungszustand der fünf Monate alten, ca. 60 kg schweren Tiere war bei gutem Ernährungszustand deutlich retar-

diert. Bei ungestörtem Sensorium nahmen sie rege Anteil an der Umgebung. Futter- und Wasseraufnahme, Kot- und Harnabsatz waren ohne besonderen Befund.

Die Schweine belasteten alle vier Gliedmaßen nur widerwillig. In Ruhe lagen sie in Brustlage oder nahmen eine hundesitzige Stellung ein.

Das Haarkleid war kurz, glatt, anliegend und ohne farbliche Abweichungen, Scheuerstellen oder Haarverlust. Die blassrosa Haut zeigte keine Auflagerungen oder Effloreszenzen. Die Episkleralgefäße waren vermehrt gefüllt, die Herztöne bei einer Herzfrequenz von 90 bis 120/min kräftig, regelmäßig, abgesetzt und ohne Nebengeräusche. Im Lungenfeld ließ sich bei kostoabdominaler Atmung ein vesikuläres Atemgeräusch auskultieren. Die Atemfrequenz lag bei 25/min, die Körpertemperatur betrug 39,2 °C.

Die neurologische Untersuchung ergab keine pathologischen Befunde. Deutlich abweichende Befunde waren dagegen im Bereich des Bewegungsapparates festzustellen: Die Hintergliedmaßen wurden weit unter den Körper gestellt, die Gliedmaßen waren deutlich verkürzt und verformt, die Klauen aller vier Gliedmaßen spitz und um 75% verlängert (Abb. 1). Die Winkelung aller Gelenke wich deutlich von der Norm ab: Die Fesselgelenke waren stark durchtrittig, die Karpalgelenke rückbiegig und die Tarsalgelenke zu stark gewinkelt. Daraus ergab sich ein steifer und schleppender, für die Tiere sehr anstrengender Bewegungsablauf. Ein korrektes Fußen war nicht mehr möglich, da beispielsweise an den Hintergliedmaßen beim Gehen nur noch die Ballen den Boden berührten. Die Tiere ermüdeten rasch, gingen in hundesitzige Stellung über, in der sie – zeitweise auf den Hintergliedmaßen sitzend – über den Boden rutschten und sich bald in Brustlage begaben. Diese Symptomatik im Bereich des Bewegungsapparates verschlechterte sich mit zunehmendem Gewicht der Tiere.



Abb. 1 Typische Körperhaltung, 3,5 Monate nach akuter Hypervitaminose A. Die Gliedmaßen sind deutlich verkürzt und verformt, die Winkelung der Gelenke ist stark verändert, der Gang hochgradig gestört. Zum Zeitpunkt der Aufnahme war das Schwein 23 Wochen alt.

Röntgenologische Untersuchung

Die Röntgenaufnahmen eines der Tiere ließen deutliche Verformungen und Verkürzungen der langen Röhrenknochen erkennen. Die Epiphysenfugen waren für diese Altersklasse zu eng (Abb. 2, 3). Ulna und Fibula waren proximal offenbar deutlich weniger betroffen als Radius und Tibia, da sie diese überragten. Das Acetabulum sowie die Humerus- und Femurköpfe zeigten sich beidseitig stark abgeflacht und deformiert (Abb. 2A, 3A). Die Epiphysenfugen waren teilweise vorzeitig geschlossen (Abb. 3 B, C).

Klinisch-chemische Untersuchung

Das Blutbild zeigte keine Abweichungen von der Norm. Der Serumkalziumgehalt lag mit 2,4 mmol/l im Referenzbereich, ebenso die Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP; 240 U/l) sowie die Kreatinin- (130 µmol/l) und Harnstoffkonzentration (4 mmol/l). Der Serumphosphatgehalt war mit 0,8 mmol/l leicht erniedrigt. Vitamin-A- und -D-Gehalt im Serum wurden nicht bestimmt.

Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung

Die klinisch und röntgenologisch diagnostizierten Veränderungen im Bereich der Gliedmaßen wurden in der Sektion bestätigt: Im Vergleich zu einem gesunden Tier gleichen Alters war die Verkürzung des Femurs um fast ein Drittel am deutlichsten. Die ebenso wie der Femurkopf stark abgeflachten Hüftgelenkpfannen wiesen eine Verdickung und Ödematisierung der Gelenkkapsel auf. An den Epiphysen der langen Röhrenknochen (distaler Humerus, proximaler und distaler Radius, distaler Femur, proximale und distale Tibia) ließen sich keine Epiphysenfugen mehr nachweisen. In Abbildung 4 sind exemplarisch der Humerus und die Tibia (jeweils im Längsschnitt) eines erkrankten im Vergleich zu einem gesunden Tier dargestellt. Der vorzeitige Schluss der Wachstumsfuge zeigte sich im Vergleich zur Epiphyse eines gesunden gleichaltrigen Tieres deutlich an der distalen Epiphyse des Humerus (Abb. 5).

Die makroskopischen Befunde ließen sich histologisch bestätigen (Abb. 6). Das Hüftgelenk wies zusätzlich eine akute fibrinös-eitrige Arthritis mit geringgradigem HämARTHROS auf. Die Knochen des Schädels, die Rippen und die Wirbel waren makroskopisch, die Organe makroskopisch und histologisch ohne besonderen Befund.

Differenzialdiagnosen

In der akuten Phase der Intoxikation dominierte bei etwa 50% der Tiere, die das Futter der Firma B erhielten, die hochgradige Stützbeinlahmheit. Aufgrund des plötzlichen und »seuchenhaften« Auftretens dieser Symptomatik musste differenzialdiagnostisch die Maul- und Klauenseuche berücksichtigt werden, die durch gründliche Untersuchung der Prädilektionsstellen auf das Vorliegen von Apften ebenso wie SVD, vesikuläres Exanthem



Abb. 2 A) Ventrodorsale Röntgenaufnahme des Schweines aus Abb. 1, 3,5 Monate nach akuter Hypervitaminose A: deutlich abgeflachtes Acetabulum, abgeflachtes und deformiertes Caput ossis femoris. B) Ventrodorsale Röntgenaufnahme eines gleichaltrigen Vergleichstieres.

und vesikuläre Stomatitis amtlischerseits ausgeschlossen wurde (6).

Wesentliche Differenzialdiagnose zu den genannten Krankheiten unter dem Aspekt des plötzlichen Auftretens bei vermeintlich schneller Ausbreitung ist die bei Selenintoxikation vorkommende Pododermatitis diffusa toxica, in deren Verlauf Klauenhornnekrosen mit Ausschühen, Paresen bis Paralysen und selten Erblindung beobachtet werden können. Serofibrinöse bis eitrige Polyarthritiden durch Streptokokken, Staphylokokken, Fus- oder Arcanobakterien bzw. *Erysipelothrix*, *Haemophilus parasuis* oder Mykoplasmen – häufig begünstigt durch Mängel in Bodenbeschaffenheit, Reinigung und Desinfektion oder bei der Durchführung zootechnischer Maßnahmen – können gehäufte Lahmheiten zur Folge haben. Stallklauen, zu weite Spalten oder

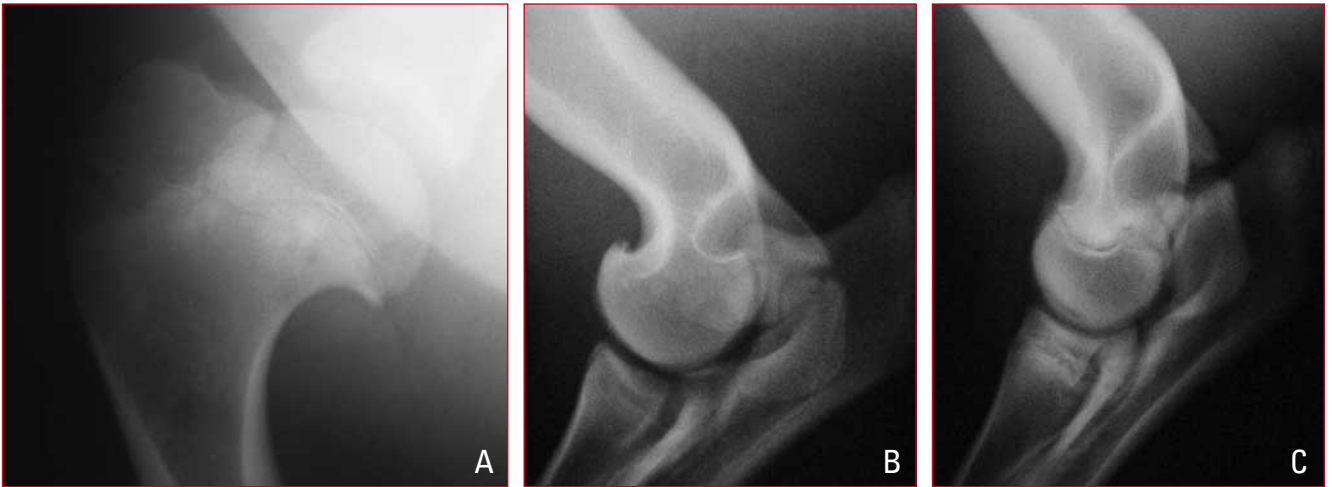


Abb. 3 A) Ventrodorsale Röntgenaufnahme des Schultergelenks des Schweines aus Abb. 1, 3,5 Monate nach akuter Hypervitaminose A: weitgehender Schluss der Epiphysenfuge sowie Abflachung und Deformation des Caput humeri. B) Laterolaterale Röntgenaufnahme des Ellbogengelenks des betroffenen Tieres: vorzeitiger Schluss der Epiphysenfugen am Epicondylus humeri und am Caput radii; Verformung im Corpus ulnae (hier nicht dargestellt). C) Situation beim gleichaltrigen Vergleichstier.



Abb. 4 Humerus (A) und Tibia (B) des Schweines aus Abb. 1, 3,5 Monate nach akuter Hypervitaminose A (unten im Bild jeweils Humerus bzw. Tibia des nicht betroffenen, gleichaltrigen Vergleichstieres).



Abb. 5 A) Distale Epiphyse des Humerus des Schweines aus Abb. 1: Fehlen der Wachstumsfuge. B) Epiphyse des gleichaltrigen Vergleichstieres ohne Hypervitaminose A.

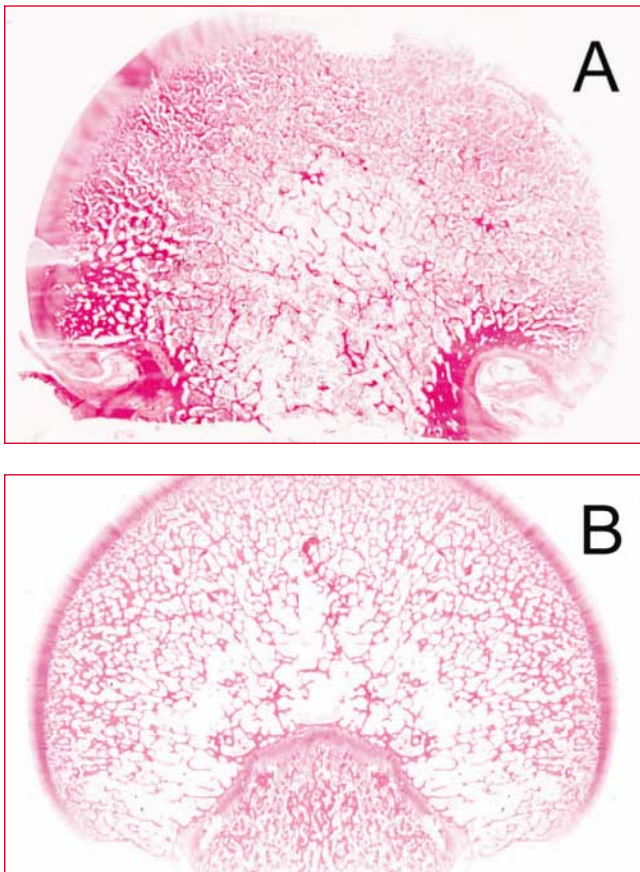


Abb. 6 Histologisches Präparat der distalen Humerusepiphyse. A): Vollständiges Fehlen der Wachstumsfuge bei dem Schwein aus Abb. 1. B) Präparat des gleichaltrigen Vergleichstieres ohne Hypervitaminose A. HE-Schnittpräparat ohne Objektivvergrößerung, eingescannt.

zu raue Bodenoberflächen kommen als Ursache von gruppenweise auftretenden Pododermatitiden in Betracht.

Die Verteilung der Krankheitssymptome in beiden Ställen, der akute Krankheitsbeginn nach Futterumstellung und das Abklingen der Symptomatik nach Absetzen des Futtermittels sprachen im vorliegenden Fall ursächlich für eine quantitative oder qualitative Abweichung in der Zusammensetzung des Alleinfuttermittels, der mit gezielten Untersuchungen nachgegangen werden musste. Lahmheitserscheinungen sowie die beschriebenen Knochenveränderungen können durch Mangel und/oder Überdosierung verschiedener Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine hervorgerufen werden. Dabei spielt neben dem Grad der quantitativen Abweichung in der Zusammensetzung des Futtermittels vor allem auch der Zeitpunkt bzw. die Dauer der Exposition eine entscheidende Rolle.

Kalziummangel, der sich aus der Verfügbarkeit des Mengenelements im Futter oder aus dem Vitamin-D-Angebot ergeben kann, führt beim wachsenden Tier zur Rachitis, beim ausgewachsenen dagegen zur Osteomalazie. Schmerzhaft, umfangsvermehrte Gelenke, deformierte Röhrenknochen bei erhöhter

Frakturneigung sowie ein aufgekrümmter, schmerzhafter Rücken können ebenso wie eine hypokalzämische Tetanie und Lähmungen der Hinterhand die Folge sein (5). Hinweise auf ein subklinisches Kalziumdefizit ergeben sich aus einer erhöhten Frakturneigung der Knochen. Im Plasma ist der Kalziumspiegel erniedrigt, die Phosphatkonzentration und die Aktivität der alkalischen Phosphatase sind erhöht.

Bei Kalziumüberschuss werden Futterverwertung und Zunahmen beeinträchtigt. Zink- und Vitamin-K-Bedarf steigen an, der Plasmakalziumspiegel und die Prothrombinzeit sind erhöht. Im Zusammenwirken mit erhöhter Vitamin-D-Konzentration kann es zu ektopischen Verkalkungen kommen. Als Toleranzgrenze werden 1-1,3% im Futter angegeben.

Auch Phosphormangel bedingt eine verminderte Futterverwertung und Zunahme. Bei höherem Grad können Rachitis oder Osteomalazie, gegebenenfalls mit spontanen Frakturen, sowie Nachhandlähmung auftreten. Subklinisch zeigen sich erhöhter Serumkalziumgehalt und gesteigerte AP-Aktivität sowie ein erniedrigter Phosphatspiegel. Die erhöhte Frakturneigung geht auf eine nicht ausreichende Knochenmineralisation zurück. Im Übergangsbereich zwischen Knochen und Knorpel finden sich Auftreibungen.

Phosphorüberschuss dagegen führt über einen sekundären Hyperparathyreoidismus zur Osteodystrophie mit dystrophischer Verkalkung. Betroffen sind vor allem Niere und Myokard. Die Stabilität der Röhrenknochen ist herabgesetzt. Im Plasma lässt sich ein erhöhter Kalziumspiegel nachweisen.

Auch ein verminderter Kupfergehalt kann zu Deformationen der Gliedmaßen und unter Umständen Spontanfrakturen führen (4, 11). Zusätzlich tritt Anorexie mit verminderten Zunahmen auf. Subklinische Anzeichen umfassen eine mikrozytäre hypochrome Anämie, eine verminderte Erythrozytenlebensdauer, eine herabgesetzte T-Zell-Response (14), verminderte Ceruloplasminspiegel im Serum sowie Herzmuskelhypertrophie, Herzklappenveränderungen und Aortenruptur, die auf Veränderungen im Kollagenstoffwechsel zurückzuführen sind (18).

Manganmangel kann bei entsprechend langer Dauer Lahmheit, verkürzte und verkrümmte Gliedmaßen und umfangsvermehrte Sprunggelenke hervorrufen. Daneben können kleine Würfe, vermehrt lebensschwache Ferkel sowie Milchmangel bei den Sauen beobachtet werden. Knochengewebe wird durch Fasergewebe ersetzt bei vorzeitigem Schluss der distalen Epiphysenfugen. Mangankonzentration und AP-Aktivität im Serum sind erniedrigt. Bei Mangangehalten von über 400 ppm wurden steifer Gang neben verminderter Zunahme und Futteraufnahme beobachtet.

Zink kann in Dosen von über 1000 ppm Osteochondrose bei Sauen begünstigen (11), Selen bei Konzentrationen ab 5 mg/kg KM zu der bereits beschriebenen Pododermatitis diffusa toxica führen.

Vitamin-D-Mangel äußert sich klinisch ähnlich wie ein Kalziummangel. Ein Vitamin-D-Überschuss führt zur metastatischen Verkalkung mit einem sich hieraus ergebenden vielgestaltigen klinischen Bild. (7): In betroffenen Beständen werden Apa-

thie und Inappetenz, quälender, feuchter Husten, beim Auskultieren Giemen und Reibegeräusche, teilweise auch Herzarrhythmie und Extrasystolen festgestellt, zudem Erbrechen und Diarrhö, Polyurie, Ataxien und teilweise hohe Verlustraten. Pathologisch-anatomisch und histologisch überwiegt das Bild der metastatischen Verkalkung von Weichteilen, besonders der Nephrokalzinose und der Kalzinose des Myokards (z. B. 8, 10).

Ergebnisse der Futtermittelanalyse

Zur Untersuchung kam das mit Ivermectin medizierte Alleinfuttermittel für Aufzuchtferkel. Der Kalziumgehalt der Futterprobe lag mit 1,41% deutlich über der Toleranzgrenze von 1% (13) und über der nach Futtermittel-VO vorgegebenen Norm von 0,85%. Der Phosphorgehalt lag mit 0,65% innerhalb der Toleranz (0,9%) und eng bei der gesetzlichen Vorgabe von mindestens 0,7%.

Der Vitamin-D-Gehalt der Probe war mit 23300 IE/kg um den Faktor 100 höher als der von der NRC (1987) angegebene Bedarf von 200 IE/kg (13). Der durch die Futtermittel-VO vorgegebene Mindestwert beträgt 1000 IE/kg. 22000 IE/kg und 2200 IE/kg werden bei einer Exposition von unter bzw. über sechs Wochen als Toleranzgrenze angenommen (13). Auch der Vitamin-A-Gehalt war mit 195000 IE/kg etwa 100-mal höher als der Minimalbedarf von 1750 IE/kg (13) und 10-mal höher als die Toleranzgrenze (20000 IE/kg). Der Mindestgehalt nach Futtermittel-VO liegt bei 8000 IE/kg.

An Spurenelementen waren Kupfer mit 151 mg/kg, Zink mit 221 mg/kg, Mangan mit 99 mg/kg, Selen mit 0,44 mg/kg und Eisen mit 332 mg/kg enthalten.

Damit entsprach das Alleinfuttermittel eindeutig nicht den Anforderungen und gesetzlichen Vorgaben.

Diskussion

Der Vitamin-D-Gehalt lag deutlich über dem Bedarf der Tiere und überstieg die für eine Expositionszeit von unter sechs Wochen angenommene Toleranzgrenze (13). Zusammen mit dem ebenfalls erhöhten Kalziumgehalt könnten hier die Voraussetzungen einer Vitamin-D-Intoxikation gegeben sein. Dem widersprach allerdings das klinische Bild. Die Expositionszeit war so kurz, dass sich das typische Bild der Hypervitaminose D, geprägt durch Kalkablagerungen in den Weichgeweben wie Niere und Herzmuskel (7, 8, 10), nicht entwickeln konnte. Klinische Anzeichen wie hohe Verlustraten, Herzarrhythmien und Extrasystolen, Diarrhö und Erbrechen, Polyurie, Ataxie, quälender feuchter Husten mit Giemen und Reibegeräusche wurden weder in der akuten Phase, noch in der Folgezeit festgestellt. Pathologisch-anatomisch und histologisch wurden keine Hinweise auf Organverkalkungen gefunden.

Die klinischen, pathologisch-anatomischen sowie histologischen Befunde wiesen hingegen eindeutig auf eine Hypervitaminose A hin, da die an den Knochen festgestellten Veränderungen

denen entsprachen, die bei wachsenden Schweinen mit experimenteller Hypervitaminose A vorlagen (19). Läsionen am Gelenkknorpel, wie sie bei Mäusen nach systemischer Retinoidgabe gefunden wurden (9), waren zwar nicht nachweisbar, dagegen die auch bei Meerschweinchen nach experimenteller erhöhter Retinoidgabe festgestellten Knochenveränderungen im Sinne eines vorzeitigen Schlusses der Epiphysenfugen. Histologisch stand der Verlust der Basophilie der extrazellulären Matrix der Wachstumsfuge und die Einwanderung von Osteoklasten im Vordergrund (16). Im vorliegenden Fall handelte es sich um ein Endstadium der Erkrankung: Die Epiphysenfugen waren bereits vollständig mit Lamellenknochen durchbaut. Differenzialdiagnostisch wären daher in diesem Stadium auch andere Ursachen (Sexualhormone!), die zu einem vorzeitigen Schluss der Epiphysenfugen führen, in Betracht zu ziehen.

Die Veränderungen an den Hüftgelenken entsprachen denen eines posttraumatischen, entzündlichen Geschehens und waren somit als Folge der Gelenkdeformation und der daraus resultierenden abnormen mechanischen Belastung zu werten.

Die Hypervitaminose A ist im Zusammenhang mit der Hyänenkrankheit des Rindes näher untersucht, wobei auch die Einbeziehung von Modelltieren einen tieferen Einblick in die Genese der Erkrankung erlaubt: Sowohl Retinol (= Vitamin A), als auch 1,25(OH)₂-Cholecalciferol haben Steroidhormonwirkung. Sie binden nach Transport durch die Zellmembran an spezifische Rezeptoren im Zellkern von Zielzellen. Der aktivierte Rezeptor-Ligand-Komplex bindet dabei an ein spezifisches DNA-Element in den Promotoren knorpelzellspezifischer Proteine. Im Fall von Retinol, Vitamin D und Schilddrüsenhormon handelt es sich dabei um ein wiederholtes Konsenselement mit der Basenabfolge AGGTCA. Bei diesem Prozess kann es auch zur Heterodimer-Kombination aus den drei angesprochenen Hormonen und somit zur Hormoninteraktion kommen (1). Die Bindung von Retinol an die Promotoren führt zur Expression spezifischer Proteoglykane, die die Kalzifizierung der Knorpelzellen einleiten. Hierzu gehören Biglykan, Kollagen vom Typ I, Osteopontin und andere. Auch die Aktivität der alkalischen Phosphatase wird gesteigert (20). Im physiologischen Fall werden epiphyseale Knorpelzellen zunächst zur Proliferation angeregt. Sie bilden den Säulenknorpel, der sich in Richtung Diaphyse ausbreitet und das Längenwachstum des Knochens bestimmt. Erst die Differenzierung der Säulenknorpelzellen zu hypertrophierten Knorpelzellen leitet die Kalzifizierung und die Umwandlung in Knochengewebe ein. Hohe Vitamin-A-Dosen führen, durch die vorgezogene Expression oben genannter Proteoglykane, zur vorzeitigen Kalzifizierung der Chondrozyten, bereits im Stadium des Säulenknorpels, und damit zur enchondralen Ossifikation. Die verkalkenden und absterbenden Chondrozyten werden dann durch Osteoklasten abgebaut und die entstandenen Lücken durch Osteoblasten mit Knochenmaterial aufgefüllt. Es kommt zum vorzeitigen Verschluss der Epiphysenfuge und damit zum Sistieren von Wachstumsvorgängen an den entsprechenden Knochen (15). Da dieser Vorgang nicht gleichmäßig im gesamten Bereich der Epiphysenfuge initiiert wird, stellen sich alsbald Verdrehungen und Ver-

schiebungen der Epiphysen über den sich schließenden Fugen ein. Der beschriebene Prozess scheint stark von druckgesteuerten Wachstumsfaktoren abhängig zu sein, da der Grad und die Geschwindigkeit des Epiphysenfugenschlusses mit dem Druck korrelieren, der auf der Epiphysenfuge lastet. Daher sind bei Schweinen mit Hypervitaminose A Wirbelkörper weniger betroffen als die langen Röhrenknochen. Die kurze Expositionszeit und die daraus resultierende nachhaltige Beeinflussung des Knochenwachstums mit irreversiblen Schäden, wie sie in dem beschriebenen Fall auftraten, zeigt die Empfänglichkeit der Chondrozyten für ein kurzes Differenzierungssignal, wie es Vitamin A in der aufgenommenen Dosis darstellt.

Im Bereich des Gelenkknorpels scheint es durch Hypervitaminose A zur Dedifferenzierung der Chondrozyten zu Säulenknorpelzellen zu kommen, die unter dem Einfluss veränderter Grundsubstanzen (u. a. Kollagen vom Typ I) ebenfalls kalzifizieren. Dieser Prozess kann in eine progressive Verkalkung und Reduktion des Gelenkknorpels mit Proliferation subchondralen Knochenmaterials münden (9) und dürfte eine der Ursachen für die mit partieller Gelenkknorpelablösung einhergehenden, schmerzhaften Gelenkveränderungen sein, die für die Hypervitaminose A des Schweins beschrieben werden (3).

Fazit für die Praxis

Intoxikationen oder Mangelzustände, die sich auf Futtermittel zurückführen lassen, werden eher selten diagnostiziert, können jedoch von drastischen Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit und Gesundheit betroffener Bestände sein. Zur Begrenzung ökonomischer Einbußen ist hier eine rasche Diagnostik, vor allem aber eine korrekte Sicherstellung des notwendigen Probenmaterials für weiterführende Untersuchungen erforderlich. Dabei müssen Futterproben für potenziell forensische Fälle von vereidigten Probennehmern genommen werden. Die fatale und nachhaltige Wirkung einer zeitlich so eng begrenzten Überversorgung mit Vitamin A wie im vorliegenden Fall wirft die Frage nach der Bedeutung latenten Überangebots im Futter auf. Hierzu liegen bislang allerdings keine Untersuchungsergebnisse vor.

Literatur

- Ballock RT, Zhou X, Mink LM, Chen DHC, Mita BC. Both retinoic acid and 1,25(OH)₂ vitamin D₃ inhibit thyroid hormone-induced terminal differentiation of growth plate chondrocytes. *J Orthopaedic Res* 2001; 19: 43-9.
- Dobson KJ. Osteodystrophy associated with hypervitaminosis A in growing pigs. *Aust Vet J* 1969; 45: 570-3.
- Doige CE, Schoonderwoerd M. Dwarfism in a swine herd: suspected vitamin A toxicosis. *JAVMA* 1988; 193: 691-3.
- Furstman L, Rothman R. The effect of copper deficiency on the mandibular joint and alveolar bone in pigs. *J Oral Pathol* 1972; 1: 249-55.
- Hall DD, Cromwell GL, Stahly TS. Effects of dietary calcium, phosphorus, calcium:phosphorus ratio and vitamin K on performance, bone strength and blood clotting status of pigs. *J Anim Sci* 1991; 69: 646-55.
- Heinritz K, Bollwahn W. Klinik und Differentialdiagnose der MKS der Schweine. *Dtsch Tierärztl Wschr* 2001; 108: 504-7.
- Heinritz K, Hänichen T, Rambeck W, Hermanns W. Vitamin D₃-Intoxikation-Fallbericht. *Dtsch Tierärztl Wschr* 2000; 107: 477-80.
- Hulsmann HG, Stockhofe-Zurwieden N, Ganter M, Müller E. Klinisches Bild der Vitamin D Vergiftung beim Schwein. *Tierärztl Prax* 1991; 19: 488-92.
- Kubo M, Takase T, Matsusue Y, Rauvala H, Imai S. Articular degradation and dedifferentiation of chondrocytes by the systemic administration of retinyl acetate-ectopic production of osteoblast stimulating factor-1 by chondrocytes in mice. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 968-76.
- Long GG. Acute toxicosis in swine associated with excessive dietary intake of vitamin D. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 164-70.
- Miller ER. Iron, copper, zinc, manganese and iodine in swine nutrition. In: *Swine Nutrition*. Miller ER, Ullrey DE, Lewis AJ, eds. Stoneham: Butterworth-Heinemann 1991; 267-84.
- Pryor WJ, Seawright AA, McCosker PJ. Hypervitaminosis A in the pig. *Aust Vet J* 1969; 45: 563-9.
- Reese DE. Nutrient deficiencies and excesses. In: *Diseases of Swine*, 8th ed. Straw B, D'Allaire S, Mengeling WL, Taylor DJ, eds. Oxford: Blackwell 1999; 743-55.
- Schoenemann HM, Failla ML, Steele NC. Consequences of severe copper deficiency are independent of dietary carbohydrate in young pigs. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 147-54.
- Soeta S, Mori R, Kodaka T, Naito Y, Taniguchi K. Histological disorders related to the focal disappearance of the epiphyseal growth plate in rats induced by high dose of vitamin A. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 293-9.
- Standeven AM, Davies PJ, Chandraratna RA, Mader DR, Johnson AT, Thomazy VA. Retinoid-induced epiphyseal plate closure in guinea pigs. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 34: 91-8.
- Takaki H, Fukuda S, Mori R, Kodaka T, Sato R, Naito Y. Changes in bone metabolism and epiphyseal growth plate in bovine Hyena disease induced by administration of vitamin AD₃E premix or Vitamin A. *J Vet Med Sci* 1996; 58: 407-12.
- Vadlamudi RK, McCormick RJ, Medeiros DM, Vossoughi J, Failla ML. Copper deficiency alters collagen types and covalent cross-linking in swine myocardium and cardiac valves. *Am J Physiol* 1993; 264: H2154-H2161.
- Wolke RE, Nielsen SW, Rousseau JE. Bone lesions of hypervitaminosis A in the pig. *Am J Vet Res* 1968; 29: 1009-24.
- Woodard JC, Donovan GA, Fisher LW. Pathogenesis of vitamin (A and D)-induced premature growth-plate closure in calves. *Bone* 1997; 21: 171-82.

Prof. Dr. Gerald Reiner
Klinik für Wiederkäuer und Schweine
Professur für Schweinekrankheiten (Innere und Chirurgie)
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Frankfurter Straße 112
35392 Gießen