

## Is icterus synoniem voor leverproblemen? Diagnose en behandeling van leveraandoeningen bij het paard

D. De Clercq, P. Deprez, I. Durie, L. Lefère, G. van Loon

Vakgroep Interne Geneeskunde van de Grote Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium

dominique.declercq@UGent.be

### SAMENVATTING

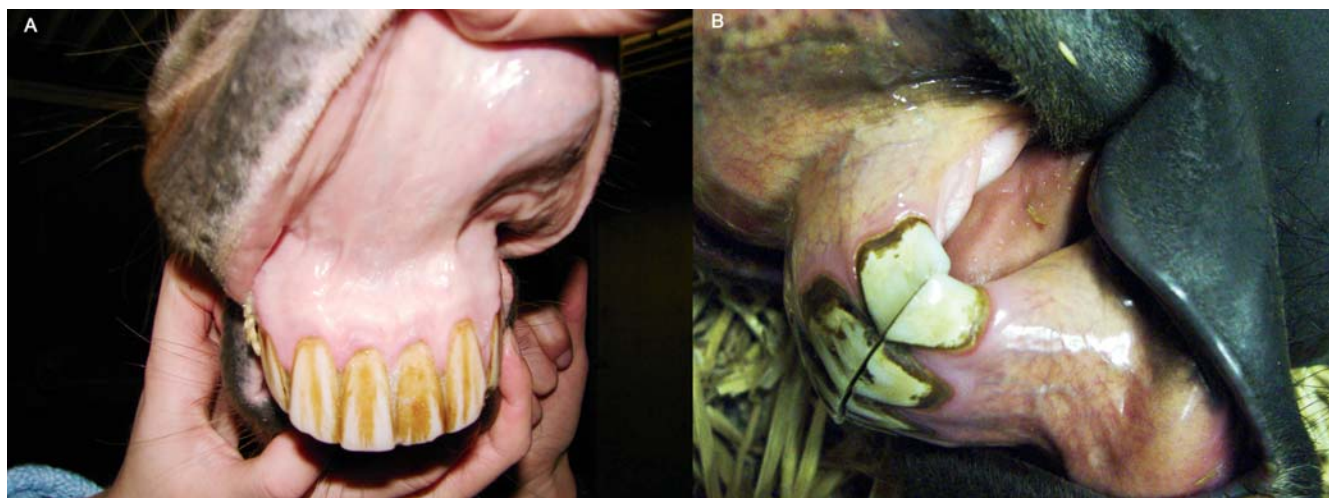
Icterus is een veel voorkomend symptoom bij leveraandoeningen, maar enerzijds kunnen leverproblemen aanwezig zijn zonder icterus en anderzijds kan icterus voorkomen zonder leverproblemen. Voor het stellen van de diagnose van leverproblemen bij het paard is bijgevolg een grondig onderzoek onontbeerlijk. In dit overzichtsartikel worden de oorzaken, de diagnose en de aangepaste behandeling van leveraandoeningen bij het paard besproken.

### INLEIDING

De typische gele kleur die opgemerkt wordt bij icterus is afkomstig van de hoge concentraties bilirubine in het bloed. Omdat bilirubine zich opslaat ter hoogte van de epidermis, is er vooral een geelverkleuring zichtbaar ter hoogte van de ongepigmenteerde huiddelen, zoals de mondmucosae, sclera, vulva, ... (Figuur 1). Bilirubine is een afbraakproduct van hemoglobine, myoglobine en andere heembevattende moleculen, zoals cytochroom. Deze verschillende soorten pigmenten worden omgezet door de macrofagen van de milt, het beenmerg en de lever tot biliverdine en niet-geconjugeerde bilirubine (= een indirecte vorm van bilirubine). Het niet-geconjugeerde bilirubine koppelt zich aan albumine om vervoerd te worden naar de lever. Eens ter hoogte van de lever laat albumine de niet-geconjugeerde bilirubine terug los zodat deze in de hepatocyt kan opgenomen worden. In de hepatocyt wordt de niet-geconjugeerde vorm gelinkt aan ligandine (Y-eiwit) of het vetzuurbindende eiwit (Z-eiwit)

om daarna met glucuronzuur of, typisch voor het paard, met glucose geconjugeerd te worden tot de geconjugeerde vorm van bilirubine. De geconjugeerde bilirubine (= directe vorm) verlaat gedeeltelijk het lichaam via de gal naar het darmlumen. De darmflora zorgt ervoor dat de geconjugeerde bilirubine omgezet wordt in stercobiline en urobilinogeen. Urobilinogeen kan opnieuw geresorbeerd worden en nogmaals uitgescheiden worden via de gal of via de urine (Barton, 1998).

Een afwijkende vorm van bilirubine is het deltabilirubine (biliproteïne), dat geconjugeerd bilirubine is, dat covalent gebonden is aan albumine. Onder normale omstandigheden is er vrijwel geen deltabilirubine aanwezig, maar wanneer er een hoge concentratie van geconjugeerd bilirubine is (cholestasis), kan een deel van dat bilirubine covalent aan albumine gebonden worden. Dit deltabilirubine kan wegens die irreversibele binding aan albumine niet uitgescheiden worden via gal of urine en verdwijnt dus pas wanneer het albumine afgebroken wordt. Albumine heeft een lange



Figuur 1. A. Normale roze mondmucosae van een gezond paard. B. Geelverkleuring van de mondmucosae van een paard met leverinsufficiëntie.

halfwaarde tijd (19,4 dagen). Daardoor kan de icterus persisteren terwijl de oorspronkelijke oorzaak van de hyperbilirubinemie al opgelost is (Kozaki *et al.*, 1998).

### Classificatie en oorzaken van icterus

Een overmaat aan bilirubineproductie, een defect in de verwerking van bilirubine ter hoogte van de lever of een slechte afvoer ervan ter hoogte van de galgangen kunnen leiden tot een opstapeling van dit pigment in het lichaam (Barton, 1998). De eerste vorm van icterus is de prehepatische vorm, waarbij een te hoge concentratie van bilirubine gemeten wordt ondanks een normale leverwerking. De belangrijkste oorzaken van dit type zijn hemolyse of resorptie van een hematoom. De concentratie van indirecte bilirubine stijgt, waardoor er een geelverkleuring van de niet-gepigmenteerde huiddelen opgemerkt wordt. De intensiteit van deze geelverkleuring staat in verhouding tot de hoeveelheid van de plots vrijgekomen indirecte bilirubine en de snelheid van verwerking ervan door de lever. De tweede vorm is de hepatische vorm. Bij deze vorm is er een deficiënte verwerking van bilirubine ter hoogte van de hepatocyten. Een onvoldoende opname van de niet-geconjugeerde vorm, een onvoldoende transformatie tot de geconjugeerde vorm of onvoldoende excretie van de geconjugeerde vorm liggen aan de basis van dit probleem.

Een onvoldoende opname van niet-geconjugeerde bilirubine treedt uiteraard op bij levercelbeschadiging en verlies van actieve levercellen, maar kan ook optreden bij vasten. Icterus als gevolg van vasten is vooral bij het paard sterk uitgesproken. Meerdere mechanismen kunnen hierbij een rol spelen. Een eerste mogelijkheid is de relatief korte halfwaardetijd van ligandine. De geringere aanmaak van dit eiwit bij vasten veroorzaakt een minder efficiënt intracellulair transport van niet-geconjugeerde bilirubine met een extracellulaire opstapeling van niet-geconjugeerde bilirubine en icterus tot gevolg. Een tweede mechanisme is de grotere aanvoer van vrije vetzuren naar de lever bij anorexie. Deze vetzuren treden in competitie met bilirubine voor de transporteiwitten ligandine en het vetzuurbindende eiwit, waardoor opnieuw het gehalte niet-geconjugeerde bilirubine in het bloed kan stijgen. Een derde mogelijke verklaring voor icterus bij vastende paarden is de conjugatie van bilirubine aan glucose bij het paard. In tegenstelling tot andere diersoorten is het paard veel afhankelijker van glucose voor de conjugatie van bilirubine en in perioden van een negatieve energiebalans, zoals bij vasten, kan de beschikbaarheid van glucose in het gedrang komen.

Onvoldoende conjugatie van bilirubine treedt op bij een substantiële vermindering van het aantal functionele hepatocyten, zoals bijvoorbeeld bij toxische hepatitis. Onvoldoende conjugatie kan echter ook het gevolg zijn van aangeboren enzymdefecten. Het syndroom van Gilbert is een relatief zeldzaam voorkomende, aangeboren aandoening bij de mens die vaak

toevallig wordt opgemerkt tijdens een routinebloedonderzoek. De aandoening berust op een onvoldoende transcriptie van het UGT-1-gen. Daardoor is er een slechte werking van het enzyme “bilirubine-uridine difosfaat glucuronyl transferase”, waardoor de omzetting van bilirubine verstoord is. Bij deze aandoening is alleen de niet-geconjugeerde vorm van bilirubine gestegen zonder dat andere leverwaarden afwijkend zijn. De stijging van bilirubine kan intermitterend of persistent zijn en is meestal symptomloos, maar soms worden prestatieklachten of algemene malaise vermeld bij de mens. Bij het paard wordt deze aandoening eveneens onderkend. De diagnose wordt gesteld aan de hand van intermitterende of persistente hyperbilirubinemie door voornamelijk niet-geconjugeerde bilirubine in afwezigheid van klinische symptomen of andere bloedafwijkingen (Barton, 1998; Deprez *et al.*, 1995).

Onvoldoende excretie van de geconjugeerde bilirubine uit de levercel kan eveneens icterus veroorzaken. Aangezien het transport van het geconjugeerde bilirubine naar de galkanalen via een energieafhankelijk transportmechanisme verloopt, limiteren alle oorzaken van een onvoldoende energieproductie in de levercel (bijvoorbeeld toxische of metabole hepatocellulaire aandoeningen) dit transport en veroorzaken bijgevolg icterus.

De derde vorm van icterus is de posthepatische of cholestatische vorm van icterus. Cholestase kan zich zowel intrahepatisch als posthepatisch voordoen. Voorbeelden van intrahepatische cholestase zijn alle oorzaken die de kleine galkanalen en/of galgangen dichtdrukken of obstrueren, zoals hepatocellulaire zwelling bij leververvetting of steroïd hepatopathie, (periportale) hepatitis, intoxicaties door pyrrolizidinen, sporodesmine of basterdklaver, cholangiohepatitis of cirrose. Bij deze vorm van cholestase vindt men bij het bloedonderzoek meestal ook indicaties voor een hepatocellulaire beschadiging. Posthepatische cholestase, waarbij weinig tot geen letsels aan de levercellen aanwezig zijn, wordt veroorzaakt door bijvoorbeeld cholangitis door galstenen of leverbot of door obstructie van de galgangen ten gevolge van bijvoorbeeld galgangtumoren of druk door abscessen.

Bij de mens en bij kleine huisdieren wordt ook melding gemaakt van een functionele of “sepsisgeassocieerde” cholestase. Hierbij zijn geen duidelijke obstructies of vernauwingen van de galgangen aanwezig, maar men vermoedt een directe verstoring van het galzuur en de bilirubineexcretie onder invloed van inflammatiegeremedieerde cytokinen, zoals TNF-alfa en Il-6. Over het exacte belang hiervan bij het paard is weinig bekend.

De cholestatische vorm van icterus wordt gekenmerkt door een hoog totaal bilirubine in het bloed, waarbij vooral het gehalte van geconjugeerde bilirubine gestegen is en waarbij na enkele dagen ook het gehalte aan deltabilirubine stijgt.

In Tabel 1 wordt een schematisch overzicht gegeven van de belangrijkste oorzaken van de lever- en gal-

Tabel 1. Oorzaken van een lever- of galganaandoening.

Congenitaal		Type van icterus
Syndroom van Gilbert		hepatisch
Morgan veulen		hepatisch
Prematuur veulen		hepatisch
Infectieus		
Viraal	Equine herpes virus type 1	hepatisch
Bacterieel	Tyzzers disease (Clostridium spp)	hepatisch
	Actinobacillus equuli	hepatisch
	Bacillus piliformis	hepatisch
	Leptospirose	hepatisch
	Abces	hepatisch
Parasitair	Fasciola hepatica	cholestatisch
	Echinococcus cyste	hepatisch en cholestatisch
	Parascaris equorum migratie	hepatisch
Obstructief / niet-infectieus		
Galstenen		cholestatisch
Colonverplaatsing--> veroorzaakt druk op de lever		hepatisch en cholestatisch
Ulcus t.h.v. galgängen (strictuur)		lever en galgang
Levertorsie		cholestatisch
		hepatisch
Toxisch		
Pyrrolizidine alkaloïde-intoxicatie	Jacobskruiskruid	hepatisch
Alkaloïdenintoxicatie	Rode en hybride klaver	hepatisch
Mycotoxine		hepatisch
IJzer		hepatisch
Metabool / nutritioneel		
Lipidose		hepatisch
Tumoraal Imuungemedieerd		
Theiler's disease (antitetanus toxine)		hepatisch
Lymfoplasmacytaire hepatitis		hepatisch

gangpathologie bij het paard. De oorzaken kunnen in 7 categorieën opgesplitst worden (Barton, 1998; Bentz *et al.*, 2009; Brown *et al.*, 1995; Pearson, 1996).

### Symptomen van een hepatische of cholestatische icterus

Indien de symptomen klinisch zichtbaar worden, wil dit eigenlijk zeggen dat er nog maar 20-40% van de lever echt goed functioneel is (Durham, 2006). De symptomen zijn meestal vaag en variabel. De meest voorkomende symptomen zijn depressie, anorexie, gewichtsverlies, geelverkleuring van de niet-gepigmenteerde huiddelen en encefalopathie. Minder frequent voorkomende symptomen zijn fotosensibilisatie, diarree, bilaterale laryngeale paralyse en epistaxis. In zeldzame gevallen kunnen ascites, ventraal oedeem, steatorree, tenesmus, seborree, pruritis, septische shock, polydipsie en polyurie opgemerkt worden (Barton,

1998; Durham, 2006; McGorum *et al.*, 1999; Pearson, 1996; West, 1996). Aangezien de symptomen vaak vaag en specifiek zijn, is bijkomend onderzoek in de meeste gevallen aangewezen.

### Bijkomend onderzoek

Naast het oriënterende bloedonderzoek is het mogelijk om specifiekere onderzoeken, zoals een aangepast bloedonderzoek, functionele testen, een echografie of biopsie uit te voeren.

### Parameters en interpretatie van het oriënterende bloedonderzoek

Het traditionele oriënterende bloedonderzoek is gemakkelijk uitvoerbaar en is de meest gebruikte methode om een lever- of galganaandoening te detecteren (Tabel 2). De volgende enzymen kunnen een indicatie

**Tabel 2. Interpretatie van bloedwaarden bij het volwassen paard.**

Traditioneel bloedonderzoek					
Leverprobleem	Referentie	waarde	Weefsel-specifiek	Diagnostische waarde	Prognostische waarde
Alanine aminotransferase (ALT)(IU/L)**	0 tot 8	↑	lever, spier	zwak	/
Aspartate aminotransferase (AST)(IU/L)	138 tot 409	↑	lever, spier, hart	goed	/
Lactaat dehydrogenase (LDH)(IU/L)	162 tot 412	↑	geen, iso-enzymen	matig	/
Glutamaat dehydrogenase (GLDH)(IU/L)	<11	↑	lever	goed	/
Sorbitol dehydrogenase (SDH)(IU/L)	>5,8	↑	lever	zeer goed (acuut)	/
<b>Galgangprobleem</b>					
Alkaline fosfatase (AP)(IU/L)	86 tot 285	↑	lever, been, darm, placenta	zeer goed	↑--> gereserveerd
Gamma glutamyltransferase (γ-GT)(IU/L)	8 tot 22	↑	lever, pancreas, druk van het colon	zeer goed	>165--> gereserveerd
Specifiek bloedonderzoek					
<b>leverprobleem</b>					
Ammoniak (NH <sub>3</sub> )(μg/dl)	13 tot 108	↑	lever, darmproblemen	zeer goed	↑--> gereserveerd
Ureum (mg/dl)**	10 tot 24	↓	lever, nier	goed	↓--> gereserveerd
Galzuren (μmol/L)	<14 (paard)	↑	lever	zeer goed	> 20 --> gereserveerd
Galzuren (μmol/L)	<20 (pony)	↑	lever	zeer goed	> 20 --> gereserveerd
Fibrinogeen (mg/dl)	200 tot 400	↑ en ↓	lever, andere ontstekingen	goed	matig
Indirect bilirubine (mg/dl)	0,2 tot 2	↑	lever, hemolyse, zeer goed bloeding, anorexia		/
Albumine (g/dl)**	2,3 tot 3,9	↓	lever, malnutritie, malabsorptie, andere chronische ziekte	zeer goed	< 2,0--> gereserveerd
Glucose (mg/dl)**	75 tot 115	↓	lever, pancreas	matig	gereserveerd
<b>Galgangprobleem</b>					
Direct bilirubine (mg/dl)	0 tot 0,4	↑	lever, druk van het colon	zeer goed	↑--> gereserveerd
Specifieke bloedanalyse evacuatietest					
Bromosulfofthaleïne (T1/2 min)	<3,7	↑	lever, nier, albuminegehalte	matig	>10--> gereserveerd

\*\*komt zelden voor bij paarden

geven over een levercelbeschadiging: alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST), lactaat dehydrogenase (LDH), glutamaat dehydrogenase (GLDH) en sorbitoldehydrogenase (SDH) (Amory *et al.*, 2007; Barton, 1998; Deprez *et al.*, 1995; Durham, 2006; McGorum *et al.*, 1999; Pearson, 1996; West, 1996). Leverletsels kunnen hierbij enkel met zekerheid gediagnosticeerd worden indien tezelfdertijd één of meerdere van voorgenoemde bloedparameters afwijkend zijn. De uitslag van de verschillende bloedparameters wordt het beste geïnterpreteerd als één geheel. Eén enkele afwijkende bloedparameter heeft minder diagnostische waarde. Als voorbeeld kan men stellen dat bij een paard met icterus een stijging in AST indicatief kan zijn voor een actief leverprobleem, maar indien er geen bijkomende leverparameters afwijkend zijn, kunnen deze twee parameters evengoed afwijkend zijn als gevolg van minder voederopname (hyperbilirubinemie door vasten) en het veel neerliggen (muscle crush).

Er bestaat echter weinig correlatie tussen de concentratie van deze leverenzymen en het aangetaste percentage van de lever. Het is bijgevolg moeilijk om een prognose te baseren op de graad van de stijging van deze enzymen (Amory *et al.*, 2007).

In het kader van een galgangprobleem zijn er 2 enzymen belangrijk: alkalische fosfatase (AP) en gamma-glutamyltransferase (GGT). Hierbij dient opgemerkt te worden dat, alhoewel de gammaglutamyltransferase vooral stijgt bij galgangproblemen, er ook een stijging kan optreden in aansluiting op hepatocellulaire problemen. Hepatitis kan galgangbeschadiging induceren door bijvoorbeeld de compressie of uitbreiding van een primair hepatocellulaire infectie. Een sterke stijging van de GGT-waarde, bijvoorbeeld 5 tot 10X hoger dan de bovenste referentiewaarde, is desalniettemin sterk indicatief voor een primair galgangprobleem. De prognose bij dergelijke grote stijgingen is doorgaans sterk gereserveerd (Durham, 2006). Een matige stijging van de GGT-waarde, bijvoorbeeld 1,5X boven de bovenste referentiewaarde, is meer indicatief voor secundaire galgangletsels. Deze gevallen hebben vaak een betere prognose voor genezing (Durham, 2006).

De resultaten van het oriënterende bloedonderzoek kunnen al een sterk vermoeden geven van een primaire lever- of galgangaantasting. Om een relevante uitspraak te kunnen doen over de prognose is het noodzakelijk om een idee te hebben over de resterende hoeveelheid functioneel leverweefsel. Bijkomende onderzoeken zijn nodig om een onderscheid te maken

tussen een leveraantasting (waarbij de lever weliswaar aangetast is maar nog functioneel is) of leverinsufficiëntie, waarbij de levensnoodzakelijke functies van de lever deficiënt worden.

#### *Bijkomende bloedanalyses*

Naar analogie van de humane geneeskunde worden een aantal parameters gesuggereerd die bruikbaar zijn om de leverfunctie te evalueren: galzuren, ammoniak, ureum, totaal bilirubine, indirect of niet-geconjugeerde bilirubine, direct of geconjugeerde bilirubine, fibrinogeen, albumine en glucose (Amory *et al.*, 2007; Barton, 1998; Deprez *et al.*, 1995; Divers *et al.*, 1993; Durham, 2006; Durham *et al.*, 2003a; Hasel *et al.*, 1999; McGorum *et al.*, 1999; Pearson, 1996; West, 1996). De situatie bij het paard lijkt echter minder eenduidig.

Een gestegen gehalte van galzuren kan gebruikt worden als prognostische parameter. Een gehalte van  $> 20 \mu\text{mol/l}$  heeft een sterk gereserveerde prognose (Durham, 2006). Een waarde die de  $100 \mu\text{mol/l}$  overschrijdt, doet de overlevingskans sterk dalen. De gevoeligheid en specificiteit zijn echter niet absoluut. Durham (2006) rapporteerde een geval waarbij het paard overleefde met een waarde van  $360 \mu\text{mol/l}$ , anderzijds waren er in zijn onderzoek meerdere paarden met erge leverletsels die toch een vrij normaal gehalte aan galzuren vertoonden.

De lever zorgt voor de omzetting van ammoniak in ureum. Ammoniak is afkomstig van de endogene eiwitafbraak of uit resorptie uit de darm. Bij leverinsufficiëntie ontstaan er een stijging van het ammoniakgehalte en een daling van het ureumgehalte. Er bestaat echter geen absolute correlatie tussen het ammoniakgehalte en de hoeveelheid aangetaste lever. Een verhoogd ammoniakgehalte bij veulens kan veroorzaakt worden door een aangeboren portocavale shunt. Daarnaast is een stijging van het ammoniakgehalte niet automatisch een teken van leveraantasting. In sommige gevallen kan een verstoring van de intestinale flora of transit een sterke stijging van het ammoniakgehalte veroorzaken door de resorptie van intestinaal geproduceerd ammoniak in afwezigheid van leverpathologie (Hasel *et al.*, 1999; Peek *et al.*, 1997). Een sterke daling van het ureumgehalte bij leverproblemen impliceert meestal een erge aantasting van de lever en automatisch dus ook een sterk gereserveerde prognose (Durham, 2006).

Het fibrinogeen gehalte kan bij leverproblemen zowel stijgen als dalen. Een stijging is het gevolg van de acute fasereactie bij ontsteking en een daling kan wijzen op een onvoldoende productie door de aangetaste lever. In het onderzoek van Durham (2003a) werd paradoxaal een negatieve correlatie gevonden tussen de hoeveelheid fibrinogeen en de overlevingskans (hoe hoger het fibrinogeen gehalte, hoe lager de overlevingskans).

Het bilirubinegehalte is een weinig gevoelige parameter om de leverfunctie of de prognose te bepalen. In gevallen waar anorexie gezien wordt of bij het optreden van een acute hemolyse kan de concentratie van

de totale bilirubine een gehalte van  $29,2 \text{ mg/dl}$  overschrijden, terwijl men bij een primaire leveraandoening meestal slechts waarden tussen  $2,9$  en  $8,8 \text{ mg/dl}$  vaststelt. Vooral in gevallen van een primaire cholangitis is de geconjugeerde fase hoger dan de niet-geconjugeerde. Extreem hoge bilirubinegehalten, zelfs zonder leverletsels, kunnen klinische symptomen van malaise tot zelfs uitgesproken zenuwstoornissen induceren door een opstapeling in de zenuwcellen. Dit is vooral bekend bij jonge kinderen en dieren als gevolg van de nog onvolledig ontwikkelde bloed-hersenbarrière.

Hypoalbuminemie bij leverletsels wordt vooral beschreven bij chronische leveraandoeningen, maar komt bij het paard zelden voor omdat albumine een relatief lange halfwaardetijd van  $19,4$  dagen heeft (Jain, 1993). Alleen bij gevallen met een chronische en ernstige hepatitis kan men waarden van  $< 20 \text{ g/l}$  vaststellen.

Hetzelfde geldt voor glucose. Enkel in zeldzame gevallen wordt een uitgesproken hypoglycemie aangetroffen. De meeste paarden met uitgesproken leverinsufficiëntie zijn eerder hyper- dan hypoglycemisch (Amory *et al.*, 2005; Durham, 2006).

#### *Functionele testen*

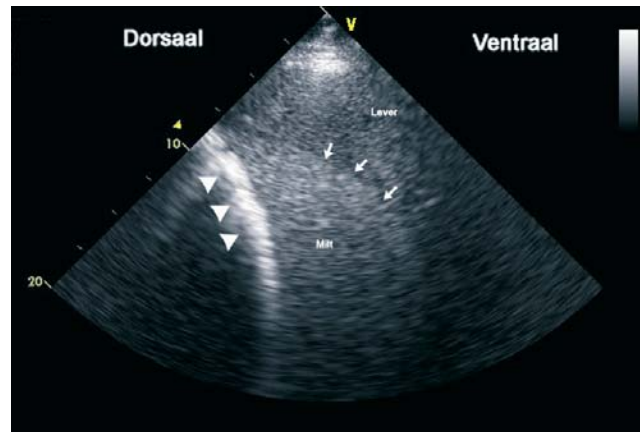
Met deze testen wordt er bepaald hoeveel tijd er nodig is om een ingespoten product (meestal bromosulfofthaleïne,  $2,2 \text{ mg/kg IV}$ ) via de lever uit het lichaam te elimineren. De normale halfwaardetijd van bromosulfofthaleïne is bij paarden  $2,8 \pm 0,5$  minuten. Alleen indien er meer dan  $50\%$  van de leverfunctie verloren is, neemt de halfwaardetijd toe. Het aantal laboratoria die bromosulfofthaleïne nog kunnen bepalen, is de laatste jaren sterk gedaald; Daardoor wordt deze test in de praktijk bijna niet meer uitgevoerd. Bepaalde onderzoekscentra maken wel nog gebruik van die methode.

#### *Echografie en biopsie*

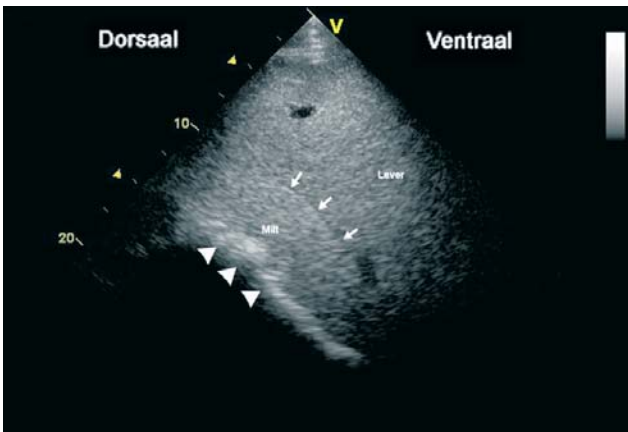
Echografie is een relatief gemakkelijke, niet-invasieve techniek om de lever te bekijken. De plaats waar de lever kan gevisualiseerd worden, kan variëren volgens de grootte van het leverveld maar ze ligt meestal rechts mid-dorsaal rond de  $5^{\circ}$ - $17^{\circ}$  intercostaal ruimte en links ventraal tussen de  $6^{\circ}$ - $9^{\circ}$  intercostaal ruimte. Normaal is de lever een egaal hypo-echogeen orgaan waar er talrijke bloedvaten in voorkomen (Figuur 2 en 3). Echografische veranderingen komen echter niet zo frequent voor. Ondanks het feit dat de lever een groot orgaan is, kan er bij het paard maar een klein stukje gevisualiseerd worden. Daardoor is een normaal echogeen aspect geen garantie voor een goed functionerende lever. De volgende veranderingen kunnen echter opgemerkt worden: de aanwezigheid van een vergroot leverveld, een afgeronde levertop, veranderingen in echogeniciteit (Figuur 4), een dilatatie van de galgangen (Figuur 5), galstenen of sediment (Figuur 6), fibrose,



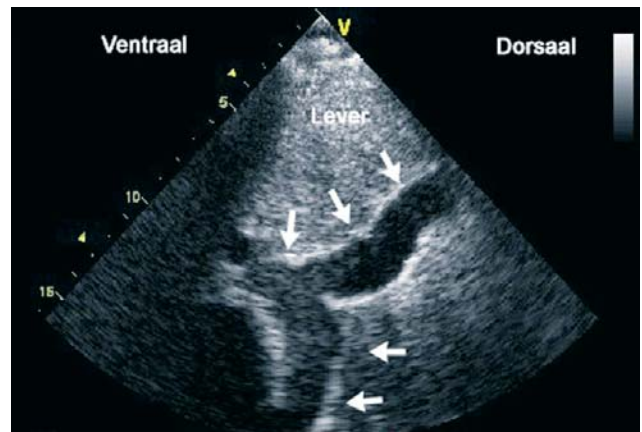
**Figuur 2.** Echografie van een normale lever genomen van de rechterkant van het abdomen van een paard. De witte pijlen in de lever wijzen talrijke bloedvaten aan. De dikke witte pijl wijst het duodenum aan en de zwarte pijlpunten de wand van het rechter dorsale colon (RDC).



**Figuur 3.** Echografie van een normale lever genomen van de linkerkant van het abdomen van een paard. Er is een duidelijk contrastverschil tussen de lever en de milt. De witte pijlen wijzen de scheiding tussen de milt en de lever aan. De pijlpunten wijzen de wand van het colon aan.



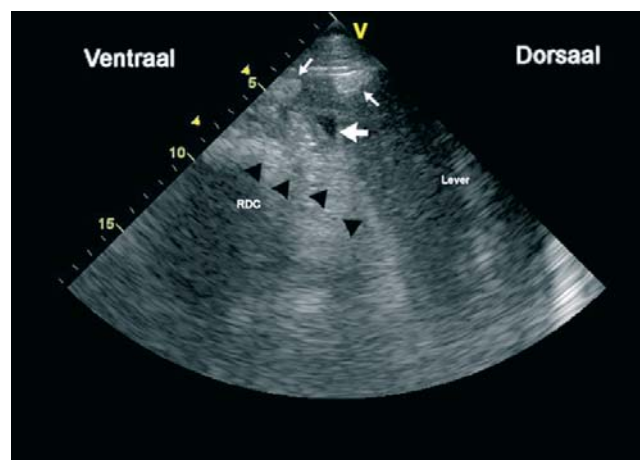
**Figuur 4.** Echografie van een echogene lever genomen van de linkerkant van het abdomen van een paard met een Jacobskruiskruidintoxicatie. Er is een onduidelijk contrastverschil tussen de lever en de milt. De witte pijlen wijzen de scheiding tussen de milt en de lever aan. De pijlpunten wijzen het colon aan.



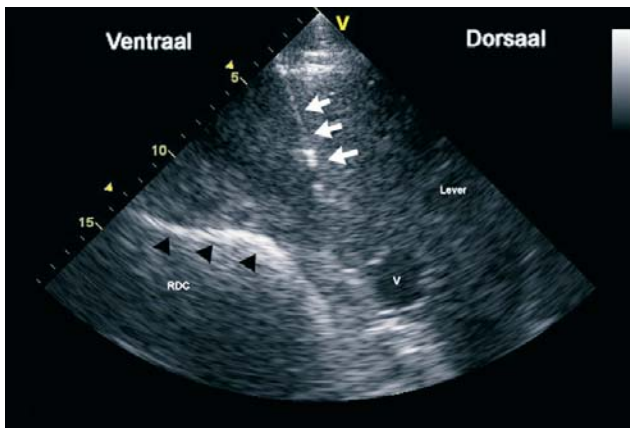
**Figuur 5.** Echografie van een abnormale lever genomen van de rechterkant van het abdomen van een paard. De witte pijlen in de lever wijzen gedilateerde galgangen aan.



**Figuur 6.** Echografie van een abnormale lever genomen van de rechterkant van het abdomen van een paard. De witte pijl in de lever wijst sediment of een galsteen aan. Onder het sediment of de steen is er een akoestische schaduw zichtbaar. De zwarte pijlpunten wijzen de wand van het rechter dorsale colon (RDC) aan. Op dit beeld is ook de vena portae in de lever zichtbaar (v).



**Figuur 7.** Echografie van een abnormale lever genomen van de rechterkant van het abdomen van een paard. De witte pijlen in de lever wijzen granulomen of tumoren aan. De dikke witte pijl wijst het duodenum aan, de zwarte pijlpunten de wand van het rechter dorsale colon (RDC).



**Figuur 8.** Biopsname van een lever onder echografische begeleiding (witte pijlen). Het beeld van de lever is genomen van de rechterkant van het abdomen van een paard. Op dit beeld is ook de vena portae in de lever zichtbaar (v). De zwarte pijlpunten wijzen de wand van het rechter dorsale colon (RDC) aan.

abcessen, cysten en tumoren (Figuur 7) (Barton, 1998).

Echografie is vooral een goede hulp bij het nemen van biopten (Figuur 8). De bevindingen uit een biopt kunnen informatie geven over de oorzaak en prognose van een leveraandoening. Het wordt aangeraden om een biopt onder echografische begeleiding te nemen omdat zo een meer gericht deel kan aangeprikt worden en grote bloedvaten vermeden kunnen worden. De histologische bevindingen geven een idee over een al of niet aanwezige fibrose, de eventuele aanwezigheid van megalocyten (ze kunnen een indicatie zijn voor irreversibele leverschade), ontstekingsprocessen (mononucleairen, neutrofielen, ...), infecties (bacteriën), hemosiderose (verhoogde ijzergehalte) of de aanwezigheid van galganghyperplasie. Daarnaast kunnen in een biopt ook eventueel bacteriën aangetoond worden en met een cultuur van het biopt is het soms mogelijk om de oorzakelijke kiem aan te tonen en een antibiogram aan te leggen. Specifieke histologische bevindingen kunnen indicatief zijn voor bijvoorbeeld een intoxicatie door pyrrolizidine alkaloiden zoals ze voorkomen in het bekende Jacobskruiskruid (Figuur 9). Aan de hand van de histologische bevindingen en het toekennen van cijferwaarden aan bepaalde cytologische veranderingen is het mogelijk een accuratere prognose te maken en eventueel een aangepaste behandeling in te stellen (Tabel 3) (Durham *et al.*, 2003b). Er wordt een score gemaakt voor de aanwezigheid van fibrose, irreversibele cytologische veranderingen (megalocyten), ontstekingsinfiltraten, hemosiderose en galganghyperplasie. Naargelang een totale score van 0, 1, 2 tot 6 en 7 tot 14 is er een overlevingskans van respectievelijk 97%, 94%, 67% en 14% (Durham, 2006; Durham *et al.*, 2003c). Volgens dit onderzoek lijkt leverbiopsie momenteel de beste methode te zijn om een betrouwbare prognose te geven.

Onder andere bloedingen, pneumothorax en peritonitis worden beschreven als complicaties na een bi-



**Figuur 9.** Jacobskruiskruid. Zowel de bloeiende (witte pijl), als de niet-bloeiende (zwarte pijl) plantendelen zijn giftig.

optname. Sommige auteurs raden aan om eerst stollingsstoornissen op te sporen om eventuele complicaties te kunnen voorspellen. Anderen schrijven dat het nemen van een leverbiopsie een redelijk veilige procedure is (Barton, 1996; Johns en Sweeney, 2008).

### Behandeling van leverpathologie bij het paard

De lever heeft een fenomenaal regeneratievermogen, vooral voor de zones die gelegen zijn rond de vena portae. Bij de mens wordt beschreven dat tot 80% van de lever aangetast kan zijn en dat er toch nog een kans op matige tot goede regeneratie is. Het is dus steeds de moeite waard om een therapie in te stellen. De behandeling omvat enerzijds de algemene, meestal ondersteunende therapie en anderzijds de maatregelen in functie van specifieke oorzaken (Tabel 4).

#### *Algemene en ondersteunende behandeling*

Bij de patiënten met ernstige leverschade wordt er aangeraden om een nutritionele en circulatoire ondersteuning aan te bieden. Daarvoor kan er initieel een dextrose- of glucose-infuus (5-10%) gebruikt worden (2 ml/kg/u) om de negatieve energiebalans te beperken. Indien nodig en haalbaar kan een partiële of totale parenterale voeding overwogen worden. Aangezien bij het paard zelden een uitgesproken hypoglycemie optreedt bij leveraandoeningen, dient de glycemie van de patiënt opgevolgd te worden om hyperglycemie te vermijden. Bij acidose corrigeert men met alkaline oplossingen in functie van de graad van acidose. Ionaire tekorten, zoals kalium of calcium, dienen gecorrigeerd te worden. Bij een kaliumtekort kan men bijvoorbeeld een paard van 500 kg supplementeren met 6-9 gram kaliumchloride opgelost in 500 ml ringerlactaat verspreid over 4 uur. Een evenwichtige kaliumconcentratie zou een belangrijk effect hebben op de reductie van het ammoniakgehalte (Divers, 2008). De duur van het toedienen van het ondersteunende glucose-infuus is va-

**Tabel 3. Interpretatie van de verschillende cellen in een leverbiopt. De totale score kan in correlatie gebracht worden tot de overlevingspercentage. (Naar Durham, 2006)**

Parameters	Afwijking			
	Afwezig	Licht	Matig	Erg
Fibrose	0	0	2	4
Irreversibele cytopathologie	0	1	2	2
Ontstekingsinfiltraten	0	0	1	2
Hemosiderose	0	0	0	2
Galganghyperplasie	0	0	2	4
Totaal	0	1	7	14

**Tabel 4. Traditionele en aangepaste behandeling van lever- of galgang problemen.****Algemene behandeling (zonder dat de oorzaak bekend is)****5% Dextrose- of glucose-infuus (2 ml/kg/u) en correctie van elektrolyten en bicarbonaten****Gemakkelijk verteerbaar voedsel****Kleine hoeveelheden verspreid over de dag (2,5 kg/100kg/dag)**

(2/3) en (1/3)	Bietenpulp Haver Geplette gerst Maïs Hooi van de 2e of 3e snede Muesli Vitaminensupplementen
-------------------	--

**Aangepaste behandeling (naargelang de oorzaak)****Ontstekingsremmend**

Galstenen	Antibiotica Flunixin meglumine Dimethylsulfoxide	zie infectieus 1,1 mg/kg iv sid 0,5-1 mg/kg iv in 10% solution, 2X per dag gedurende 3 dagen
Lymfoplasmacytaire cellen	Prednisolone Dexametason	1 mg/kg po sid 0,05-0,1 mg/kg iv sid, om de 2 dagen

**Infectieus**

Penicilline	50.000 iu/kg iv qid
Oxytetracycline	10 mg/kg iv bid
Sulfa's-trimetoprim	30 mg/kg po bid
Enrofloxacin	7,5 mg/kg po sid
Doxycycline	10 mg/kg po sid ou bid
Metronidazole	15 mg/kg po sid --> 7,5 mg/kg qid
Rifampicine	5-10 mg/kg bid

**Parasitair**

Parascaris equorum	Pyrantel	13,2 mg/kg po
Fasciola hepatica	Triclabendazole	12 mg/kg po
Echinococcus granulosus	Albendazole	10 mg/kg po sid--> 7 d --> 14 d niets--> 6X herhalen

**Toxisch**

Planten, mycotoxine	Niet meer op de weide/ verwijderen gecontamineerd hooi, paraffineolie
Pesticides	Geen contact meer met pesticiden, paraffineolie
IJzer	Goed verteerbaar eten en vitaminen arm aan ijzer Flebotomie

**Hepato-encefalopathie**

Kalmerend	Xylazine Detomidine Acepromazine	0,5 mg/kg iv 10 µg/kg iv 25 µg/kg iv
↓ Productie ammoniak	Neomycine po	15 mg/kg qid --> ! diarree
↓ Productie ammoniak	Lactulose oral	333 mg/kg po tid --> diaree
↓ Cerebraal oedeem	Mannitol	0,5 mg/kg over 10 min.



riabel en hangt af van de klinische evolutie. Vanaf het ogenblik dat het dier terug voldoende begint te eten en gestabiliseerd is, kan de hoeveelheid infuus afgebouwd worden.

Verder wordt er goed verteerbaar koolhydraatrijk en eiwitarm voedsel in kleine porties verspreid over de dag (4 tot 6 maaltijden) en voldoende grashooi aangeboden. Men kan bijvoorbeeld 2/3 geweekte bietenpulp en 1/3 ontsloten granen met melasse voederen aan een totale dosis 2,5 kg/100kg lichaamsgewicht verspreid over verscheidene voederbeurten per dag. De volgende voedingssoorten vallen onder goed verteerbaar voeder: geweekte bietenpulp, haver, extra melasse, geplette gerst, maïs, zemelen en grashooi van de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> snede (Barton, 1998; Pearson, 1996). Vitaminesupplementen en leverbeschermende producten, zoals vitamine E en S-adenosylmethionine, kunnen een beschermend effect hebben op de lever (Pearson, 2009).

#### Aangepaste behandeling

Deze types van behandelingen worden ingesteld in functie van de specifieke oorzaak bekomen uit de resultaten van het onderzoek (Barton, 1998; Pearson, 1996).

#### Ontstekingsprocessen

Indien er tijdens het echografisch onderzoek galstenen opgemerkt worden dan is het aangewezen om een behandeling met antibiotica, ontstekingsremmers en/of spasmolytica in te stellen (zie verder). Indien de symptomen gepaard gaan met intermitterende kolieksymptomen dan kunnen er butylhyoscine bromide, flunixin meglumine (1,1 mg/kg, SID) en dimethylsulfoxide (DMSO) (0,5-1,0 mg/kg, 10% oplossing, BID gedurende 3 dagen) gebruikt worden. Men denkt dat DMSO eventueel intrabiliair slib of kleine calciumsteentjes zou kunnen afbreken (Barton, 1998). DMSO wordt nog regelmatig gebruikt als anti-inflammatoir product maar tot op heden is er nog steeds geen sluitend bewijs van zijn gunstige effecten (Schleining and Reinertson, 2007; Slater, 1995).

Een langdurige antibioticabehandeling is aangewezen bij een infectie van de lever of van de galgangen, bij abcesvorming of Tyzzer's disease. Voor Tyzzer's disease, een multifocale bacteriële hepatitis met *Clostridium piliforme*, raadt men penicilline (50000 IU/kg IV, 4X per dag) en oxytetracycline (10 mg/kg IV, 2X per dag) aan. De voorkeur gaat uit naar de kristalijne penicilline omwille van het lage risico op neveneffecten. Bij de andere infectieuze oorzaken (infecties en abscessen) worden sulfatrimetoprim (30 mg/kg, 2X per dag), enrofloxacin (7,5 mg/kg, 1X per dag), doxycycline (10 mg/kg, 1X per dag), metronidazole (1X 15 mg/kg po gevolgd door 7,5 mg/kg PO, 4X per dag) en rifampicine (10 mg/kg, 2X per dag) in de literatuur aangegeven.

#### Immuungemedieerd

Indien het leverbiopt indicatief is voor immuungemedieerde hepatitis (infiltratie met lymfoplasmacytair cellen), wordt een prednisolonebehandeling (1 mg/kg, 1 X per dag) of een dexamethasonetherapie (0,05-0,1 mg/kg IV, 1 X per dag om de twee dagen) aangeraden (Durham, 2006).

#### Parasitaire oorzaak

Voor *Parascaris equorum* gebruikt men pyrantel (13,2 mg/kg PO, 1X) of praziquantel (13,2 mg/kg PO, 1X). De leverpathologie geïnduceerd door *Parascaris* lijkt echter minimaal te zijn. Een leverbot (*Fasciola hepatica*) infectie kan voorkomen maar lijkt zeldzaam te zijn. Een onderzoek in Australië, Turkije en Chili toonde een prevalentie van 0,7-0,9%. Geen enkele van deze seropositieve dieren toonde afwijkende leverwaarden (Bucknell *et al.*, 1995; Gorman, 1997; Gul *et al.*, 2003). Paarden die samen met runderen of schapen op een vochtige weide staan, kunnen besmet zijn en eventueel een verhoogde gamma-GT-waarde hebben. Triclabendazole is momenteel het meest bekende geschikte product om een patente infectie met fasciola te behandelen (12 mg/kg PO) (Durham, 2006). Verder onderzoek naar het belang van *Fasciola* bij paarden is echter nodig en lopende. Momenteel worden meer en meer patente infecties bij paarden vastgesteld (T. Geurden, persoonlijke mededeling). Een zeldzame echinococcusinfectie kan bestreden worden met albendazole (10 mg/kg PO, 1X gedurende 7 dagen, herhalen om de 2 weken gedurende 6X) (Durham, 2006).

#### Toxische oorzaken

Alle verdere contacten met het toxine moeten uiteraard vermeden worden. De meest voorkomende toxinen zijn plantaardig. Toxische planten, zoals *Senecio*, kunnen op de weide maar ook in gedroogd hooi voorkomen (Pohlmann *et al.*, 2005). Bij een acute intoxicatie gebruikt men paraffineolie of actieve kool, maar het effect daarvan is twijfelachtig. Een intoxicatie door *Senecio* pyrrolizidines en verwante plantaardige toxinen is momenteel, naast leververvetting bij pony's, de belangrijkste oorzaak van chronische leverpathologie bij paarden. Spijtig genoeg bestaat er nog geen specifieke therapie voor deze aandoening.

IJzerintoxicatie wordt vooral beschreven bij veulens als gevolg van de nog immature darmbarrière. Bij veulens moet men er bijgevolg op letten dat de voedings-supplementen ijzerarm zijn (Edens *et al.*, 1993; Divers *et al.*, 1983). De behandeling bij intoxicatie kan bestaan uit herhaaldelijke aderlatingen en het toedienen van chelatoren, zoals deferoxamine. Een dosis van 0,75 mg/kg/min IV werd beschreven voor honden. De toediening moet echter traag gebeuren want er kan een snelle belangrijke bloeddrukdaling optreden (Galey, 2009; Schmitz, 1998; Osweiler *et al.*, 1985). Er zijn ook nog andere chelatoren beschikbaar, zoals dimer-caprol en penicillinamine, maar zoals bij deferoxamine

is hun doeltreffendheid bij paarden nog niet bewezen. In de literatuur werd ook een aantal gevallen van (vermoedelijke) hemachromatose en secundaire leverpathologie bij volwassen paarden beschreven (Pearson *et al.*, 1994). Alhoewel dit een zeldzaam voorkomende oorzaak van leverpathologie is, dient het in de differentiaaldiagnose opgenomen te worden.

### Hepato-encefalopathie

Hepato-encefalopathie is een symptoom dat pas optreedt bij uitgesproken leverinsufficiëntie, maar aangezien de voorafgaandelijke symptomen vrij vaag en specifiek zijn, is het onder praktijkomstandigheden vaak pas in dat stadium dat de patiënt bezocht wordt. Het bewustzijn van deze patiënten is vaak verstoord en dwangbewegingen en/of excitatieaanvallen kunnen aanwezig zijn. Daarom zijn kalmeringsmiddelen aangewezen (xylazine, 0,5 mg/kg IV, detomidine, 10 µg/kg IV of acepromazine, 5 µg/kg IV). Diazepam wordt afgeraden omwille van zijn mogelijk potentiërend effect op de zenuwsymptomen (Divers, 2008). Mannitol (20%, 0,25-2,0 mg/kg IV over 20 minuten, 4X per dag, gedurende 4 dagen) zou oedeem ter hoogte van de hersenen verminderen en wordt in het acute stadium vaak toegediend. Lactulose, (333 mg/kg PO, 3X per dag) is aangewezen bij hepato-encefalopathie ten gevolge van een overmaat van ammoniak. Deze molecule wordt verteerd ter hoogte van de dikke darm en wordt omgezet in lactaat en acetaat, waarbij een verlaging van de intestinale pH optreedt en waardoor de bacteriën minder ammoniak aanmaken met een verminderde opname naar de bloedbaan tot gevolg (Barton, 2004). De werking van het product is pas optimaal na enkele dagen. Sommige antibiotica, zoals neomycine (15 mg/kg PO, 4X per dag) zouden de productie van ammoniak kunnen temperen door hun inwerking op bepaalde darmflora. De toediening van antibiotica bij het paard wordt niet echt aangeraden omwille van het minimaal positief effect en het gevaar op de ontwikkeling van een dysbacteriose met (erge) diarree tot gevolg.

### Gebruik van medicatie en voedselproducerende dieren

Zoals bij vele ziekten is ook bij lever- of galgangaandoeningen het aanbod van bruikbare medicatie beperkt bij voedselproducerende dieren. Voor voedselproducerende paarden kunnen enkel producten gebruikt worden waarvoor maximumwaarden voor residuen bepaald zijn. Deze lijst kan men vinden bij de VERORDENING (EEG) Nr. 2377/90 VAN DE RAAD van 26 juni 1990, gewijzigd tot en met 16 juni 2008; bijlage I, II en III. Voor paardachtigen is er nog een aangepaste lijst van stoffen die essentieel zijn voor de behandeling van paardachtigen beschikbaar. Deze lijst is VERORDENING (EG) Nr. 1950/2006 VAN DE COMMISSIE van 13 december 2006.

### CONCLUSIE

De symptomen bij lever of galgangaandoeningen kunnen variëren van enkel wat suf zijn tot erge nerveuze afwijkingen. De onderliggende oorzaak is vaak moeilijk te achterhalen. In eerste instantie is een goede anamnese daarom zeer belangrijk.

De diagnose van leverpathologie wordt gemaakt aan de hand van het bloedonderzoek. Een echografie en biopsie kunnen bijkomende etiologische en prognostische informatie geven.

De behandeling bestaat voornamelijk uit het wegnemen van de oorzaak en een brede en algemene ondersteuning. De prognose is sterk afhankelijk van de hoeveelheid aangetaste levercellen. Daarbij zijn vooral de gegevens uit een leverbiopsie belangrijk.

### LITERATUUR

- Amory H., Perron M.F., Sandersen C., Delguste C., Grulke S., Cassart D., Godeau J.M., Detilleux J. (2007). Prognostic value of clinical signs and blood parameters in equids suffering from hepatic disease. *Journal of Equine Veterinary Science* 25, 18-25.
- Barton M.H. (1998). Disorders of the liver. In: *Equine Internal Medicine*. Elsevier, Missouri, 951-994.
- Bauer J.E., Asquith R.L., Kivipelto J. (1989). Serum biochemical indicators of liver function in neonatal foals. *American Journal of Veterinary Research* 50, 2037-2041.
- Bentz K.J., Burgess B.A., Lohmann K.L., Shariar F. (2009). Hepatic lobe torsion. *Canadian Veterinary Journal* 50, 283-286.
- Brown P.J., Longstaffe J.A., Williams R.J.F., Flynn P.G., Silkstone M.A. (1995). Peliosis hepatis in two ponies. *Equine Journal of Veterinary Pathology* 1, 104-106.
- Bucknell D.G., Gasser R.B., Beveridge I. (1995). The prevalence and epidemiology of gastrointestinal parasites of horses in Victoria, Australia. *International Journal for Parasitology* 25, 711-724.
- Divers T.J., Warner A., Vaala W.E., Whitlock R.H., Acland H.A., Mansmann R.A., Palmer J.E. (1983) Toxic hepatic failure in newborn foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 183, 1407-1413.
- Divers T. (2008). Liver failure and hemolytic anemia. In: *Equine emergencies. Treatment and Procedures*. Saunders, Missouri, 237-258
- Divers T., Schappel K., Sweeney R., Tennant B.C. (1993). Persistent hyperbilirubinemia in a healthy thoroughbred horse. *The Cornell Veterinarian* 83, 237-242.
- Durham A. (2006). The investigations and management of liver disease in the mature horse. In: *Proceedings of Equine Internal Medicine*, Resident meeting, January.
- Durham A.E., Newton J.R., Smith K.C., Hillyer L.L., Smith M.R.W., Marr C.M. (2003a). Retrospective analysis of historical, clinical, ultrasonographic, serum biochemical and haematological data in prognostic evaluation of equine liver disease. *Equine of Veterinary Journal* 35, 542-547.
- Durham A.E., Smith K.G., Newton J.R. (2003b). An evaluation of diagnostic data in comparison to the results of liver biopsies in mature horses. *Equine Veterinary Journal* 35, 554-559.
- Durham A.E., Smith K.C., Newton J.R., Hillyer L.L., Smith M.R.W., Marr C.M. (2003c). Development and applica-

- tion of a scoring system for prognostic value of equine liver biopsies. *Equine Veterinary Journal* 35, 534-540.
- Deprez P., Sustronck B., van Loon G., Muylle E. (1995). Persistent hyperbilirubinemia in a horse : A case report. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 64, 212-215.
- Divers T.J. (2008). Liver failure and hemolytic anemia. In: *Equine Emergencies. Treatment and Procedures*. Saunders Elsevier, Missouri, 237-259.
- Edens L.M., Robertson J.L., Feldman B.F. (1993). Cholestatic hepatopathy, thrombocytopenia and lymphopenia associated with iron toxicity in a thoroughbred gelding. *Equine Veterinary Journal* 25, 81-84.
- Galey F.D. (2009). Disorders caused by toxicants. In: *Large Animal Internal Medicine*. Mosby Elsevier, Missouri, 1691-1719.
- Gormean T. (1997). Immunodiagnosis of fasciolosis in horses and pigs using western blots. *International Journal for Parasitology* 27, 1429-1432.
- Gull A., Degers S., Ayaz E. (2003). The prevalence of helminth species according faecal examination in equids in different cities in Turkey. *Turkish Journal of Veterinary Animal Science* 27, 195-199.
- Hasel K., Summers B., De Lahunta A. (1999). Encephalopathy with idiopathic hyperammonaemia and Alzheimer type II astrocytes in equide. *Equine Veterinary Journal* 31, 478-482.
- Jain N.C. (1993). The plasma proteins, dysproteinemias and immune deficiency disorders. In: *Essentials of Veterinary hematology*, Lea & Febiger, United States of America, 349-381.
- Johns I.C., Sweeney R.W. (2008). Coagulation abnormalities and complications after percutaneous liver biopsy in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 185-189.
- Mcgorum B.C., Murphy D., Love S., Milne E.M. (1999). Clinicopathological features of equine primary hepatic disease: a review of 50 cases. *The Veterinary Record* 145, 134-139.
- Oswailer C.D., Carson T.L., Buck W.B., Van Gelder G.A. (1985). *Clinical and Diagnostic Toxicology*. Kendall Hunt, Dubuque, 363-378.
- Pearson E.G., Hedstrom O.R., Poppenga R.H. (1994). Hepatic cirrhosis and hemochromatosis in three horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 204, 1053-6.
- Pearson E.G. (1996). Diseases of the hepatobiliary system. In: *Large Animal Internal Medicine*. Mosby, Missouri, 913-951.
- Pearson E.G. (2009). Diseases of the hepatobiliary system. In: *Large Animal Internal Medicine*. Mosby, Missouri, 893-924.
- Peek S., Divers T., Jackson C. (1997). Hyperammonaemia associated with encephalopathy and abdominal pain without evidence of liver disease in four mature horses. *Equine Veterinary Journal* 29, 70-74.
- Pohlmann J., van Loon G., Lefère L., Vanshandevijl K., Nollet H., De Clercq D., Delesalle C., Deprez P. (2005). Hepatoencephalopathy caused by Senescio Jacobaea intoxication in five horses. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 74, 440-445.
- Schleining J.A., Reinertson E.L. (2007). Evidence for dimethyl sulphoxide (DMSO) use in horses. Part 2: DMSO as a parenteral anti-inflammatory agent and as a pharmacological carrier. *Equine Veterinary Education* 19, 598-599.
- Schmitz D.G. (1998). Toxicologic problems. In: *Equine Internal Medicine*. Elsevier, Missouri, 1441-1512.
- Slater M.R., Hood D.M., Carter G.K. (1995). Descriptive epidemiological study of equine laminitis. *Equine Veterinary Journal* 27, 364-367.
- West H.J. (1996). Clinical and pathological studies in horses with hepatic disease. *Equine Veterinary Journal* 28, 146-156.
-