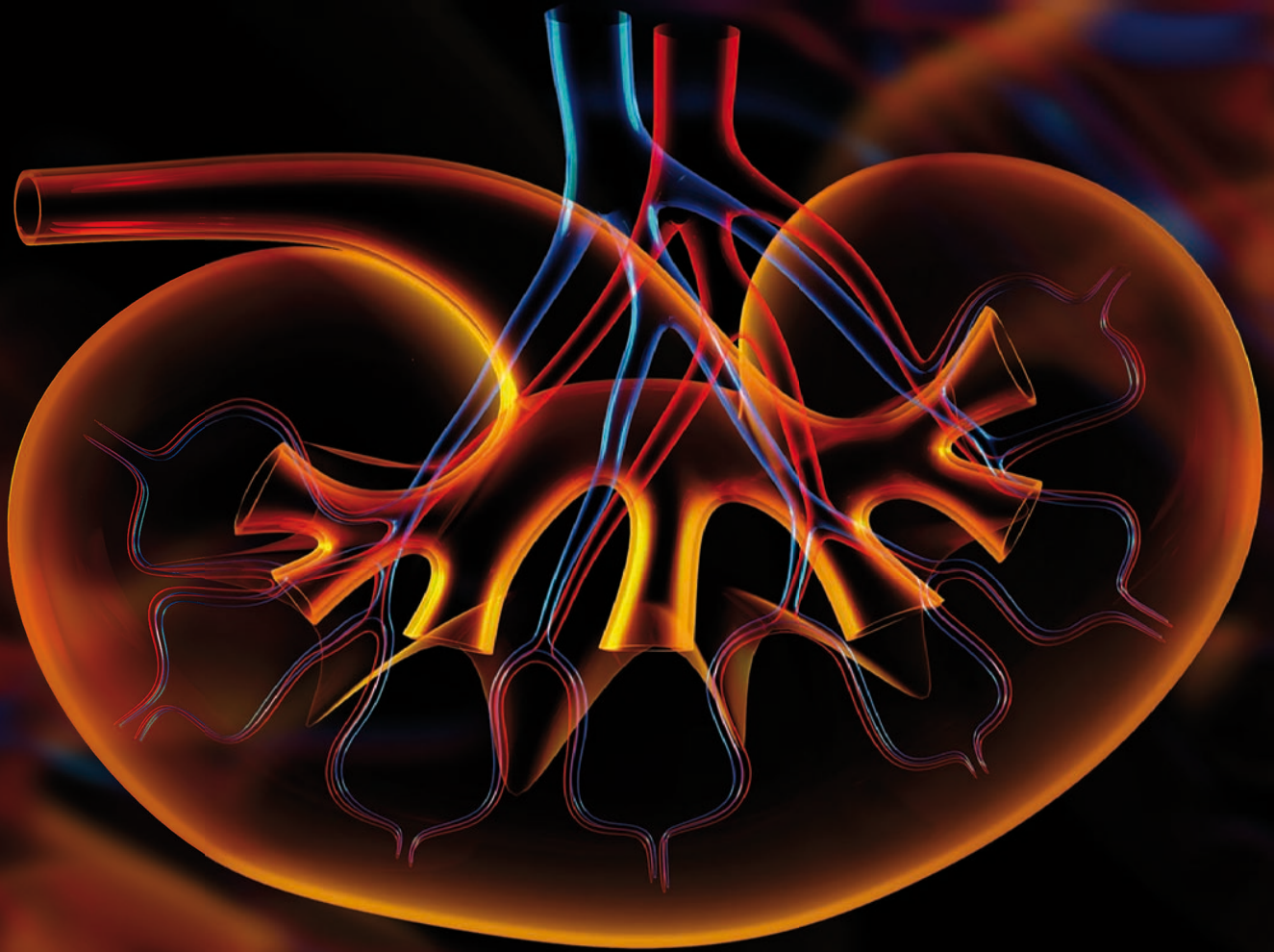


fVETERINARY **focus**

#23.3
2013 - 10\$/10€

Internationale Publikationen für den Kleintierpraktiker

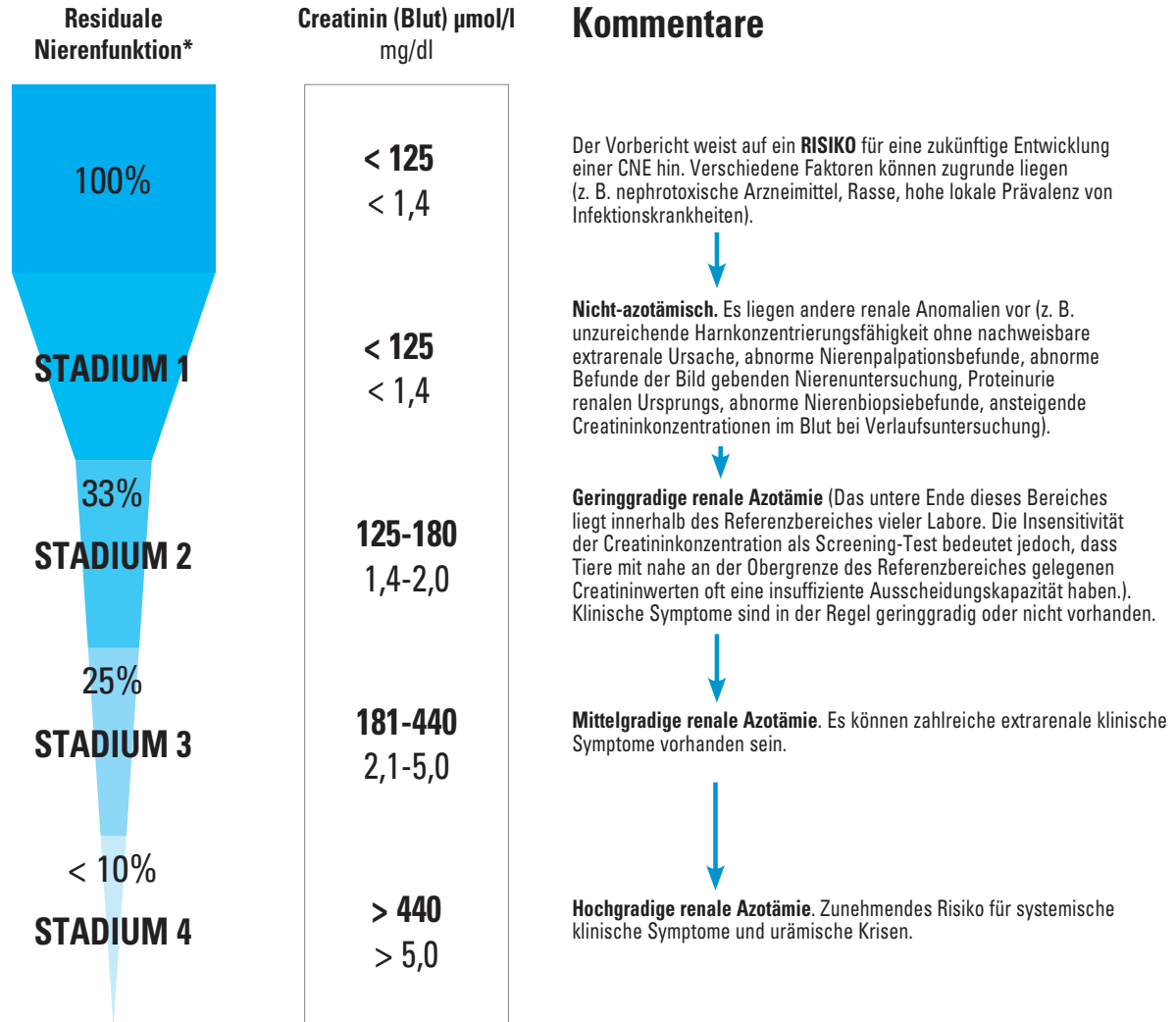


Erkrankungen der Niere

Hämodialyse bei Hunden • Genetisch bedingte Nierenerkrankungen bei Katzen • Harnleiterobstruktionen • Epidemiologie der CNE • Infektionskrankheiten der Niere bei Hunden • Biomarker für die Frühdiagnose der Chronischen Nierenerkrankung bei Katzen • Diätetische Behandlung von Nierenerkrankungen bei Katzen • Diagnostische Implikationen einer Proteinurie

Stadieneinteilung der Chronischen Nierenerkrankung (CNE)

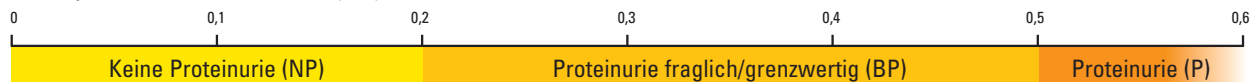
SCHRITT 1. Initiale Klassifikation auf der Grundlage von mindestens zwei Messungen des Fastencreatininspiegels im Blut eines stabilen Patienten. Die hier genannten Creatininkonzentrationen im Blut gelten für Hunde mittlerer Größe – bei extrem großen oder kleinen Hunden können die Werte variieren.



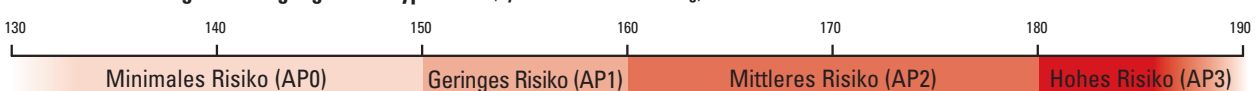
SCHRITT 2. Unterklassifikation auf der Grundlage der Proteinurie und des Blutdrucks.

Zu beachten ist, dass UPC-Quotient und Blutdruck unabhängig voneinander und unabhängig vom CNE-Stadium variieren, so dass jeder Grad von Proteinurie oder Hypertonie grundsätzlich in jedem CNE-Stadium auftreten kann, das heißt bei jedem Azotämiegrad.

Protein/Creatinin-Quotient im Harn (UP/C)



Risiko einer Zielorganschädigung durch Hypertonie (Systolischer Blutdruck mmHg)



Nach Manual of Canine & Feline Nephrology & Urology (Fig. 5.5) 2nd Edition edited by J. Elliott & G. Grauer (2006) in Übereinstimmung mit IRIS Staging of CKD, 2013.

*Die prozentualen Werte der residuellen Nierenfunktion sind lediglich konzeptionelle Schätzungen.

Unterstützt durch Novartis Animal Health Inc.

Auf der Grundlage von IRIS Staging of CKD, 2013.

www.iris-kidney.com

2007/0002-01

02 Hämodialyse bei Hunden mit Nierenerkrankung: Ein praxisorientierter Ansatz

Ilaria Lippi und Grazia Guidi

10 Erbliche und kongenitale Nierenerkrankungen bei der Katze

Maruska Suárez Rey

17 Persönliche Empfehlungen... Harnleiterobstruktionen bei Hunden und Katzen

Allyson Berent

26 Klinische Befunde bei Katzen und Hunden mit Chronischer Nierenerkrankung

Sandi Lefebvre

28 Infektionskrankheiten der Niere bei Hunden

Gilad Segev

34 Biomarker für die Frühdiagnose der Chronischen Nierenerkrankung bei Katzen

Rebecca Geddes

40 Diätetische Behandlung der Chronischen Nierenerkrankung bei Katzen

Yann Quéau

47 Veterinary Focus-Guide... Diagnostische Implikationen einer Proteinurie

Astrid van Dongen



Das Wissen um die tatsächliche Bedeutung der Niere für eine normale physiologische Funktion des Körpers hat sich erst vor relativ kurzer Zeit durchgesetzt. Ein sehr früher Hinweis auf diese zentrale Rolle ist vielleicht jedoch die Tatsache, dass dieses für die Blutreinigung zuständige Organ bereits in biblischen Zeiten gezielt als Opfergabe zur Reinigung ausgewählt wurde. Im alten Testament lesen wir auch, dass die Niere als Sitz des Temperaments, der Emotionen, der Besonnenheit, der Lebenskraft und der Weisheit betrachtet wird. Man ging zudem davon aus, dass Niere und Herz die Organe sind, die von Gott untersucht werden, wenn er ein Individuum beurteilt.

In anderen antiken Zivilisationen galt die Niere dagegen nicht nur als weniger wichtig als das Herz, sondern auch als unbedeutender als Leber, Lunge und Darm. Die Gelehrten streiten sich darüber, ob dies an der relativ verborgenen retroperitonealen Lage der Niere liegt oder schlicht und ergreifend an ihrer unklaren Funktion. Diese Sichtweise scheint sich mit den Lehren des griechischen Philosophen und Universalgelehrten Aristoteles zu decken, der dieses Organ eher geringschätzig betrachtete, da er aus seinen Beobachtungen bei Tieren schloss, die Nieren seien nicht essenziell für das Leben und dienten lediglich der Verankerung von Blutgefäßen im Körper sowie eher der Sekretion anstelle einer Ausscheidung von Flüssigkeit. Aber auch Aristoteles erkannte, dass die Nieren der Ursprung von Erkrankungen sein konnten, und betrachtete das Nierenfett als die Ursache von Krebs und Wundbrand. In seinem 350 v. Chr. verfassten Text *De Partibus Animalium (Über die Teile der Tiere)* schrieb er: „Die Nieren sind oft voller Steine, Geschwülste und kleiner Abszesse“. Mehr als 2000 Jahre später wissen wir etwas mehr über die Struktur, die Funktion und die Pathologie der Niere und erkennen heute, dass dieses Organ tatsächlich von entscheidender Bedeutung für das Wohlbefinden eines Tieres ist. Diese Ausgabe des *Veterinary Focus* beansprucht zwar keineswegs die Autorität der biblischen Lehren oder die Deutungshoheit über Erkenntnisse eines Philosophen, wir sind aber dennoch davon überzeugt, dass wir unseren Lesern mit unserer Auswahl von Artikeln wertvolle Erkenntnisse über die Niere und ihre Erkrankungen vermitteln können.

Ewan McNeill - Chefredakteur

Redaktioneller Beirat

- Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Deutschland
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Nutrition and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, UK
- Laura Diana, DVM, Dipl. FCV, UBA, Scientific Communications, Royal Canin, Argentinien
- María Elena Fernández, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Spanien
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, UK
- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italien
- Hervé Marc, Global Corporate Affairs Manager, Royal Canin, Frankreich

- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinary Communication Manager, Royal Canin, Frankreich
- Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin, Frankreich

Redaktionelle Kontrolle Fremdsprachen

- Elisabeth Landes, DVM (Deutsch)
- Noemi Del Castillo, PhD (Spanisch)
- Giulio Giannotti, BSc (Italienisch)
- Matthias Ma, DVM (Chinesisch)
- Yoshiko Nakamura, DVM (Japanisch)
- Boris Shulyak, PhD (Russisch)

Mitherausgeber: Buena Media Plus
CEO: Bernardo Gallitelli
Address: 85, avenue Pierre Grenier
 92100 Boulogne - France
Telefon: +33 (0) 1 72 44 62 00

Herausgeber

- Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS
- Redaktionssekretariat**
- Laurent Cathalan
 lcathalan@buena-media.fr
- Gestaltung**
- Pierre Ménard

Druck in der EU

ISSN 0965-4593
Auflage: 80 000
Hinterlegung der Pflichtexemplare:
 November 2013
Titelseite: Shutterstock

Diese Ausgabe des *Veterinary Focus* erscheint in folgenden Sprachen: Englisch, Französisch, Deutsch, Chinesisch, Italienisch, Polnisch, Spanisch, Japanisch und Russisch.

Die Zulassungsbestimmungen für Medikamente zum Einsatz bei Kleintieren sind weltweit sehr unterschiedlich. Liegt keine spezifische Zulassung vor, sollten vor der Anwendung eines solchen Medikamentes entsprechende Warnhinweise gegeben werden.



Hämodialyse bei Hunden mit Nieren- erkrankung: Ein praxisorientierter Ansatz



■ Ilaria Lippi, DVM, PhD

Mario Modenato Veterinary Teaching Hospital, Universität Pisa, Italien

Dr. Lippi schloss ihr Studium 2006 mit besonderer Auszeichnung an der Universität Pisa ab. Im Jahr 2007 erhielt sie den SCIVAC-Pfizer Animal Health Award, der ihr einen Aufenthalt beim Feline Internal Medicine Service an der Bristol University in Großbritannien ermöglichte, bevor sie 2010 an die UC Davis wechselte, um sich dort im Bereich Hämodialyse fortzubilden. Dr. Lippi promovierte (PhD) 2011 im Rahmen eines Forschungsprojekts über die Frühdiagnose und prognostische Marker der CNE bei Katzen und Hunden. Zurzeit arbeitet Dr. Lippi in der Arbeitsgruppe für Hämodialyse und Blutreinigung (CEPEV) am Department of Veterinary Sciences der Universität Pisa. Ihr Hauptinteresse gilt der Nephrologie, der Urologie und der Hämodialyse.



■ Grazia Guidi, DVM, PhD

Mario Modenato Veterinary Teaching Hospital, Universität Pisa, Italien

Dr. Guidi schloss ihr Studium 1978 mit besonderer Auszeichnung ab und ist gegenwärtig ordentliche Professorin für Klinische Pathologie am Department of Veterinary Science der Universität Pisa, wo sie auch klinisch tätig ist mit besonderem Interesse für Katzenmedizin sowie Nephrologie und Urologie bei Kleintieren. Ihre wissenschaftliche Tätigkeit konzentriert sich auf Erkrankungen des oberen und unteren Harntraktes mit dem Schwerpunkt frühe diagnostische und prognostische Marker der CNE bei kaninen und felinen Patienten. Sie ist Autorin mehrerer nationaler und internationaler Veröffentlichungen zum Thema. Dr. Guidi ist klinisch tätig in den Abteilungen Innere Medizin und Intensivmedizin, sowie Leiterin des CEPEV.

KERNAUSSAGEN

- Dank moderner Technologien ist die Hämodialyse für die Behandlung von Tieren mit lebensbedrohlicher Urämie heute nicht nur praktisch durchführbar, sondern darüber hinaus auch sicher, wirksam und in vielen Fällen unverzichtbar.
- Die Hämodialyse wird als intermittierende Behandlung oder als Dauertherapie eingesetzt. In beiden Fällen wird azotämisches Blut durch einen Dialysator gepumpt, in dem gelöste Stoffe und Wasser über eine Membran ausgetauscht werden, bevor das gereinigte Blut wieder dem Patienten zugeführt wird.
- Der Transport von Molekülen durch die Dialysatormembran wird hauptsächlich durch zwei Kräfte angetrieben: Diffusion und Konvektion.
- Bei der Wahl eines Dialyseprotokolls für den einzelnen Patienten müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden.
- Es muss sichergestellt werden, dass es während der Dialyse nicht zu einer Blutgerinnung kommt. Dafür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.

■ Einleitung

In der Humanmedizin gilt die Hämodialyse (HD) heute als Therapiestandard. Als Behandlungsoption für Tiere mit schweren Nierenerkrankungen ist dieses Verfahren aber nach wie vor nur eingeschränkt verfügbar. Erst im Laufe des vergangenen Jahrzehnts nahm die Verfügbarkeit auch in der Veterinärmedizin zu, und heute wird die Hämodialyse in zahlreichen Ländern auch für Tiere angeboten. Traditionell kamen intrakorporale dialytische Therapien (Peritonealdialyse) zum Einsatz, um Patienten mit hochgradigen akuten Nierenerkrankungen zu behandeln. Eine entsprechende Verfügbarkeit vorausgesetzt, bevorzugt man heute jedoch extrakorporale Nierenersatztherapien (ERRT, extracorporeal renal replacement therapy), da diese Verfahren zu besseren Patienten-Outcomes führen und logistische Vorteile haben (1, 2). Auch wenn sich die Patientengröße aufgrund des Einsatzes von Equipment aus der Humanmedizin als limitierender Faktor erweisen kann (**Abbildung 1**), ist die ERRT-Hämodialyse heute eine etablierte und erfolgreiche Therapieform in der Veterinärmedizin (2).

Eine ERRT kann als intermittierende Hämodialyse (IHD) oder als kontinuierliche Ersatztherapie (CRRT) durchgeführt werden (**Abbildung 2**). Bei der praktischen Durchführung gibt es zwar einige Unterschiede, beide Formen basieren jedoch auf denselben physiologischen Prinzipien. Nach Einrichtung eines Gefäßzugangs,

in der Regel über einen Jugularvenenkatheter, wird der Patient an einen extrakorporalen Kreislauf angeschlossen. Das Dialysegerät reguliert den Blutfluss innerhalb dieses geschlossenen Kreislaufs, so dass azotämisches („kontaminiertes“) Blut vom Patienten durch den Dialysator gepumpt wird, wo gelöste Stoffe und Wasser über eine Membran ausgetauscht werden, bevor das „gereinigte“ Blut wieder dem Patienten zugeführt wird (**Abbildung 3**). Die Menge des durch den Dialysator fließenden Blutes wird von mehreren Faktoren bestimmt. Während einer typischen Dialysesitzung kann das gesamte Blutvolumen des Patienten mehrmals umgesetzt werden (3).

■ Grundlagen der Hämodialyse

Der Dialysator („künstliche Niere“) ist das Herzstück der ERRT. Im Dialysator sind Blut und Dialysat durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt. Diese Membran erlaubt eine freie Passage von Wasser und kleinen Molekülen (in der Regel < 500 Da). Der Transport von Molekülen durch die Membran wird hauptsächlich durch zwei Kräfte angetrieben: Diffusion und Konvektion.

- Der auf Diffusion beruhende Transfer gelöster Stoffe durch die Membran basiert auf der Wanderung von Partikeln von der höheren Konzentration in Richtung der niedrigeren Konzentration. Sobald ein Gleichgewicht erreicht ist, findet auf beiden Seiten der Membran keine Nettoveränderung der Konzentration des betreffenden gelösten Stoffes mehr statt (1). Der permanente Nachschub frischen Dialysats im Dialysator verhindert jedoch, dass sich ein solches Gleichgewicht einstellt und sorgt dafür, dass eine kontinuierliche aktive Diffusion aufrechterhalten wird (3). Zusätzlich gesteigert wird die Effizienz der Diffusion durch einen gegenläufigen Blut- und Dialysatfluss, der eine Steigerung des Konzentrationsgradienten bewirkt (4). Ein wichtiger Faktor in diesem Prozess ist das Molekulargewicht der Zielsubstanz, das sich umgekehrt proportional zur Diffusionsrate verhält, so dass gelöste Stoffe geringer Molekülgrößen, wie zum Beispiel Harnstoff (60 Da) einfacher diffundieren als größere Moleküle, wie zum Beispiel Creatinin (113 Da). Die Größe der Membranporen begrenzt den Transfer von größeren gelösten Stoffen, Plasmaproteinen und zellulärer Komponenten des Blutes.
- Der konvektive Transport gelöster Stoffe erfolgt auf dem Wege der Ultrafiltration. Dabei wird Wasser mit Hilfe hydrostatischer Gradienten durch die Dialysatormembran transportiert, und im Wasser gelöste Stoffe werden durch einen als „solvent drag“ bezeichneten Prozess gewissermaßen „mitgerissen“ (1, 5, 6). Der konvektive Transport hat zwar einen Einfluss auf die Clearance großer Moleküle mit eingeschränkter Diffusibilität, bei der Standard-Hämodialyse liegt der Beitrag der Konvektion zur Gesamtclearance gelöster Stoffe jedoch unter 5%.



Abbildung 1. Typische Dialyseeinheit für die IHD-Therapie.

Abbildung 2. Ein CRRT-Gerät ist eine sehr flexible Plattform für extrakorporale Therapien und bietet ein breites Spektrum unterschiedlicher Behandlungsoptionen.



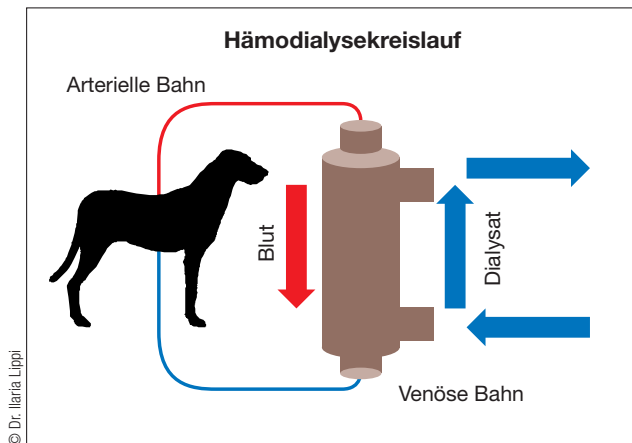


Abbildung 3. Schematische Darstellung eines Hämodialysekreislaufs.

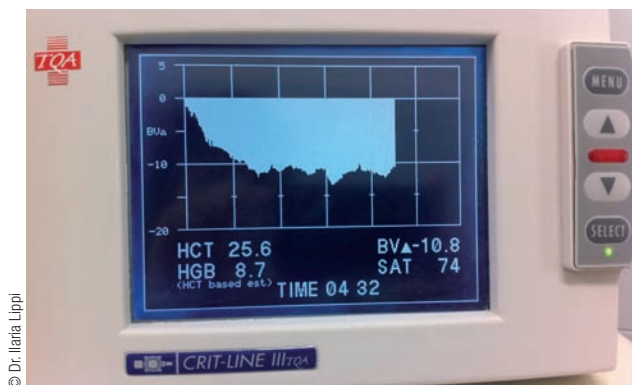


Abbildung 4. Während der Hämodialyse muss das Blutvolumen überwacht werden.

Die Hauptindikation für den Einsatz der Ultrafiltration bei der Standard-Hämodialyse ist die Regulation der Flüssigkeitsentfernung. Wird dieses Verfahren primär zur Blutreinigung eingesetzt, spricht man von Hämofiltration. Um eine ausreichende Clearance gelöster Stoffe auf dem Wege der Konvektion zu erreichen, besteht die Möglichkeit, die Ultrafiltration signifikant zu steigern (> 35 ml/kg/Std.), wenn man gleichzeitig das Blutvolumen des Patienten mit Hilfe einer intravenösen Ersatzflüssigkeit (**Abbildung 4**) aufrechterhält, die entweder separat oder über den Dialysatorkreislauf appliziert wird (1-6).

Der konvektive Transport benötigt keinen Konzentrationsgradienten entlang der Membran und generiert weder Diffusionsgradienten, noch Veränderungen der Serumkonzentrationen. Die Ultrafiltrationsrate und die Transferrate der gelösten Stoffe werden durch den transmembranalen hydrostatischen Druckgradienten, die hydraulische Permeabilität und die Oberfläche der Membran bestimmt. Dabei werden die Ultrafiltrationsrate und das Volumen des Ultrafiltrates durch den von der Blutpumpe während der Ultrafiltration generierten transmembranalen Druck initiiert und kontrolliert.

Die Nettoentfernung gelöster urämischer Substanzen wird von folgenden Faktoren beeinflusst: (a) den Konzentrationsgradienten für die Diffusion, (b) der Diffusivität der gelösten Stoffe, (c) der Permeabilität und der Oberfläche der Membran, (d) dem Blut- und Dialysatfluss im Dialysator, (e) der Dauer der Dialyse, (f) dem Verteilungsvolumen der gelösten Stoffe und (g) dem Ausmaß der Ultrafiltration.

Sehr große oder proteingebundene Moleküle können nicht mit Hilfe der Standard-Hämodialyse entfernt werden, sondern lediglich auf dem Wege der Hämoperfusion (4). Dabei wird das Blut durch ein System geleitet, das absorbierende Partikel (meist Aktivkohle) enthält, die Moleküle in Konkurrenz zu deren Bindung an Plasmaproteine aus dem Kreislauf abfangen und entfernen. Für das Clearing proteingebundener Substanzen und fettlöslicher Arzneimittel ist die Hämoperfusion sehr viel effizienter als die Hämodialyse. Eine Liste der Arzneimittel und Moleküle, die mittels Hämodialyse eliminiert werden können, steht online zur Verfügung (7).

■ Indikationen für Hämodialyse

Akute Nierenschädigung

Die häufigste Indikation für eine Hämodialyse in der Veterinärmedizin ist eine akute Nierenerkrankung. Es können zahlreiche Ätiologien zugrunde liegen, bei Hunden wird die Mehrzahl der Fälle akuter Nierenschädigungen jedoch durch exogene und endogene Nephrotoxine verursacht. Die meisten für eine Hämodialyse vorgestellten Tiere sind akut urämisch und sprechen auf Diureseversuche mittels intravenöser Flüssigkeiten und pharmakologischer Maßnahmen nicht an. Viele Patienten sind aufgrund vorangegangener Versuche einer forcierten Diurese im Angesicht einer bestehenden Oligurie bereits volumenüberladen und weisen unter Umständen eine lebensbedrohende Hyperkaliämie auf. Eine Hämodialyse führt zu einer raschen Abschwächung der Hyperkaliämie und zur Korrektur des gestörten Flüssigkeitshaushalts, so dass sich der Patient stabilisieren kann und die Nierenfunktion ausreichend Zeit für eine Erholung hat. Eine Hämodialyse sollte immer dann eingeleitet werden, wenn die klinischen Folgen der Urämie allein auf medikamentösem Wege nicht mehr wirksam in den Griff zu bekommen sind.

Chronische Nierenerkrankung

Mit Hilfe der Hämodialyse können auch Tiere mit Chronischer Nierenerkrankung (CNE) im Endstadium wirksam behandelt werden. Die Kosten und die eingeschränkte Verfügbarkeit des Verfahrens setzen jedoch gewisse Grenzen. Eine Hämodialyse kann die Azotämie lindern, Störungen des Elektrolyt-, Mineralstoff- und Flüssigkeitshaushalts ausgleichen und Komplikationen wie einer systemischen Hypertonie entgegenwirken. Bei chronisch nierenkranken Tieren ist die Hämodialyse in der Regel als Dauertherapie angezeigt, viele Besitzer wünschen sich jedoch nur kurzzeitige

Tabelle 1. Vergleich zwischen intermittierender Hämodialyse und kontinuierlicher Nierenersatztherapie.

Intermittierende Hämodialyse	
Vorteile <ul style="list-style-type: none"> • Geeignet für die Behandlung akuter und chronischer Patienten • Relativ kurze Behandlungsdauer • Niedrige Kosten für Verbrauchsmaterial 	Nachteile <ul style="list-style-type: none"> • Höheres Risiko hämodynamischer Störungen • Hohe Kosten des Wasserbehandlungssystems • Notwendigkeit hoher Blutflussraten • Ausgebildetes medizinisches Personal für die gesamte Behandlungsdauer erforderlich
Kontinuierliche Nierenersatztherapie	
Vorteile <ul style="list-style-type: none"> • Gute hämodynamische Verträglichkeit • Bessere physiologische Kontrolle von Azotämie, Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen • Kein separates Wasserreinigungssystem erforderlich • Tragbare Geräte erlauben die Behandlung im Käfig 	Nachteile <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Kosten für Dialysat-Fertiglösungen • Hohe Kosten für Verbrauchsmaterial • Lange (oder kontinuierliche) Behandlungsdauer • Ausgebildetes medizinisches Personal für die gesamte Behandlungsdauer erforderlich • Nicht geeignet für die Behandlung chronischer Patienten

unterstützende Dialysen, um sich emotional an die Unvermeidlichkeit der Erkrankung ihres Tieres zu gewöhnen. Patienten, die eine unterstützende Hämodialyse erhalten, benötigen auch weiterhin eine umfassende medikamentöse Behandlung. Aufgrund der mittels Dialyse erreichten längeren Überlebenszeiten treten häufig klinische Manifestationen chronischer Nierenerkrankungen auf, die bei ausschließlich medikamentös behandelten Tieren nur selten festzustellen sind (Hyperkaliämie, Flüssigkeitsretention, renale Osteodystrophie und therapieresistente Hypertonie).

Ein weiteres häufiges Einsatzgebiet der Hämodialyse ist das perioperative Management bei Kandidaten für eine Nierentransplantation, da viele dieser Patienten aufgrund ihrer zugrunde liegenden Erkrankung Komplikationen wie eine Anämie und Stoffwechselstörungen aufweisen, die einen Erfolg des chirurgischen Eingriffes in Frage stellen. Kurzzeitige präoperative Dialysen unterstützen die Behandlung der Urämie und stabilisieren den Empfänger während der Suche nach einem geeigneten Spender. Postoperative Hämodialysen nach erfolgter Transplantation unterstützen den Empfänger in Phasen einer eingeschränkten Funktion des Transplantats, während der Beseitigung technischer oder chirurgischer Komplikationen, bei akuten Abstoßungsreaktionen oder bei Pyelonephritis (3).

Akute Intoxikationen

Dialysetechniken eignen sich in ganz besonderem Maße für die Behandlung spezifischer akuter Intoxikationen. Nicht an Plasmaproteine gebundene Arzneimittel und chemische Substanzen mit physikalischen Eigenschaften, die einen Transport durch die Poren der Dialysatormembran zulassen, können mittels Hämodialyse sehr schnell und effektiv aus dem Blutkreislauf entfernt werden, oft bereits in einer einzigen Sitzung. Die Vorteile dieses Verfahrens sind die Entfernung von Toxinen, die bereits aus dem

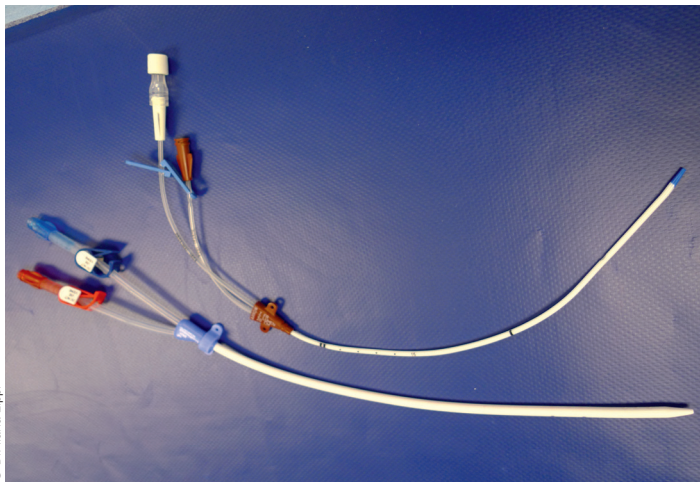
Darmlumen absorbiert wurden, die Entfernung von Substanzen, die nicht von Aktivkohle im Darmlumen absorbiert werden und die Tatsache, dass sowohl die Muttersubstanz als auch deren aktive toxische Metaboliten entfernt werden können. Indikationen für eine Hämodialyse sind häufig auftretende Vergiftungen durch Substanzen wie zum Beispiel Ethylenglycol, Methanol, Salizylsäure, Ethanol, Phenobarbital, Acetaminophen, Theophyllin, Aminoglycoside und viele andere.

Flüssigkeitsüberladung

Eine Überhydratation, die zu systemischer Hypertonie, Aszites, peripheren Ödemen, Lungenödem, Pleuraerguss und kongestiver Herzinsuffizienz führen kann, ist eine häufige Komplikation im Rahmen aggressiver Flüssigkeitstherapien bei Tieren mit Nierenerkrankung. Eine Kreislaufüberladung kann lebensbedrohlich sein und geht bei oligurischen Tieren unter konventioneller Behandlung unter Umständen nicht in ausreichendem Maße zurück. Überhydratation ist ein regelmäßig erhobener Befund in den Endstadien von Nierenerkrankungen, in denen die Patienten nicht mehr über ausreichende renale Ausscheidungskapazitäten verfügen, um intravenös oder subkutan zugeführte Flüssigkeiten, orale Flüssigkeitssupplemente oder oral aufgenommenes Trinkwasser auszuschcheiden. Diese überschüssigen Flüssigkeiten können mit Hilfe der ultrafiltrativen Kapazität der Hämodialyse sehr leicht eliminiert werden.

■ IHD versus CRRT

Die Pros und Contras beider Verfahren werden in **Tabelle 1** gegenübergestellt. Die IHD basiert *per definitionem* aus intermittierenden Behandlungen begrenzter Dauer (im Allgemeinen 4-5 Stunden, zwei bis drei Mal pro Woche), die den Bedürfnissen des Patienten in jedem Einzelfall angepasst werden können. Zum Einsatz kommt die IHD sowohl bei akuten als auch bei chronischen



© Dr. Ilaria Lippi

Abbildung 5. Temporärer Zentralvenenkatheter für die Hämodialyse.



© Dr. Ilaria Lippi

Abbildung 6. Das Einsetzen eines Hämodialysekatheters muss mit Hilfe von Röntgenaufnahmen überwacht werden.

Nierenerkrankungen und kann darüber hinaus auch zur Korrektur zahlreicher weiterer pathologischer Zustände eingesetzt werden, wie zum Beispiel bei Störungen des Elektrolythaushalts oder bei Flüssigkeitsüberladung. Hauptindikation für die CRRT ist die Behandlung von Patienten mit akuter Nierenerkrankung. Während die traditionelle IHD in erster Linie mittels Diffusion zur Clearance gelöster Stoffe arbeitet, nutzt die CRRT sowohl die Diffusion als auch die Konvektion. Im Allgemeinen führt die CRRT deshalb zu einer wirksameren Eliminierung größerer Moleküle, Voraussetzung für den Behandlungserfolg ist aber eine langsame und kontinuierliche Behandlung, um eine möglichst physiologische Reduzierung urämischer Toxine zu erreichen (4, 6). Hierfür muss der Patient allerdings nahezu ununterbrochen (23 Stunden oder mehr pro Tag) an das System angeschlossen sein.

■ Gefäßzugang für eine Hämodialyse

Unabhängig von der letztlich angewendeten Methode ist ein geeigneter und gut funktionierender Gefäßzugang die entscheidende Voraussetzung, um einen mengenmäßig ausreichenden und kontinuierlichen Blutfluss durch den extrakorporalen Kreislauf zu gewährleisten. Die Wahl des Katheters, das Legen des Katheters und das Langzeitmanagement können die Leistungsfähigkeit und die Funktion des Katheters beeinflussen, die wiederum einen unmittelbaren Einfluss auf die Dialysequalität haben.

Wahl des Katheters

Die Wahl des Katheters richtet sich in erster Linie nach der Größe des Patienten, dem Kathetermaterial und der zu erwartenden Einsatzdauer. Als allgemeine Regel gilt, dass stets der größtmögliche Katheter gewählt werden sollte, der sicher in die Jugularvene gelegt werden kann. Der Blutfluss verhält sich proportional zum Durchmesser des Katheters und umgekehrt proportional zur Länge des Katheters, und sollte in jedem Fall maximal sein

(3). Für kleine Hunde eignen sich in der Regel Katheter der Stärke 7-8 Fr, während bei mittelgroßen und großen Hunden Katheter der Stärke 12-14 Fr zum Einsatz kommen sollten. Das Material des Katheters sollte eine minimale Thrombogenität aufweisen und das Gefäß nicht reizen.

Bei Hunden kommen meist Doppellumen-Katheter zum Einsatz. Sie ermöglichen eine simultane Entnahme und Rückführung von Blut zum Patienten. Am häufigsten verwendet man Katheter mit so genanntem „Double-D“-Lumendesign, die ein hohes Lumenvolumen bei geringster Kontaktfläche mit dem Blut gewährleisten und dadurch die Scherkräfte der Strömung auf die roten Blutkörperchen reduzieren (8) (**Abbildung 5**). Obwohl beide Lumina in dasselbe Gefäß, meist die Jugularvene, münden, ist man übereingekommen, das Lumen, das Blut des Patienten aspiriert als arteriellen Schenkel zu bezeichnen, und das Lumen, das das prozessierte Blut zurück zum Patienten führt als venösen Schenkel. Die Mündung des arteriellen Schenkels liegt normalerweise etwas weiter proximal am Katheter, um eine Reaspiration (Rezirkulation) des gereinigten und über den venösen Schenkel zum Patienten zurückgeführten Blutes zu verringern. Unter bestimmten Umständen kann der Grad der Rezirkulation ein signifikantes Ausmaß annehmen und die Wirksamkeit der Behandlung insgesamt dadurch dramatisch reduzieren. Oft verfügen Katheter über mehrere Seitenöffnungen, um das Risiko einer Obstruktion und die Gefahr von Reizungen der Gefäßwand durch so genannte „jet lesions“ zu minimieren (3).

Legen des Katheters

In der Regel verwendet man für eine ERRT die *V. jugularis externa* aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit, ihres großen Lumens und ihres umfangreichen Blutflusses. Man unterscheidet temporäre und permanente Katheter. Temporäre Katheter haben eine sich

verjüngende Spitze, die das Legen mit Hilfe der perkutanen Seldinger-Technik erleichtert. Diese Katheter sind zwar in erster Linie für den temporären Einsatz konzipiert, bei strikter Asepsis und sorgfältiger Pflege kann ihre Funktion jedoch über mehrere Wochen aufrechterhalten werden. Das Legen des Katheters erfolgt in der Regel unter Sedierung oder Allgemeinanästhesie, und oberstes Gebot ist ein streng aseptisches Vorgehen. Ein peripherer Standardkatheter mit eingeschobener Nadel wird in die Vene geschoben und ermöglicht das Einführen eines Führungsdrahtes. Während dieser Führungsdraht in der Vene vorgeschoben wird, muss das EKG auf mögliche Veränderungen (z. B. Extrasystolen) überwacht werden, die auftreten können, wenn der Führungsdraht das Myokard berührt (**Abbildung 6**). Das Gefäß wird dann sanft erweitert, bevor der Katheter über den Führungsdraht in die Vene vorgeschoben und mittels Faden an Ort und Stelle fixiert wird. Vor dem Einsetzen sollte der Katheter mit heparinisierter physiologischer Kochsalzlösung gefüllt sein. Ist der Patient hochgradig überhydratiert oder ist die Jugularvene nicht darstellbar, kann ein Hautschnitt zur Freilegung der Vene erforderlich sein (8).

Permanente Katheter werden bevorzugt, wenn absehbar ist, dass der Patient eine Langzeittherapie benötigt. Im Idealfall erfolgt das Legen dieser Katheter unter fluoroskopischer Kontrolle unter streng aseptischer Technik. Zum Einsatz kommt dabei die so genannte Tunneltechnik, das heißt, die Eintrittsstelle des Katheters in die Vene liegt einige Zentimeter von der Hauteintrittsstelle entfernt. Viele Katheter verfügen über eine auf halbem Weg zwischen Haut und Jugularvene gelegene Manschette, die sowohl eine Barriere gegen Infektionen darstellt, als auch zur Verankerung dient. Langzeitkatheter sind in der Regel zwar kostspieliger und schwierig zu legen, bei richtiger Pflege können sie jedoch über mehrere Monate oder sogar Jahre verwendet werden (8).

Kathetermanagement

Der Katheter sollte ausschließlich für die Hämodialyse verwendet werden, und nicht etwa zu anderen Zwecken wie intravenöse Flüssigkeits- oder Arzneimittelgaben, Blutentnahmen oder parenterale Ernährung, um das Kontaminationsrisiko so gering wie möglich zu halten. Zwischen den Behandlungen wird der Katheter durch einen sterilen Verband geschützt (**Abbildung 7**), und vor jeder Benutzung zunächst sehr sorgfältig auf Anzeichen für Defekte oder eine Entzündung an der Eintrittsstelle untersucht. Zu Beginn und am Ende jeder Dialysesitzung muss strikte Asepsis herrschen. Zwischen den Behandlungen wird der Katheter mit einer gerinnungshemmenden Verschlusslösung gefüllt, meist Heparin (1000-5000 U/ml). Als Vorsichtsmaßnahme kann dem Heparin ein Antibiotikum (z. B. Cefazolin 10mg/ml) zugesetzt werden. Alternativ kann Natriumcitrat verwendet werden, da hohe Citratkonzentrationen (> 30%) nachweislich antimikrobielle Eigenschaften haben (9, 10). Verschlusslösungen müssen vor Beginn der nächsten Dialyse wieder mittels Absaugen entfernt werden. Gelegentlich können Gerinnsel oder eine Fehlfunktion

des Katheters das Absaugen schwierig gestalten, zu bedenken ist jedoch, dass das Spülen der Verschlusslösung in den Patienten hinein zu einer tief greifenden Gerinnungshemmung oder (bei hoher Citratkonzentration) zu einer hochgradigen Hypocalcämie führen kann. Bei den meisten Patienten mit Hämodialyse ist zur Verhinderung Katheter-assoziiierter Thrombosen darüber hinaus zwischen den Behandlungen die Gabe von Antikoagulanzen angezeigt, meist in Form von Aspirin oral (0,5 – 2,0 mg/kg 1x täglich) (8).

■ Vorbereitung der Hämodialyse

Die Ziele der Hämodialyse können sowohl zwischen verschiedenen Patienten als auch bei ein und demselben Patienten je nach klinischer Situation in erheblichem Maße variieren. Bei der Auswahl des Dialysators sollten verschiedene Faktoren berücksichtigt werden, wie zum Beispiel das Primingvolumen des extrakorporalen Kreislaufs, die Patientengröße (ausgedrückt als Körperoberfläche), sowie die Biokompatibilität und weitere Charakteristika der Filtermembran. Kleinere und Low-Flux Dialysatoren sind besser geeignet, wenn eine Behandlung mit geringerer Effektivität erforderlich ist (z. B. bei hochgradiger Azotämie zur Vermeidung des Dialyse-Disäquilibrium-Syndroms) oder wenn es sich um einen kleineren Patienten handelt. High-Flux Dialysatoren werden dagegen in der Regel bevorzugt, wenn eine hohe konvektive Clearance oder eine intensivere Behandlung erforderlich ist.

Ein weiterer Schlüsselfaktor ist die Intensität der dialytischen Behandlung. Dabei handelt es sich um die Funktion des während einer Dialysesitzung zu prozessierenden Gesamtblutvolumens, die bei IHD und CRRT auf unterschiedliche Weise ausgedrückt wird. Bei der IHD wird das prozessierte Gesamtblutvolumen in Relation zur Harnstoffreduktionsrate (Urea Reduction Ratio, URR) dargestellt, so dass die URR als operativer Parameter zur

Abbildung 7. Dauerkatheter müssen zwischen den Behandlungen durch einen sterilen Verband geschützt werden, und die Eintrittsstelle muss vor jeder Behandlung sehr sorgfältig auf Anzeichen für Defekte oder Entzündungen untersucht werden.



© Dr. Ilaria Lippi

Festlegung der Behandlungsintensität herangezogen werden kann (1). Bei der CRRT erfolgt die Abschätzung der Dialysefähigkeit mit Hilfe der K_t/V -Rate, wobei K_t ein Maß für die aktuelle Harnstoffclearance ist, und V für das Harnstoffverteilungsvolumen steht (6). Sobald das zu prozessierende Gesamtblutvolumen bestimmt ist, werden geeignete Kombinationen von Blutflussrate und Behandlungszeit festgelegt. Bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger Azotämie ist es ratsam, eine längere Dialysezeit mit langsamerem Blutfluss zu veranschlagen. Kurze Behandlungsperioden und ein schneller Blutfluss können dramatische Veränderungen der BUN-Konzentration im Serum induzieren und eine Prädisposition für lebensbedrohende Zustände, wie zum Beispiel das Dialyse-Disäquilibrium-Syndrom darstellen. Bei kleinen Patienten mit hochgradiger Azotämie kann es aufgrund des Gerinnungsrisikos im extrakorporalen Kreislauf unmöglich sein, einen Blutfluss in einer für eine sichere BUN-Reduzierung ausreichend geringen Geschwindigkeit aufrechtzuerhalten. Bei diesen Patienten empfiehlt sich daher eine Verlängerung der Behandlungsdauer durch einen alternierenden Wechsel zwischen Dialyse und Bypassphasen, in denen Blut weiterhin durch den Kreislauf fließt, der Dialysatfluss jedoch gestoppt ist.

Weitere wichtige Faktoren sind die Zusammensetzung und die Temperatur des Dialysats. Konventionelle Dialysatformulierungen für Kleintiere enthalten eine Mischung aus verschiedenen Elektrolyten. Während der Behandlung kann die Zusammensetzung entsprechend der Bedürfnisse des Patienten individuell angepasst werden. So kann es zum Beispiel erforderlich sein, die Natriumkonzentration schrittweise zu erhöhen oder zu reduzieren. Eine Erhöhung des Natriumprofils (von hyponatriämisch oder isonatriämisch in Richtung hypernatriämisch) wird typischerweise eingesetzt, um das Risiko der Entstehung eines Dialyse-Disäquilibrium-Syndroms bei hochgradig azotämischen Patienten zu minimieren. Hohe Natriumkonzentrationen im Dialysat können jedoch im Anschluss an die Dialyse zu vermehrtem Durst und dadurch zu einer Volumenüberladung führen. Eine weitere häufig veränderte Komponente des Dialysats ist der Bicarbonatgehalt. Niedrige Bicarbonatkonzentrationen (25 mmol/l) werden in der Regel bei Patienten mit hochgradiger metabolischer Azidose eingesetzt, um eine zu schnelle Korrektur der Azidose zu verhindern, die eine paradoxe zerebrale Azidose hervorrufen kann.

Gelegentlich sind bestimmte Zusätze zum Dialysat angezeigt. Bei Patienten mit Ethylenglycolvergiftung kann zum Beispiel Ethanol (als kompetitiver Hemmer der Alkoholdehydrogenase) zugesetzt werden, um den Ethylenglycolstoffwechsel zu verlangsamern und damit eine vollständigere Entfernung von Ethylenglycol über die Dialyse zu erreichen. Die über das Dialysegerät regulierte Temperatur des Dialysats kann einen signifikanten Einfluss auf die hämodynamische Stabilität des Patienten haben. Angewärmtes Dialysat kann eine Vasodilatation und eine Hypotonie fördern, während kältere Temperaturen zu Vasokonstriktion und Hypertonie führen können (1).

Gerinnungshemmung

Während einer ERRT hat das Blut Kontakt mit zahlreichen Oberflächen (Katheter, Blutschläuche und Komponenten des Dialysators), die sich durch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Thrombogenität auszeichnen. Insbesondere arterielle und venöse Druckkammern sind hoch thrombogen, da sie eine ausgedehnte Luft-Blut-Grenzfläche aufweisen. Blutbublen und die während der Dialyse auf die roten Blutkörperchen einwirkenden Scherkräfte der Strömung können zu einer Aktivierung von Blutplättchen führen. Gerinnsel innerhalb des extrakorporalen Kreislaufs können die Wirksamkeit der Behandlung in signifikantem Maße reduzieren. Die einfachste Methode der Kontrolle auf Gerinnsel ist die visuelle Inspektion des Kreislaufs. Aber selbst wenn Gerinnsel nicht sichtbar sind, sollte ein entsprechender Verdacht immer dann bestehen, wenn das Blut sehr dunkel erscheint oder Fibrin an Blut-Luft-Grenzflächen vorhanden ist.

Während einer Dialyse werden deshalb routinemäßig Antikoagulantien verabreicht. Aufgrund der geringen Kosten, der kurzen biologischen Halbwertszeit und der einfachen Anwendung wird hierfür meist Heparin eingesetzt. Beim Menschen kann Heparin eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) auslösen (11), in der Veterinärmedizin wird dieses Phänomen bislang aber nicht beschrieben. Gemäß des Standard-Protokolls für die Gerinnungshemmung während der Hämodialyse erhalten die Patienten einen einzelnen Bolus (10-50 U/kg) fünf Minuten vor Beginn der Behandlung, gefolgt von einer Infusion mit konstanter Abgaberate (constant rate infusion, CRI) von 10-50 U/kg/Std. in die arterielle Seite des extrakorporalen Kreislaufs. Etwa 20 bis 30 Minuten vor Ende des Behandlungszyklus wird die Zufuhr der gerinnungshemmenden Substanz gestoppt. Alternativ zur CRI können auch ausschließlich Heparinboli (10-50 U/kg) in Abständen von 30 Minuten appliziert werden (12).

Als Alternative zu Heparin kann Citrat aufgrund seiner gerinnungshemmenden Wirkung über die Bindung von Calcium in Chelatkomplexen eingesetzt werden. Obwohl der größte Teil der Calcium-Citrat-Komplexe in das effluente Dialysat übergeht, gelangt ein Teil des Citrats wieder zurück zum Patienten. Um der Entstehung einer systemischen Hypocalcämie vorzubeugen, sollten diese Patienten deshalb zusätzlich Calcium per Infusion mit konstanter Abgaberate erhalten. Entscheidend ist aber eine enge Überwachung des Patienten zur Minimierung des Risikos einer signifikanten Hypo- oder Hypercalcämie und einer metabolischen Alkalose (6).

Faktoren, die während einer Dialyse zur Blutgerinnung beitragen können, werden im Allgemeinen unterteilt in Blut-assoziierte, Dialysekreislauf-assoziierte und Antikoagulation-assoziierte Faktoren. Die wichtigsten Blut-assoziierten Faktoren sind eine langsame Flussrate, häufige Unterbrechungen des Blutflusses infolge von Alarmen des Dialysegerätes oder einer Fehlfunktion des Katheters, eine hohe Ultrafiltrationsrate, ein hoher Hämatokrit

des Patienten und Bluttransfusionen während der Behandlung. Zu den Dialysekreislauf-assoziierten Faktoren gehören Luft im Dialysator und die Biokompatibilität der Dialysatormembran. Die Antikoagulation-assoziierten Faktoren umfassen eine unzureichende Aufsättigungsdosis von Heparin oder eine Unterdosierung bzw. ein vorzeitiges Abbrechen der Heparin-CRI.

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (z. B. gastrointestinale Blutungen, aktive Blutungen an anderen Stellen, invasive Maßnahmen wie chirurgische Eingriffe oder Biopsien innerhalb von 48 Stunden nach einer Dialyse) benötigen unter Umständen aufwendigere gerinnungshemmende Protokolle. In diesen Fällen kann eine regionale Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf durchgeführt werden, um das Risiko für den Patienten zu minimieren. Hierfür wird Heparin per Infusion mit konstanter Abgaberate in die arterielle Seite des extrakorporalen Kreislaufs appliziert und gleichzeitig Protamin (zur Bindung und Neutralisierung von Heparin) in die venöse Seite verabreicht.

Diese Vorgehensweise birgt jedoch zahlreiche Risiken, wie zum Beispiel die potenziellen Nebenwirkungen von Protamin (Dyspnoe, Bradykardie und Hypotonie) und einen Rebound des gerinnungshemmenden Effekts (da Heparin und Protamin unterschiedliche Metabolisierungsraten aufweisen). Eine häufiger eingesetzte Methode der regionalen Gerinnungshemmung ist die kontinuierliche Infusion von Trinatriumcitrat in den Dialysekreislauf unter Zugabe von Calcium zur Neutralisierung des Citrats unmittelbar bevor das Blut wieder dem Patienten zugeführt wird (12). Beschrieben wird eine bessere Senkung des Blutungsrisikos mit dieser Methode (13). Komplikationen können aber im Zusammenhang mit dem Calciumspiegel des Patienten und begleitenden Stoffwechselstörungen auftreten.

In der Humanmedizin erhalten Risikopatienten in der Regel kein Heparin. Vielmehr wird der extrakorporale Kreislauf während der Rezykulationsphase vor der Dialyse des Patienten mit Heparin

vorbehandelt. Das Heparin wird dann wieder aus dem Kreislauf herausgespült, bevor der Patient angeschlossen wird. Während der Hämodialyse müssen häufige Bolusspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden, um Fibrinstränge aus dem Kreislauf herauszuspülen und die Gerinnungsbildung zu minimieren. Die aktive Gerinnungszeit wird alle 15-30 Minuten gemessen, um eine adäquate Gerinnungshemmung sicherzustellen (12).

■ Schlussfolgerung

Dank moderner Technologien ist die Hämodialyse heute nicht nur praktisch durchführbar, sondern darüber hinaus auch sicher, wirksam und für die Behandlung von Patienten mit potenziell tödlicher Azotämie unverzichtbar. In vielen Fällen handelt es sich um eine lebensrettende Behandlungsoption für Patienten mit Nierenschäden, bei denen andere therapeutische Optionen ausgereizt sind oder nicht in Frage kommen. Wichtig ist, dass Besitzer verstehen, dass die Dialyse nicht in der Lage ist, geschädigte Nieren zu reparieren, sondern lediglich zahlreiche physiologische Funktionen der Nieren ersetzen kann, so dass betroffene Patienten eine gute Lebensqualität erreichen können. Die erforderliche Behandlungsdauer kann zu Beginn der Dialysetherapie in der Regel nicht abgesehen werden. Besitzer von Tieren mit hochgradiger akuter Tubulusnekrose sollten (sowohl finanziell als auch emotional) auf eine zwei- bis vierwöchige Behandlungsdauer vorbereitet werden, obgleich bei einigen Patienten eine Erholung durchaus auch früher eintreten kann.

Auf der anderen Seite gibt es Patienten, deren Nierenfunktion sich erst nach einer mehrmonatigen Dialysebehandlung erholt, und wiederum andere, die sich trotz intensiver und anhaltender Dialyse nie erholen. Prognose und notwendige Behandlungsdauer variieren also in ganz erheblichem Maße von Patient zu Patient und sind unter anderem von der Ätiologie und vom Grad des Niereninfarkts abhängig, aber auch vom Zustand des Patienten und eventuell vorhandenen Begleiterkrankungen.

Literatur

1. Cowgill LD and Francey T. Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In: Di Bartola SP, eds. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th ed. St Louis; Elsevier Saunders, 2012;680-719.
2. Cowgill LD and Langston C. Acute kidney insufficiency. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1st ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;472-523.
3. Langston C. Hemodialysis. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1st ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;255-285.
4. Daurgidas JT. Physiologic principles and urea kinetic modelling. In: Daurgidas JT, Blake PG and Ing TS, eds. *Handbook of Dialysis*. 4th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2007;25-58.
5. Depner TA. Hemodialysis adequacy: basic essentials and practical points for the nephrologist in training. *Hemodial Int* 2005;9:241-254.
6. Acierno MJ. Continuous renal replacement therapy. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1st ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;286-292.
7. www.renalpharmacyconsultants.com
8. Chalhoub S, Langston C and Poeppel K. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in veterinary patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:147-161.
9. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, van de Vondervoort, et al. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2189-2195.
10. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJG, et al. Randomized clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2769-2777.
11. Charif R and Davenport A. Heparin induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2006;10:235-240.
12. Ross S. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:163-175.
13. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, et al. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1228-1233.

Erbliche und kongenitale Nierenerkrankungen bei der Katze



■ Maruska Suárez Rey, DVM, PhD

Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Santiago de Compostela (USC), Spanien

Dr. Suárez Rey schloss ihr Studium 1991 an der veterinärmedizinischen Fakultät am Campus de Lugo der Universität von Santiago de Compostela ab und promovierte (PhD) dort im Jahr 1997. Gegenwärtig ist sie Professorin für Innere Medizin am Department of Veterinary Clinical Sciences der veterinärmedizinischen Fakultät der USC und darüber hinaus klinisch tätig in der Abteilung für Innere Medizin des Hospital Veterinario Universitario Rof Codina.

■ Einleitung

Kongenitale Erkrankungen sind strukturelle oder funktionelle Anomalien, die bereits zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden sind, unter Umständen aber erst während der ersten Lebensjahre klinisch in Erscheinung treten. Die Ätiologien dieser Erkrankungen sind sehr unterschiedlich. Potenzielle Ursachen sind neben einer ganzen Reihe von externen Faktoren, die die intrauterine Entwicklung beeinflussen können, auch zufällige oder erbliche genetische Anomalien. Einige kongenitale Erkrankungen können auch erblich sein, das heißt, sie werden über eine Vielzahl verschiedener Vererbungsmuster von den

Eltern auf die Nachkommen übertragen. Zugrunde liegende Ursachen sind DNA-Mutationen, die Proteinstrukturen verändern und damit die funktionelle Biologie beeinflussen (1, 2).

Das Vererbungsmuster und die zugrunde liegenden spezifischen Mutationen sind nur bei wenigen erblichen Erkrankungen definitiv bekannt. Mit Ausnahme der Polyzystischen Nierenerkrankung (PKD) kommen kongenitale Nierenerkrankungen bei Katzen selten vor. Glücklicherweise gibt es heute Tests für einen frühzeitigen Nachweis der PKD (3).

■ Klinische Merkmale

Die tatsächliche Häufigkeit kongenitaler Nierenerkrankungen und die gesamte Bandbreite ihrer klinischen Symptome sind bislang noch nicht vollständig charakterisiert. Bekannte familiäre und erbliche Nephropathien sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Aus praktischen Erwägungen wird die Mehrzahl der kongenitalen Nierenerkrankungen unter dem Syndrom der Chronischen Nierenerkrankung (CNE) mit den für Niereninsuffizienz typischen hämatologischen, biochemischen, harnanalytischen und klinischen Befunden und Symptomen zusammengefasst.

Das Alter von Katzen bei erstmaligem Auftreten der klinischen Symptome kongenitaler Nierenerkrankungen ist variabel und richtet sich in erster Linie nach dem Grad der Erkrankung. Die klinischen Symptome kongenitaler Nierenerkrankungen neigen dazu, sich im Verborgenen zu entwickeln und sind in der Regel fortschreitender Natur. Besitzern betroffener Tiere fallen erste Anzeichen unter Umständen erst dann auf, wenn die Erkrankung bereits sehr weit fortgeschritten ist. Ein gezieltes Screening als integraler Bestandteil von Zuchtprogrammen unterstützt einen frühzeitigen Nachweis. Einige kongenitale Erkrankungen der Niere können bereits im Alter von wenigen Monaten zum Tod betroffener Tiere führen, und äußern sich klinisch als Anorexie, Polyurie/

KERNAUSSAGEN

- Mit Ausnahme der Polyzystischen Nierenerkrankung kommen kongenitale Nierenerkrankungen bei Katzen selten vor.
- Das Vererbungsmuster und die verantwortlichen spezifischen Mutationen sind nur bei wenigen Nierenerkrankungen definitiv bekannt.
- Erbliche Nierenerkrankungen kommen mehrheitlich bei Rassekatzen vor, sporadisch können aber auch andere Katzen betroffen sein.
- Einige betroffene Katzen können über Jahre hinweg symptomfrei bleiben. Erkrankungsgrad und Progressionsrate können individuelle Variationen aufweisen.
- Die klinische Pathologie kongenitaler Nierenerkrankungen entspricht im Wesentlichen der der Chronischen Nierenerkrankung (CNE) und ihrer verschiedenen Stadien.

Polydipsie (PU/PD), Wachstumsverzögerung, renale Osteodystrophie, Anämie, Lethargie und verschiedene gastrointestinale Symptome.

Bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel der PKD oder der renalen Amyloidose, kann die Nierenfunktion infolge einer unvollständigen genetischen Penetranz oder aufgrund der Charakteristika der Erkrankung selbst anfangs normal sein. Betroffene Katzen können mehrere Jahre überleben, bis die Erkrankung schließlich in Richtung einer Niereninsuffizienz fortschreitet und dann typische klinische Symptome, wie zum Beispiel eine PU/PD entwickelt (1, 2).

Eine Niereninsuffizienz im frühen Alter weist tendenziell auf eine kongenitale Ätiologie hin, obwohl auch junge Tiere durchaus unter erworbenen Erkrankungen der Niere leiden können. Zudem können sich strukturelle Nierenveränderungen sehr schnell in einem Zeitraum von nur zwei Monaten in Richtung Endstadium entwickeln. Erschwerend hinzu kommt, dass die Nieren bei vielen erblichen Erkrankungen zum Zeitpunkt der Geburt normal sein können, und entsprechende klinische Symptome erst beim älteren Tier auftreten.

Die Verdachtsdiagnose erfolgt auf der Grundlage einer geeigneten klinischen Untersuchung einschließlich Vorbericht, Labortests und bildgebender Untersuchungen (**Tabelle 2**). Die endgültige Diagnose erfordert in der Regel aber den histopathologischen Nachweis charakteristischer Nierenläsionen

in Biopsie- oder Sektionsproben. Im Idealfall sollte bei allen Katzen mit Nierenerkrankungen eine Biopsie durchgeführt werden, insbesondere, wenn familiäre Hintergründe untersucht werden sollen. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien sind Biopsien unter Umständen aber nicht gerechtfertigt, da für den Erhalt einer ausreichenden Nierenfunktion sämtliches residuales funktionelles Nierenparenchym benötigt wird. Zudem reichen die Befunde der klinischen Untersuchung in der Regel aus, um eine entsprechende Verdachtsdiagnose zu stellen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Hinzu kommt, dass die Diagnose bei vielen Patienten erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erfolgt, also zu einem Zeitpunkt, an dem die wichtigen ursächlichen Läsionen nicht mehr nachweisbar sind, sondern das Bild vielmehr von den in terminalen Stadien häufig auftretenden sekundären Veränderungen, wie fibrotischen, degenerativen und entzündlichen Läsionen, dominiert wird (1, 2).

Molekulardiagnostische Diagnoseverfahren haben zu enormen Fortschritten bei der Untersuchung dieser Erkrankungen geführt. Spezifische genetische Tests können aber nicht in allen Fällen durchgeführt werden, da oft nicht bekannt ist, welches Gen für eine bestimmte Erkrankung verantwortlich ist. Dort, wo verfügbar, erlaubt die Molekulardiagnostik jedoch eine sichere und endgültige Bestätigung der Erkrankung und ermöglicht darüber hinaus ein frühzeitiges Erkennen erkrankter asymptomatischer Tiere, die dann aus dem Zuchtprogramm herausgenommen werden können (3).

Tabelle 1. Familiäre und erbliche Nierenerkrankungen bei Katzen.

Erkrankung	Betroffene Rassen
Amyloidose	<ul style="list-style-type: none"> • Abessinier • Siamkatze
Nierendysplasie	<ul style="list-style-type: none"> • Perserkatze • Norwegische Waldkatze
Polyzystische Nierenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Perserkatze • American Shorthair • British Shorthair • Burmilla • Himalayakatze • Langhaar-Kreuzungen (Perser, Angora, Himalaya, Manx, Maine Coon)
Immunvermittelte Glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> • Abessinier

Tabelle 2. Bild gebende Verfahren zur Untersuchung der Nieren.

Methode	Indikationen
Röntgen	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung von Form, Größe und Lage der Nieren • Beurteilung von Anomalien der Nierenränder, aber keine Differenzierung zwischen flüssigen und festen Strukturen • Nachweis strahlendichter Nierensteine
Ultraschall	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Nierengröße • Beurteilung der Struktur des Nierenparenchyms • Nachweis obstruktiver Veränderungen • Nachweis strahlendurchlässiger Nierensteine • Differenzierung zwischen festen und flüssigen Läsionen

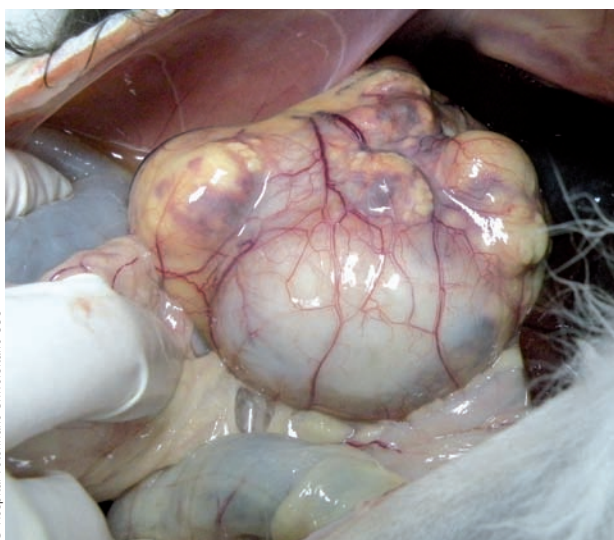


Abbildung 1. Makroskopischer Sektionsbefund der vergrößerten Niere einer Perserkatze mit PKD.

Eine wirksame Behandlung für kongenitale Nierenerkrankungen gibt es nicht. Prinzipiell kommen dieselben therapeutischen Strategien zum Einsatz wie bei der CNE (Linderung der klinischen Urämiesymptome und Nierenschutzmaßnahmen). Hinzu kommt die Problematik, dass spezifische Nierendiäten bei sehr jungen, im Wachstum befindlichen Tieren unter Umständen nicht alle ernährungsphysiologischen Bedürfnisse decken. Zu empfehlen ist deshalb in jedem Einzelfall eine individuelle tierärztliche Ernährungs- und Fütterungsberatung. Möglicherweise ist die Gabe von Phosphatbindern eine wirksamere und besser geeignete therapeutische Option (2).

■ Polyzystische Nierenerkrankung

Bei der Polyzystischen Nierenerkrankung (PKD) oder autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung handelt es sich um die häufigste erbliche Nierenerkrankung bei Katzen (4). Die Erkrankung tritt vorwiegend bei Perserkatzen auf sowie bei Rassen, die Perserkatzen in ihr Zuchtprogramm aufgenommen haben, um bestimmte Merkmale zu übernehmen, sporadisch kommt die PKD aber auch bei anderen Katzenrassen vor (5, 6).

Die Erkrankung ist weltweit verbreitet und hat unter Perserkatzen eine geschätzte Prävalenz von 37-49% (7, 8). Aufgrund dieser hohen Prävalenz und der Popularität dieser Rasse ist die PKD eine der häufigsten und am besten untersuchten erblichen Erkrankungen bei der Katze. Beschrieben wird darüber hinaus eine Prävalenz der PKD von bis zu 16% bei anderen Rassen wie American Shorthair, Siam, American Curl und Scottish Fold (9).

Bei der PKD handelt es sich um eine monogenetische Erkrankung, die durch multiple Nierenzysten gekennzeichnet

ist (**Abbildung 1**), die zur Zerstörung des Nierenparenchyms führen (1-3). Das Fortschreiten der Veränderungen variiert von Katze zu Katze. Gelegentlich kommt es auch zur Bildung von Zysten in anderen Organen, wie zum Beispiel der Leber, der prozentuale Anteil von Katzen mit extrarenalen Zysten wurde bislang aber nicht im Detail bestimmt. Einem Bericht zufolge können nahezu 48% aller Katzen mit PKD auch Leberzysten aufweisen, die Studienpopulation der entsprechenden Untersuchungen bestand allerdings nur aus 23 Individuen (4).

Die PKD wird als autosomal-dominantes Merkmal mit vollständiger genetischer Penetranz vererbt, das heißt, nur eine einzige Genmutation ist erforderlich, um die Erkrankung hervorzurufen. In Anbetracht der Tatsache, dass bislang keine Katze mit zwei Allelen gefunden wurde, geht man davon aus, dass die homozygote Kombination letal ist. Für die Zucht bedeutet dies, dass wenn ein Elternteil betroffen ist, die Katzenwelpen eine 50%ige Chance haben, das mutierte Gen zu erben. Wenn beide Eltern das mutierte Gen aufweisen, steigt die Wahrscheinlichkeit auf 66%, da die für dieses Gen homozygoten Embryos vor der Geburt sterben (4, 10).

Die bei allen betroffenen Perserkatzen nachgewiesene Mutation ist einfacher Natur: Eine Cytosin-Base ist gegen eine Adenin-Base ausgetauscht (Transversionsmutation). Dieser Austausch einer einzigen Base verursacht eine unzureichende Produktion von Polycystin, einer für die normale Nierenfunktion entscheidend wichtigen Substanz (4). Polycystin ist ein Membran-Glykoprotein, das in den Zilien der die Nierentubuli auskleidenden Epithelzellen vorkommt. Es ist verantwortlich für die Kontrolle der Zellproliferation und die Aufrechterhaltung der Differenzierung der Tubulusepithelzellen. Wenn Polycystin unter einen kritischen Level fällt, entwickeln sich Zellveränderungen wie die Unfähigkeit zur Aufrechterhaltung der zellulären Polarität, eine Zunahme der Zellproliferation und Apoptose, die Expression eines sekretorischen Phänotyps und das Remodelling der extrazellulären Matrix, so dass sich makroskopische Zysten zu entwickeln beginnen (11).

Die Entwicklung von Nierenzysten beginnt beim Embryo und setzt sich über das gesamte Leben des betroffenen Individuums fort. Wie beim Menschen können verschiedene Stadien der Zystogenese vorkommen, zum Beispiel ein initiales Stadium (mutationsabhängig) und ein Wachstumsstadium (mutationsunabhängig). Vermutet wird, dass genetische und modifizierende umweltbedingte Faktoren für die individuelle Variabilität des Erkrankungsgrades verantwortlich sind (10).

Histologisch betrachtet gehen die Zysten von fokalen Erweiterungen der Nierentubuli aus, die untereinander kommunizieren. Anfangs erscheint das Parenchym relativ normal, im



© Hospital Veterinario Universitario USC

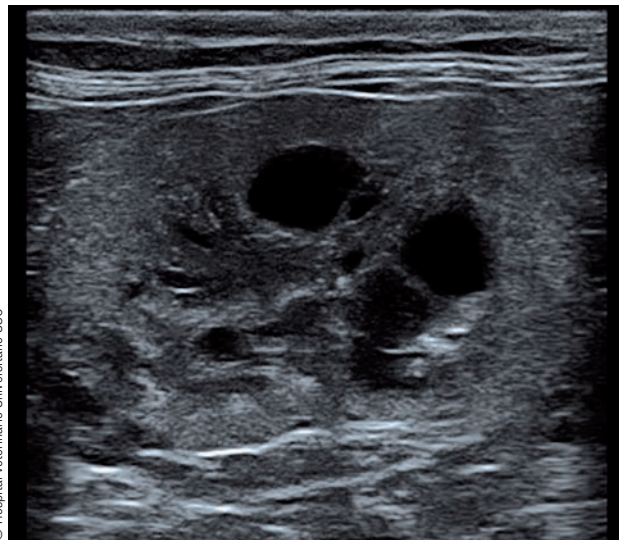
Abbildung 2. Querschnitt durch die Niere aus **Abbildung 1**: Multiple Zysten variabler Größen in der Nierenrinde und im Nierenmark, die die physiologische Architektur vollständig verändern. Einige Zysten weisen hämorrhagische Areale auf.

weiteren Verlauf kann es jedoch zu einer Vergrößerung der Nieren kommen, die von zahlreichen flüssigkeitsgefüllten Zysten und isolierten Arealen eines von reichlich fibrotischem Gewebe umgebenen, relativ normalen Parenchyms durchsetzt sind (4).

Beim Menschen kommt eine autosomal-rezessive Form der PKD vor, die hochgradige Veränderungen in den Nieren und in den Gallengängen hervorruft. Eine ähnliche Erkrankung wird als familiäres Problem bei Katzen beschrieben. Betroffene Katzenwelpen zeigen eine deutliche Erweiterung des Abdomens und sterben vor Erreichen eines Alters von sieben Wochen. Bei der histologischen Untersuchung erkrankter Katzen fallen eine PKD und Zysten in den Gallengängen auf (12).

Katzen mit PKD zeigen unter Umständen keinerlei klinische Symptome, die auf die Erkrankung hindeuten würden. Andere Patienten werden dagegen mit einer großen Bandbreite unterschiedlicher Symptome vorgestellt. Nierenzysten sind für zahlreiche klinische Komplikationen verantwortlich, wie zum Beispiel eine Hämaturie, Harnwegsinfektionen oder eine Sepsis (infolge einer sekundären Infektion der Zysten). Eine Niereninsuffizienz infolge der mit der Größenzunahme der Zysten einhergehenden fortschreitenden Zerstörung des Parenchyms ist jedoch zweifellos das klinisch relevanteste Problem (**Abbildung 2**) (13).

Die Erkrankung der Nieren kann prinzipiell in jedem Alter offensichtlich werden, die Mehrzahl der betroffenen Tiere wird jedoch im Alter zwischen drei und sieben Jahren zur Untersuchung vorgestellt. Viele Menschen mit PKD zeigen Komplika-



© Hospital Veterinario Universitario USC

Abbildung 3. Ultraschallbefund einer PKD: Multiple, gut umschriebene, anuläre, echoarme Zysten im Nierenparenchym.

kationen infolge von Bluthochdruck, die bei Katzen allerdings eher selten vorzukommen scheinen (1-4, 13).

Diagnose

Wir betrachten an dieser Stelle zwei Untergruppen von Patienten: Zum einen Patienten, die uns für einen frühzeitigen Nachweis der Erkrankung vorgestellt werden und zum anderen Patienten, bei denen sich bereits klinische Symptome entwickelt haben.

Die beiden wichtigsten Methoden für eine Frühdiagnose sind die Ultraschalluntersuchung und genetische Tests. Studien zufolge besitzt die Ultraschalluntersuchung auf PKD bei Katzen im Alter von 10 Monaten eine Sensitivität von 95%. Bei sehr kleinen Zysten, bei unerfahrenen Untersuchern oder (selten) bei kleinen medullären Zysten ähnlicher Echogenität können jedoch auch falsch negative Ergebnisse vorkommen (7). Eine Katze gilt als PKD-positiv, wenn in mindestens einer Niere eine echoarme Struktur mit einem Durchmesser von > 2 mm nachgewiesen wird (**Abbildung 3**). Fortschritte in der diagnostischen Ausstattung haben zu einer Verbesserung der diagnostischen Sensitivität geführt, so dass ein Nachweis der Erkrankung heute bereits bei Katzenwelpen im Alter von 6-8 Wochen möglich ist. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass sich die Erkrankung auch noch zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln kann, wenn bei der Untersuchung keine Hinweise auf eine Zystenbildung vorliegen (8, 14-16).

Trotz der hohen Sensitivität der Ultraschalluntersuchung und ihrem unbestrittenen Nutzen bei der Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung, bieten genetische Untersuchungen

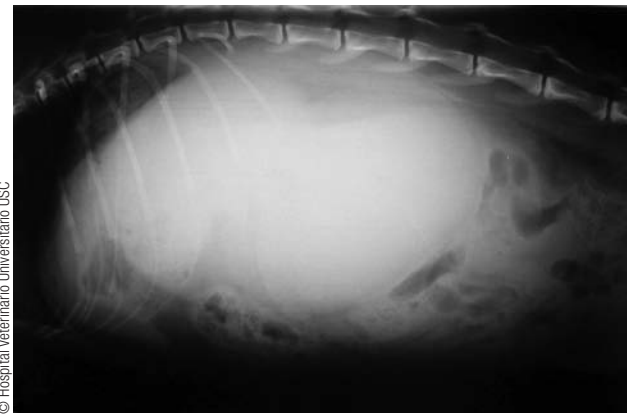
den entscheidenden Vorteil, dass sie eine frühzeitige Diagnose bei potenziellen Zuchtkatzen ermöglichen. Junge Katzen können über eine einfache Tupferprobe der bukkalen Maulschleimhaut oder eine Blutprobe getestet werden. Das für die feline PKD verantwortliche Gen wurde 2005 mit Hilfe der PCR-Technik nachgewiesen. Da die Mutation unverändert bleibt, kann dieses Gen bei allen betroffenen Individuen nachgewiesen werden (3). Mit Hilfe des genetischen Tests lassen sich jedoch nicht alle Formen der PKD nachweisen. Jüngsten Untersuchungen zufolge weist ein kleiner prozentualer Anteil von Katzen mit sonographischen und histologischen Befunden, die eindeutig für eine PKD sprechen, einen normalen Genotyp auf (6).

Unabhängig davon, ob eine Katze klinische Symptome aufweist oder nicht, muss nach bestätigter PKD-Diagnose, ein- bis zweimal pro Jahr das Fortschreiten der Erkrankung überwacht werden (abhängig vom Grad der Veränderungen), am besten mittels Ultraschalluntersuchung (10). Bei Menschen sind die Zunahme der Nierengröße und die Anzahl der Nierenzysten die signifikantesten Prädiktoren einer Einschränkung der Nierenfunktion. Bei einigen Individuen scheint jedoch auch der Gefäßwiderstand eine signifikante Rolle zu spielen, was eine Erklärung dafür sein könnte, warum die funktionelle Insuffizienz der Niere nicht immer proportional zum Grad der Zystenbildung verläuft (17).

Ein schnelles Fortschreiten der Zystenbildung kann die Entwicklung von klinischen Symptomen bei den betroffenen Katzen beschleunigen. Der Grad der klinischen Symptome kann dabei sowohl durch die Entwicklung einer höheren Anzahl von Zysten im jungen Alter als auch durch eine höhere Wachstumsrate der Zysten gesteigert werden. Man geht davon aus, dass eine PKD eine Chronische Nierenerkrankung (CNE) hervorrufen kann, wenn mehr als 75% des Nierengewebes zystisch verändert sind. Bei älteren Katzen können

Tabelle 3. Hauptdifferenzialdiagnosen bei Patienten mit Renomegalie.

Einseitig	Beidseitig
<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Nierentumor • Kompensatorische Hypertrophie • Hydronephrose • Pyelonephritis • Perirenale Zysten 	<ul style="list-style-type: none"> • Akromegalie • Amyloidose • Glomerulopathie • Hydronephrose • Nierenlymphom • Granulomatöse Nephritis (infolge feliner infektiöser Peritonitis) • Pyelonephritis • Perirenale Zysten • PKD



© Hospital Veterinario Universitario USC

Abbildung 4. Laterale Röntgenaufnahme des Abdomens einer Katze mit palpatorisch vergrößerten Nieren. Große, oval überlappende Weichteilverschattungen im Abdomen, die den Darm in ventrale und kaudale Richtung verdrängen. Differenzialdiagnosen sind PKD, perirenale Pseudozysten, hochgradige Hydronephrose und (weniger wahrscheinlich) ein neoplastischer Prozess wie z. B. ein Lymphom.

aber auch andere Faktoren zu einem Verlust an funktionellem Nierengewebe beitragen (10).

Neben der Entwicklung der charakteristischen Symptome einer CNE (Klassifizierung nach der IRIS-Stadieneinteilung, siehe dritte Umschlagseite), sollte auch die Feststellung einer beidseitigen Nierenvergrößerung bei der abdominalen Palpation oder bei der Röntgenuntersuchung (**Abbildung 4**) bei jeder Katze mit gestörtem Allgemeinbefinden den Verdacht in Richtung PKD lenken (**Tabelle 3**). Der sonographische Nachweis zystischer Strukturen berechtigt in jedem Fall zur Verdachtsdiagnose einer PKD, da Nierenzysten zwar auch andere Ursachen haben können, dies aber extrem selten vorkommt (**Abbildung 5**).

Behandlung

Eine Drainage der Zysten kann das Fortschreiten der Erkrankung in Richtung einer Niereninsuffizienz nicht verlangsamen. Über die Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei Katzen mit PKD gibt es nur wenige Studien (13), und überzeugende Evidenzen für eine generelle Empfehlung dieser Arzneimittel bei allen Katzen mit PKD fehlen. Die Gabe von Nierendiätahrungen folgt denselben Prinzipien wie bei Katzen mit CNE und sollte eingeleitet werden, sobald der Patient das Stadium 2 erreicht hat (18). Hämaturieschübe können spontan abklingen, es kann jedoch eine analgetische Behandlung zur Schmerzlinderung erforderlich sein. Bei Verdacht auf eine Infektion sollte im Idealfall eine kulturelle Untersuchung des Zysteninhalts durchgeführt, und eine gezielte Behandlung auf der Grundlage des Empfindlichkeitstests eingeleitet werden. Da aber nicht alle Antibiotika in der Lage sind, die zystischen Strukturen in ausreichendem Maße zu penetrieren, werden lipophile Antibiotika (z. B. Quino-

lone wie Marbofloxacin in einer Dosierung von 2,75 - 5,5 mg/kg PO einmal täglich) bevorzugt, mit einer Behandlungsdauer von vier bis sechs Wochen. Harnwegsinfektionen müssen stets behandelt werden, da sie mit dem Risiko einer Sepsis infolge einer sekundären Infektion der Zysten einhergehen.

Zuchttempfehlungen

Die zunehmenden diagnostischen Möglichkeiten, ob nun mittels genetischer Tests oder Ultraschalluntersuchung, führen zu einem erheblichen Dilemma, wenn es um die Frage geht, ob betroffene Individuen zur Zucht eingesetzt werden können oder nicht. Ein vollständiger Ausschluss sämtlicher betroffener Perserkatzen aus den Zuchtprogrammen würde eine deutliche Reduzierung der Diversität der Rasse um etwa 40% mit sich bringen und könnte dazu führen, dass andere unerwünschte Merkmale auftreten. In Anbetracht der Tatsache, dass die Verpaarung eines betroffenen Elternteils mit einem gesunden Elternteil dazu führt, dass 50% der Nachkommen krankheitsfrei sind, erscheint diese Art der Verpaarung als eine gangbare Methode, um den Verlust einer bestimmten genetischen Linie zu verhindern und die genetische Diversität der Rasse zu erhalten. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass im typischen Fall 50% der aus einer solchen Paarung hervorgehenden Nachkommen von der Erkrankung betroffen sein werden (10).

Die Zahl von Patienten, bei denen PKD die tatsächliche Todesursache ist, ist unbekannt. Die Erfahrung zeigt, dass einige betroffene Katzen nie eine Niereninsuffizienz entwickeln (und möglicherweise an einer davon unabhängigen Erkrankung sterben). Eine Zucht mit Tieren dieser Kategorie kann also durchaus Nachkommen hervorbringen, die nur in

Abbildung 5. Große pseudohämorrhagische, flüssigkeitsgefüllte Läsion, die die Niere umgibt. Es handelt sich um eine perirenale Pseudozyste.



geringem Maße betroffen sind, und somit den Verlust der genetischen Diversität vermeiden (10).

■ Amyloidose

Als Amyloidose bezeichnet man eine Erkrankung, die durch Proteinablagerungen im extrazellulären Raum gekennzeichnet ist. Dabei handelt es sich um polymerisierte Proteinuntereinheiten in einer spezifischen räumlichen Anordnung, die als β -Faltblattstruktur bezeichnet wird. Die häufigste Form bei Haustieren ist die reaktive Amyloidose, bei der als Reaktion auf eine entzündliche Erkrankung oder eine chronische Neoplasie ein Akutphasenprotein aus dem Serum (Amyloid A) im Gewebe abgelagert wird. Es handelt sich um eine bei Katzen insgesamt selten vorkommende Erkrankung, wobei in den meisten Fällen Abessinier, Orientalen und Siamkatzen betroffen sind. Man geht davon aus, dass eine familiäre Prädisposition vorliegt.

Bei der Amyloidose der Abessinier-Katzen handelt es sich wahrscheinlich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit variabler genetischer Penetranz und ohne geschlechtsspezifische Prädisposition (19). Bei hochgradig betroffenen Katzen tritt die Amyloidablagerung vorwiegend im Bereich des Nierenmarks im Alter von etwa 9-24 Monaten auf und verursacht eine papilläre Nekrose, eine Myelofibrose und eine chronische Nierenerkrankung. Das Fehlen von Amyloidablagerungen in der Nierenrinde erklärt, warum eine Proteinurie bei diesen Patienten nur selten auftritt. Das häufigste pathologische Symptom ist eine Renomegalie und eine schnell fortschreitende chronische Nierenerkrankung. Die meisten Patienten zeigen fortgeschrittene klinische Symptome im Alter von drei Jahren. Bei einigen Katzen weist die Erkrankung eine unvollständige genetische Penetranz auf, und diese Tiere haben eine normale Lebenserwartung (1, 2, 9, 19).

Bei Orientalen und Siamkatzen mit familiärer Amyloidose treten die Amyloidablagerungen tendenziell eher in der Leber auf. Hauptsymptom kann eine abdominale Blutung infolge einer Organruptur sein, bei einigen Tieren kann sich aber auch eine CNE entwickeln (20). Das bei diesen beiden Katzenrassen nachgewiesene Amyloid unterscheidet sich geringfügig von dem bei Abessinierkatzen zu findenden Amyloid, und könnte so die unterschiedlichen Lokalisationen der Ablagerungen erklären.

Die Verdachtsdiagnose einer Amyloidose wird auf der Grundlage der klinischen Befunde gestellt. Die Bestätigung der Diagnose verlangt jedoch eine Biopsie mit Kongorotfärbung der Proben und einer Untersuchung unter dem Polarisationslichtmikroskop zum Nachweis der für Amyloid typischen apfelgrünen Doppelbrechung. Das Hauptproblem der Biopsie bei diesen Patienten besteht darin, dass sich Amyloid vorzugsweise im Nierenmark abgelagert, so dass bei Entnahme von Biopaten aus der Nierenrinde unter Umständen keine histo-

pathologischen Veränderungen feststellbar sind. Bei der Amyloidose handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung, und nach Ansicht der Autorin ist es sehr unwahrscheinlich, dass die empfohlenen Behandlungen mit Dimethylsulfoxid und Colchizin gute Ergebnisse liefern. Ist die Erkrankung sicher diagnostiziert, beschränken sich die Behandlungsoptionen im Wesentlichen auf die für Patienten mit CNE.

■ Weitere genetische Erkrankungen

Zusammengefasst treten kongenitale Nierenerkrankungen mit Ausnahme der PKD bei der Katze nur selten auf. Dennoch scheint an dieser Stelle eine kurze Abhandlung weiterer ungewöhnlicher Erkrankungen gerechtfertigt, um das Thema abzurunden.

Die renale Dysplasie, bei der es aufgrund einer abnormen Differenzierung zu einer Entwicklungsstörung des Nierenparenchyms kommt, kann zu einer frühzeitig einsetzenden Niereninsuffizienz führen. Zum Zeitpunkt der Geburt sind unreife, undifferenzierte Gewebe (Glomeruli, fetale Tubuli und mesenchymales Gewebe und möglicherweise metaplastisches kartilaginäres Gewebe) in den Nieren vorhanden und vervollständigen ihre normale Entwicklung innerhalb der ersten beiden Lebensmonate. Das undifferenzierte Gewebe bleibt bei den betroffenen Individuen jedoch über das gesamte Leben erhalten, und erkrankte Tiere entwickeln in der Regel noch vor Erreichen ihres dritten Lebensjahres eine Niereninsuffizienz. Die Ursachen dieser abnormen Nephrogenese sind nicht vollständig geklärt. Vermutet wird eine Schädigung während der fetalen Entwicklung oder in der neonatalen Phase, und als eine potenzielle Ursache wird eine Infektion mit dem Panleukopenievirus vorgeschlagen (2). Beschrieben wird

ein isolierter Fall bei einer fünf Monate alten Norwegischen Waldkatze mit Polyurie, Anorexie und Laborwerten einer CNE (21). Eine endgültige Diagnose kann nur histologisch gestellt werden, wobei mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sein müssen: asynchrone Differenzierung der Nephrone, persistierende metanephrische Gänge, persistierendes mesenchymales Gewebe, atypisches Tubulusepithel und/oder dysontogenetische Metaplasie (22). Die Anomalien können die gesamte Niere einbeziehen oder lediglich einen Abschnitt, so dass einige betroffene Individuen keine klinischen Symptome zeigen. Die Nieren betroffener Katzen können in einigen Fällen zwar makroskopisch normal erscheinen, im Allgemeinen sind erkrankte Nieren aber kleiner als gewöhnlich und weisen entweder segmental oder diffus in der Nierenrinde verteilte zystische Strukturen auf (21).

Eine möglicherweise erbliche glomeruläre Nephritis wird in einer Familie von Abessinierkatzen beschrieben. Sämtliche Wurfgeschwister beiderlei Geschlechts entwickelten im Alter zwischen 5 und 36 Monaten eine Hämaturie und eine Proteinurie unterschiedlichen Grades (23). Nur ein Patient wies zum Zeitpunkt der Vorstellung Biomarkerkonzentrationen auf, die auf eine Niereninsuffizienz hinwiesen. Sechs von acht betroffenen Tieren entwickelten ein nephrotisches Syndrom mit peripheren Ödemen. Auch wenn in diesem Fall keine genetischen Untersuchungen durchgeführt wurden, spricht die Analyse des Stammbaums für eine autosomal-rezessive Erbllichkeit. Die histologische Untersuchung ergab Veränderungen, die für eine fokale proliferative Glomerulopathie sprechen. Zweifellos sind aber weitere, tiefer gehende Untersuchungen erforderlich (z. B. mittels Immunhistochemie und Ultraschall), um diese Erkrankung besser zu charakterisieren.

Literatur

- Lees GE. Congenital renal diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:1379-1399.
- Greco DS. Congenital and inherited renal disease of small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001;31(2):393-399.
- Lyons LA, Biller DS, Erdman CA, et al. Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(10):2548-2555.
- Eaton KA, Biller DS, DiBartola SP, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian and Persian-cross cats. *Vet Pathol* 1997;34(2):117-126.
- Volta A, Manfredi S, Gnudi G, et al. Polycystic kidney disease in a Chartreux cat. *J Feline Med Surg* 2010;12(2):138-140.
- Lee YJ, Chen HY, Hsu WL, et al. Diagnosis of feline polycystic kidney disease by a combination of ultrasonographic examination and PKD1 gene analysis. *Vet Rec* 2010;167(16):614-618.
- Barrs VR, Gunew M, Foster SF, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane. *Aust Vet J* 2001;79(4):257-259.
- Barthez PY, Rivier P, Begon D. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian and Persian related cats in France. *J Feline Med Surg* 2003;5(6):345-347.
- Vaden SL. Familial renal disease of the dog and cat. In *Proceedings, BSAVA Congress, Birmingham 2007*;223-225.
- Lyons L. Feline polycystic kidney disease. VIN Rounds 4/9/06. URL: <http://www.vin.com/doc/?id=2984582>.
- Irazabal MV and Torres, VE. Poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(1):38-51.
- Crowell WA, Hubbell JJ, Riley JC. Polycystic renal disease in related cats. *J Am Vet Med Assoc* 1979;175(3):286-288.
- Miller RH, Lehmkuhl LB, Smeak DD, et al. Effect of enalapril on blood pressure, renal function, and the renin-angiotensin-aldosterone system in cats with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Vet Res* 1999;60:1516-1521.
- Bonazzi M, Volta A, Gnudi G, et al. Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in Persian and exotic shorthair cats in Italy. *J Feline Med Surg* 2007;9(5):387-391.
- Wills SJ, Barrett EL, Barr FJ, et al. Evaluation of the repeatability of ultrasound scanning for detection of feline polycystic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2009;11(12):993-996.
- Cannon M, Barr F. Screening for polycystic kidney disease in cats. *Vet Rec* 2000;147:639-640.
- Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):479-486.
- Roudebush P, Polzin D, Ross S, et al. *J Feline Med Surg* 2009;11(3):195-210.
- DiBartola SP, Hill RL, Fechheimer NS, et al. Pedigree analysis of Abyssinian cats with familial amyloidosis. *Am J Vet Res* 1986;47(12):2666-2668.
- Beatty JA, Barrs VR, Martin PA, et al. Spontaneous hepatic rupture in six cats with systemic amyloidosis. *J Small Anim Pract* 2002;43(8):355-363.
- Aresu L, Zanatta R, Pregel P, et al. Bilateral juvenile renal dysplasia in a Norwegian Forest Cat. *J Feline Med Surg* 2009;11:326-329.
- Chandler ML, Elwood C, Murphy KF, et al. Juvenile nephropathy in 37 boxer dogs. *J Small Anim Pract* 2007;48:690-694.
- White JD, Norris JM, Bosward KL, et al. Persistent haematuria and proteinuria due to glomerular disease in related Abyssinian cats. *J Feline Med Surg* 2008;10:219-229.

PERSÖNLICHE EMPFEHLUNGEN...

Harnleiterobstruktionen bei Hunden und Katzen



■ **Allyson Berent, DVM, Dipl. ACVIM**
The Animal Medical Center (AMC), New York, USA

Dr. Berent schloss ihr Studium 2002 mit dem Titel DVM an der Cornell University ab und absolvierte anschließend ein rotierendes Internship an der University of Minnesota und eine Residency an der Abteilung für Innere Medizin am Veterinary Hospital der University of Pennsylvania (VHUP). Nach einem Fellowship im Bereich interventionelle Radiologie und Endourologie blieb sie als Adjunct Assistant Professor am VHUP, und trat schließlich ihre gegenwärtige Stelle als Leiterin der Abteilung für interventionelle Endoskopie am New Yorker AMC an. Dr. Berents besonderes Interesse gilt der endoskopischen Therapie, der Endourologie und Erkrankungen der Harnleiter.

■ Einleitung

Im Laufe des letzten Jahrzehnts beobachten wir in der tierärztlichen Praxis eine zunehmende Inzidenz problematischer Nieren- und Harnleitersteine (1-6). Die Invasivität und die Morbidität der traditionellen chirurgischen Techniken (z. B. Nephrotomie, Ureterotomie, Ureter-Reimplantation, Harnleiterresektion und Harnleiteranastomose) können zu erheblichen Problemen bei der Behandlung dieser Patienten führen (2-4). Neuere Techniken der interventionellen Radiologie (IR) und der interventionellen Endoskopie (IE) bieten klinischen Tierärzten heute die Möglichkeit, Harnsteine im oberen

Harntrakt auf eine sehr viel effektivere und minimal-invasive Weise zu diagnostizieren und gleichzeitig zu behandeln (1, 5, 6). Voraussetzung ist jedoch eine spezielle apparative Ausstattung und eine entsprechende Ausbildung des Operators. Die Entwicklungen in der humanmedizinischen Endourologie haben offene chirurgische Eingriffe bei Erkrankungen des oberen Harntraktes (z. B. Steine, Strikturen, Tumore, kongenitale Anomalien [7-10]) heute nahezu vollständig zurückgedrängt, und auch die Tiermedizin folgt diesem Trend. Mehr als 98% der felines und 50% der kaninen Steine im oberen Harntrakt bestehen aus Calciumoxalat und lassen sich folglich nicht auf medikamentösem Weg auflösen (2-5, 11, 12). Diese Steine müssen also entweder auf natürlichem Weg ausgeschieden, chirurgisch oder interventionell entfernt oder mittels Bypass umgangen werden, um einen Harnabfluss zu gewährleisten. Dieser Übersichtsartikel legt den Fokus auf die praktische Anwendung der Endourologie für die Behandlung problematischer Nieren- und Harnleitersteine. Traditionelle therapeutische Optionen werden nur kurz angeschnitten, und eine detailliertere Beschreibung der chirurgischen Methoden würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Es sei darauf hingewiesen, dass die meisten hier vorgestellten Daten zur Behandlung mit Hilfe von IR/IE lediglich auf den Erfahrungen der Autorin beruhen, und zum Teil lediglich in Form von Abstracts veröffentlicht und/oder präsentiert wurden.

KERNAUSSAGEN

- Harnleiterobstruktionen werden unterdiagnostiziert und können den Tierarzt vor erhebliche Probleme stellen.
- Neuere interventionelle Behandlungsoptionen senken die im Rahmen der eher traditionellen chirurgischen Interventionen zu beobachtende Morbidität und Mortalität.
- Nierensteine sind bei Hunden und Katzen nur selten problematisch, in den meisten Fällen ist keine Intervention erforderlich.
- Das endoskopische Einsetzen von Harnleiterstents zur Behandlung von Harnleiterobstruktionen beim Hund ist bei nahezu allen Patienten erfolgreich und wird in der Regel ambulant durchgeführt.
- Harnleiterobstruktionen verursachen eine dramatische Abnahme der Nierenfunktion innerhalb einer sehr kurzen Zeitspanne und sollten schnell und effektiv behandelt werden.
- Bei allen Katzen mit akut einsetzender Azotämie sollte vor der Verdachtsdiagnose einer chronisch interstitiellen Nephritis oder einer CNE zunächst eine Harnleiterobstruktion abgeklärt werden.

■ Nephrolithiasis

Nierensteine sind bei Hunden und Katzen nur selten problematisch (< 10%). Komplizierte Nierensteine können jedoch zu fortschreitender Niereninsuffizienz, therapieresistenter Pyelonephritis, intermittierenden Obstruktionen des Harnleiters, fortschreitender Hydronephrose, chronischen Schmerzen und chronischer Hämaturie führen. In diesen Problemfällen kann eine tierärztliche Intervention notwendig werden, um der Entstehung bleibender Schäden von Nephronen vorzubeugen. Nephrotomien, Pyelotomien oder eine Ureteronephrektomie im Sinne einer Salvage-Therapie können sich jedoch als sehr langwierige, invasive und komplizierte chirurgische Eingriffe erweisen, die möglicherweise mit einer signifikanten

Morbidität und einer fortschreitenden Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einhergehen (13-15). Zudem können diese Maßnahmen zukünftige Obstruktionen bei Tieren mit entsprechender Neigung zu Harnsteinbildung nicht verhindern. Die Rezidivproblematik muss in diesen Fällen also immer diskutiert und entsprechend berücksichtigt werden.

Die nach traditionellen chirurgischen Eingriffen vorkommenden Komplikationen können hochgradiger und lebensbedrohender Natur sein und umfassen Blutungen, eine Einschränkung der Nierenfunktion, postoperative Harnleiterobstruktionen durch residuale Fragmente und die Entwicklung eines Uroabdomens (14, 15). Eine Studie bei gesunden Katzen stellt fest, dass die GFR nach einer Nephrotomie um 10-20% abnimmt, was in diesen Fällen als klinisch unbedeutend betrachtet wird (16). Bei klinisch erkrankten Patienten mit maximal hypertrophierten Nephronen kann eine Reduzierung der GFR in dieser Größenordnung jedoch dramatische Auswirkungen haben. Katzen mit einer aufgrund einer chronischen harnsteinbedingten Erkrankung bereits eingeschränkten GFR und einer ohnehin hohen Wahrscheinlichkeit von 30% mit zunehmendem Alter eine renale Azotämie zu entwickeln, unterliegen deshalb nach einer Nephrotomie unter Umständen einer signifikanten Abnahme der Nierenfunktion und können einen weiteren Rückgang der GFR um zusätzliche 10-20% in dieser Situation nicht verkraften. Es herrscht allgemeiner Konsens darüber, dass eine Nephrotomie

Abbildung 1. Ein anästhesierter Hund wird einer extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) zur Behandlung eines großen Nierensteins unterzogen. Es handelt sich um eine ESWL-Einheit mit trockener Ankopplung mit einem direkt über der Niere platzierten Wasserkissen.



© Dr. Allyson Berent

nach Möglichkeit immer zu vermeiden ist, insbesondere aber bei Tieren mit bereits bestehender Nierenerkrankung oder Steinen in der kontralateralen Niere (16).

In der Humanmedizin kommen verschiedene minimal-invasive Techniken für die Behandlung der Nephrolithiasis zum Einsatz, einschließlich der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) für Nierensteine eines Durchmessers von weniger als 1-2 cm und der perkutanen Nephrolithotomie (PCNL) für größere Steine. Offene chirurgische Eingriffe und eine Laparoskopie sind heute nur noch selten angezeigt und werden in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn andere, weniger invasive Optionen gescheitert sind oder aus anderen Gründen nicht durchgeführt werden können. Studien belegen, dass ESWL und PCNL bei Harnstein bildenden klinischen Patienten nur minimale Auswirkungen auf die GFR haben, insbesondere im Vergleich zur Nephrotomie (11-13). Beide Verfahren (insbesondere die PCNL) führen darüber hinaus zu einer hoch effektiven vollständigen Entfernung sämtlicher Fragmente. Bei der endoskopischen Inspektion der Nierenkelche ist die PCNL allen anderen Verfahren zur Visualisierung und Entfernung von Fragmenten überlegen (17).

Bei Hunden kann die ESWL zur Entfernung von Steinen im Nierenbecken oder in den Harnleitern in Betracht gezogen werden. Diese Technik arbeitet mit externen Stoßwellen, die durch ein wässriges Medium geleitet und unter fluoroskopischer Kontrolle gezielt ausgerichtet und appliziert werden (**Abbildung 1**). Der Stein wird mit ca. 1000 bis 3500 Stoßwellen unterschiedlicher Energielevel zertrümmert und zerfällt dabei in kleine (meist ~ 1 mm große) Fragmente, die dann im Laufe von einer bis zwei Wochen durch den Harnleiter in die Blase passieren können und auf natürlichem Weg ausgeschieden werden. Bis zur vollständigen Entfernung eines Steines kann es jedoch drei Monate dauern. Dieses Verfahren kann bei Nierensteinen < 10 mm und bei Harnleitersteinen < 5 mm sicher angewendet werden. Bei Katzen ist diese Behandlung jedoch nicht wirksam, da die entstehenden Fragmente selten kleiner als 1 mm sind, und der feline Harnleiter einen Durchmesser von nur 0,3 mm aufweist.

Bei großen Steinbürden wird vor der ESWL in der Regel ein permanenter „Double-Pigtail“ Ureterstent (siehe Abschnitt zu minimal-invasiven Methoden, Seite 22) gelegt, um eine Obstruktion des Harnleiters während der Passage der zertrümmerten Steinfragmente zu verhindern (10). Ein solcher Stent kann allerdings die Peristaltik des Harnleiters behindern, so dass die Passage der Fragmente letztlich länger dauert (18).

Die ESWL gilt als ein sicheres und von den Nieren des Hundes gut vertragenes Verfahren (13), das mit einer nur minimalen Abnahme der GFR einhergeht, die innerhalb von einer Woche nach Behandlungsbeginn wieder zu ihren Ausgangswerten zurückkehrt (13, 19). Bei Hunden mit calciumhaltigen Nephroureterolithen wird eine Erfolgsrate von 85% beschrieben (14). Eine erfolgreiche Zertrümmern von Nierensteinen wird bei 90% der Hunde erreicht, einige Patienten benötigen dafür jedoch mehr als eine Behandlung (13). Die neueren ESWL-Einheiten mit trockener Ankopplung sind wir-

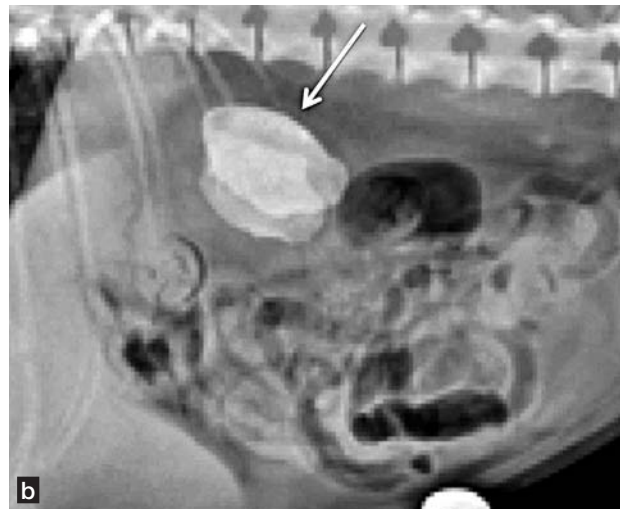
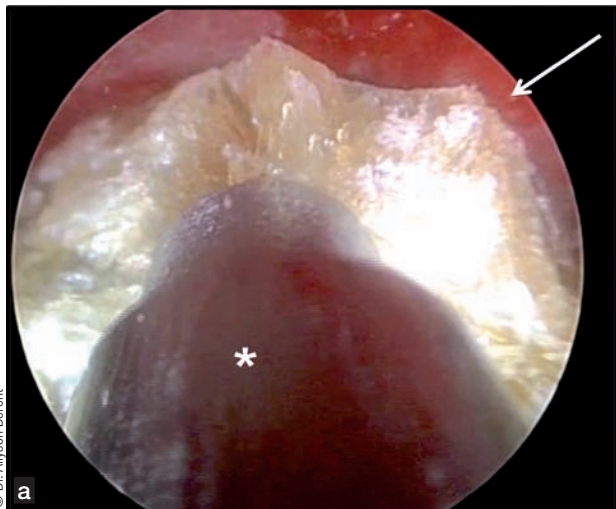


Abbildung 2. PCNL bei einem Hund.
(a) Endoskopische Sicht während der Nephroskopie: Ein Lithotriptor (Stern) wurde durch den Arbeitskanal eingeführt und zertrümmert den im Nierenbecken gelegenen Stein (Pfeil).
(b) Beidseitige, große Calciumoxalatnierensteine (Pfeil) in der lateralen Röntgenaufnahme des Abdomens vor der PCNL.

kungsvoller und verfügen über eine fokussiertere Ausrichtung der Stoßwellen, so dass bei korrekter Anwendung weniger wiederholte Behandlungen erforderlich sind (15-20% nach meiner Erfahrung). Der Erfolg der Steinerzürümmung ist in hohem Maße stein- und patientenabhängig. Größe und Zusammensetzung des Steins scheinen dabei eine wesentliche Rolle zu spielen, und Struvit-, Urat- und Calciumoxalatsteine sind deutlich empfänglicher für eine ESWL als Cystinsteine.

Die PCNL wird in der Humanmedizin meist bei großen oder impaktierten Nierensteinen (> 15-30 mm) in Betracht gezogen (20). Bei Kleintieren ziehe ich die PCNL oder die chirurgisch gestützte endoskopische Nephrolithotomie (SENL) in Erwägung, wenn die ESWL nicht zum Erfolg führt, wenn Cystinsteine vorliegen oder wenn Steine mit einem Durchmesser von mehr als 15 mm vorhanden sind (**Abbildung 2**) (10, 21). Eine Kombination aus Ultraschall, Nephroskopie und Fluoroskopie ermöglicht den Zugang in das Nierenbecken und lenkt die nephroskopische intrakorporale Lithotripsie (elektrohydraulische Lithotripsie, Ultraschall- und/oder Laserlithotripsie). Die Patientengröße spielt bei der PCNL in der Regel keine entscheidende Rolle – wir haben dieses Verfahren bereits bei einem Hund mit einem Körpergewicht von nur 3,1 kg durchgeführt. Im Animal Medical Center führen wir PCNL/SENL bei Hunden mit problematischen Nierensteinen gegenwärtig routinemäßig durch.

■ Ureterolithiasis

Ureterolithen sind die häufigste Ursache von Harnleiterobstruktionen bei Hunden und bei Katzen (2-5). Beschrieben werden aber auch Harnleiterstrikturen (22) und Tumore im Bereich des Harnblasendreiecks (23). Die physiologische Antwort auf eine Obstruktion des Harnleiters ist sehr komplex. Bei vollständigem Verschluss des Harnleiters kommt es zu einem unmittelbaren Anstieg des Nierenbeckendrucks und zu einer Verminderung des

renalen Blutflusses um 60% in den ersten 24 Stunden und um 80% innerhalb von zwei Wochen (24, 25). Dieser übermäßige Druck führt zu einer Absenkung der GFR in der betroffenen Niere (24), während die kontralaterale Niere ihre GFR steigert unter der Voraussetzung, dass sie gesund ist und das entsprechende Potenzial für eine hypertrophe Kompensation besitzt. Je länger die Obstruktion des Harnleiters andauert, desto weiter schreitet die Schädigung der Niere fort. So zeigen Studien, dass die GFR nach siebentägiger Obstruktion permanent um 35% sinkt, und nach zwei Wochen um 54% (24, 25). Diese Daten stammen jedoch von gesunden Hunden, und bei klinischen Patienten ist vermutlich ein schlechteres Outcome zu erwarten, sobald die hypertrophischen Mechanismen erschöpft sind. In Anbetracht der Tatsache, dass über 30% aller adulten Katzen eine renale Azotämie mit weniger als 25% residualer Nierenfunktion entwickeln können (26), sollte zudem jeder vermeidbare Verlust der GFR verhindert werden. Partielle Obstruktionen führen nachweislich zu einer weniger hochgradigen und langsamer verlaufenden Zerstörung von Nephronen und lassen dem Tierarzt somit etwas mehr Zeit für eine Intervention (24). Generell sollte aber sowohl bei partieller als auch bei vollständiger Verlegung so schnell wie möglich eine aggressive Behandlung und Beseitigung der Obstruktion eingeleitet werden.

In der Humanmedizin ist die Ureteroskopie die Methode der Wahl zur Beurteilung und Behandlung von Harnleitersteinen einer Größe von mehr als 5 mm. Bei Steinen mit geringerem Durchmesser (< 5 mm) besteht eine 98%ige Chance einer spontanen Ausscheidung allein mit Unterstützung einer medikamentösen Therapie (z. B. Alpha-Rezeptorenblocker). Bei größeren Steinen oder nicht spontan abgehenden Steinen führt die ESWL in 50-67% der Fälle zum Erfolg. Die Ureteroskopie ist beim Menschen fast immer erfolgreich, wenn sie mit einer Laserlithotripsie kombiniert wird. In der Tiermedizin kann dieses Verfahren nach meiner Erfahrung

aber nur bei Hunden mit einem Körpergewicht über 18-20 kg angewendet werden. Da die meisten Hunde mit Ureterolithiasis aber kleinen Terrier- oder Toyrassen angehören, kommt diese Methode kaum zur Anwendung.

Das Harnleiterstenting wurde ursprünglich zur Behandlung von Menschen mit malignen Harnleiterobstruktionen eingeführt (8) und wird heute bei einer Vielzahl verschiedener Indikationen eingesetzt. In der Veterinärmedizin gelten Stents als Langzeitlösung und werden von Tieren deutlich besser vertragen als von Menschen. Am AMC werden heute verschiedene minimal invasive endourologische Verfahren zur Behandlung von Harnleiterobstruktionen durchgeführt (1, 5, 6).

Katzen mit Harnleiterobstruktion(en) werden in der Regel mit sehr unklarer und unspezifischer Symptomatik zur Untersuchung vorgestellt, wie zum Beispiel Erbrechen, Lethargie, Gewichtsverlust und Inappetenz (4). Dysurie kommt nur selten vor, es sein denn, die Katze weist begleitend Harnblasen- oder Harnröhrensteine auf. Katzen mit einseitiger Harnleiterobstruktion können klinisch völlig symptomfrei sein und einen normalen Harnabsatz aufweisen, so lange sie einen nicht obstruierten kontralateralen Harnleiter und eine gesunde Harnröhre haben. Eine Überwachung betroffener Patienten allein anhand der klinischen Symptome ist deshalb sehr schwierig. Begleitende Harnwegsinfektionen werden bei etwa 33% der Katzen und bei 77% der Hunde mit Harnleiterobstruktion beschrieben (2-4). Schmerzen bei der Palpation der betroffenen Niere werden häufiger bei akuten Obstruktionen und bei Hunden mit hochgradiger Pyelonephritis festgestellt. Das Fehlen von Schmerzen bedeutet umgekehrt aber nicht, dass keine Harnleiterobstruktion vorliegt.

Biochemische Parameter

Katzen zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose einer Ureterobstruktion oft eine Anämie (48%) infolge einer begleitenden CNE, einer chronischen Erkrankung oder einer übermäßigen Entnahme von Blutproben während vorangegangener stationärer Aufenthalte (2). Hunde haben oft eine mittel- bis hochgradige Neutrophilie im Zusammenhang mit einer begleitenden Pyelonephritis. Untersuchungen zufolge haben 44% aller Hunde mit Harnleiterobstruktionen aufgrund einer Ureterolithiasis eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Thrombozytopenie (zum Teil hochgradig, d. h., < 40 000 Blutplättchen/ μ l) infolge einer Sepsis oder einer immunvermittelten Erkrankung (4). Eine Azotämie wird zum Zeitpunkt der Diagnose häufig festgestellt, selbst bei einseitiger Obstruktion (83-95% der Katzen und 50% der Hunde [2-5]). Der Grad der Azotämie scheint aber nicht mit dem Outcome zu korrelieren, wenn eine erfolgreiche Dekompression gelingt (27). In einer umfassenden Untersuchung über Katzen mit Harnleiterobstruktionen werden zudem Hyperphosphatämie (54%), Hyperkaliämie (35%), Hypercalcämie (14%) und Hypocalcämie (22%) beschrieben (2). Bei der Harnanalyse wiesen 29% der untersuchten Katzen Kristalle auf, meist aus Calciumoxalat oder amorph zusammengesetzt (2).

Bild gebende Diagnostik

Beidseitige Harnleiterobstruktionen treten bei etwa 20-25% der betroffenen Katzen (1-3, 5, 6) und bei 12% der Hunde (4) auf. Die Röntgenuntersuchung ist obligatorischer Teil des klinischen Work-ups, da im

typischen Fall strahlendichte Steine nachzuweisen sind, und die Größe, Anzahl und Lage der Steine sowie begleitende Nierensteine (beschrieben bei 60-86% der Katzen und bei 50% der Hunde [1-6]) gut dokumentiert werden können. Aber auch die Ultraschalluntersuchung ist von essenzieller Bedeutung, um einen möglicherweise vorliegenden Hydroureter oder eine Hydronephrose nachzuweisen und darüber hinaus die exakte Lokalisation von weit proximal gelegenen Obstruktionen zu bestimmen. Findet man im Sonogramm einen weit proximal gelegenen Hydroureter ohne Hinweise auf einen Stein an der Übergangsstelle zwischen normalem und verändertem Harnleiter, besteht der Verdacht auf eine Striktur. In einer jüngsten Studie wiesen 60% aller Katzen mit einer Harnleiterstriktur bei der Ultraschalluntersuchung periureteral hyperechogenes Gewebe an der Strikturstelle auf, meist auf der rechten Seite im Zusammenhang mit einem zirkumkavalen Ureter (22). Entscheidende Faktoren für die therapeutische Entscheidungsfindung sind die Kenntnis des exakten Durchmessers des dilatierten Nierenbeckens (mittels Ultraschall) und der Nachweis begleitender Nieren-/Harnleitersteine.

Wenn eine Hydronephrose und ein in einer bestimmten Region des Harnleiters lokalisierter Hydroureter zu erkennen sind, liegt eine (partielle oder vollständige) Obstruktion des Harnleiters vor. Die genaue Kenntnis der Ursache einer Obstruktion ist vor allem dann sehr wichtig, wenn eine traditionelle chirurgische Methode in Betracht gezogen wird. Grundsätzlich sollten keine Steine im Harnleiter zurückbleiben, und im Falle einer Striktur können eine Resektion oder eine Anastomose in Betracht gezogen werden. Wenn eine interventionelle Behandlung geplant ist (z. B. Stenting oder Bypass), dienen die Details zur Ursache als Grundlage für die Entscheidung darüber, welches Implantat, welche Technik und welcher Zugang im Einzelfall am besten geeignet sind. Mit beiden Methoden lassen sich die meisten Harnleiterobstruktionen jedoch sicher behandeln. Eine präoperative intravenöse Pyelographie, eine antegrade Pyelographie oder eine CT-Pyelographie sind im Vorfeld interventioneller Behandlungen meist nicht erforderlich.

Die meisten Harnleitersteine bei Hunden (~ 50%) und bei Katzen (> 98%) bestehen aus Calciumoxalat (11, 12). Da diese Steine auf medikamentösem Weg nicht aufgelöst werden können, müssen sie spontan ausgeschieden werden, an Ort und Stelle verbleiben, chirurgisch oder interventionell entfernt werden, oder der Harn muss umgeleitet werden. Der Versuch einer Auflösung obstruktiver Harnleitersteine ist unabhängig von der Zusammensetzung generell kontraindiziert, da die hierfür benötigte Zeit zu ausgedehnten Nierenschäden führen würde. Der traditionelle therapeutische Ansatz bei partieller Harnleiterobstruktion ist die unten näher beschriebene medikamentöse Behandlung. Führte diese Behandlung nicht zum Erfolg, entschieden sich viele Tierärzte früher aufgrund des vermeintlich schlechten Risiko-Nutzen-Verhältnisses bei der chirurgischen Steinentfernung überwiegend für eine konservative Überwachung. Auch wenn die Literatur darauf hinweist, dass die chirurgische Intervention höhere Erfolgsraten aufweist als die medikamentöse Behandlung allein (2, 3), ist zu berücksichtigen, dass Katzen, die mit traditionellen chirurgischen Methoden behandelt werden, hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten aufweisen.

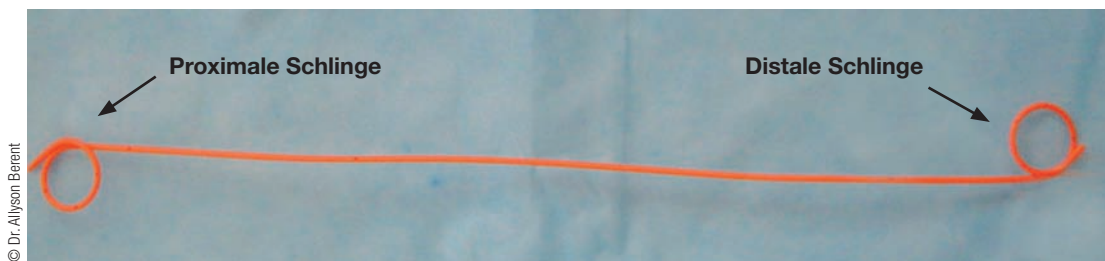


Abbildung 3.
„Double-Pigtail“-
Ureterstent.

Weniger invasive Alternativen, die zu einer unmittelbaren Dekompression, zu weniger hochgradigen Komplikationen und zu einer geringeren Rezidivrate von Harnleiterobstruktionen führen, zeigen heute sehr vielversprechende Ergebnisse. In Anbetracht der Tatsache, dass medikamentöse Behandlungen bei Katzen in einigen Fällen (8-17%) erfolgreich sind und traditionelle chirurgische Methoden relativ hohe postoperative Komplikationsraten (~ 20-40%) und Mortalitätsraten (~ 20-30%) haben (2-4), sollte vor einer wie auch immer gearteten Intervention zunächst eine medikamentöse Therapie über einen Zeitraum von 24-48 Stunden in Erwägung gezogen werden. Meiner Erfahrung nach haben interventionelle Optionen (wie unten diskutiert) jedoch eine geringere Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Nach Ablauf dieser 24-48 Stunden ist die Chance auf eine spontane Ausscheidung von Steinen nach meinen Beobachtungen jedoch eher gering, und das Risiko für bleibende Nierenschäden hoch.

Behandlung

Die medikamentöse Behandlung ist abhängig vom behandelnden Tierarzt und sollte in jedem Fall eine intravenöse Flüssigkeitstherapie (4 ml/kg/Stunde) umfassen, einhergehend mit einer Überwachung des zentralen Venendrucks, des Körpergewichts, der Elektrolytkonzentrationen und des Hydratationsstatus. Bei Patienten ohne Einschränkung der Herzfunktion können Mannitol (als Bolus von 0,25-0,5 g/kg über 20-30 Minuten, gefolgt von einer Infusion mit konstanter Abgaberate (CRI) von 1 mg/kg/Minute über 24 Stunden) und niedrig dosiertes Prazosin oral (0,25 mg/Katze 2x täglich bzw. bei Hunden 1 mg/15 kg 2x täglich) in Betracht gezogen werden. Sind 24 Stunden nach Behandlungsbeginn bei der bildgebenden Untersuchung oder bei der Verlaufsuntersuchung von Blutproben keine Hinweise auf eine Besserung zu erkennen, wird diese Therapie abgesetzt.

Weitere medikamentöse Alternativen wären Behandlungen mit Amitriptylin oder Glukagon, die meiner Erfahrung nach aber weniger wirksam sind. Scheitert die medikamentöse Behandlung oder ist der Patient instabil (z. B. Hyperkaliämie, Überhydratation, Oligurie/Anurie oder Entwicklung einer fortschreitenden Hydronephrose), muss eine unmittelbare Dekompression der Niere auf chirurgischem oder interventionellem Weg in Betracht gezogen werden. Ist dies nicht möglich oder ist der Patient für einen solchen Eingriff nicht ausreichend stabil, sollten zunächst eine intermittierende Hämodialyse (IHD) oder, wenn verfügbar, eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) in Betracht gezogen werden. Während der im Verlauf der Nierenersatztherapie über einen Zeitraum von ein-

gen Tagen eintretenden Stabilisierung besteht zudem die Möglichkeit eines spontanen Abgangs des Harnleitersteins, so dass eine Intervention unnötig wird. Zu beachten ist, dass viele Patienten mit Harnleiterobstruktion begleitend eine Harnwegsinfektion aufweisen. Bei allen Patienten ist deshalb zunächst eine Behandlung mit einem Breitspektrumantibiotikum zu empfehlen. Darüber hinaus sollte bei diesen Patienten eine Harnkultur mit Empfindlichkeitstest integraler Bestandteil des diagnostischen Work-ups sein.

Die chirurgische Intervention umfasst traditionell eine Ureterotomie, eine Neoureterozystostomie, eine Ureteronephrektomie oder eine Nierentransplantation (2-4). In einer kleinen Studie mit Hunden wurde nach der Ureterotomie aufgrund von Harnsteinen eine Mortalitätsrate von 25% festgestellt, und 17% der Hunde benötigten innerhalb von vier Monaten aufgrund einer rezidivierenden Obstruktion einen erneuten chirurgischen Eingriff (4). Bei Katzen werden nach entsprechenden Eingriffen Komplikationsraten von über 30% und Mortalitätsraten von 18% beschrieben. Höhere Komplikationsraten können auftreten, wenn geeignete Operationsmikroskope und mikrochirurgische Fachkenntnisse fehlen. Zahlreiche chirurgische Komplikationen sind auf lokale Ödeme, aus dem Nierenbecken zur Operationsstelle wandernde Steine, Strikturbildung, persistierende Obstruktionen, übersehene Harnleitersteine und operationsbedingte oder im Zusammenhang mit dem Nephrostomiekatheter stehende Harnleckagen zurückzuführen.

Zu berücksichtigen ist, dass eine Ureteronephrektomie bei keinem Harnstein bildenden Patienten als Ideallösung angesehen werden kann, insbesondere nicht, wenn eine Azotämie besteht (2-6). In einer jüngsten Studie wurde festgestellt, dass 97% der Katzen zum Zeitpunkt der Diagnose einer Harnleiterobstruktion azotämisch sind, selbst bei einseitiger Obstruktion (5). Persistierende Azotämie ist ein selbst nach erfolgreicher Intervention häufig zu beobachtendes Problem (40-70% aller Katzen), ist aber oft nur geringgradig ausgeprägt und bleibt häufig über viele Jahre stabil (2-6). In einer Studie entwickelten 40% der Katzen nach traditioneller Stein Entfernung eine rezidivierende Harnleiterobstruktion (3), und 85% hatten zum Zeitpunkt der ersten chirurgischen Behandlung Hinweise auf Nierensteine. Nierensteine können im Verlauf der postoperativen Diurese in den Harnleiter wandern und diesen verlegen. Dies kann bereits unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff geschehen. Eine begleitende Nephrotomie erhöht jedoch das Risiko postoperativer Komplikationen und führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

Vor dem Hintergrund dieser hohen Morbiditäts-, Mortalitäts- und Reobstruktionsraten traditioneller chirurgischer Methoden wurden alternative therapeutische Optionen untersucht und als sicher und hochwirksam beurteilt.

■ Minimal invasive Optionen Harnleiterstents

Heute stehen spezielle für die Anwendung in der Veterinärmedizin geeignete, so genannte „Double-Pigtail“-Harnleiterstents zur Verfügung (**Abbildung 3**) und bieten zahlreiche Vorteile: Sie ermöglichen eine unmittelbare Dekompression des Nierenbeckens und eine passive Dilatation des Harnleiters, die einen Harnabfluss und eine Passage von Steinen um den Stent herum zulässt. Das Stenting vermeidet die bei anderen Behandlungsoptionen auftretenden Komplikationen und verhindert darüber hinaus die Entstehung einer Harnleiterobstruktion im Anschluss an eine ESWL (1, 5, 22, 23, 27). Das Einsetzen eines Stents unter fluoroskopischer Kontrolle und chirurgischer Unterstützung (in der Regel bei Katzen - **Abbildung 4**) oder mittels Endoskopie und Fluoroskopie (in der Regel bei Hunden - **Abbildung 5**) vermeidet zahlreiche der mit chirurgischen

Eingriffen verbundenen perioperativen Komplikationen und führt zu einer beschleunigten Stabilisierung des Patienten. Vor diesem Eingriff müssen jedoch zunächst die Risiken verstanden und mit dem Tierhalter besprochen werden. Wird der Eingriff von einem erfahrenen Operateur durchgeführt, ist das Einsetzen von Stents in der Regel jedoch höchst erfolgreich. Die meist Monate oder Jahre nach Einsetzen des Stents in Erscheinung tretenden Hauptkomplikationen, sind Dysurie, eine Verlagerung des Stents, eine Okklusion des Stents (meist im Zusammenhang mit Harnleiterstrikturen bei Katzen) und eine Inkrustation des Stents. In der Regel sind diese Komplikationen jedoch nicht lebensbedrohlich und können in den meisten Fällen ambulant behandelt werden.

Bei der Katze erfolgt der Zugang entweder über eine retrograde Zystoskopie (erfolgreich bei weniger als 20% der weiblichen Katzen) oder auf chirurgischem Wege unter fluoroskopischer Kontrolle mit antegradem Einsetzen einer Nephrostomienadel (erfolgreich bei über 95% aller Katzen). Auch für diesen Eingriff ist ein intensives Training des Operateurs erforderlich. Dieses Verfahren ist zwar nicht generell für alle obstruierten Tiere zu empfehlen, dennoch

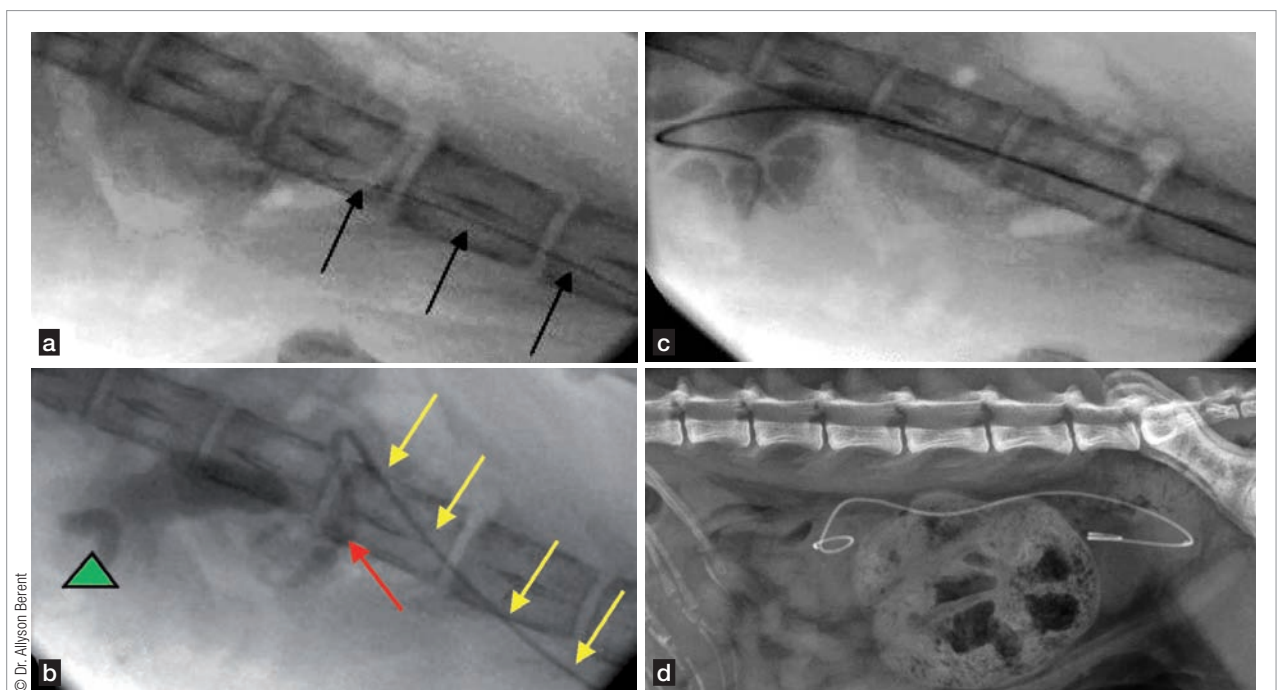
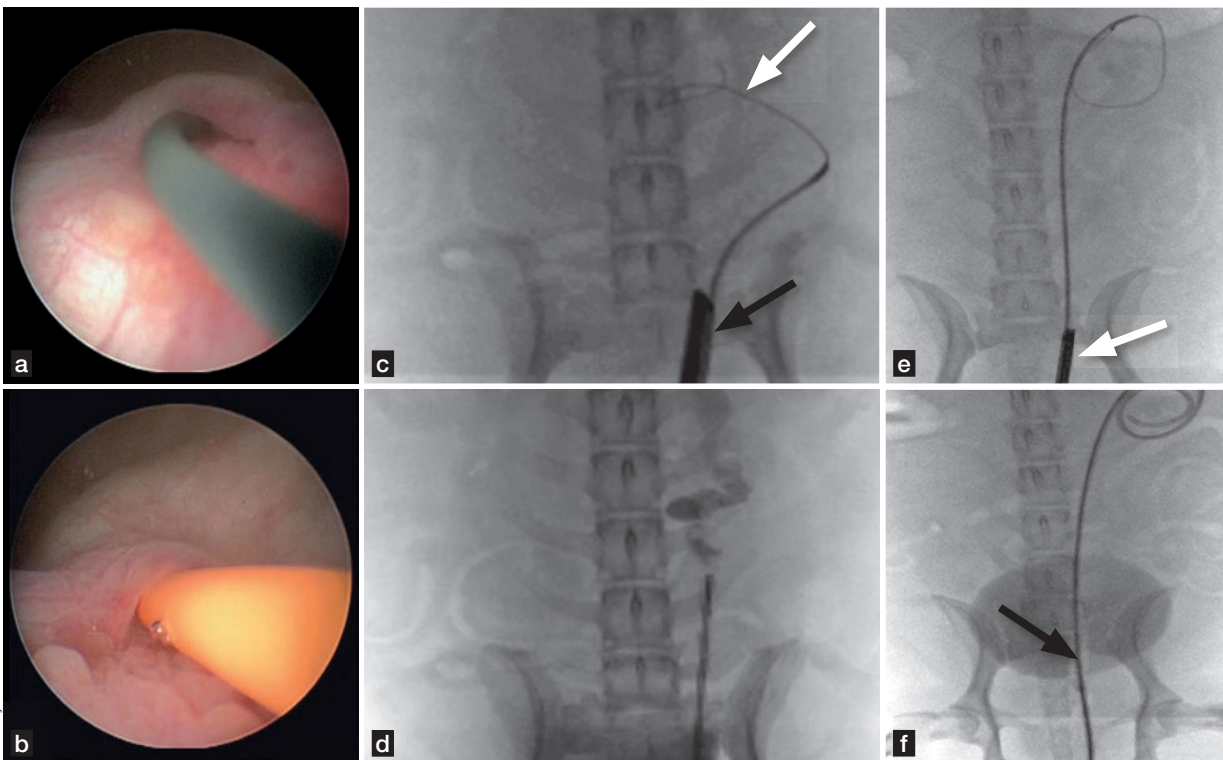


Abbildung 4. Fluoroskopisch kontrolliertes, retrogrades Einsetzen eines Ureterstents bei einer weiblichen Katze unter Allgemeinanästhesie.

- (a) Ein Führungsdraht (schwarze Pfeile) wird unter endoskopischer Kontrolle über den ureterovesikalen Übergang in das Lumen des Harnleiters vorgeschoben.
- (b) Ein Ureterkatheter/-dilatator mit offenem Ende (gelbe Pfeile) wird über den Führungsdraht bis zu den Steinen (rote Pfeile) vorgeschoben. Dann wird der Führungsdraht zurückgezogen und ein retrogrades Ureteropyelogramm wird durchgeführt. Hier erkennt

man das mit Kontrastmittel gefüllte Nierenbecken (grüne Pfeilspitze).

- (c) Der Führungsdraht wird anschließend erneut durch den Katheter bis in das Nierenbecken vorgeschoben, und der Ureterstent wird über den Draht in das Nierenbecken vorgeschoben.
- (d) Die laterale Röntgenaufnahme zeigt den an Ort und Stelle liegenden Ureterstent. Eine Schlinge liegt im Nierenbecken, die andere in der Harnblase.



© Dr. Allyson Berent

Abbildung 5. Zystoskopisch und fluoroskopisch kontrolliertes, retrogrades Einsetzen eines Ureterstents bei einer Hündin.

- (a) Ein Führungsdraht wird unter endoskopischer Kontrolle über den ureterovesikalen Übergang in das Harnleiterlumen vorgeschoben.
- (b) Ein Ureterkatheter mit offenem Ende wird über den Führungsdraht in das Harnleiterlumen vorgeschoben.
- (c) In der Fluoroskopie sind der retrograd in den Harnleiter eingeführte Führungsdraht (weißer Pfeil) und der offenendige Ureterkatheter (schwarzer Pfeil) zu erkennen.
- (d) Der Führungsdraht wird anschließend entfernt, der Katheter bleibt im Harnleiter, und ein retrogrades Ureteropyelogramm wird durchgeführt, um die Harnleiterobstruktion darzustellen.
- (e) Der Führungsdraht wird anschließend erneut durch den Ureterkatheter (weißer Pfeil) bis in das Nierenbecken vorgeschoben.
- (f) Die Harnblase ist mit Kontrastmittel gefüllt, um den ureterovesikalen Übergang in der Fluoroskopie zu erkennen. Der Ureterstent wird, unterstützt durch einen als Einführhilfe dienenden Katheter (schwarzer Pfeil) über den Führungsdraht in das Nierenbecken hinein vorgeschoben.

Der Führungsdraht wird anschließend entfernt, und das distale Ende des Stents in die Harnblase geschoben. Sobald der Stent in der Harnblase liegt, werden der Einführkatheter und der Führungsdraht vollständig zurückgezogen. Die Durchgängigkeit ist gesichert, wenn Flüssigkeit durch die Fenestrierungen des Stents austritt.

erreichen wir heute Erfolgsraten von 95%, und dies trotz der Tatsache, dass viele dieser Patienten als eher schlecht geeignet für eine chirurgische Behandlung eingeordnet werden (aufgrund der Anzahl der Steine, der Lokalisation der Striktur, begleitender Nierensteine oder Instabilität des Patienten).

Eine Übersicht über unser Fallaufkommen zeigt eine mediane Anzahl von vier Steinen pro Harnleiter, wobei in den meisten Fällen (86%) begleitend Nierensteine festgestellt wurden. Etwa 25% der Katzen wiesen eine Harnleiterstriktur auf (mit oder ohne Stein). In 95% der Fälle konnten wir nach der Behandlung eine signifikante Besserung der Azotämie beobachten. Die perioperative Mortalitätsrate lag bei 7,5%, aber keiner der Todesfälle

konnte direkt auf chirurgische Komplikationen oder eine Harnleiterobstruktion zurückgeführt werden. Die Kurzzeitkomplikationsrate (< 1 Monat) betrug 9% (z. B. Verlagerung des Stents, Harnleiterruptur, Harnleckage an der Ureterotomiestelle). Die Langzeitkomplikationen (> 1 Monat) waren insgesamt weniger hochgradig (Dysurie [35%, 4% persistierend], Verlagerung des Stents [6%], Harnleiterreaktion auf den Stent [3%] und Bildung von Narbengewebe um den Stent herum [11%]). Narbengewebe entsteht im typischen Fall bei einer begleitenden Ureterotomie oder einer vorangegangenen Striktur und kann drei bis sechs Monate nach Einsetzen des Stents auftreten. In 57% aller Fälle mit Narbengewebsbildung bestand zum Zeitpunkt des Einsetzens des Stents eine Harnleiterstriktur. Diese Strikturen

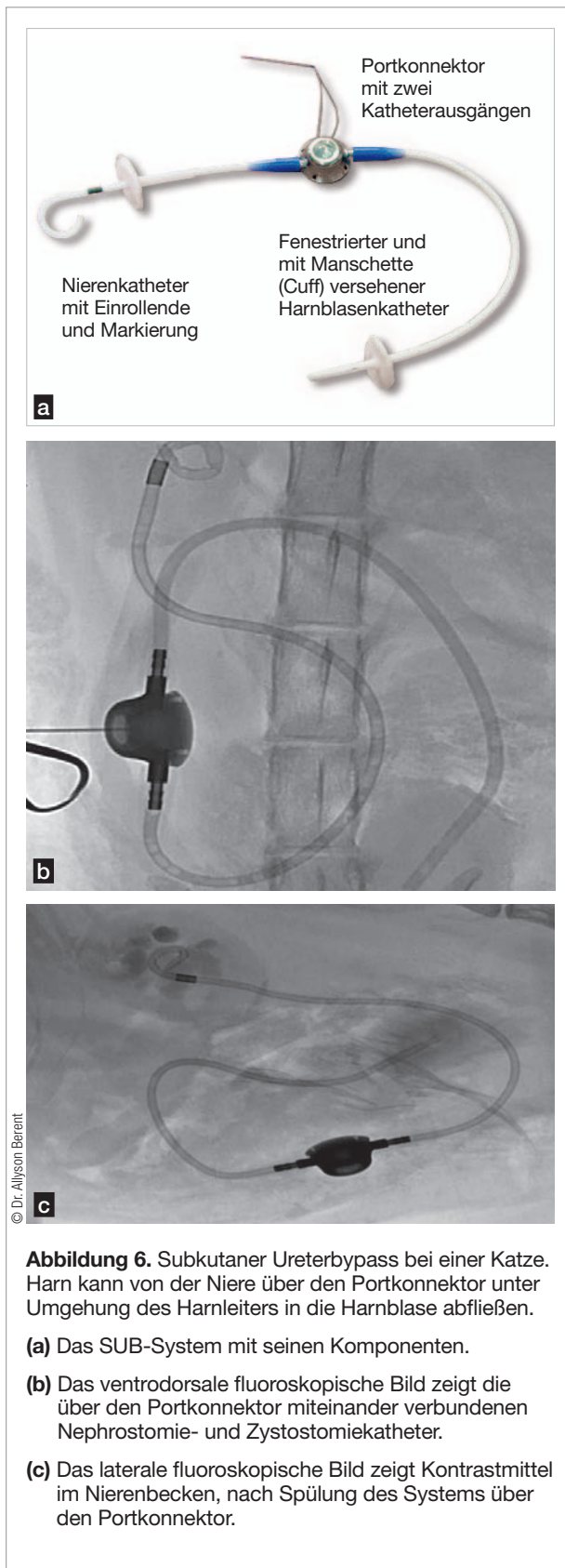


Abbildung 6. Subkutaner Ureterbypass bei einer Katze. Harn kann von der Niere über den Portkonnektor unter Umgehung des Harnleiters in die Harnblase abfließen.

- (a) Das SUB-System mit seinen Komponenten.
- (b) Das ventrodorsale fluoroskopische Bild zeigt die über den Portkonnektor miteinander verbundenen Nephrostomie- und Zystostomiekatheter.
- (c) Das laterale fluoroskopische Bild zeigt Kontrastmittel im Nierenbecken, nach Spülung des Systems über den Portkonnektor.

waren auch mit einem zirkumkavalen Ureter assoziiert (1, 5, 22). Anstelle eines Harnleiterstents empfehlen wir bei Katzen mit Strikturen in der Regel eher einen subkutanen ureteralen Bypass (SUB) zur Vermeidung des Risikos einer Reobstruktion (1, 5, 6, 27).

Bei Hunden mit Ureterolithiasis erfolgt das Einsetzen des Stents nahezu immer mittels Endoskopie unter fluoroskopischer Kontrolle (**Abbildung 5**) auf retrogradem Weg. In der Regel wird der Eingriff ambulant durchgeführt. Wir erreichen Erfolgsraten von etwa 98% mit weniger Komplikationen als bei Katzen in sämtlichen Perioden (perioperativ, kurzzeitig, langfristig). Komplikationen umfassen rezidivierende Harnwegsinfektionen (< 20%, wobei in mehr als 75% dieser Fälle eine Infektion bereits vor dem Stenting bestand), Gewebeproliferation um die distale Schlinge des Stents am ureterovesikalen Übergang (~15%), Verlagerung des Stents (< 5%), Okklusion des Stents (< 5%) und Inkrustation des Stents (< 5%). Eine Dysurie nach Einsetzen des Stents tritt bei Hunden sehr viel seltener (< 1%) auf als bei Katzen. Wenn die Dysurie nicht spontan zurückgeht, sprechen beide Spezies in der Regel gut auf Glukokortikoide an.

Vorläufige Daten (1, 5, 6, 22, 27) sprechen dafür, dass es sich beim Stenting des Harnleiters sowohl bei Hunden als auch bei Katzen um ein sicheres und wirksames therapeutisches Verfahren handelt, das zu einer unmittelbaren Dekompression des Sammel-systems der Niere führt. Beschrieben werden einige wenige relevante, mit der Technik selbst zusammenhängende oder perioperative Komplikationen, die aber meist nicht lebensbedrohlicher Natur sind und in der Regel medikamentös behandelt werden können. Besitzer sollten aber dennoch auf die erforderlichen Maßnahmen zur „Instandhaltung“ des Stents vorbereitet werden. Die technische Ausrüstung hat sich in jüngster Zeit dramatisch verbessert, so dass das Stenting heute sehr viel weniger kompliziert und weniger zeitaufwendig ist, nach wie vor aber hohe technische Anforderungen stellt. Bei Katzen kann im Falle entsprechender Komplikationen ein erneutes Einsetzen oder eine korrektive Manipulation des Stents erforderlich werden. Aus diesem Grund bevorzuge ich bei den meisten Katzen das Legen eines subkutanen Bypasses (SUB) und bei den meisten Hunden das Einsetzen von Stents.

Subkutaner Ureterbypass (SUB)

Das Einsetzen eines SUB (**Abbildung 6**) wurde erst kürzlich beschrieben (6). Hierfür wird ein permanenter Langzeit-Nephrostomiekatheter in das Nierenbecken gelegt und über einen Konnektor (Port) mit einem in die Harnblase gesetzten Zystostomiekatheter verbunden. Dadurch erreicht man eine wirksame und vollständig intrakorporal gelegene Umgehung der Harnleiterobstruktion. Der Konnektor wird subkutan in der Wand des ventralen Abdomens fixiert und ermöglicht eine Spülung des Systems alle drei Monate zur Verhinderung einer Okklusion, sowie die Entnahme von Harn-

proben für kulturelle Untersuchungen. Dieses System wurde mit beträchtlichem Erfolg angenommen (28).

Am AMC haben wir diesen Eingriff bislang bei über 100 Harnleitern (95% bei Katzen) aus verschiedenen Gründen vorgenommen, anfangs vorwiegend aufgrund proximaler Harnleiterstrikturen oder bei erfolglosem Ureterstenting, in jüngster Zeit zunehmend aber auch als Behandlung der ersten Wahl bei Katzen mit Harnleiterobstruktion. Mit chirurgischer Unterstützung und unter fluoroskopischer Kontrolle zeigt dieses Verfahren hervorragende Langzeitergebnisse bei guter Verträglichkeit und einer über einen medianen Zeitraum von zwei Jahren bei etwa 94% der Katzen und bei 90% der Hunde erhaltenen Durchgängigkeit. Bei sechs implantierten Systemen kam es zu einer Obstruktion durch Steinrümmer, wovon vier neu eingesetzt werden mussten und zwei durch mehrfaches Spülen erfolgreich behandelt werden konnten.

Hauptkomplikation war eine Leckage an der Eintrittsstelle des Nephrostomiekatheters. Dank jüngster Weiterentwicklungen des Systems überleben heute 97% der Patienten bis zur Entlassung (wobei die Todesfälle keinen direkten Zusam-

menhang mit der Harnleiterobstruktion oder chirurgischen Komplikationen haben). Das größte postoperative Risiko bei sämtlichen Katzen mit Harnleiterobstruktionen ist die Entwicklung einer Pankreatitis oder Komplikationen im Zusammenhang mit einer Flüssigkeitsüberladung.

■ Schlussfolgerung

In der Veterinärmedizin folgt die minimal invasive Behandlung der Urolithiasis in den oberen Harnwegen heute den von der Humanmedizin vorgegebenen Trends. In den vergangenen fünf bis zehn Jahren wurden große Fortschritte bei der Anpassung der humanmedizinischen Technologien an unsere veterinärmedizinischen Patienten erzielt. Dank detaillierter Adaptierungen verschiedener Systeme konnten zahlreiche Hürden genommen werden, so dass wir heute in der Lage sind, Patienten zu behandeln, die in der Vergangenheit als ungeeignet für eine chirurgische Intervention beurteilt wurden. Diese neueren Behandlungsoptionen befinden sich immer noch im Versuchsstadium, und die meisten Verfahren stehen weltweit bislang ausschließlich in einigen wenigen Institutionen zur Verfügung. Die Ergebnisse sind jedoch sehr vielversprechend und die Anwendung solcher Systeme nimmt zu.

Literatur

1. Berent A. Ureteral obstructions in dogs and cats: a review of traditional and new interventional diagnostic and therapeutic options. *J Vet Emerg Crit Care* 2011;21(2):86-103.
2. Kyles A, Hardie EM, Wooden BG, et al. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(6):932-936.
3. Kyles A, Hardie E, Wooden E, et al. Management and outcome of cats with ureteral calculi: 153 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(6):937-944.
4. Snyder DM, Steffery MA, Mehler SJ, et al. Diagnosis and surgical management of ureteral calculi in dogs: 16 cases (1990-2003). *N Z Vet J* 2004;53(1):19-25.
5. Berent AC, Weisse C, Letezia C, et al. Ureteral stenting for feline ureteral obstructions: technical and clinical outcomes: 74 ureters (2006-2011) (abstract). *J Vet Intern Med* 2011;25:1505.
6. Berent AC. The use of subcutaneous ureteral bypass for the treatment of feline ureteral obstructions (abstract). *J Vet Intern Med* 2010;25(6):1470.
7. Al-Shammari AM, Al-Otaibi K, Leonard MP, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the pediatric population. *J Urol* 1999;162:1721-1724.
8. Zimskind PD. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol* 1967;97:840-844.
9. Haleblan G, Kijivikaj K, de la Rosette J, et al. Ureteral stenting and urinary stone management: a systemic review. *J Urol* 2008;179(2): 424-430.
10. Hubert KC, Palmar JS. Passive dilation by ureteral stenting before ureteroscopy: eliminating the need for active dilation. *J Urol* 2005;174(3):1079-1080.
11. Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL, et al. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;231(4):570-576.
12. Low WW, Uhl JM, Kass PH, et al. Evaluation of trends in urolith composition and characteristic of dogs with urolithiasis: 25,499 cases (1985-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2010;236(2):193-200.
13. Lulich JP, Adams LG, Grant D, et al. Changing paradigms in the treatment of uroliths by lithotripsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009;39:143-160.
14. Gookin JL, Stone EA, Spaulding KA, et al. Unilateral nephrectomy in dogs with renal disease: 30 cases (1985-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:2020-2026.
15. Stone EA, Gookin J. Indications for nephrectomy and nephrotomy. In: Bonagura J, ed. *Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 2000;866-867.
16. King MD, Waldron DR, Barber DL, et al. Effect of nephrotomy on renal function and morphology in normal cats. *Vet Surg* 2006;35:749-758.
17. Meretyk S, Gofrit ON, Gafni O, et al. Complete staghorn calculi: random prospective comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy and combined with percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 1997;157:780-786.
18. Donner GS, Ellison GW, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the dog: an experimental study. *Vet Surg* 1987;16(6):411-417.
19. Hill DE, McDougal WS, Stephens H, et al. Physiologic and pathologic alterations associated with ultrasonically generated shock waves. *J Urol* 1990;144:1531-1534.
20. Sofikerim M. Percutaneous nephrolithotomy: indications and technique. *Erciyes Med J* 2008;30:30-36.
21. Berent A, Weisse C, Bagley D, et al. Intrarenal endoscopic nephrolithotomy for complicated nephrolithiasis in 9 dogs and 1 cat (abstract). *J Vet Int Med* 2012;26:1536.
22. Zaid M, Berent A, Weisse C, et al. Feline ureteral strictures: 10 cases (2007-2009). *J Vet Intern Med* 2011;25(2):222-229.
23. Berent A, Weisse C, Beal M, et al. Use of indwelling, double-pigtail stents for treatment of malignant ureteral obstruction in dogs: 12 cases (2006-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2011;238(8):1017-1025.
24. Wen JG, Frokiaer J, Jorgensen TM, et al. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res* 1999;27:29-39.
25. Coroneos E, Assouad M, Krishnan B, et al. Urinary obstruction causes irreversible renal failure by inducing chronic tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1997;48:125-128.
26. Boyd L, Langston C, Thompson K, et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1111-1117.
27. Horowitz, C, Berent A, Weisse C, et al. Prognostic indicators of short and long-term outcome in cats with interventional management of ureteral obstructions. *J Fel Med Surg*, Epub May 30, 2013, doi: 10.1177/1098612X13489055.
28. Berent A, Weisse C, Todd K, et al. The use of locking-loop nephrostomy tubes in dogs and cats: 20 cases (2004-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2012;241(3):348-357.

Klinische Befunde bei Katzen und Hunden mit Chronischer Nierenerkrankung



■ **Sandi Lefebvre, DVM, PhD**
Banfield Pet Hospital, Portland, Oregon, USA

Dr. Lefebvre kam 2011 als Associate Medical Advisor - Research zum Banfield Applied Research and Knowledge (BARK) Team. Sie hat ihr Tiermedizinstudium 2003 am Ontario Veterinary College abgeschlossen und promovierte (PhD) anschließend im Bereich Epidemiologie zum Thema „Richtlinien für Haustierbesuche in humanmedizinischen Krankenhäusern“. Zuletzt war sie als wissenschaftliche Herausgeberin des JAVMA und des AJVR tätig.



■ Einleitung

Die früher auch als Chronische Niereninsuffizienz bezeichnete Chronische Nierenerkrankung (CNE) tritt bei älteren Hunden und Katzen häufig auf. Bei 7,9% der Katzen und bei 1,5% der Hunde im Alter über 10 Jahren, die 2012 in den Banfield Tierkliniken vorgestellt wurden, wurde eine CNE diagnostiziert. Die fortschreitende und irreversible Natur der zugrunde liegenden Nierenschäden bedroht die Lebensdauer und Lebensqualität der betroffenen Tiere. Wichtig ist daher das Verständnis der für Tiere mit einer in der Allgemeinpraxis erstmalig diagnostizierten CNE typischen demographischen und klinisch-pathologischen Merkmale.

■ Analysemethode

Für die Studie wurden kanine und feline Patienten an 815 Banfield Pet Hospitals ausgewählt, bei denen im Jahr 2011 oder 2012 erstmals die Diagnose CNE gestellt wurde. Bedingung für die Aufnahme war, dass diese Tiere bereits vor der Visite, in deren Rahmen die Diagnose CNE gestellt wurde, mindestens einmal zur Untersuchung vorgestellt worden waren. Zum Zeitpunkt der Diagnose wurden folgende Parameter dokumentiert: Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Reproduktionsstatus und Rassegröße (nur bei Hunden). Weitere Parameter, die zeitnah vor oder nach der CNE-Diagnose erfasst wurden, waren die Creatinin-, Phosphat-, Calcium- und Kaliumkonzentrationen im Serum, das spezifische Harngewicht, die Diagnose Übergewicht, Adipositas oder Untergewicht sowie der Futtermitteltyp (Feuchtnahrung, Trockennahrung oder gemischt). Ferner wurden folgende frühere oder aktuell bestehende Diagnosen erfasst: Parodontale Erkrankung, Zystitis, Hyperthyreose, Hypertonie oder Diabetes mellitus.

Die zusammengefassten Daten wurden bei Normalverteilung als Prozentsätze und Mittelwerte \pm SD berechnet, und bei nicht normaler Verteilung als Medianwerte dargestellt. Mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests erfolgte ein Vergleich der Parameter Reproduktionsstatus, Rassegröße und Nahrungstyp bei Tieren mit CNE und bei Tieren der allgemeinen Population sowie ein

Vergleich der Prävalenz verschiedener Erkrankungen bei Tieren mit CNE und bei Tieren der allgemeinen geriatrischen Population (d. h., ≥ 10 Jahre). Werte mit $p < 0,01$ wurden als signifikant definiert.

■ Ergebnisse

Insgesamt 11 752 Katzen und 7293 Hunde erfüllten die Aufnahmekriterien für die Studie. Das mittlere Alter (\pm SD) der Katzen mit CNE lag bei $13,5 \pm 4,2$ Jahren, wobei 81,0% (9516 von 11 752) ≥ 10 Jahre waren. Das mittlere Alter der Hunde lag bei $10,9 \pm 4,1$ Jahren, wobei 65,3% (4762 von 7293) ≥ 10 Jahre waren.

Vergleiche mit der allgemeinen Patientenpopulation zeigten, dass kastrierte weibliche Katzen (6022 / 11 752; 51,3%) und kastrierte Kater (5266 / 11 752; 44,8%) bei den Katzen mit CNE überrepräsentiert sind ($p < 0,001$) (entsprechende Werte der allgemeinen Population 36,6% bzw. 36,5%). Gleiches gilt für kastrierte Hündinnen (3630 / 7293; 49,8% vs. 36,5% in der allgemeinen Population), nicht aber für kastrierte Rüden (2590 / 7293; 35,5% vs. 36,6% in der allgemeinen Population). Bei beiden Spezies waren intakte männliche und intakte weibliche Tiere mit CNE unterrepräsentiert. Keine signifikanten Unterschiede bestanden bei der Verteilung der Rassegrößen bei Hunden mit CNE verglichen mit der Verteilung der Rassegrößen in der allgemeinen Population, und auch bezüglich des Futtermitteltyps wurden keine Unterschiede zwischen Katzen und Hunden mit CNE und Katzen und Hunden der allgemeinen Population festgestellt.

Bei Hunden und Katzen mit Untergewicht und Parodontalerkrankung war die Prävalenz der CNE deutlich höher als in der allgemeinen geriatrischen Population über 10 Jahren (**Tabelle 1**). Katzen und Hunde mit CNE wiesen zudem mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Zystitis, eine Hyperthyreose, Diabetes mellitus und/oder eine Hypertonie auf.

Nach dem IRIS-Klassifikationssystem (1) (siehe zweite und dritte Umschlagsseite), bei dem eine Stadieneinteilung der CNE auf der Grundlage der Plasmacreatininwerte vorgenommen wird, stellte

Tabelle 1. Komorbiditätsverteilung bei Katzen und Hunden mit CNE.

Diagnose	Anzahl (%) aller Katzen mit CNE (n = 11 752)	% der allgemeinen felines geriatrischen Patientenpopulation (n = 162 102)	Anzahl (%) aller Hunde mit CNE (n = 7293)	% der allgemeinen kaninen geriatrischen Patientenpopulation (n = 420 203)
Übergewicht	813 (6,9) ^a	23,5	705 (9,7) ^a	26,0
Untergewicht	1212 (10,3) ^b	5,5	396 (5,4) ^b	1,8
Parodontale Erkrankung	3312 (28,2) ^b	19,6	3006 (41,2) ^b	27,4
Zystitis	1838 (15,6) ^b	6,8	1081 (14,8) ^b	3,7
Hyperthyreose	1081 (9,2) ^b	6,3	13 (0,2) ^b	0,1
Diabetes mellitus	406 (3,5) ^b	3,2	120 (1,7) ^b	1,1
Hypertonie	122 (1,0) ^b	0,3	81 (1,1) ^b	0,2

^a Wert ist signifikant niedriger ($p < 0,01$) als in der allgemeinen Population, ^b Wert ist signifikant höher als in der allgemeinen Population.

Tabelle 2. Klinisch-pathologische Parameter bei Katzen und Hunden mit CNE.

Parameter	Anzahl Katzen mit Resultaten	Werte	Referenzintervall (2)	Anzahl Hunde mit Resultaten	Werte	Referenzintervall (2)
Serumcreatinin (mg/dl)	9285	3,2 (0,4-33,6)	0,9-2,2	6372	2,6 (0,4-36,0)	0,5-1,7
Spezifisches Harngewicht	6046	1.019 ± 0.038	1.020-1.040	3804	1.018 ± 0.010	1.016-1.060
Serumkalium (mEq/l)	6106	4,3 ± 1,0	3,7-6,1	3939	5,0 ± 1,8	3,9-5,1
Serumcalcium, gesamt (mg/dl)	9302	10,3 ± 1,0	8,7-11,7	6432	10,8 ± 1,3	9,1-11,7
Serumphosphat (mg/dl)	9316	5,3 (0,1-32,2)	3,0-6,1	6435	5,9 (0,2-30,4)	2,9-5,3

Normal verteilte Daten sind als Mittelwerte ± SD dargestellt, nicht normal verteilte Daten als Medianwerte (Bereiche).

sich die Verteilung von Katzen mit neu diagnostizierter CNE in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, für die Creatininwerte vorlagen (n = 9285), wie folgt dar: Nicht-azotämisch (< 1,6 mg/dl) 366 (3,9%), geringgradige renale Azotämie (1,6-2,8 mg/dl) 3121 (33,6%), mittelgradige renale Azotämie (2,9-5,0 mg/dl) 3 403 (36,7%) und hochgradige renale Azotämie (> 5,0 mg/dl) 2395 (25,8%). Die Verteilung von Hunden mit verfügbaren Creatininwerten (n = 6372) war wie folgt: nicht-azotämisch (< 1,4 mg/dl) 506 (7,9%), geringgradige Azotämie (1,4-2,0 mg/dl) 1492 (23,4%), mittelgradige Azotämie (2,1-5,0 mg/dl) 3221 (50,5%) und hochgradige Azotämie (> 5,0 mg/dl) 1153 (18,1%). Diese und weitere klinisch-pathologische Werte von Katzen und Hunden sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

■ Diskussion

Diese grundlegende Analyse offenbart einige interessante Befunde, die praktische Tierärzte bei der Erstellung eines Verdachtsindex

für CNE bei Hunden und Katzen unterstützen können. Insbesondere gilt dies bei Tieren ≥ 10 Jahren mit Untergewicht oder anderen begleitenden Erkrankungen. Auch als unspezifisch betrachtete klinische Symptome bei Nierenerkrankungen (z. B. Lethargie, Dehydratation, Erbrechen und Polyurie/Polydipsie) können diesen Beobachtungen zufolge als wertvolle Anhaltspunkte für einen Verdacht auf CNE dienen. Die große Bandbreite der Serumcreatininwerte und die hohe Prävalenz von Katzen mit offenbar physiologischen Werten in den frühen Stadien einer CNE bergen die Gefahr eines fehlerhaften Ausschlusses der CNE allein auf der Grundlage von Referenzwerten. Erforderlich sind weitere Forschungsbemühungen zum besseren Verständnis der natürlichen Entwicklung der CNE und der prozentualen Veränderungen relevanter Parameter, die bei Tieren in den frühen Stadien zu erwarten sind, in denen geeignete therapeutische Interventionen zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen können.

Literatur

1. Iris 2009 staging of CKD. Available at: www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf. Accessed May 13, 2013.
2. Reference Guides. In: Aiello SE, Moses MA, eds. *The Merck Veterinary Manual*. 8th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp, 2012.

Available at: http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference_guides/normal_rectal_temperature_ranges.html?WT.z_resource=Reference%20Guides. Accessed May 15, 2013.

Infektionskrankheiten der Niere bei Hunden



■ **Gilad Segev, BSc, DVM, Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine)**
Koret School of Veterinary Medicine, Rehovot, Israel

Dr. Segev schloss sein Studium im Jahr 2000 an der Koret School of Veterinary Medicine der Hebräischen Universität Jerusalem in Israel ab und absolvierte dort anschließend ein rotierendes Internship und eine Residency im Bereich Innere Medizin der Kleintiere. Im Jahr 2005 erhielt er das Diplom des ECVIM-CA und arbeitete anschließend im Rahmen eines Fellowships in den Bereichen Nephrologie und Hämodialyse an der University of California in Davis (USA). Anschließend kehrte Dr. Segev zurück an die Koret School of Veterinary Medicine und ist dort gegenwärtig als Leiter der Abteilung für Innere Medizin der Kleintiere tätig.

■ Einleitung

Akute Nierenerkrankungen (ANE), die zu einer hochgradigen Urämie führen, sind von einer hohen Morbidität und Mortalität gekennzeichnet (1, 2). Es liegen zahlreiche verschiedene Ätiologien zugrunde, unter anderem infektiöse Agenzien, Nephrotoxizität und Ischämie. Infektionskrankheiten sind wichtige und häufig auftretende Ursachen von Nierenschäden, da die Niere zum einen direkt durch die Infektionserreger selbst geschädigt werden kann (z. B. bei Leptospirose oder Pyelonephritis) oder sekundär infolge von systemischen Erkrankungen oder Komplikationen (z. B. Sepsis oder Pyometra)

(3-6). Eine weitere intrinsische Ursache akuter oder häufiger auch chronischer glomerulärer Nierenschäden (z. B. Leishmaniose) ist die Ablagerung von Immunkomplexen in der Niere infolge einer Stimulation des Immunsystems durch ein infektiöses Agens. Die Prävalenz infektionsbedingter Nierenerkrankungen variiert je nach geographischer Region. In einer jüngsten Retrospektivstudie konnten bei etwa einem Drittel aller Hunde mit akuten Nierenerkrankungen Infektionskrankheiten als ätiologische Ursache bestätigt werden (1).

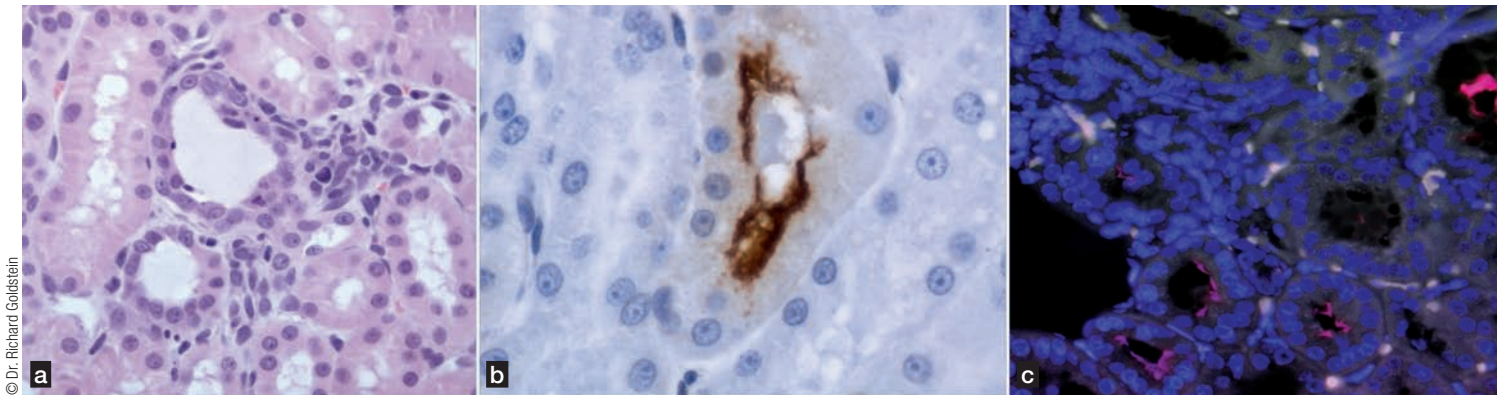
■ Leptospirose

Bei der Leptospirose handelt es sich um eine weltweit vorkommende Zoonose. Ursache ist eine Infektion mit pathogenen Spezies und Serovaren des Bakteriums *Leptospira interrogans sensu lato* (**Abbildung 1**). Dabei handelt es sich um obligat aerobe Spirochäten, die sowohl Merkmale von gram-negativen als auch gram-positiven Bakterien aufweisen. Jedes *Leptospira*-Serovar hat einen spezifischen Hauptwirt, der auch als Reservoir für dieses Serovar dient. Bei der Wirtsspezies besiedelt das Bakterium die Nierentubuli und wird vorwiegend über den Harn in die Umwelt ausgeschieden. Der Hund ist der Hauptwirt (Reservoirwirt) für das pathogene *Leptospira interrogans* Serovar Canicola.

Die Leptospirose ist eine so genannte „re-emerging disease“, also eine erneut vermehrt auftretende Erkrankung, die im vergangenen Jahrzehnt mit zunehmender Häufigkeit sowohl beim Menschen als auch bei Tieren diagnostiziert wurde (3, 4). In der Vergangenheit waren für die meisten Leptospireninfektionen bei Hunden *Leptospira interrogans* Serovar Canicola und *Leptospira interrogans* Serovar Icterohaemorrhagiae verantwortlich. Mit der Einführung bivalenter Impfstoffe sank jedoch die Inzidenz dieser Serovare als ursächliche Erreger der kaninen Leptospirose. Jüngsten Studien zufolge werden bei Hunden mit Leptospirose heute am häufigsten die Serovare Grippotyphosa, Pomona, Autumnalis und Bratislava nachgewiesen (5-7). In vielen Ländern wurden deshalb jetzt

KERNAUSSAGEN

- Infektionskrankheiten sind wichtige und häufige Ursachen von Erkrankungen der Niere. Ein Infektionserreger kann die Niere direkt schädigen, Nierenschäden können aber auch als sekundäre Folge von systemischen Infektionskrankheiten oder Komplikationen auftreten, sowie durch immunvermittelte Reaktionen hervorgerufen werden.
- Die Prävalenz von Nierenerkrankungen infektiöser Ursache variiert je nach geographischer Region.
- Leptospirose ist eine wieder vermehrt auftretende Erkrankung und wird im vergangenen Jahrzehnt sowohl bei Menschen als auch bei Tieren zunehmend häufig diagnostiziert. Jeder Hund mit akuter Nierenerkrankung unbekannter Ursache sollte auf Leptospirose getestet werden.
- Zahlreiche Infektionserreger werden mit einer Stimulation des Immunsystems in Verbindung gebracht. Eine dadurch bedingte Ablagerung von Immunkomplexen in der Niere ruft Glomerulonephritiden hervor.



© Dr. Richard Goldstein

Abbildung 1. Histologische Schnitte der Niere eines Hundes mit Leptospireninfektion: Lichtmikroskopie (a), Immunhistochemie (b) und Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH) (c). Die Bakterien sind anhand der braunen Färbung (b) bzw. der pinkfarbenen Färbung (c) zu erkennen.

neue Impfstoffe gegen die Serovare Grippotyphosa und Pomona eingeführt.

Hunde infizieren sich mit Leptospiren in einer entsprechend kontaminierten Umwelt oder seltener auch auf geschlechtlichem Weg, durch placentare Übertragung, über Bisswunden oder durch die orale Aufnahme infektiösen Gewebes. Die Prävalenz der Leptospirose und die Verteilung der verschiedenen Serovare variieren je nach geographischer Region (5, 8-12). Verschiedene Risikofaktoren für eine Infektion bei Hunden wurden in einer erst kürzlich veröffentlichten Übersicht definiert und umfassen den Kontakt mit Nagern oder langsam fließenden oder stehenden warmen Gewässern, Freilauf in ländlichen Gegenden, Leben in Entwicklungsländern und die Aufnahme rohen Fleisches. Unkastrierte männliche Arbeitshunde tragen ein hohes Risiko (13). Leptospirose kann aber grundsätzlich bei jedem Hund auftreten.

Die klinischen Symptome reichen von gering- bis hochgradig und sind oft sehr unspezifisch. Der Erkrankungsgrad kann erheblich variieren und reicht von einer subklinischen Infektion bis hin zu einer perakuten Infektion mit Todesfällen. Häufige Symptome sind Erbrechen, Lethargie und Anorexie. In vielen Fällen ähnelt das klinische Bild dem einer akuten Nierenerkrankung. Eine Beteiligung oder Insuffizienz der Leber wird mit der abnehmenden Inzidenz von Infektionen durch das Serovar *Icterohaemorrhagiae* heute weniger häufig beschrieben. Weitere potenziell betroffene Organe oder Systeme sind die Lunge, das Blutgerinnungssystem und seltener auch das Zentralnervensystem. Es gibt einige Hinweise darauf, dass der Grad der Erkrankung durch das beteiligte Serovar beeinflusst wird, wobei Untersuchungen zufolge das Serovar Pomona für die hochgradigsten Erkrankungen verantwortlich ist und mit der höchsten Mortalitätsrate einhergeht (5).

Die Diagnose der Leptospirose basiert zunächst auf den klinischen Befunden und wird mit Hilfe von Labortests bestätigt. Jeder Hund mit akuter Nierenerkrankung unbekannter Ursache sollte auf Leptospirose getestet werden. In jedem Fall sollte eine endgültige Diagnose angestrebt werden, da die Erkrankung zum einen ein hohes zoonotisches Potenzial besitzt und zum anderen ein infizierter Hund als Reservoir dienen kann. Die am häufigsten eingesetzte diagnostische Methode ist der mikroskopische Agglutinationstest bzw. Mikroagglutinationstest (MAT). Heute wird jedoch auch die PCR zunehmend einfacher verfügbar und dürfte in der Zukunft wahrscheinlich sehr viel häufiger zum Einsatz kommen. Trotz der weit verbreiteten Anwendung des MAT hat dieser serologische Test zahlreiche Nachteile. Zunächst handelt es sich um einen subjektiven Test, dessen Ergebnisse von verschiedenen Labors unterschiedlich bewertet werden (14). Darüber hinaus besteht eine mangelhafte Sensitivität (da die Immunantwort in der Frühphase der Erkrankung unter Umständen nicht ausreichend Zeit gehabt hat, sich zu entwickeln), und die Spezifität des Tests kann durch Impfantikörper eingeschränkt sein.

Für eine sichere Bestätigung der Diagnose sind deshalb hohe Titer oder vorzugsweise konvaleszente Titer (d. h., eine Erhöhung der MAT-Titer bei der wiederholten Bestimmung um das Vierfache) erforderlich. Ein einzelner Titer kann aussagekräftig sein, wenn Werte über 1:3200 gegen ein Impferovar oder über 1:1600 gegen ein Nichtimpferovar vorliegen. Früher ging man davon aus, dass es sich bei dem Serovar mit dem höchsten MAT-Titer um das infektiöse Serovar handelt. Im Verlauf der Erkrankung können Hunde jedoch variierende Titer gegen verschiedene Serovare aufweisen, so dass es im Einzelfall sehr schwierig sein kann, zu erkennen, welches Serovar das tatsächlich infektiöse ist (14). Trotz seiner Bedeutung aus epidemiologischer Sicht hat dieser Umstand glück-

licherweise keinen Einfluss auf die Therapie, die bei allen Serovaren grundsätzlich dieselbe ist. Mit Hilfe der PCR können Leptospiren im Blut oder im Harn bereits in den frühen Stadien der Erkrankung und damit früher als mit dem MAT nachgewiesen werden (15), entscheidend ist aber, dass die Proben vor der Einleitung einer antibiotischen Behandlung gewonnen werden.

Die Behandlung der Leptospirose zielt in erster Linie auf eine Eliminierung der Bakterien mit Hilfe von Antibiotika ab, ergänzt durch unterstützende Therapiemaßnahmen zur Kontrolle der mit der Nierenschädigung zusammenhängenden klinischen Symptome und klinisch-pathologischen Veränderungen. Eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung und eine entsprechend frühzeitige Einleitung der Behandlung senken das Zoonoserisiko. Eine antibiotische Therapie sollte deshalb bereits in Verdachtsfällen so früh wie möglich eingeleitet werden, also noch bevor entsprechende Laborergebnisse vorliegen. Die Ausscheidung der Leptospiren wird in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach Einleitung der antibiotischen Therapie gestoppt. Besitzer und Praxispersonal sollten beim Umgang mit einem Hund unter Leptospiroseverdacht dennoch sehr vorsichtig sein.

In der akuten Phase werden häufig Penicilline (z. B. Ampicillin, 20 mg/kg IV alle 8 Std.) eingesetzt. Doxycyclin (10 mg/kg PO alle 24 Std.) über drei Wochen wird empfohlen, um eine bakterielle Clearance des Gewebes zu erreichen und damit einen Trägerstatus des Patienten zu verhindern. Mit der in jüngster Zeit zu beobachtenden Verschiebung der Inzidenz verschiedener Leptospiren-Serovare ist das dominierende klinische Muster heute in der Regel das einer akuten Nierenerkrankung anstelle einer hochgradigen Leberschädigung. Die unterstützende Therapie umfasst deshalb eine schnelle Rehydratation des Patienten, die Förderung der Harnproduktion mit Hilfe von Diuretika (z. B. Mannitol, Furosemid), die Aufrechterhaltung der Homöostase (d. h., Korrektur von Blutdruck, Elektrolythaushalt und Säure-Basen-Gleichgewicht, falls erforderlich) und die Behandlung weiterer klinischer Symptome, bis eine Erholung des Patienten erreicht ist.

Leptospirose geht mit reversiblen Nierenschäden einher und betroffene Patienten weisen im Vergleich zu akuten Nierenerkrankungen anderer Ätiologien relativ hohe Überlebensraten auf (~ 80%) (16). Trotz dieses relativ hohen Erholungspotenzials kann es bei erkrankten Hunden aufgrund der Folgen der Urämie oder anderer krankheitsassoziiierter Komplikationen zu Todesfällen kommen. Scheitert die medikamentöse Behandlung, ist eine Dialyse angezeigt, um die klinischen Symptome und die klinisch-pathologischen Veränderungen in den Griff zu bekommen. Es konnte gezeigt werden, dass selbst bei Nierenschäden, die so hochgradig

sind, dass eine Dialyse erforderlich wird, immer noch Erholungsraten von bis zu 80% erreicht werden (1). Aufgrund der relativ schnellen Erholung werden etwa vier Dialysebehandlungen benötigt, bevor betroffene Hunde dialyseunabhängig werden.

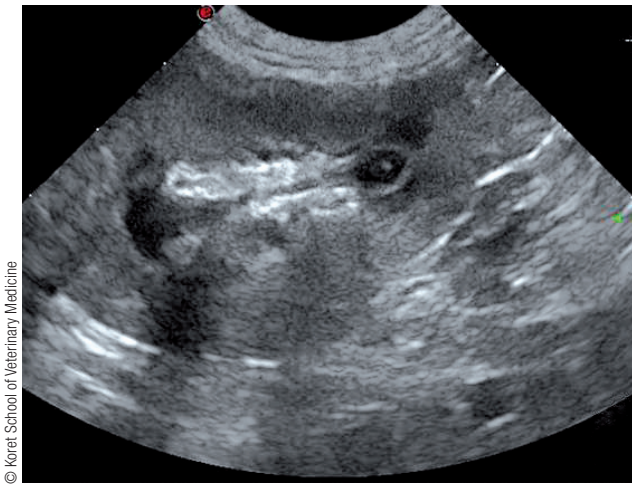
■ Pyelonephritis

Pyelonephritis ist definiert als eine Entzündung des Nierenbeckens und wird in den meisten Fällen durch eine zur Niere aufsteigende bakterielle Infektion der ableitenden Harnwege verursacht.

Steigt der intravesikale Druck über den intraureteralen Druck, entsteht ein vesikoureteraler Reflux, der eine Prädisposition für eine Pyelonephritis darstellt. Normalerweise komprimiert der intravesikale Druck mit zunehmender Harnfüllung der Blase die schräg durch die Blasenwand verlaufenden Harnleiter (vesikoureterale Klappe) und verhindert dadurch einen druckbedingten Reflux des Harns in die Harnleiter. Die Funktion der vesikoureteralen Klappe wird beeinflusst durch die Länge und den Durchmesser des submukösen Abschnitts des Ureters, seine peristaltische Tätigkeit, den Druckgradienten zwischen Harnblase und Harnleitern und die Integrität des *M. detrusor vesicae*. Ein vesikoureteraler Reflux wird bei 10% aller klinisch gesunden adulten Hunde (häufiger bei Hündinnen) dokumentiert, und tritt in der Regel beidseitig auf (17).

Weitere prädisponierende Faktoren für eine Pyelonephritis neben dem vesikoureteralen Reflux sind ein eingeschränkter Immunstatus (z. B. bei Diabetes mellitus, Hyperadrenokortizismus) und chronische Nierenerkrankungen. Da die meisten Infektionen im Bereich des unteren Harntraktes (mit Ausnahme der Prostatainfektion) keine systemische Erkrankung hervorrufen, sollte bei allen Hunden mit Harnwegsinfektion und systemischen Symptomen (z. B. Fieber, Lethargie, Anorexie) eine Pyelonephritis als Verdachtsdiagnose in Betracht gezogen werden. Eine Pyelonephritis sollte darüber hinaus auch bei allen Hunden mit akuter Nierenerkrankung und positiver Harnkultur abgeklärt werden. In einer Studie über 182 Hunde mit akuter Nierenerkrankung und Indikation für eine Hämodialyse trat Pyelonephritis allerdings nur sehr selten auf (~ 2% aller Fälle) (16).

Dagegen ist die Pyelonephritis eine relativ häufige Ursache akuter Exazerbationen stabiler chronischer Nierenerkrankungen („akut auf chronisch“), und sollte differenzialdiagnostisch deshalb immer dann in Betracht gezogen werden, wenn es bei einem Hund mit einer stabilen chronischen Nierenerkrankung zu einer plötzlichen und unerwarteten Verstärkung der Azotämie kommt. Bei Hunden mit Chronischer Nierenerkrankung (CNE) sollten zudem routinemäßig Harnkulturen angelegt werden, da auf die Harnblase begrenzte Infektionen oft



© Koret School of Veterinary Medicine

Abbildung 2. Typische Ultraschallbefunde einer Pyelonephritis umfassen ein hyperechogenes, dilatiertes Nierenbecken und eine Abflachung der Nierenpapillen.

asymptomatisch verlaufen und bei unterbleibender Behandlung in das Nierenbecken aufsteigen können. Dieselbe Strategie sollte auch bei Hunden mit Diabetes mellitus oder Hyperadrenokortizismus verfolgt werden, da auch diese Patienten oft asymptomatisch verlaufende bakterielle Zystitiden aufweisen.

Es ist nicht auszuschließen, dass Pyelonephritiden unterdiagnostiziert sind, da unter Tierärzten oft die Vorstellung herrscht, diese Erkrankung müsse sich mit hochgradigen klinischen Symptomen äußern. Pyelonephritiden gehen jedoch keineswegs immer mit einer systemischen Erkrankung einher. Das Fehlen entsprechender Symptome darf also nicht automatisch zum Ausschluss dieser Diagnose führen. Bei Hunden mit persistierenden oder rezidivierenden chronischen Harnwegsinfektionen sollte eine Pyelonephritis immer auf der Liste der Differenzialdiagnosen stehen. Die endgültige Diagnose einer Pyelonephritis stellt in der Regel eine große Herausforderung dar und basiert in erster Linie auf den entsprechenden klinischen Symptomen, den Ergebnissen der bildgebenden Untersuchungen und einer positiven Harnkultur. Ultraschallbefunde bei Pyelonephritis sind ein hyperechogenes, dilatiertes Nierenbecken und eine Abflachung der Nierenpapillen (**Abbildung 2**). Diese Veränderungen sind jedoch variabler Natur und dürfen nicht als pathognomonisch betrachtet werden.

Die Behandlung der Pyelonephritis richtet sich in erster Linie nach dem Grad der Erkrankung. Akute Pyelonephritiden erfordern oft die stationäre Aufnahme des Patienten für eine parenterale antibiotische Therapie und eine unterstützende Behandlung im Falle einer Azotämie. Die Wahl des Antibiotikums sollte auf den Ergebnissen der Kultur und des Empfindlichkeitstests basieren, und die Behandlungsdauer sollte mindestens vier bis acht Wochen betragen. Ein wichtiges

Kriterium bei der Wahl eines Antibiotikums (z. B. Quinolone) ist eine gute Penetration im Nierenparenchym. Wird das gewählte Antibiotikum über die Niere ausgeschieden, muss die Dosierung im Falle einer Azotämie entsprechend angepasst werden. Die Durchführung von Harnkulturen empfiehlt sich nicht nur vor der Einleitung einer antibiotischen Therapie, sondern auch während der antibiotischen Behandlung (um die *in vivo* Wirksamkeit sicherzustellen und eine persistierende Infektion auszuschließen), vor dem Absetzen der Behandlung (um eine Superinfektion auszuschließen) und schließlich einige Tage nach dem Absetzen des Antibiotikums (um ein Rezidiv auszuschließen). Wird eine Pyelonephritis bei einem Patienten mit Harnleiterobstruktion diagnostiziert, muss eine aggressive und möglichst unmittelbare Behandlung durchgeführt werden. Ziel ist es, die Obstruktion aufzuheben oder eine Harnumleitung einzurichten, da in solchen Fällen sehr schnell hochgradige Nierenschäden entstehen können.

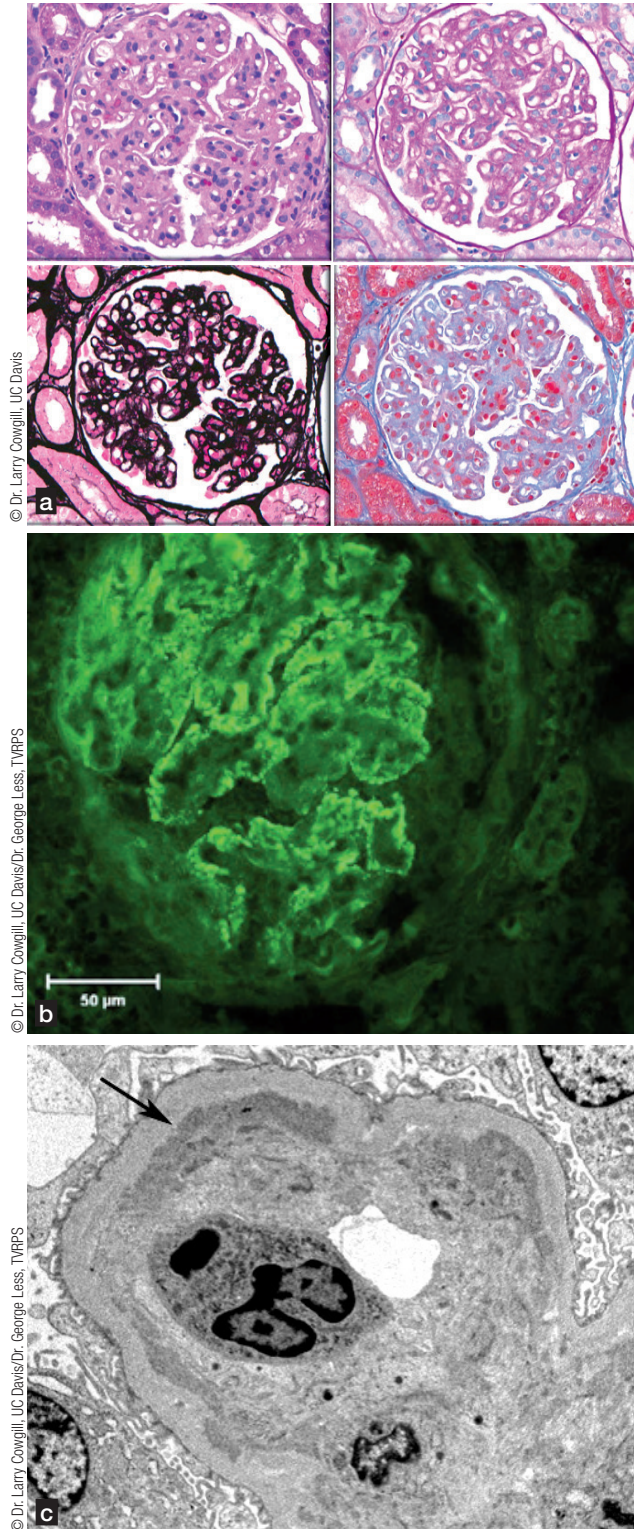
Die Prognose für Patienten mit akuter Nierenerkrankung infolge einer Pyelonephritis ist günstig, da eine spezifische Therapie auf der Grundlage der Ergebnisse der Kultur und des Empfindlichkeitstests zur Verfügung steht. Die Überlebensrate von Hunden mit Pyelonephritis dürfte hoch sein, wenn man die entsprechenden Daten bei Katzen mit akuter Pyelonephritis zugrunde legt (18), vergleichbare Resultate bei Hunden stehen bislang aber nur begrenzt zur Verfügung.

■ Systemische Infektionen, die häufig die Nieren einbeziehen

Einige bakterielle Erkrankungen, wie zum Beispiel Pyometra und Sepsis, haben bei Hunden nicht selten Auswirkungen auf die Nieren. Die bei Pyometrapatienten zu beobachtenden renalen Dysfunktionen werden auf verschiedene Mechanismen zurückgeführt, unter anderem die Bildung zirkulierender Immunkomplexe und direkte Schädigungen der Tubuli.

Eine jüngste Studie untersuchte Nierenschäden bei Hündinnen mit Pyometra mit Hilfe von Biomarkern und kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Prävalenz Pyometra-assoziierten Nierenschäden sehr viel höher liegen dürfte, als dies in früheren Schätzungen vermutet wurde (19). Ein Drittel aller Hunde in dieser Studie wies bei der Vorstellung erhöhte Creatinkonzentrationen im Serum auf, und zwei von 25 Hunden entwickelten eine klinisch manifeste Nierenerkrankung, die anhand der routinemäßig bestimmten Biomarker diagnostiziert wurde. Aber auch 68% der nicht-azotämischen Hunde hatten Hinweise auf Nierenschäden, die anhand anderer Biomarker diagnostiziert wurden. Auf der Grundlage dieser Resultate sollten Nierenschäden also grundsätzlich bei allen Hündinnen mit Pyometra in Betracht gezogen werden, und zwar selbst dann, wenn routinemäßige Marker (z. B. Serumcreatinin und Serumharnstoff) innerhalb ihrer Referenzbereiche liegen (19).

Abbildung 3. Darstellung von Immunkomplexen in der Niere mittels (a) Lichtmikroskopie (mit unterschiedlichen Färbungen), (b) Immunfluoreszenz-Antikörper-Technik und (c) Elektronenmikroskopie (der Pfeil deutet auf einen Immunkomplex).



Die Studie zeigt darüber hinaus, dass die Beurteilung von Nierenschäden mit Hilfe der routinemäßig gemessenen Biomarker wahrscheinlich zu einer Unterschätzung ihrer tatsächlichen Prävalenz bei einer ganzen Reihe von systemischen Erkrankungen führt (siehe auch Artikel: „Biomarker für die Frühdiagnose der Chronischen Nierenerkrankung bei Katzen“ auf Seite 34).

Sepsis ist eine der häufigsten Ursachen akuter Nierenerkrankungen bei Intensivpatienten in der Humanmedizin. Dies könnte auch bei Hunden zutreffen, obgleich die tatsächliche Prävalenz bislang noch unbekannt ist. Die Pathophysiologie Sepsis-assoziiierter akuter Nierenschäden ist wahrscheinlich multifaktorieller Natur und umfasst Ischämie, Vasokonstriktion, Reperfusionsschäden, Apoptose und das Vorhandensein reaktiver Sauerstoffarten.

Die Behandlung Sepsis-assoziiierter akuter Nierenerkrankungen sollte aggressiv erfolgen und in erster Linie auf eine Eliminierung der zugrunde liegenden Ursache ausgerichtet sein, aber auch geeignete unterstützende Maßnahmen zur Linderung der urämiebedingten klinischen Folgen umfassen. Daten über die Prognose bei Hunden mit Sepsis-assoziierten akuten Nierenschäden gibt es nicht, in der Humanmedizin liegt die Mortalitätsrate jedoch bei hohen 70%.

■ Mykotische Infektionen

Mykotische Infektionen des Harntraktes werden bei Hunden insgesamt nur selten beschrieben. Primäre Mykosen des Harntraktes werden meist durch *Candida spp.* verursacht (20). Betroffene Tiere leiden oft unter einer zugrunde liegenden lokal oder systemisch beeinträchtigten Immunfunktion, die für mykotische Infektionen prädisponiert. Weitere Erreger mykotischer Pyelonephritiden sind *Aspergillus spp.* und *Cryptococcus spp.* (21). Der Verdacht auf eine mykotische Infektion kann bei der routinemäßigen Untersuchung des Harnsediments entstehen, die Bestätigung der Diagnose erfordert jedoch in jedem Fall eine kulturelle Untersuchung. Die Behandlung besteht aus der Gabe antimykotischer Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden (z. B. Fluconazol), und der Eliminierung der zugrunde liegenden Ursache, wenn dies möglich ist. Die Behandlungsdauer sollte mindestens vier bis sechs Wochen betragen, und eine erfolgreiche Elimination sollte mit Hilfe wiederholter Untersuchungen des Harnsediments bestätigt werden.

■ Immunvermittelte Erkrankungen

Zahlreiche Infektionserreger werden mit einer Stimulation des Immunsystems in Zusammenhang gebracht, in deren Folge es zu einer Ablagerung von Immunkomplexen in der Niere und zur Entstehung von Glomerulopathien kommt (**Abbildung 3**).

Diese immunvermittelten Veränderungen können sich in Form einer akuten Nierenerkrankung äußern, häufiger induzieren sie jedoch chronisch fortschreitende Nierenschäden. Das zentrale Kennzeichen einer glomerulären Erkrankung ist die Proteinurie. Eine persistierende Proteinurie sollte den Verdacht deshalb stets in Richtung einer Glomerulopathie lenken und möglicherweise auch in Richtung einer zugrunde liegenden infektiösen Ursache. Sowohl in der veterinärmedizinischen als auch in der humanmedizinischen Literatur gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass Proteinurie mit einem schnelleren Fortschreiten chronischer Nierenerkrankungen, einer vermehrten Häufigkeit urämischer Krisen und einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht (22). Gezeigt werden konnte zudem, dass die Prognose für ein günstiges Langzeit-Outcome schlechter wird, wenn eine ausgeprägte Proteinurie vorliegt (23).

Bei Verdacht auf eine Glomerulopathie sollte das diagnostische Work-up unter anderem auf einen Nachweis des Ursprungs der Proteinurie und der zugrunde liegenden Erkrankung, einschließlich möglicher Infektionserreger, abzielen. Die Diagnostik umfasst die Erhebung eines vollständigen Vorberichts und eine umfassende klinische Untersuchung, ergänzt durch spezifische diagnostische Maßnahmen wie serologische Tests und PCR-Tests zum Nachweis von Infektionskrankheiten. Der Ausschluss von Infektionserregern ist vor allem deshalb wichtig, weil einige Formen glomerulärer Erkrankungen eine immunsuppressive Behandlung erfordern,

die eine möglicherweise vorhandene, aber nicht diagnostizierte Infektion begünstigen würde. Die Lyme-assoziierte Nephritis ist ein gutes Beispiel für eine Erkrankung mit vermutlich infektiöser Ätiologie (*Borrelia burgdorferi*), die mit einer schnell fortschreitenden, membranproliferativen Glomerulonephritis mit begleitender hochgradiger Tubulusnekrose, kortikointerstitieller Entzündung und akuter Urämie in Verbindung gebracht wird. Zentraler Aspekt der Pathogenese dieser Erkrankung ist vermutlich die Bildung von Immunkomplexen. Die Prognose gilt aufgrund der schnell fortschreitenden Natur der Erkrankung als schlecht, eine adjunktive immunsuppressive Therapie kann jedoch hilfreich sein (24).

■ Schlussfolgerung

Die Niere kann über eine ganze Reihe unterschiedlicher Mechanismen von Infektionskrankheiten betroffen sein. In einigen Fällen ist die Niere das primäre Ziel des infektiösen Agens, in anderen Fällen kann sie im Rahmen einer systemischen Infektion mit betroffen sein oder in der Folge einer abnormen Immunantwort geschädigt werden. Bei vielen Patienten mit infektionsbedingtem akuten Nierenerkrankungen kann die Ursache mit Hilfe einer spezifischen antibiotischen Behandlung gezielt eliminiert werden. In diesen Fällen besteht oft eine günstigere Prognose im Vergleich zu anderen Formen akuter oder chronischer Nierenerkrankungen, die oft fortschreitender Natur sind und häufig eine unbekannt Ätiologie haben, die folglich nicht ausgeschaltet werden kann.

Literatur

1. Segev G. Use of hemodialysis in acute renal failure of infectious origin in the dog. In *Proceedings*, 17th ECVIM-CA Congress, Budapest, Hungary 2007. www.vin.com/doc/?id=3861165.
2. Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med* 1997;11:58-64.
3. Langston CE, Heuter KJ. Leptospirosis. A re-emerging zoonotic disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:791-807.
4. Meites E, Jay MT, Deresinski S, et al. Re-emerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis* 2004;10:406-412.
5. Goldstein RE, Lin RC, Langston CE, et al. Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20:489-494.
6. Prescott JF, McEwen B, Taylor J, et al. Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: recent findings. *Can Vet J* 2002;43:955-961.
7. Ward MP. Clustering of reported cases of leptospirosis among dogs in the United States and Canada. *Prev Vet Med* 2002;56:215-226.
8. Birnbaum N, Barr SC, Center SA, et al. Naturally acquired leptospirosis in 36 dogs: serological and clinicopathological features. *J Small Anim Pract* 1998;39:231-236.
9. Brown CA, Roberts AW, Miller MA, et al. *Leptospira interrogans* serovar *grippityphosa* infection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:1265-1267.
10. Geisen V, Stengel C, Brem S, et al. Canine leptospirosis infections - clinical signs and outcome with different suspected *Leptospira* serogroups (42 cases). *J Small Anim Pract* 2007;48:324-328.
11. Harkin KR, Gartrell CL. Canine leptospirosis in New Jersey and Michigan: 17 cases (1990-1995). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996;32:495-501.
12. Rentko VT, Clark N, Ross LA, et al. Canine leptospirosis; a retrospective study of 17 cases. *J Vet Intern Med* 1992;6:235-244.
13. Sykes JE, Hartmann K, Lunn KF, et al. 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med* 2011;25:1-13.
14. Miller MD, Annis KM, Lappin MR, et al. Variability in results of the microscopic agglutination test in dogs with clinical leptospirosis and dogs vaccinated against leptospirosis. *J Vet Intern Med* 2011;25:426-432.
15. Bal AE, Gravekamp C, Hartskeerl RA, et al. Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:1894-1898.
16. Segev G, Kass HP, Francey T, et al. Novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med* 2008;22:301-308.
17. Christie BA. Vesicoureteral reflux in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1973;162:772-775.
18. Langston CE, Cowgill LD, Spano JA. Applications and outcome of hemodialysis in cats: a review of 29 cases. *J Vet Intern Med* 1997;11:348-355.
19. Maddens B, Heiene R, Smets P, et al. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. *J Vet Intern Med* 2011;25:1075-1083.
20. Pressler BM, Vaden SL, Lane IF, et al. *Candida* spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:263-270.
21. Newman SJ, Langston CE, Scase TJ. Cryptococcal pyelonephritis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2003;222:180-183.
22. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:393-400.
23. Cook AK, Cowgill LD. Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985-1992). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996;32:313-322.
24. Dambach DM, Smith CA, Lewis RM, et al. Morphologic, immunohistochemical and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with *Borrelia burgdorferi* infection: 49 cases (1987-1992). *Vet Pathol* 1997;34:85-96.

Biomarker für die Frühdiagnose der Chronischen Nierenerkrankung bei Katzen



■ **Rebecca Geddes, MA, VetMB, GPCert(FelP), MRCVS**

Royal Veterinary College, London, UK

Rebecca Geddes schloss ihr Tiermedizinstudium 2007 an der University of Cambridge in Großbritannien ab. Anschließend arbeitete sie drei Jahre in der privaten Kleintierpraxis und erwarb in dieser Zeit das ESVPS-Zertifikat im Bereich Feline Practice. Im Jahr 2010 kam sie an das Royal Veterinary College und promovierte [PhD] dort auf dem Gebiet der Chronischen Nierenerkrankung und der Störungen des Calcium-Phosphor-Stoffwechsels bei geriatrischen Katzen. Ihr besonderes Interesse gilt der Nephrologie und der Endokrinologie.

■ Einleitung

Die Chronische Nierenerkrankung (CNE) besitzt unter Katzen eine hohe Prävalenz, die mit fortschreitendem Alter weiter ansteigt: Betroffen sind über 30% aller Katzen über 15 Jahren (1). Eine CNE kann mit signifikanter Morbidität und Mortalität einhergehen. Eine Studie, die den Krankheitsverlauf bei Katzen mit nicht kontrolliert behandelter CNE verfolgte, beschreibt eine mediane Überlebenszeit von lediglich 233 Tagen (2). Die routinemäßige Diagnose der CNE basiert auf der Erhebung des Vorberichts, der klinischen Untersuchung, der Bestimmung von Harnstoff und Creatinin im Serum oder Plasma, der

Messung des spezifischen Harngewichts (SHG) und der Quantifizierung der Proteinurie. Allgemein gilt, dass 75% der funktionellen Nephrone untergegangen sein müssen, bevor sich eine Azotämie entwickelt. Aber selbst wenn sich eine Azotämie bereits entwickelt hat, zeigen viele betroffene Katzen keinerlei offensichtliche Symptome einer CNE. Die schnelle Diagnose einer CNE ermöglicht die unmittelbare Umsetzung von Behandlungs- und Managementstrategien, wie zum Beispiel die Einleitung einer spezifischen Nierendiät, die bei azotämischen Patienten nachweislich zu einer Verbesserung der Überlebenszeiten führt (3, 4). Die Möglichkeit einer Frühdiagnose bei Katzen mit CNE würde den Tierarzt in die Lage versetzen, diese Fälle sehr eng zu überwachen und eine sich entwickelnde Azotämie unmittelbar nachzuweisen. Darüber hinaus würde die Frühdiagnose auch eine frühzeitige Behandlung möglicherweise zugrunde liegender Ursachen einer CNE erleichtern.

KERNAUSSAGEN

- Die Chronische Nierenerkrankung (CNE) tritt bei älteren Katzen sehr häufig auf und ist von einer signifikanten Morbidität und Mortalität gekennzeichnet.
- Die schnelle Diagnose ermöglicht eine frühzeitige therapeutische Intervention mit dem Ziel einer Verbesserung der Überlebenszeit des Patienten.
- Biomarker für die nicht-invasive Frühdiagnose der CNE werden intensiv gesucht und sind aktuell ein sehr aktives Forschungsgebiet.
- Gegenstand der Forschungsbemühungen sind Biomarker für tubuläre Schäden oder tubuläre Dysfunktionen, endogene Marker der GFR und hormonelle Biomarker. Der „perfekte“ Biomarker für die feline CNE konnte bislang aber noch nicht gefunden werden.
- Aktuelle Empfehlungen zur Frühdiagnose der CNE umfassen Verlaufsuntersuchungen des Serumcreatinins, des spezifischen Harngewichts und des Protein:Creatinin-Verhältnisses im Harn im Rahmen des regelmäßigen Screenings offensichtlich gesunder Katzen mittleren und fortgeschrittenen Alters.

Eine CNE kann die Folge entzündlicher, infektiöser, neoplastischer oder genetischer Erkrankungen sein. Bei Katzen resultiert eine CNE in der Mehrzahl der Fälle jedoch aus einer chronischen tubulointerstitiellen Nephritis unbekannter Ursache, die von einer tubulären Dilatation und Atrophie, sowie einer interstitiellen Entzündung und Fibrose gekennzeichnet ist (5). Unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie führt der fortschreitende Verlust an funktionellen Nephrone zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Folge ist letztlich eine zunehmende Unfähigkeit der Niere zur Harnkonzentrierung und die Entwicklung einer Azotämie.

Wege zur Unterstützung der Diagnose der CNE in ihren frühen Stadien ohne die Notwendigkeit invasiver Nierenbiopsien werden intensiv gesucht, und sind aktuell Gegenstand sehr aktiver Forschungsbemühungen. Die dabei in der Vergangenheit und heute untersuchten Techniken umfassen Methoden zur Abschätzung oder Messung der GFR und Methoden, die nach Markern für Nierenschäden suchen. Biomarker können objektiv gemessen und als Indikatoren physiologischer biologischer Prozesse, pathogener Prozesse oder pharmakologischer Antworten auf eine therapeutische Intervention herangezogen werden (6). Dieser Artikel befasst sich

mit Biomarkern, die in der Vergangenheit untersucht wurden oder heute Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen sind, um die Frühdiagnose der feline CNE zu erleichtern, und gibt einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen für die Anwendung von Biomarkern in der tierärztlichen Praxis. Eine Beschreibung von Techniken zur Bestimmung der GFR würde den Rahmen dieses Artikels sprengen und wird an anderer Stelle geliefert (7).

■ Endogene Marker der GFR

Die Messung der GFR ist nach allgemeiner Übereinstimmung das hilfreichste Instrument für die Diagnose und die Stadieneinteilung der CNE. In der Humanmedizin bedient man sich hierfür routinemäßig einer Formel zur Ermittlung der so genannten geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated GFR oder eGFR). Diese Formel berücksichtigt neben der Creatininkonzentration im Plasma auch einige weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft. Bei Katzen wurden und werden zahlreiche Marker und Methoden zur Probengewinnung für die Messung der GFR untersucht. Bislang gibt es aber weder einen allgemeinen Konsens über ein optimales Protokoll noch eine katzenspezifische Formel zur Ermittlung der eGFR. In der Veterinärmedizin verwendet das IRIS-Klassifikationssystem (siehe dritte Umschlagseite) daher das Serumcreatinin als Ersatzmarker für die GFR.

Als Azotämie bezeichnet man erhöhte Blutkonzentrationen von stickstoffhaltigen Endprodukten des Proteinstoffwechsels, wie zum Beispiel Creatinin und Harnstoff. Creatinin ist ein geeigneter Biomarker für die GFR, da es beim Abbau von Creatinphosphat aus dem Muskelgewebe in konstanter Rate gebildet, in den Glomeruli frei filtriert und schließlich in den Nierentubuli nicht reabsorbiert wird. Zwischen Creatinin und der GFR besteht eine exponentielle Beziehung. Creatinin verdoppelt sich, wenn die GFR um die Hälfte abnimmt, und übersteigt die obere Grenze des Referenzwertes erst dann, wenn die GFR um 75% zurückgegangen ist. Mit dem Absinken der GFR in den frühen Stadien der CNE kommt es zwar bereits zu einem gewissen Anstieg des Serumcreatinins, aufgrund des erwähnten exponentiellen Verhältnisses ist dieser Anstieg anfangs jedoch nur geringgradig ausgeprägt und „versteckt sich“ im typischen Fall innerhalb des physiologischen Referenzbereiches. Als Biomarker für Nierenerkrankungen im Frühstadium ist Creatinin deshalb kaum geeignet. Eine weitere Einschränkung des Einsatzes von Serumcreatinin als Biomarker für die frühe CNE sind die uneinheitlichen und sich zum Teil erheblich unterscheidenden Referenzbereiche unterschiedlicher Labore. Einer Studie zufolge ist Serumcreatinin jedoch ein unabhängiger Prädiktor für Katzen, die innerhalb von 12 Monaten eine Azotämie entwickeln werden (8).

Bei der Interpretation von Messergebnissen des Serumcreatinins bei der Katze ist große Sorgfalt geboten. Vor den Blutprobenentnahmen sollten die Patienten gefastet und gut hydriert sein. Eine Klassifikation des Patienten gemäß der IRIS-Stadieneinteilung sollte erst dann vorgenommen werden, wenn das Ergebnis bei einer wiederholten Messung bestätigt werden konnte. Schließlich müssen bei der Interpretation des Creatininwertes auch mögliche Veränderungen

der Muskelmasse mit berücksichtigt werden. Patienten sollten also nur dann nach dem IRIS-System klassifiziert werden, wenn die CNE-Diagnose zweifelsfrei bestätigt ist (d. h., Creatinin dauerhaft oberhalb des Referenzbereiches des Labors bei einer gut hydrierten Katze, im Idealfall bei gleichzeitigem Nachweis eines SHG < 1.035) oder wenn eine Anomalie nachgewiesen wird, die auf ein hohes Azotämierisiko hinweist, wie zum Beispiel eine persistierende Proteinurie oder abnorme histologische Befunde bei der Nierenbiopsie.

Harnstoff wird in der Leber im Rahmen des Ammoniakabbaus gebildet. Die Harnstoffkonzentration im Serum ist ein weiterer endogener Marker der GFR, dabei jedoch weniger aussagekräftig als die Creatininkonzentration. Harnstoff wird in den Glomeruli frei filtriert, aber im Sammelrohr unter der Kontrolle des antidiuretischen Hormons reabsorbiert. Harnstoff wird im Interstitium des Nierenmarks konzentriert und ist dort aufgrund der osmotischen Wirkung ein Teil des Konzentrierungsmechanismus der Niere. Bei dehydrierten Patienten steigt deshalb der Serumharnstoff auch ohne Nierenerkrankung und trotz erhaltener GFR. Eine weitere Ursache eines Anstiegs der Serumharnstoffkonzentration ohne begleitende Nierenerkrankung ist eine proteinkatabole Stoffwechsellaage. Möglich sind hohe Serumharnstoffwerte aber auch nach der Nahrungsaufnahme. Niedrige Harnstoffwerte können dagegen bei hochgradiger Leberinsuffizienz zu finden sein. Für eine Beurteilung der Nierenfunktion sollten die Serumharnstoffwerte deshalb aus den genannten Gründen immer nur zusammen mit der Creatininkonzentration im Serum interpretiert werden. Studien zur Untersuchung alternativer endogener Marker der GFR bei Katzen liegen bislang nicht vor.

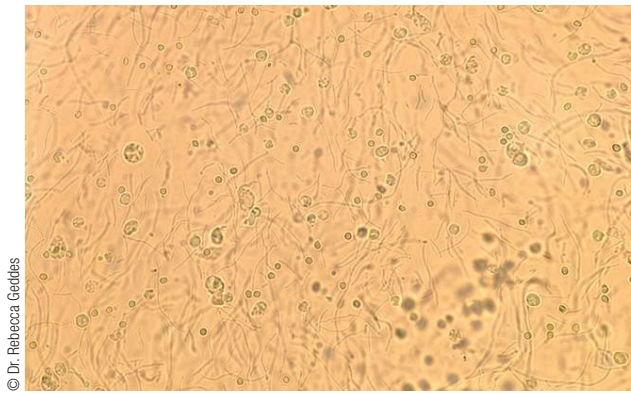
■ Biomarker im Harn

Harn ist eine in der Regel einfach zu gewinnende Körperflüssigkeit, die dem Tierarzt bei der Beurteilung eines Patienten mit möglicher Nierenerkrankung wertvolle Informationen liefern kann. Da die Mehrzahl aller CNE-Fälle bei Katzen auf eine tubulointerstitielle Nephritis zurückzuführen ist, sind die hilfreichsten Biomarker für den Nachweis einer frühen CNE diejenigen, die auf eine Schädigung oder Dysfunktion der Nierentubuli hinweisen.

Abbildung 1. Das SHG liefert Hinweise auf die renale Tubulusfunktion und kann mit Hilfe eines Refraktometers in der Praxis einfach gemessen werden.



© Dr. Rebecca Geddes



© Dr. Rebecca Gerdies

Abbildung 2. Diese mittels Zystozentese gewonnene Harnprobe enthält *E. coli* und zahlreiche weiße Blutzellen (40fache Vergrößerung). Vor einer Interpretation des UPC muss zunächst eine Harnwegsinfektion ausgeschlossen werden.

Das spezifische Harngewicht (SHG) gibt Hinweise auf die Tubulusfunktion und kann mit Hilfe eines Refraktometers in der Praxis einfach bestimmt werden (**Abbildung 1**). Bei der Katze weisen SHG-Werte ≥ 1.035 auf eine adäquate Harnkonzentrationsfähigkeit der Nieren hin. Eine Studie zeigt, dass Katzen, die innerhalb der kommenden 12 Monate eine Azotämie entwickeln, zu Beginn des Untersuchungszeitraums signifikant niedrigere SHGs haben als Katzen, die im Laufe dieser 12 Monate keine Azotämie entwickeln (8).

Mehr als die Hälfte der Katzen, die innerhalb von 12 Monaten eine Azotämie entwickelten, hatte in dieser Studie zu Beginn ein SHG von ≥ 1.035 . Allein durch den Nachweis eines adäquat konzentrierten Harns kann eine CNE im Frühstadium also nicht ausgeschlossen werden.

Bei nicht-azotämischen Katzen können SHG-Werte < 1.035 auf einen Nierenschaden hinweisen, insbesondere, wenn es sich um ein dehydriertes Tier handelt. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass ausschließlich mit Feuchtnahrung gefütterte Katzen a priori ein niedriges SHG aufweisen können. Wichtig ist auch der sorgfältige differenzialdiagnostische Ausschluss anderer potenzieller Ursachen einer herabgesetzten Harnkonzentrationsfähigkeit, wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder eine diuretische Behandlung. Die im Rahmen von Studien mit Katzen untersuchten Biomarker für Tubulusschäden oder eine Tubulodysfunktion werden weiter unten besprochen.

Proteinurie

Proteine eines geringen oder mittleren Molekulargewichts werden in der gesunden Niere in den Glomeruli frei filtriert und von Zellen im proximalen Tubulus reabsorbiert, so dass die Proteinkonzentration im Harn gesunder Tiere niedrig ist. Ursachen eines erhöhten Proteingehalts im Harn sind entweder prärenal, renal (funktionell oder pathologisch) oder postrenal (siehe auch Focus-Guide auf Seite 47). Die nacheinander folgenden Schritte bei der Suche nach dem Ursprung einer Proteinurie sind an anderer Stelle veröffentlicht (9). Folgt man

diesem diagnostischen Schema, weist eine persistierende renale Proteinurie auf das Vorhandensein einer CNE hin.

Im Rahmen der routinemäßigen Harnuntersuchung kann der Proteingehalt im Harn semiquantitativ bestimmt werden, entweder durch Bestimmung des Protein:Creatinin-Verhältnisses im Harn (Urin-Protein/Creatinin-Quotient, UPC) oder mit Hilfe eines Assays zur Messung des Albumingehalts im Harn. Letzterer kann durch die Berechnung des Urin-Albumin/Creatinin-Quotienten (UAC) um die Creatininkonzentration korrigiert werden. Unter Praxisbedingungen ist die Bestimmung des UPC einfach durchführbar. Die Ergebnisse sind jedoch wertlos, wenn eine begleitende Harnwegsinfektion vorliegt (**Abbildung 2**). Darüber hinaus kann der UPC auch durch hochgradige Blutungen und Entzündungen beeinflusst werden. Eine geringgradige Proteinurie kann die Folge glomerulärer oder tubulärer Schäden sein, bei Katzen kommen tubuläre Ursachen jedoch häufiger vor. Eine mittel- oder hochgradige Proteinurie mit Werten von $\text{UPC} \geq 1,0$ ist bei Katzen eher selten, sollte aber, wenn vorhanden, den Verdacht in Richtung einer glomerulären Erkrankung lenken, nachdem eine Harnwegsinfektion ausgeschlossen werden konnte. Empfohlen wird, generell bei allen nicht-azotämischen Patienten mit einem $\text{UPC} \geq 1,0$ nach Ursachen der Proteinurie zu suchen (9).

Eine geringgradige Proteinurie ist bei geriatrischen Katzen prädiktiv für die Entwicklung einer Azotämie innerhalb von 12 Monaten (8). In der entsprechenden Studie hatten Katzen, die im Laufe der nachfolgenden 12 Monate eine Azotämie entwickelten, zu Beginn signifikant höhere UAC und UPC, als Katzen, die innerhalb dieser Periode keine Azotämie entwickelten. In der multivariaten Analyse, die das Alter und das SHG, den systolischen Blutdruck, die Creatininkonzentration, die Aktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) (siehe unten) und die UPC oder UAC berücksichtigte, erwiesen sich lediglich Creatinin und entweder der UAC oder der UPC als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer Azotämie. Der UAC bot aber keine zusätzlichen Vorteile hinsichtlich der Prädiktion der Entwicklung einer Azotämie gegenüber dem unter Praxisbedingungen einfacher zu bestimmenden UPC allein. Diese Studie konnte nicht klären, ob die Proteinurie eine Ursache der Nierenerkrankung war oder einfach nur ein Marker einer bevorstehenden Azotämie.

■ NAG-Aktivität

NAG ist ein in den Epithelzellen der Pars convoluta des proximalen Tubulus vorkommendes lysosomales Enzym. Bei Schädigungen des Tubulus wird NAG in den Harn freigesetzt und ist daher ein potenzieller Marker für Tubulusschäden.

Es gibt zwei unterschiedliche Isoenzyme, NAG A und NAG B. NAG A wird kontinuierlich ausgeschieden und kann während des Protein-Processings in der Niere up-reguliert sein, während NAG B nur bei proximalen Tubuluszellschäden freigesetzt wird. NAG wird mit Hilfe eines enzymatischen Assays gemessen, der eine einfachere Anpassung an verschiedene Spezies ermöglicht als zahlreiche Immunassays, die einen Einsatz speziesspezifischer Antikörper erfordern. Eine nicht-

automatisierte kolorimetrische Technik wurde für Katzen mit und ohne CNE validiert (10). Die NAG-Messwerte können in einen so genannten NAG-Index umgewandelt werden, wobei die NAG-Aktivität im Harn in Bezug zur Menge des im Harn vorhandenen Creatinins (in Gramm) gesetzt wird. Eine Korrelation zwischen NAG-Index und Creatinin-konzentration im Plasma wurde bei Katzen nicht gefunden, dagegen korreliert der NAG-Index mit dem Grad der Proteinurie (10) und ist bei geriatrischen Katzen ein Prädiktor für die Entwicklung einer Azotämie innerhalb eines nachfolgenden zwölfmonatigen Zeitraums (8). Diese Korrelation geht jedoch verloren, wenn das Modell mit UPC korrigiert wird. Bezüglich der Prädiktion einer bevorstehenden Azotämie besitzt der NAG-Index gegenwärtig also keine Vorteile gegenüber der Bestimmung des UPC. Weitere Studien sind erforderlich, um abzuklären, ob die Aktivitäten der beiden Isoenzyme NAG A und NAG B separat gemessen werden können, um so die Anwendung von NAG als Biomarker für tubuläre Schäden im Frühstadium einer CNE zu verbessern.

Cauxin

Cauxin ist ein im proximalen Tubulus gebildetes und von der Katze über den Harn ausgeschiedenes Protein, das im Harn unkastrierter Kater in besonders hohen Konzentrationen zu finden ist (11). Die Funktion von Cauxin ist bislang noch nicht vollständig geklärt, bekannt ist aber, dass dieses Protein an der Bildung des felinen Pheromons Felinin beteiligt ist. Nachgewiesen ist zudem, dass die Expression von Cauxin in der Niere von Katzen mit tubulointerstitieller Nephritis und Azotämie reduziert ist (12). Ein Immunoassay für die Messung von Cauxin im Harn von Katzen wurde validiert. Da dieser Assay aber denaturiertes Cauxin zu messen scheint, müssen sämtliche Proben über einen Zeitraum von mindestens sieben Tagen bei -20 °C gelagert werden, bevor entsprechende Messungen durchgeführt werden können (13). Untersuchungen zufolge unterscheidet sich der mit Hilfe dieses Assays bestimmte Urin-Cauxin/Creatinin-Quotient im Harn (UCC) signifikant bei geriatrischen Katzen mit Proteinurie unterschiedlicher Grade und ist signifikant höher bei gesunden geriatrischen Katzen, die innerhalb der nachfolgenden 12 Monate eine Azotämie entwickeln, als bei Katzen, die im entsprechenden Beobachtungszeitraum keine Azotämie entwickeln (13). Allerdings beobachtet man eine substanzielle Überlappung der UCC zwischen Katzen, die nicht-azotämisch bleiben und Katzen, die im Laufe des zwölfmonatigen Beobachtungszeitraums eine Azotämie entwickeln. Bei alleiniger Anwendung ist Cauxin deshalb kein geeigneter Bio-indikator für die Prädiktion der Entwicklung einer Azotämie (13). Weitere Studien sind erforderlich, um abzuklären, ob dieser Marker in Kombination mit Messungen anderer Biomarker Vorteile hat.

Retinol bindendes Protein (RBP)

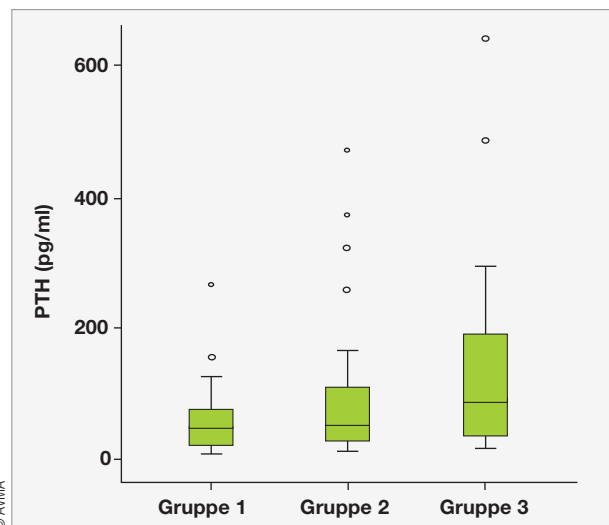
RBP ist ein in der Leber gebildetes Protein niedrigen Molekulargewichts, das als Carrier für das lipophile Vitamin A (Retinol) dient. Freies RBP kann in den Glomeruli filtriert werden und wird in den proximalen Tubuli vollständig reabsorbiert. Mit abnehmender Tubulusfunktion sinkt auch die Reabsorptionsrate von RBP, so dass im Harn erhöhte RBP-Konzentrationen zu messen sind. RBP kann also als Biomarker

für eine tubuläre Dysfunktion dienen. Untersuchungen zeigen, dass RBP bei Katzen mit CNE und Hyperthyreose erhöht ist (14). Infolge einer Radiojodbehandlung bei hyperthyreoten Katzen sinkt der RBP-Level im Harn, es sei denn, die Katze wird nach der Behandlung azotämisch. Allerdings hat RBP keine prädiktive Aussagekraft darüber, welche Katzen nach der Behandlung eine Azotämie entwickeln werden (15). Der prädiktive Wert von RBP für die Entwicklung einer Azotämie bei gesunden geriatrischen Katzen wurde bislang noch nicht im Rahmen kontrollierter Studien untersucht.

Proteomik („Proteomics“)

Als Proteomik bezeichnet man die Analyse der Gesamtheit aller in Geweben, Zellen und biologischen Flüssigkeiten exprimierten Proteine. Diese Technik bedient sich der Massenspektrometrie für einen simultanen Nachweis multipler potenzieller Biomarker zur Unterstützung der Identifikation von Katzen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Azotämie auf individueller Basis. Eine erst vor sehr kurzer Zeit veröffentlichte Studie zur Proteomik bei Katzen analysierte Harnproben von zehn Katzen, die über 12 Monate nicht-azotämisch geblieben waren und Harnproben von zehn Katzen, die innerhalb von 12 Monaten eine Azotämie entwickelt hatten. Diese Studie identifizierte in den Massenspektrogrammen

Abbildung 3. Diese Kastengrafik illustriert die PTH-Konzentrationen bei geriatrischen Katzen mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion vor Beginn eines zwölfmonatigen Untersuchungszeitraums (17). Alle Katzen waren zu Beginn nicht-azotämisch und wurden am Ende der zwölfmonatigen Studienperiode gemäß ihrer Nierenfunktion in drei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 (n = 35) hatte eine Creatininkonzentration im Plasma $\leq 1,6$ mg/dl (≤ 140 μ mol/l), Gruppe 2 (n = 52) hatte eine Creatininkonzentration $> 1,6$ mg/dl (> 140 μ mol/l) aber ohne Diagnose einer azotämischen CNE und Katzen der Gruppe 3 (n = 31) hatten die Diagnose azotämische CNE. In Gruppe 3 waren die PTH-Konzentrationen signifikant höher als in Gruppe 1 ($p < 0,017$), aber nicht als in Gruppe 2. Zwischen Gruppe 3 und den Gruppen 1 und 2 überlappten die PTH-Konzentrationen jedoch beträchtlich, so dass PTH als Biomarker zur Prädiktion der Entwicklung einer Azotämie eher von begrenztem Nutzen ist.



© AVMA

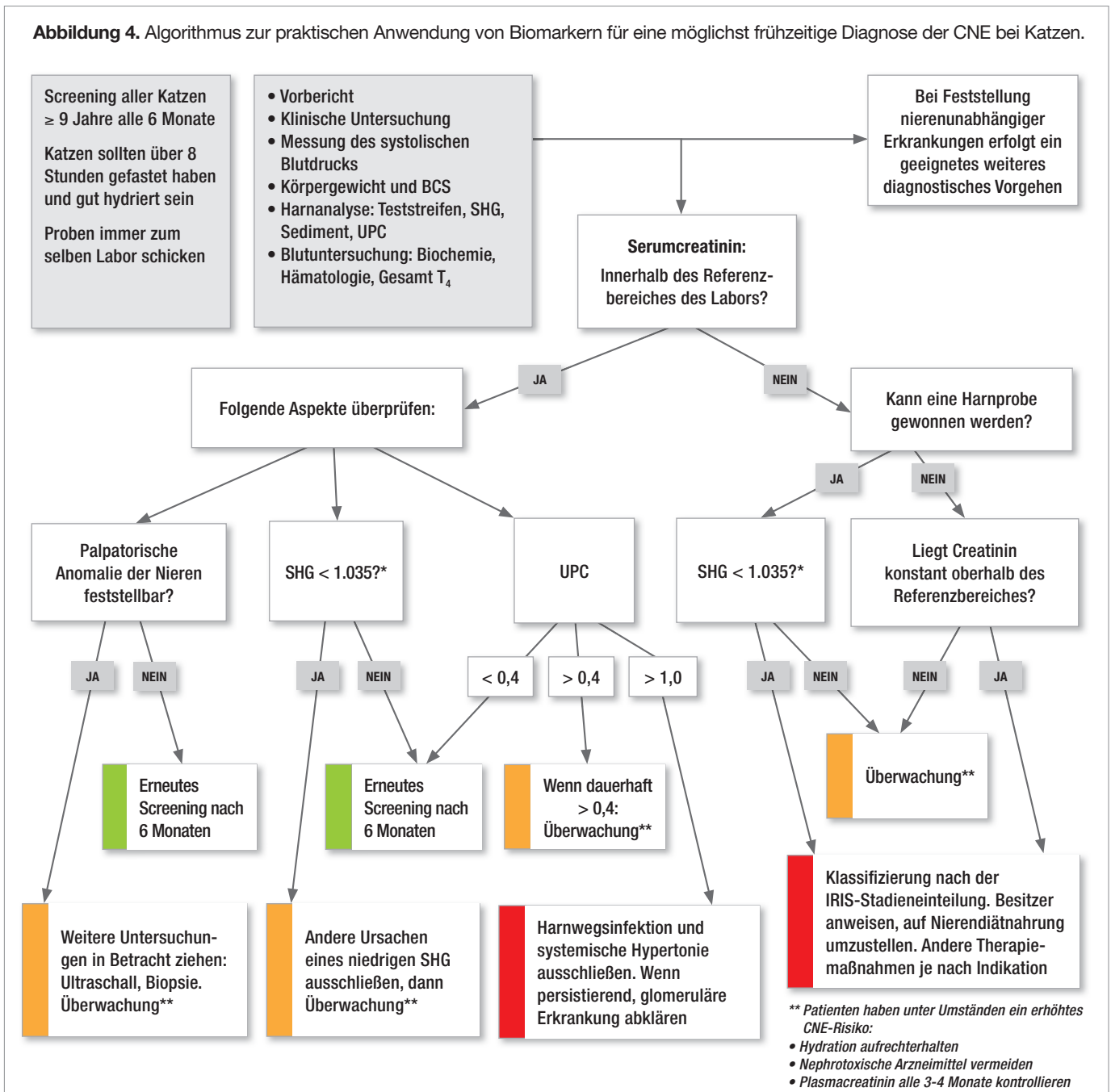
sechs „Cluster“, die sechs potenzielle Biomarker repräsentieren könnten, die eine Identifikation von Katzen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Azotämie unterstützen könnten (16). Die Technik steckt gegenwärtig noch in den Kinderschuhen, und weitere Studien sind erforderlich, um diese potenziellen Biomarker zu identifizieren und ihren Nutzen für die Frühdiagnose der CNE bei Katzen zu evaluieren.

■ Hormonelle Biomarker im Plasma

Parathormon (PTH) wird von der Nebenschilddrüse in erster Linie als Antwort auf eine Hypocalcämie (niedriges ionisiertes Calcium im

Plasma) freigesetzt und induziert einen Anstieg der Plasmacalciumkonzentration auf dem Wege einer Steigerung der Calciumabsorption aus dem Darm und aus Knochen sowie eine Senkung der Plasmaphosphatreabsorption in der Niere. In früheren Studien wurden einige bei Katzen validierte PTH-Assays zur Untersuchung von PTH bei dieser Spezies eingesetzt. Viele dieser Assays sind heute aber leider nicht mehr verfügbar. Eine Studie fand heraus, dass PTH bei nicht-azotämischen Katzen, die innerhalb der folgenden 12 Monate eine Azotämie entwickelten, erhöht war im Vergleich zu Katzen, die über den zwölfmonatigen Beobachtungszeitraum nicht-azotämisch blieben (17) (**Abbildung 3**). Leider überlappen die PTH-Messungen

Abbildung 4. Algorithmus zur praktischen Anwendung von Biomarkern für eine möglichst frühzeitige Diagnose der CNE bei Katzen.



* Katzen, die ausschließlich Feuchtfutter bekommen, können ein niedriges SHG aufweisen.

in erheblichem Maße zwischen Katzen, die azotämisch wurden und Katzen, die nicht-azotämisch blieben. PTH als Biomarker zur Prädiktion einer bevorstehenden Azotämie bei individuellen Katzen ist also nur von begrenztem Nutzen. Erschwerend kommt hinzu, dass der in dieser Studie eingesetzte Assay heute nicht mehr verfügbar ist.

Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) ist ein Hormon, das auf Natrium-Phosphat-Cotransporter in den proximalen Tubuli der Niere wirkt und auf diesem Weg die Phosphatreabsorption aus dem Harn herabsetzt. FGF-23 wird von Osteozyten und Osteoblasten als Reaktion auf eine erhöhte Plasmaphosphatkonzentration freigesetzt. Als Protein mit niedrigem Molekulargewicht wird FGF-23 in den Glomeruli frei filtriert, so dass die Plasmakonzentration mit abnehmender GFR ansteigt (18). Ein humaner ELISA wurde für die Messung in Plasmaproben von Katzen validiert (19), kommerzielle Labors bieten eine Messung von FGF-23 gegenwärtig aber nicht an. Erste Studien zur Untersuchung dieses Hormons weisen darauf hin, dass der Plasmaspiegel bei azotämischen Katzen erhöht ist (19), mit der GFR korreliert (20) und bei Katzen mit höheren Plasmaphosphatkonzentrationen zusätzlich erhöht ist (19).

Eine Erhöhung des FGF-23 wird auch bei nicht-azotämischen Katzen festgestellt, die innerhalb der folgenden 12 Monate eine Azotämie entwickeln werden, verglichen mit Katzen, die über diesen Zeitraum nicht-azotämisch bleiben (20). Aber auch hier besteht eine substantielle Überlappung der FGF-23 Werte zwischen diesen beiden Katzensgruppen. Zurzeit ist FGF-23 als Biomarker für Katzen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Azotämie also nur begrenzt anwendbar.

Literatur

1. Lulich JP. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Comp Cont Ed Prac Vet* 1992;14:127-152.
2. Elliott J, Barber PJ. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998;39:78-85.
3. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000;41:235-242.
4. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:949-957.
5. DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, et al. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987;190:1196-1202.
6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
7. Von Hendy-Willson VE, Pressler BM. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet J* 2011;188:156-165.
8. Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C, et al. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J Vet Int Med* 2009;23:806-813.
9. Lees GE. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *J Vet Int Med* 2005;19:377-385.
10. Jepson RE, Vallance C, Syme HM, et al. Assessment of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. *Am J Vet Res* 2010;71:241-247.
11. Miyazaki M, Yamashita T, Hosokawa M, et al. Species-, sex-, and age-dependent urinary excretion of cauxin, a mammalian carboxylesterase. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol* 2006;145:270-277.
12. Miyazaki M, Soeta S, Yamagishi N, et al. Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Res Vet Sci* 2007;82:76-79.
13. Jepson RE, Syme HM, Markwell P, et al. Measurement of urinary cauxin in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations and proteinuria and evaluation of urine cauxin-to-creatinine concentration ratio as a predictor of developing azotemia. *Am J Vet Res* 2007;71:982-987.
14. van Hoek I, Daminet S, Notebaert S, et al. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *J Immunol Meth* 2008;329:208-213.
15. van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, et al. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Dom Anim Endocrinol* 2009;36:45-56.
16. Jepson RE, Coulton GR, Cowan ML, et al. Evaluation of mass spectrometry of urinary proteins and peptides as biomarkers for cats at risk of developing azotemia. *Am J Vet Res* 2013;74:333-342.
17. Finch NC, Syme HM, Elliott J. Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1326-1335.
18. Filler G, Liu D, Huang SH, et al. Impaired GFR is the most important determinant for FGF-23 increase in chronic kidney disease. *Clin Biochem* 2011;44:435-437.
19. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, et al. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2013;27:234-241.
20. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:227-233.

Die aktuelle „Best Practice“

Bei Katzen wurde eine ganze Reihe verschiedener Biomarker als potenzielle Indikatoren einer bevorstehenden azotämischen CNE untersucht. Den einen „perfekten“ Biomarker für die Frühdiagnose der CNE bei einer individuellen Katze gibt es bislang aber nicht. Einige der in diesem Artikel vorgestellten Biomarker sind nachweislich aussagekräftige Prädiktoren für die Entwicklung einer azotämischen CNE bei Katzen auf Populationsbasis und können deshalb durchaus auch beim Versuch einer Frühdiagnose der CNE bei individuellen Katzen eingesetzt werden. Der gegenwärtig beste Weg zur Beurteilung der Nierenfunktion einer Katze ohne direkte Messung der GFR ist die kombinierte Bestimmung mehrerer der routinemäßig verfügbaren Biomarker, insbesondere mit wiederholten Messungen in bestimmten zeitlichen Intervallen. **Abbildung 4** zeigt einen Algorithmus für den praktischen Einsatz der gegenwärtig in der Allgemeinpraxis verfügbaren Biomarker zur Unterstützung der möglichst frühzeitigen CNE-Diagnose bei Katzen.

Schlussfolgerung

Die frühzeitige Diagnose der CNE ermöglicht therapeutische Interventionen zur Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und zur Verlängerung der Überlebenszeit betroffener Katzen. Biomarker der frühen CNE bei Katzen sind zurzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen, und obwohl bislang kein idealer Marker für Katzen gefunden wurde, könnte es in naher Zukunft gelingen, mit Hilfe der so genannten Proteomik, also der Analyse des Proteoms (Gesamtheit aller im Körper vorhandenen Proteine) neue Biomarker zu entdecken. Die zurzeit beste Methode für die Frühdiagnose der CNE bei Katzen ist eine wiederholte Bestimmung der Creatininkonzentration im Serum in Verbindung mit der Messung des SHG und der Bestimmung des Protein/Creatinin-Quotienten im Harn (UPC).

Diätetische Behandlung der Chronischen Nierenerkrankung bei Katzen



■ Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN

Royal Canin Forschungszentrum, Aimargues, Frankreich

Dr. Quéau schloss sein Studium 2007 an der Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse (Frankreich) mit einer Abschlussarbeit über die Auswirkungen der Alterung auf die glomeruläre Filtrationsrate bei Hunden ab. Nach dem Studium absolvierte er ein Internship in den Bereichen Urologie mit Schwerpunkt Nierenerkrankungen und Hämodialyse und eine Residency im Bereich Small Animal Clinical Nutrition an der University of California in Davis (USA). Im Jahr 2011 erhielt Dr. Quéau das Diplom des American College of Veterinary Nutrition und ist zurzeit am Royal Canin Forschungszentrum in Aimargues, Frankreich tätig.

■ Einleitung

Die Chronische Nierenerkrankung (CNE) ist eine bei älteren Katzen häufig festzustellende Erkrankung, die aber auch bei jüngeren Tieren als kongenitale (z. B. renale Dysplasie) oder erworbene (z. B. Folge einer akuten Nierenerkrankung) Erkrankung auftreten kann. In einer jüngsten Studie entwickelten 26% aller Katzen über 9 Jahren, die bei der ersten Untersuchung gesund waren, innerhalb eines Jahres eine Azotämie (1). Bei der CNE handelt es sich in letzter Konsequenz zwar um eine fortschreitende Erkrankung, der Tierarzt spielt aber eine Schlüsselrolle bei der Verzögerung des Unvermeidlichen. Zunächst einmal durch die Diagnose der CNE in einem möglichst frühen Stadium, und schließlich durch die Einleitung geeigneter diätetischer Modifikationen (neben der Flüssigkeitstherapie und der medikamentösen Behandlung), die

zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung von Katzen mit CNE beitragen können.

Die diätetische Behandlung hat vier zentrale Ziele: Ausreichende Energiezufuhr für den Erhalt einer guten Körperkondition, Linderung der klinischen Manifestationen der Urämie, Korrektur von Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts und Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung. Je nach Stadium der CNE sind diese Ziele im Einzelfall mehr oder weniger prioritär und mehr oder weniger schwierig zu erreichen. Der Weg zu diesen Zielen führt über die Fütterung der im Einzelfall geeigneten Diät, je nach Indikation aber auch über ergänzende therapeutische Maßnahmen, wie zum Beispiel die Gabe von Phosphatbindern.

KERNAUSSAGEN

- Diätetische Modifikationen sind der Schlüssel zu einer effektiven Verlangsamung des Fortschreitens von Nierenerkrankungen und einer wirksamen Linderung ihrer metabolischen Folgen.
- Die vier zentralen Ziele der diätetischen Behandlung sind eine ausreichende Energiezufuhr für den Erhalt einer guten Körperkondition, die Linderung der klinischen Manifestationen der Urämie, die Korrektur von Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sowie die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung.
- Eine Nierendiät sollte bereits frühzeitig im Verlauf der Erkrankung eingeleitet werden, um sowohl ihre Wirkung als auch ihre Akzeptanz bei der Katze zu optimieren.
- Die unterstützte enterale Fütterung sichert die Aufnahme einer geeigneten Diät und unterstützt den Erhalt der Körperkondition bei inappetenten und anorektischen Patienten.

■ Modifikationen der Schlüsselnährstoffe – warum und wann?

Die in den meisten so genannten Nierendiäten angewendeten Nährstoffmodifikationen dienen verschiedenen Zwecken (die vier oben genannten Ziele) in verschiedenen Stadien der CNE (**Abbildung 1**). Während in den frühen IRIS*-Stadien 1 und 2 die Verlangsamung der Erkrankung von zentraler Bedeutung ist, steht in den Stadien 3 und 4 die Linderung der jetzt mit höherer Wahrscheinlichkeit vorhandenen klinischen Symptome und metabolischen Störungen im Vordergrund. Auch die Deckung des Energiebedarfs erweist sich mit fortschreitender Erkrankung als eine immer größere Herausforderung.

Verlangsamung des Fortschreitens der CNE **Protein**

Ein hoher diätetischer Proteingehalt wurde historisch mit einem schnelleren Fortschreiten experimentell induzierter Nierenerkrankungen bei Ratten und bei Katzen in Verbindung gebracht (2).

*IRIS, International Renal Interest Society. Weitere Informationen über die Stadieneinteilung von Nierenerkrankungen der Katzen finden Sie auf der dritten Umschlagseite.

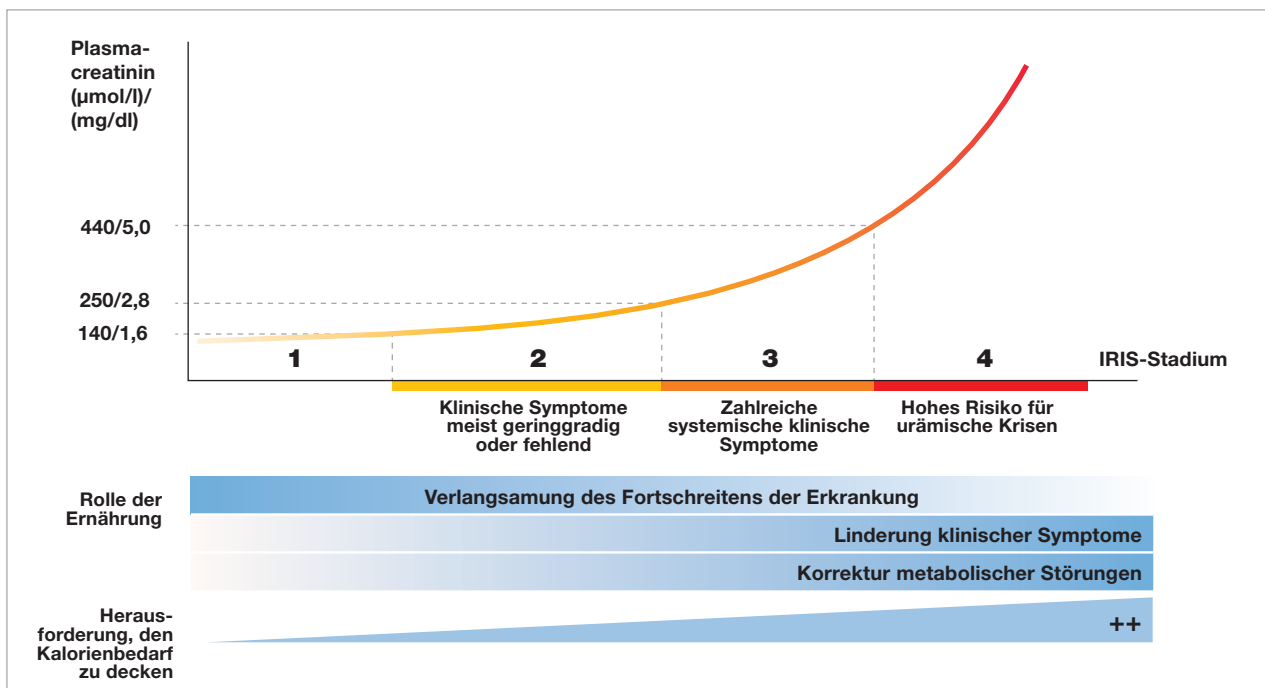


Abbildung 1. Die Rolle der Ernährung bei Katzen mit Chronischer Nierenerkrankung auf der Basis der IRIS-Stadien-Einteilung.

Der Effekt des Proteingehalts wurde in diesen Studien allerdings mit dem Effekt der Kalorienaufnahme verwechselt, da ein geringer Proteingehalt wahrscheinlich aufgrund der damit verbundenen geringeren Akzeptanz der Nahrung zu einer geringeren Nahrungsaufnahme führte. Nachfolgende Studien bei Katzen untersuchten die Rolle der Proteinrestriktion gegenüber der Kalorienrestriktion und kommen zu dem Ergebnis, dass es die Kalorienrestriktion ist und nicht die Proteinrestriktion *per se*, die für den protektiven Effekt auf die Nierenmorphologie und die Proteinurie verantwortlich ist (3). Eine Proteinrestriktion ist deshalb nicht hilfreich, um das Fortschreiten tubulointerstitieller Nierenerkrankungen bei der Katze zu verzögern. Ein möglicher Nutzen der diätetischen Proteinrestriktion besteht dagegen in der Begrenzung der Proteinurie bei Hunden mit hochgradiger Glomerulopathie, diese Art der Nierenerkrankung kommt bei Katzen allerdings seltener vor.

Phosphor

Eine sekundäre Phosphorretention infolge einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate und die dadurch bedingte Hyperphosphatämie führen zu einem sekundären renalen Hyperparathyreoidismus und kommen mit zunehmendem CNE-Stadium immer häufiger vor (1). Mögliche Folgen sind eine renale Osteodystrophie oder eine Verkalkung von Weichteilgeweben. Hohe Phosphatkonzentrationen im Plasma werden bei Katzen mit CNE aber auch mit kürzeren Überlebenszeiten in Verbindung gebracht (4, 5). Heute gilt als gut gesichert, dass eine diätetische Phosphorrestriktion aufgrund der dadurch induzierten Absenkung der Plasmakonzentration von Parathormon (PTH) (6) und der Verhinderung von Nierenläsionen (Verkalkung und Fibrose) der Schlüssel

für eine Verlangsamung des Fortschreitens von Nierenerkrankungen ist. Empfohlen wird eine Phosphatrestriktion bereits in den frühen Stadien der Erkrankung, da PTH bereits zu diesem Zeitpunkt erhöht sein kann.

EPA und DHA

Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) sind langkettige, mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren, die lediglich in Meeresprodukten in nennenswerten Mengen vorkommen (Fisch). Nach Aufnahme in die Zellmembran konkurrieren diese beiden Fettsäuren dort mit Arachidonsäure, einer mehrfach ungesättigten, langkettigen Omega-6-Fettsäure, um den enzymatischen Abbau. Beim Abbau von Omega-3-Fettsäuren entstehen Eicosanoide (Leukotriene, Prostaglandine, Thromboxane) mit geringerem proinflammatorischem Potenzial und einer die Vasodilatation fördernden Wirkung. Die meisten Studien belegen, dass EPA und DHA eine vorteilhafte Wirkung haben und die Abnahme der Nierenfunktion verlangsamen. Die entsprechenden Untersuchungen wurden zwar an Ratten und Hunden durchgeführt, es gibt aber keinen Anlass zur Vermutung, dass die Wirkung bei der Katze eine andere sein sollte.

Antioxidanzien

Eine jüngste Studie zeigt, dass oxidativer Stress bei Katzen mit CNE ebenso vorhanden ist wie bei entsprechend erkrankten Menschen (8). Man geht davon aus, dass oxidative Schäden eine wichtige Rolle beim Fortschreiten von Nierenerkrankungen spielen, indem sie unter anderem eine Glomerulosklerose und eine interstitielle Fibrose triggern. Reaktive Sauerstoffarten entstehen

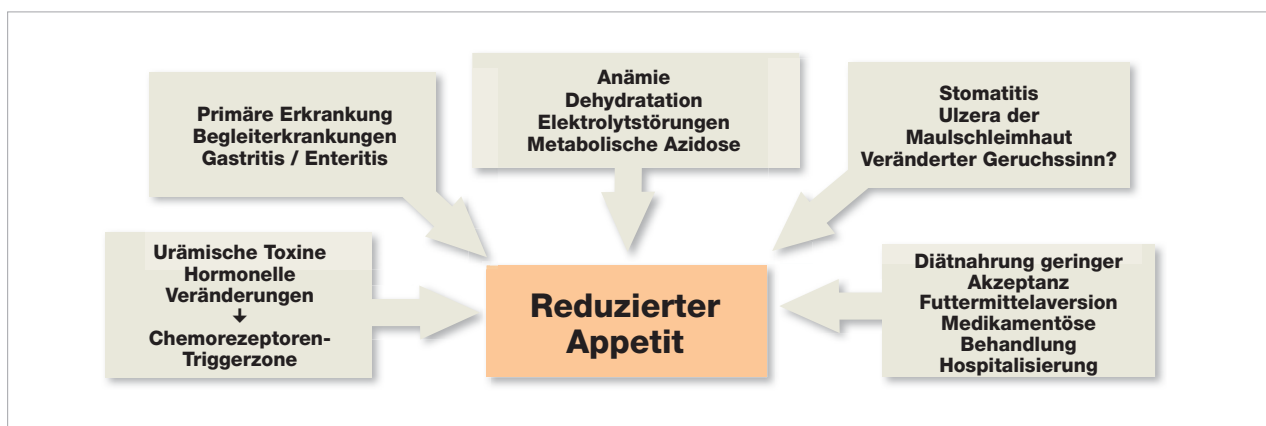


Abbildung 2. Die reduzierte Nahrungsaufnahme bei Katzen mit CNE ist multifaktoriellen Ursprungs. Sämtliche oben genannten Ursachen sollten angegangen werden, um die Chancen auf eine Verbesserung des Appetits der Katze zu maximieren.

durch glomeruläre Hyperfiltration und tubulären Hypermetabolismus in Folge des Verlustes funktioneller Nephrone. Es wird deshalb empfohlen, Nierendiät-nahrungen mit Antioxidanzien anzureichern.

Linderung der klinischen Folgen einer CNE

Protein

Die Rolle des diätetischen Proteins beim Fortschreiten von Nierenerkrankungen gilt nach wie vor als umstritten (siehe oben). Klar erwiesen ist jedoch, dass eine Begrenzung der diätetischen Proteinzufuhr einige der mit Urämie zusammenhängenden klinischen Symptome lindern kann. Eine den Mindestbedarf deutlich übersteigende Proteinfütterung führt zu vermehrter Bildung stickstoffhaltiger Abbauprodukte, die in den Körperflüssigkeiten akkumulieren, wenn die entsprechenden Ausscheidungskapazitäten der Niere herabgesetzt sind. Es gibt tausende verschiedene urämische Toxine, die Konzentration des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN), also des im *per se* ungiftigen Harnstoff enthaltenen Stickstoffs, gilt jedoch als aussagekräftiger Retentionsparameter und Schätzwert für die Toxinkonzentration.

BUN und das BUN:Creatinin-Verhältnis steigen unter anderem dann, wenn die diätetische Proteinaufnahme zunimmt. Bei Katzen mit CNE geht eine hohe Proteinaufnahme mit höherer Morbidität und einer höheren Inzidenz urämischer Krisen einher (9). Die zentrale Frage lautet nun, in welchem Maße die diätetische Proteinzufuhr reduziert werden sollte. Katzen mit CNE in den frühen Stadien (IRIS-Stadium 1 und 2) vertragen wahrscheinlich höhere Mengen Protein als Katzen mit weiter fortgeschrittener CNE (IRIS-Stadien 3 und 4). Die meisten kommerziellen Erhaltungsfuttermittel weisen einen deutlich über dem Mindestbedarf liegenden Proteingehalt auf. Dieser Mindestbedarf wurde jedoch bei gesunden Tieren bestimmt und könnte bei Patienten mit CNE höher liegen (10). Die Frage nach der richtigen Höhe der Proteinrestriktion ist vor allem auch deshalb wichtig, weil eine übermäßige Restriktion zu einer Proteinmangelernährung und entsprechender Morbidität führen kann. Die Qualität des Proteins (also das Profil essenzieller Amino-

säuren und die Verdaulichkeit) ist ein weiterer wichtiger Faktor zur Vermeidung eines Mangels an essenziellen Aminosäuren oder einer unnötigen Stickstoffbelastung des Organismus.

Natrium

Systemische Hypertonie tritt bei Katzen mit CNE häufig auf und trägt zum Fortschreiten der Nierenerkrankung bei. Einer Studie zufolge kann eine hohe diätetische Natriumzufuhr (> 1,5 g/1000kcal) bei Katzen mit CNE im Frühstadium das Fortschreiten einer Nierenerkrankung ohne Auswirkungen auf den Blutdruck fördern (11). In einer weiteren Studie hatte eine Natriumzufuhr von bis zu 2 g / 1000 kcal bei Katzen mit chirurgisch induzierter Nierenerkrankung keine Auswirkungen auf den Blutdruck oder die GFR, allerdings nur über einen kurzen Beobachtungszeitraum (7 Tage) (12). Auf der anderen Seite führt eine übermäßige Natriumrestriktion bei diesen Katzen zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Gegenwärtig wird deshalb übereinstimmend empfohlen, in Diät-nahrungen für Katzen mit Nierenerkrankungen sowohl übermäßig hohe als auch stark reduzierte Natriumgehalte zu vermeiden. Bei Patienten mit fortgeschrittener CNE sollte die Umstellung auf eine Nierendiät-nahrung (in der Regel mit moderater Natriumrestriktion) langsam und schrittweise erfolgen, da die Fähigkeit zur Anpassung der renalen Natriumausscheidung an eine sich verändernde Natriumaufnahme bei diesen Patienten hochgradig eingeschränkt ist.

Kalium

Katzen mit CNE können aufgrund einer reduzierten Aufnahme und infolge einer gesteigerten Diurese eine Hypokaliämie entwickeln und einer Depletion des Gesamtkaliums unterliegen (13). Eine Kaliumsupplementierung ist bei diesen Patienten deshalb ratsam, um der Entstehung klinischer Symptome eines Kaliummangels vorzubeugen (z. B. generalisierte Muskelschwäche). Generell sollte der Kaliumspiegel bei jedem Patienten mit CNE regelmäßig überwacht werden, um die diätetische Zufuhr entsprechend anpassen zu können. Kommerzielle Nierendiät-nahrungen

können unterschiedliche Kaliumgehalte haben. Zu berücksichtigen sind aber auch Arzneimittel, die die Kaliumausscheidung hemmen. So können zum Beispiel ACE-Hemmer eine Kaliumretention hervorrufen.

Säuren und Basen

Die Nieren spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Blut-pH-Wertes, insbesondere über eine Netto-Reabsorption von Bicarbonat und die Ausscheidung von Wasserstoffionen. Die mögliche Folge einer CNE ist deshalb die Entstehung einer metabolischen Azidose, vorwiegend in den späten Stadien der Erkrankung (14). Eine Azidose steigert den Skelettmuskelprotein-katabolismus, stört den intrazellulären Stoffwechsel und fördert langfristig die Lösung von Mineralstoffen aus den Knochen. Empfohlen wird deshalb eine diätetische Zufuhr alkalisierender Substanzen (Bicarbonat, Carbonat, Citrat), um eine bereits bestehende metabolische Azidose zu korrigieren oder ihrer Entstehung vorzubeugen.

B-Vitamine

Verluste an wasserlöslichen B-Vitaminen können eine Folge der bei CNE-Patienten gesteigerten Diurese sein. Starke Evidenzen für die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention liegen zwar nicht vor, supplementierte B-Vitamine zeigen aber keine toxische Wirkungen und werden deshalb Nierendiätetika oft in einer den tatsächlichen Bedarf übersteigenden Menge zugesetzt.

Zusammengefasst belegen Studien (meist bei Tieren mit experimentell induzierter Nierenerkrankung), dass folgende Nährstoffmodifikationen zu einer wirksamen Verlangsamung des Fortschreitens und zu einer Linderung der klinischen Folgen der CNE führen: Protein- und Phosphorrestriktion, EPA/DHA-Supplementierung, moderate Natriumrestriktion, Kaliumsupplementierung und Alkalisierung. Die Kombination dieser diätetischen Strategien wurde in klinischen Studien bei Katzen mit natürlich aufgetretener Nierenerkrankung validiert (9, 15). Patienten, die eine Nierendiät erhielten, zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität und eine Verlängerung der Lebensdauer.

■ Praktische Einleitung einer diätetischen Therapie

Vor der Einleitung einer diätetischen Therapie bei einem Patienten mit urämischer Krise sollten zunächst jegliche Ungleichgewichte des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalts auf medikamentösem Weg korrigiert werden, um die Chancen auf eine Akzeptanz der Nierendiätetika zu maximieren.

Deckung des Energiebedarfs

Bei Katzen mit CNE entwickelt sich ein Gewichtsverlust infolge einer unzureichenden Kalorienaufnahme multifaktoriellen Ursprungs (**Abbildung 2**). Auslösende Ursachen sind Nausea infolge einer Akkumulation stickstoffhaltiger Abbauprodukte, Anämie, Dehydratation, Elektrolyt- und Säure-Basenstörungen, Ulzera der Maul- und

Gastrointestinalschleimhaut (in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung), ein möglicherweise veränderter Geruchssinn und die geringere Akzeptanz protein- und phosphorarmer Diätetika.

Das Ziel ist die Versorgung der Katze mit der Kalorienmenge, die erforderlich ist, um einen idealen Body Condition Score (BCS) von 5 auf der neunstufigen Skala (5/9) zu erreichen oder zu erhalten. Als Ausgangspunkt zur Ermittlung der täglichen Kalorienzufuhr können anfangs prädiktive Berechnungsformeln eingesetzt werden. Im weiteren Verlauf der diätetischen Therapie sollte diese initiale Kalorienzuteilung jedoch auf der Basis der Veränderungen des Körpergewichts und des BCS und aufgrund der hohen individuellen Variabilität des Energiebedarfs innerhalb der Katzenpopulation regelmäßig überprüft werden. Das Ziel bei stationär aufgenommenen Katzen ist die Deckung des Ruheenergiebedarfs ($REB = 70 \text{ kcal} \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,75}$), begleitet von einer regelmäßigen Überwachung des Körpergewichts.

Wahl der Applikationsroute

Die in einigen tierärztlichen Kliniken angebotene parenterale Ernährung kann bei Katzen eingesetzt werden, die eine enterale Ernährung nicht vertragen (z. B. therapieresistentes Erbrechen bei hochgradiger Urämie). Die Zusammensetzung der Nährlösung sollte nach Möglichkeit jedoch mit einem Tierernährungsspezialisten besprochen werden, um sicherzustellen, dass die zugeführten Aminosäure-, Elektrolyt- und Flüssigkeitsmengen dem tatsächlichen Bedarf eines urämischen Patienten entsprechen.

Die allgemein bevorzugte und am häufigsten eingesetzte Route zur Ernährung von Patienten mit CNE ist der enterale Weg. Die meisten Katzen mit CNE im Stadium 3 und 4 nehmen freiwillig nicht genug Kalorien auf, um ihr Körpergewicht zu halten. Kommerzielle Nierendiätetika haben in der Regel einen hohen Fettgehalt, um die Kaloriendichte zu erhöhen und so die zur Deckung des Kalorienbedarfs notwendige Nahrungsmenge zu reduzieren, dies reicht aber nicht immer aus. Zwangsfütterungen sollten generell vermieden werden, da sie das Risiko der Entstehung einer Futtermittelaversion steigern und Stress hervorrufen, der das Wohlbefinden der Katze zusätzlich beeinträchtigt. Appetit stimulierende Arzneimittel können versucht werden, sind aber in der Regel nicht in der Lage, langfristig eine zum Erhalt des Körpergewichts erforderliche Kalorienaufnahme sicherzustellen. Das Antidepressivum Mirtazapin steigert Untersuchungen zufolge die Nahrungsaufnahme bei jungen, gesunden Katzen in einer Dosierung von 1,88 mg/Tag PO (16). Bei Katzen mit CNE darf Mirtazapin aufgrund der verlängerten Halbwertszeit unter Umständen aber nur jeden zweiten Tag verabreicht werden (17).

Eine unterstützte enterale Ernährung sollte in Betracht gezogen werden, wenn betroffene Katzen auch nach mehreren gescheiterten Versuchen mit verschiedenen Nierendiätetika einen kontinuierlichen Gewichtsverlust zeigen. Bei untergewichtigen Katzen muss unter Umständen aber auch schon früher eingegriffen werden. Da es sich bei der CNE um eine letztlich immer weiter

Tabelle 1. Vergleich diätetischer Schlüsselparameter zwischen Nierendiätahrungen und Erhaltungsfuttermitteln für Katzen. Die Zusammensetzung kommerzieller Diätahrungen kann erheblich variieren, und individuelle Patienten können von unterschiedlichen Nährstoffprofilen profitieren.

	Mehrzahl der Nierendiätahrungen	Mehrzahl der Erhaltungsfuttermittel
Protein	20-27% ME*	> 27% ME
Phosphor	< 1,2 g/Mcal**	> 1,3 g/Mcal
Natrium	< 1,0 g/Mcal	> 1,0 g/Mcal
Kalium	> 2,0 g/Mcal	Variabel
EPA+DHA	Erhöht	Variabel
Säure-Basengleichgewicht	Neutral oder alkalisierend	Ansauernd

*% ME = Angabe wie viel Prozent der Energie (Kalorien) des Futters über Protein zugeführt werden soll. Durch den Bezug auf den Energiegehalt (Angabe als metabolisierbare Energie, ME) sind verschiedene Futtermittel besser miteinander zu vergleichen als durch die Mengenangabe der Nährstoffe auf der Verpackung. Die erforderlichen Werte können vom Hersteller bezogen werden. **1 Mcal = 1000 kcal

fortschreitende Erkrankung handelt, ist eine plötzliche Verbesserung der Kalorienaufnahme insbesondere bei Tieren im IRIS-Stadium 3 oder 4 kaum zu erwarten, es sei denn, der unzureichenden Nahrungsaufnahme liegt eine einfach zu korrigierende, erhebliche metabolische Störung zugrunde. Nasoösophageal-, Ösophagostomie- und Gastrostomiesonden haben alle ihre Vor- und Nachteile, deren ausführliche Diskussion

den Rahmen dieses Artikels sprengen würde. Die beiden letzten Varianten können jedoch mit Erfolg zur Langzeiternährung eingesetzt werden, mit dem Ziel, sowohl den BCS als auch den klinischen Zustand der Katze zu verbessern. Die geeignete Diätahrung, Flüssigkeiten und Arzneimittel können bereits nach kurzer Einweisung vom Besitzer selbst zu Hause über die Sonde appliziert werden (**Abbildung 3 und 4**).

Tabelle 2. Praktische Umsetzung eines diätetischen Ernährungsplans bei einer Katze mit Ernährungssonde.

- Auswahl einer für den Patienten geeigneten Nierendiätahrung und Bestimmung des Kaloriengehalts einer Dose bzw. eines Beutels (Informationen des Herstellers) z. B. 200 kcal ME / Dose.
- Bestimmte Menge in den Mixer geben (z. B. 1 Dose) und ausreichend Wasser hinzufügen, um eine Mischung einer Konsistenz zu erhalten, die problemlos über die Ernährungssonde appliziert werden kann. Die Menge des zugesetzten Wassers muss bei der Gesamtflüssigkeitszufuhr mit berücksichtigt werden.
- Abmessung des Endvolumens der fertigen Mischung und Berechnung der Energiedichte der applikationsfertigen Mischung, z. B. Zugabe von 50 ml Wasser zu einer Dose (200 kcal), um eine geeignete Konsistenz für die Eingabe über eine Ösophagostomiesonde der Stärke 14 Fr zu erreichen. Beträgt das Gesamtvolumen 220 ml und die Kaloriendichte 200 kcal / 220 ml, entspricht dies 0,9 kcal / ml.
- Berechnung der Tagesration und der Größe der einzelnen Mahlzeiten auf der Grundlage des errechneten REB und der Vorgaben des Ernährungsplans, z. B. REB einer 3,0 kg schweren, stationären Katze = 160 kcal ME / Tag, dies entspricht 160 / 0,9 ≈ 180 ml des Futterbreis pro Tag oder 45 ml pro Mahlzeit bei vier Fütterungen pro Tag.
- Nach jeder Fütterung muss die Ernährungssonde mit ausreichend Wasser (wenige ml) gespült werden, um ein Verstopfen der Sonde zu verhindern.
- Der fertig gemischte Futterbrei kann im Kühlschrank gelagert werden (maximal 24 Stunden). Vor jeder Fütterung wird die entsprechende Menge aufgerührt und auf Körpertemperatur erwärmt.

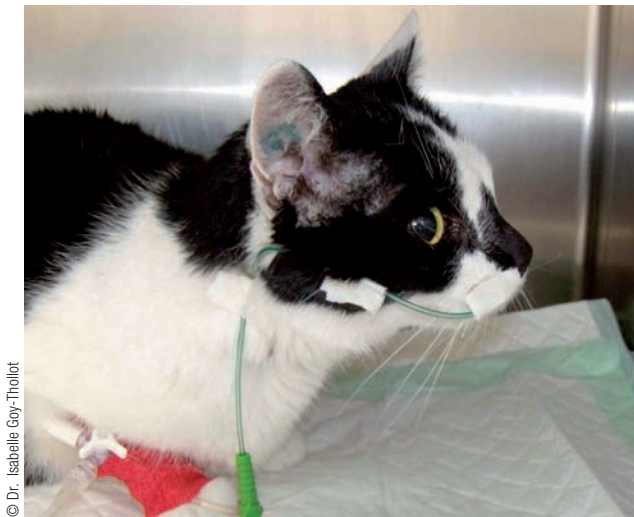
Wahl der Diätahrung

Der Markt bietet zahlreiche verschiedene kommerzielle Diätahrungen speziell für Nierenerkrankungen in unterschiedlichen Darreichungsformen (Trockennahrung, Feuchtnahrung, Häppchen in Fleischsaft etc.). Proteingehalt und Phosphorgehalt der meisten dieser Produkte liegen unter denen üblicher Erhaltungsfuttermittel (einschließlich „Senior“- Produkte) (**Tabelle 1**). Der Grad der Restriktion und die Akzeptanz auf Seiten der Katzen unterscheiden sich jedoch von Produkt zu Produkt. Gleiches gilt auch für andere Inhaltsstoffe, die für betroffene Patienten von Bedeutung sein können. Stets sollten aktuelle Nährstoffinformationen vom

Abbildung 3. Katze mit Ösophagostomiesonde.



© Nutrition Support Service, UC Davis



© Dr. Isabelle Goy-Thollot

Abbildung 4. Nasoösophageale Sonden ermöglichen die Gabe speziell für Nierenerkrankungen formulierter Flüssigdiätahrungen und werden in der Regel kurzzeitig (Tage) eingesetzt.



© Dr. Isabelle Goy-Thollot

Abbildung 5. Überprüfung der korrekten Lage einer Nasoösophagealsonde mit Hilfe einer Röntgenaufnahme.

Hersteller bezogen werden, da sich die Zusammensetzung von Tiernahrungsprodukten ständig verändern kann.

Für stationäre Katzen mit nasoösophagealer Sonde (**Abbildung 4 und 5**) stehen in einigen Ländern speziell für Katzen mit Nierenerkrankungen formulierte Flüssignahrungen zur Verfügung. Aber auch kommerzielle Feuchtnahrungen können nach Zerkleinerung und Homogenisierung im Mixer über Sonden mit ausreichend großem Durchmesser (Ösophagostomie- und Gastrostomiesonden) verabreicht werden (**Tabelle 2**).

Die Umstellung des Patienten von seiner aktuellen Ernährung auf eine therapeutische Nierendiätahrung sollte stets langsam und schrittweise erfolgen (über mehrere Wochen bis Monate zu Hause), um das Risiko einer Verweigerung der Diätahrung zu minimieren. Die Einführung einer neuen Diätahrung bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung ist mit höherer Wahrscheinlichkeit erfolgreich, da Katzen in den späteren Stadien 3 und 4 oft unter vermehrter Nausea leiden und häufiger Futtermittelaversionen entwickeln.

Zu Hause selbst zubereitete Diätahrungen können eingesetzt werden, wenn der Patient sämtliche verfügbaren kommerziellen Diätahrungen ablehnt, wenn spezifische begleitende Erkrankungen bestehen (z. B. eine Futtermittelunverträglichkeit) oder wenn der Besitzer diese Option aus anderen Gründen bevorzugt. Die Rezepturen dieser selbst zubereiteten Diätahrungen sollten aber in jedem Fall von einem tierärztlichen Ernährungsspezialisten erstellt oder überprüft werden, da die in Büchern oder im Internet zu findenden generischen Rezepte oftmals mangelhaft sind (18), und sich die Akzeptanz bei Katzen nach den Erfahrungen des Autors als eine echte Herausforderung erweisen kann.

Intestinale Phosphatbinder

Ein wichtiges Ziel der CNE-Behandlung ist die Aufrechterhaltung des Serumphosphatspiegels innerhalb eines zuvor definierten Zielbereiches (siehe IRIS-Richtlinien). Reicht hierfür die diätetische Phosphorrestriktion allein nicht aus, sollten zusätzlich Phosphor bindende Substanzen eingesetzt und nach Wirkung dosiert werden. Um eine gute Wirkung zu erzielen, müssen Phosphatbinder zusammen mit jeder Mahlzeit (oder sehr zeitnah zu den Mahlzeiten) verabreicht werden, was allerdings auch die Akzeptanz der Nahrung beeinträchtigen kann. Umgangen werden

Tabelle 3. Intestinale Phosphatbinder und empfohlene Dosierungen. Zur Begrenzung der potenziellen Nebenwirkungen einiger dieser Substanzen (z. B. Hypercalcämie, Aluminiumtoxizität) kann eine Kombination verschiedener Substanzen in jeweils niedrigerer Dosierung verabreicht werden. Die nach Wirkung titrierte Tagesdosis wird aufgeteilt und mit den Mahlzeiten verabreicht.

Aluminiumhydroxid	60-90 mg/kg täglich
Calciumacetat	60-90 mg/kg täglich
Calciumcarbonat	60-90 mg/kg täglich
Calciumcarbonat + Chitosan	200 mg/kg zweimal täglich
Sevelamerhydrochlorid	50-160 mg/kg täglich
Lanthanarbonat	12,5-25 mg/kg täglich
Lanthanarbonatoctahydrat	400 mg pro Katze ein- oder zweimal täglich

derartige Akzeptanzprobleme, wenn der Patient über eine Sonde ernährt wird. Das Wirkprinzip von Phosphatbindern besteht darin, dass die in diesen Substanzen vorhandenen Kationen im Darmlumen an Phosphat binden und einen unlöslichen, nicht absorbierbaren Komplex bilden, der anschließend mit den Fäzes ausgeschieden wird.

Mehrere Phosphatbinder stehen zur Verfügung (**Tabelle 3**), es gibt aber nur wenige veröffentlichte Informationen über deren klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Katzen. Aluminiumhaltige Phosphatbinder (z. B. Aluminiumhydroxid) sind kostengünstig, wirksam und bei Katzen offensichtlich relativ sicher, obgleich bei Hunden unter hoher Dosierung eine Aluminiumtoxizität beschrieben wird, die sich klinisch in Form von neurologischen Symptomen äußert. Flüssiges Aluminiumhydroxid kann eine relativ schlechte Akzeptanz aufweisen, wird aber in der von einigen Apotheken hergestellten Pulverform, die mit Trocken- oder Feuchtnahrung gemischt wird, sehr viel besser akzeptiert.

Präparate auf der Basis von Calcium (Calciumacetat, Calciumcarbonat) kommen ebenfalls zum Einsatz, ihre optimale Bindungskapazität kann jedoch vom pH-Wert abhängen. Zudem erfordern diese Präparate in der Regel hohe Dosen und steigern so bei einigen Katzen das Risiko einer Hypercalcämie, insbesondere, wenn begleitend eine Behandlung mit Calcitriol durchgeführt wird. Ein Phosphatbinder, der Calciumcarbonat und Chitosan enthält, führt einer Untersuchung zufolge bei Katzen mit reduzierter Nierenmasse, die mit einem Erhaltungsfuttermittel ernährt werden, zu einer wirksamen Reduzierung des Serumphosphors und des PTH, diese vorteilhafte Wirkung schien aber nach neun Monaten zu verschwinden (19).

Andere aluminium- und calciumfreie Optionen sind Sevelamerhydrochlorid und Lanthancarboxylat. Bei gesunden Katzen, die ein Erhaltungsfut-

tertmittel bekommen, führte Letzteres über einen Zeitraum von zwei Wochen zu einer sicheren und wirksamen Reduzierung der Phosphorabsorption (20).

■ Monitoring

Zwei bis drei Wochen nach Einleitung des diätetischen Ernährungsprogramms sollte der Patient erneut untersucht werden, um die medikamentöse und diätetische Therapie gegebenenfalls anpassen zu können und die Besitzercompliance zu überprüfen. Danach wird der Patient regelmäßig zwei- bis viermal pro Jahr (abhängig vom Stadium der Erkrankung) einer Kontrolluntersuchung unterzogen. Dabei dokumentiert der Tierarzt die tatsächlich aufgenommene Futtermenge, und nicht nur die angebotene Ration, sowie jegliche zusätzlich verabreichten Snacks oder Supplemente. Verlaufskurven des Körpergewichts und des BCS sind einfache und sehr wertvolle Instrumente zur Bestimmung des Zeitpunkts, an dem eine neue Ernährungsstrategie umgesetzt werden sollte, wie zum Beispiel das Einsetzen einer Ernährungssonde. Mit Hilfe von Blutuntersuchungen wird überprüft, ob das diätetische Programm auch tatsächlich dem Bedarf des Patienten entspricht (z. B. Serumphosphat und Serumkalium, Säure-Basen-Status, BUN u.s.w.).

■ Schlussfolgerung

Eine bedarfsgerechte Ernährung ist der Grundpfeiler einer jeden Behandlung von Katzen mit CNE. Sie verzögert das Fortschreiten der Erkrankung und verbessert die Lebensqualität des Patienten. Diätetische Modifikationen sollten bereits möglichst frühzeitig im Verlauf der Erkrankung eingeleitet werden und später auf der Basis einer regelmäßigen und engen Überwachung verschiedener klinischer und labordiagnostischer Parameter stets den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden.

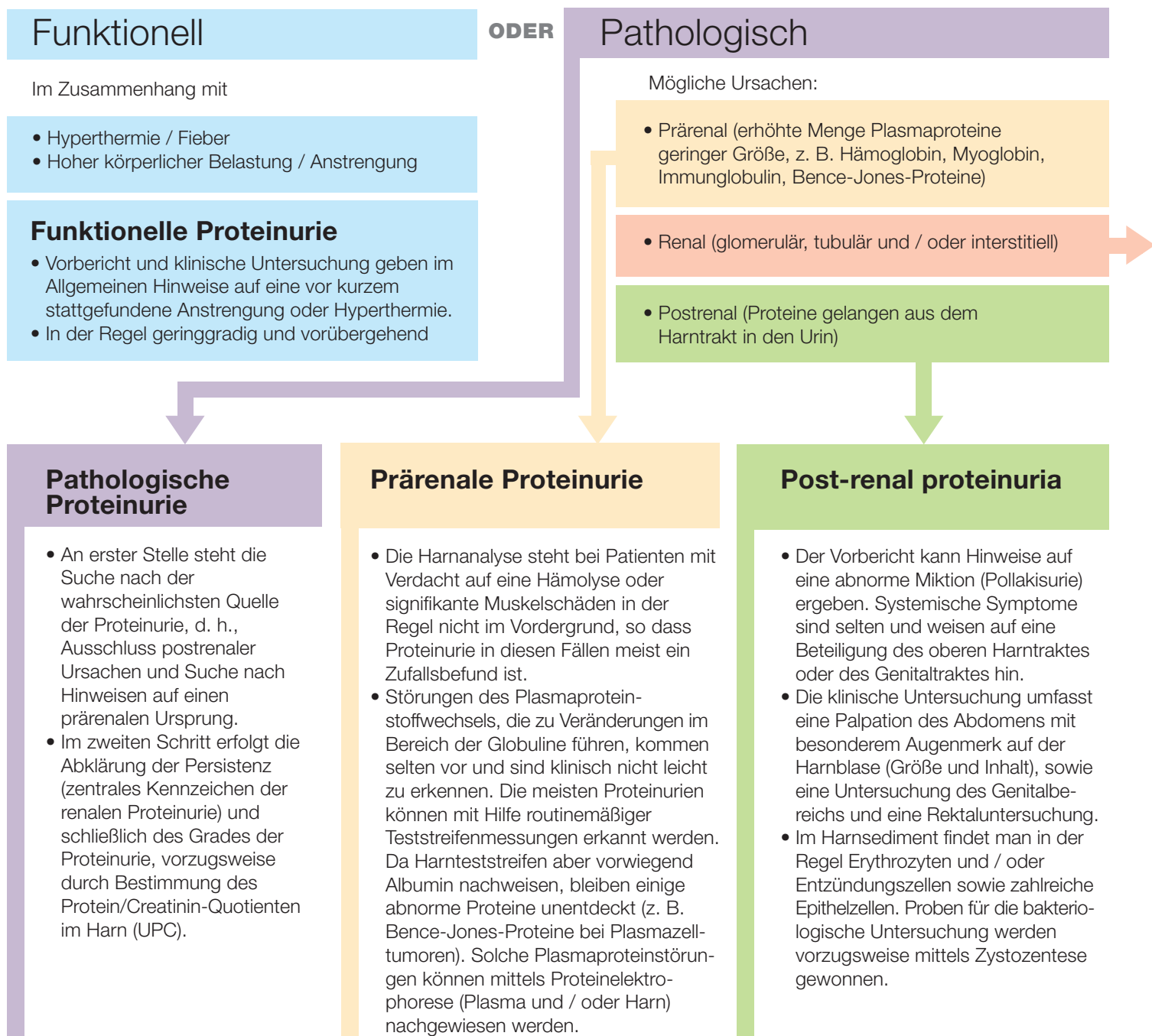
Literatur

1. Finch NC, Syme HM, Elliott J. Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1326-1335.
2. Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Lab Invest* 1994;70:347-357.
3. Finco DR, Brown SA, Brown CA, et al. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *Am J Vet Res* 1998;59:575-582.
4. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, et al. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2007;21:906-916.
5. Boyd LM, Langston C, Thompson K, et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008;22:1111-1117.
6. Barber PJ, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *J Small Anim Pract* 1999;40:62-70.
7. Ross LA, Finco DR, Crowell WA. Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *Am J Vet Res* 1982;43:1023-1026.
8. Keegan RF, Webb CB. Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. *J Vet Intern Med* 2010;24:514-519.
9. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:949-957.
10. Elliott DA. Nutritional considerations for the dialytic patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:239-250.
11. Kirk CA, Jewell DE, Lowry SR. Effects of sodium chloride on selected parameters in cats. *Vet Ther* 2006;7:333-346.
12. Buranakarl C, Mathur S, Brown SA. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *Am J Vet Res* 2004;65:620-627.
13. Dow SW, Fettman MJ, LeCouteur RA, et al. Potassium depletion in cats: renal and dietary influences. *J Am Vet Med Assoc* 1987;191:1569-1575.
14. Elliott J, Syme HM, Reubens E, et al. Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Small Anim Pract* 2003;44:65-70.
15. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000;41:235-242.
16. Quimby JM, Gustafson DL, Samber BJ, et al. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2011;34:388-396.
17. Quimby JM, Gustafson DL, Lunn KF. The pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats. *J Vet Intern Med* 2011;25:985-989.
18. Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:532-538.
19. Brown SA, Rickertsen M, Sheldon S. Effects of an intestinal phosphorus binder on serum phosphorus and parathyroid hormone concentration in cats with reduced renal function. *Int J Appl Res Vet Med* 2008;6:155-160.
20. Schmidt BH, Dribusch U, Delpont PC, et al. Tolerability and efficacy of the intestinal phosphate binder Lantharenol® in cats. *BMC Vet Res* 2012;8:14.

Diagnostische Implikationen einer Proteinurie

■ **Astrid van Dongen, DVM, Dipl. RNVA** (Internal Medicine Companion Animals)
Faculty of Veterinary Medicine, Universität Utrecht, Niederlande

Proteinurie wird unterteilt in:



Renale Proteinurie

Primäre Überlegungen bei einem Patienten mit nachgewiesener persistierender Proteinurie:

- Suche nach einer (behandelbaren) Ursache, z. B. infektiöse, endokrine oder neoplastische Erkrankungen
- Beurteilung der Folgen, insbesondere Azotämie, Hypalbuminämie und Hypertonie
- Abwägung der Kosten und Risiken unterschiedlicher diagnostischer Maßnahmen gegenüber möglichen Vorteilen für den Patienten

Praktisches Vorgehen

- Signalement unter Berücksichtigung von Rasseprädispositionen
- Der Vorbericht kann Hinweise auf prädisponierende Faktoren (z. B. Auslandsreise) und zugrunde liegende Erkrankungen liefern und dient der Beurteilung von Dauer und Ausmaß der Erkrankung.
- Die klinische Untersuchung sollte mindestens eine Beurteilung des Urogenitaltraktes und eine Blutdruckmessung einschließen und nach Möglichkeit auch eine Untersuchung der Netzhaut.
- Die Harnanalyse zeigt wiederholt Protein/Creatinin-Quotienten > 0,5. Die bakteriologische Untersuchung ist in der Regel negativ. Spezifisches Gewicht, Sediment und Harnchemie variieren, können aber Hinweise auf die Lokalisation der Veränderungen liefern, z. B. im tubulären System.
- Blutuntersuchung: Das große Blutbild liefert Hinweise

auf die Ursache und die Folgen. Das biochemische Profil beinhaltet in der Regel Nierenwerte, Elektrolyte und Albumin, es kann aber im Einzelfall speziell auf die Befunde aus Vorbericht, klinischer Untersuchung und Harnanalyse zugeschnitten werden. Andere Tests, z. B. für Infektionskrankheiten, andere immunvermittelte Erkrankungen, DNA-Mutationen und / oder die Beurteilung von Blutungsstörungen und des Thromboserisikos können ebenfalls in Betracht gezogen werden, und sind in einigen Fällen sogar essenziell notwendig.

- Bild gebende Verfahren wie Röntgen und Ultraschall können strukturelle Informationen über die Nieren und andere abdominale Organe (Leber, Nebennieren, GI-Trakt) liefern, und zudem auch Herzveränderungen nachweisen. Bild gebende Verfahren allein sind aber nur selten diagnostisch für Proteinverlustnephropathien.

Nierenbiopsie

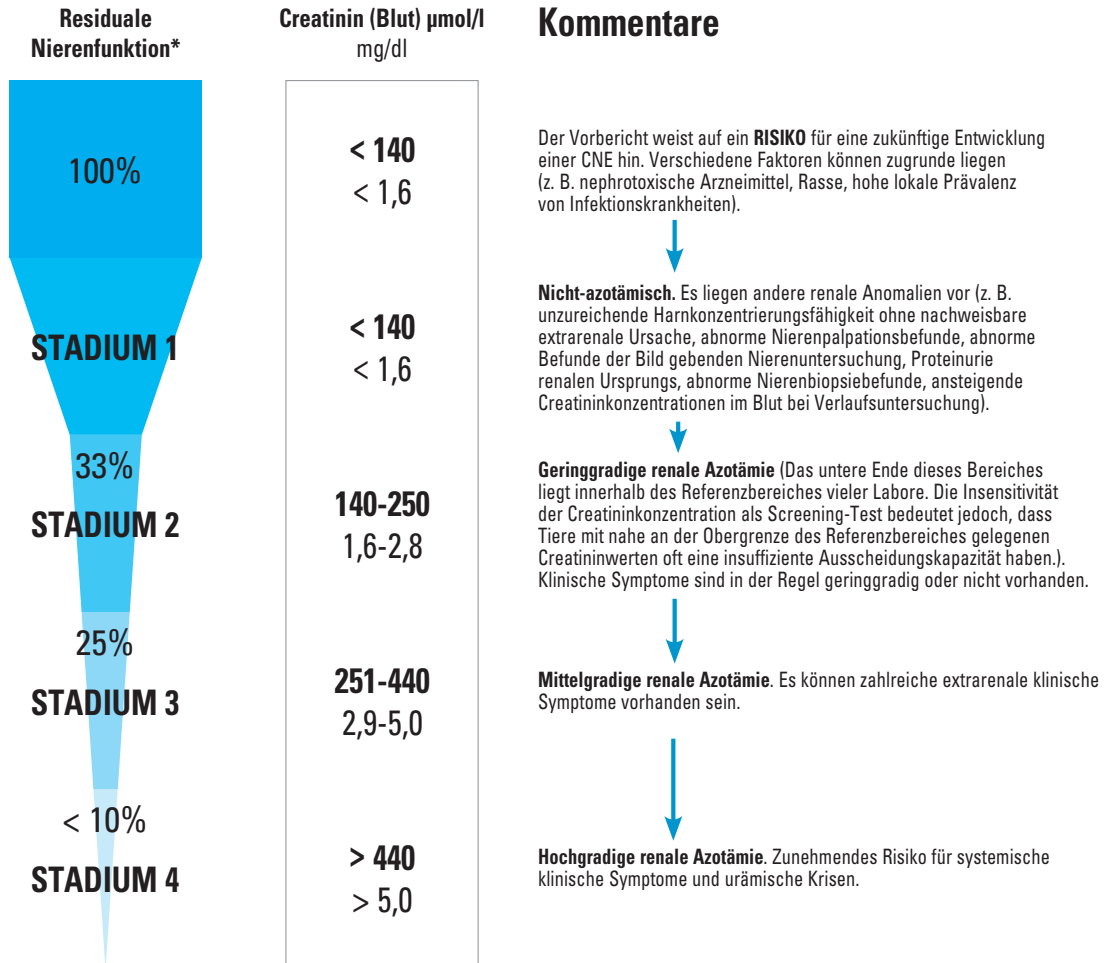
- Voraussetzung für die Diagnose bei Verdacht auf eine primäre Glomerulopathie
- Unterstützt die Entscheidungsfindung bezüglich therapeutischer Optionen
- Unter Umständen nicht entscheidend für die Beurteilung der Prognose: Ein Tier mit Chronischer Nierenerkrankung im Endstadium (IRIS-Stadium 4) profitiert sehr wahrscheinlich nicht von einer Nierenbiopsie.
- Biopate sollten aus der Nierenrinde stammen und für die Lichtmikroskopie, aber auch für ultrastrukturelle Untersuchungen und Immunfärbung aufbereitet werden (erhältlich sind spezielle Nierenbiopsie-Kits).
- Die Technik erfordert erfahrenes Personal, um das Risiko für den Patienten zu reduzieren, und ist mit beträchtlichen Kosten verbunden.
- Eine Biopsie kann in Erwägung gezogen werden, wenn...:
 - ... die bisherige Diagnostik nicht auf eine Nierenerkrankung im Endstadium schließen lässt.
 - ... die renale Proteinurie trotz konventioneller Therapie hochgradig bleibt.
 - ... die Hypertonie unter Kontrolle ist, und eine adäquate Hämostase gewährleistet ist.
 - ... die Kosten und die Zeit sich nicht als limitierende Faktoren erweisen. Insbesondere ultrastrukturelle Untersuchungen mittels Elektronenmikroskop sind sehr zeitaufwendig. Zudem können die Ergebnisse der Biopsie auf die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Behandlung hinweisen, die in der Regel dauerhaft durchzuführen ist und hohe Kosten für Arzneimittel und die tierärztliche Nachbetreuung verursacht.

Weiterführende Literatur und hilfreiche Websites

- Lees GE, Brown SA, Elliott J, *et al.* Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med* 2005;19:377-385.
- Brown S, Atkins C, Bagley R, *et al.* ACVIM Consensus Statement on Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2007;21(3):542-558.
- Nabity MB, Boggess MM, Kashtan CE, *et al.* Day-to-day variation of the urine protein:creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med* 2007;21:425-430.
- LeVine DN, Zhang DW, Harris T, *et al.* The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Vet Clin Pathol* 2010;39:53-56.
- Lees GE, Cianciolo RE, Clubb FJ. Renal biopsy and pathologic evaluation of glomerular disease. *Topics in Comp Animal Med* 2011;26(3):143-153.
- Littman MP. Diagnosis of infectious diseases of the urinary tract. In Bartges J and Polzin DJ, eds: *Nephrology and Urology of Small Animals*. Ames, Blackwell Publishing Ltd, 2011;241-252.
- www.iris-kidney.com
- www.wsava.org/educational/renal-standardization-project
- <http://research.vet.upenn.edu/WSAVA-LabSearch>

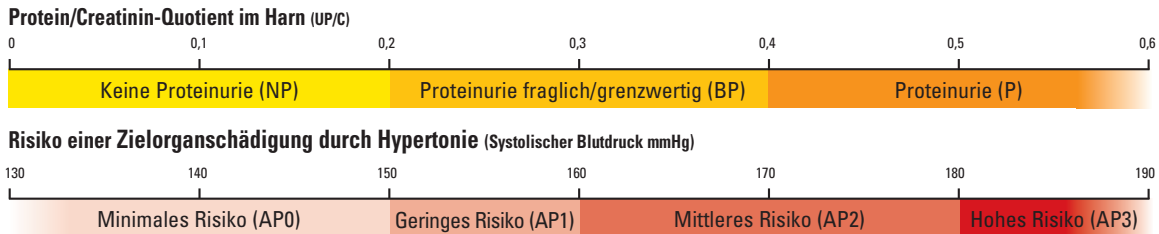
Stadieneinteilung der Chronischen Nierenerkrankung (CNE)

SCHRITT 1. Initiale Klassifikation auf der Grundlage von mindestens zwei Messungen des Fastencreatininspiegels im Blut eines stabilen Patienten.



SCHRITT 2. Unterklassifikation auf der Grundlage der Proteinurie und des Blutdrucks.

Zu beachten ist, dass UPC-Quotient und Blutdruck unabhängig voneinander und unabhängig vom CNE-Stadium variieren, so dass jeder Grad von Proteinurie oder Hypertonie grundsätzlich in jedem CNE-Stadium auftreten kann, das heißt bei jedem Azotämiegrad.



Nach Manual of Canine & Feline Nephrology & Urology (Fig. 5.5) 2nd Edition edited by J. Elliott & G. Grauer (2006) in Übereinstimmung mit IRIS Staging of CKD, 2013.

*Die prozentualen Werte der residualen Nierenfunktion sind lediglich konzeptionelle Schätzungen.

Unterstützt durch Novartis Animal Health Inc.

Auf der Grundlage von IRIS Staging of CKD, 2013.

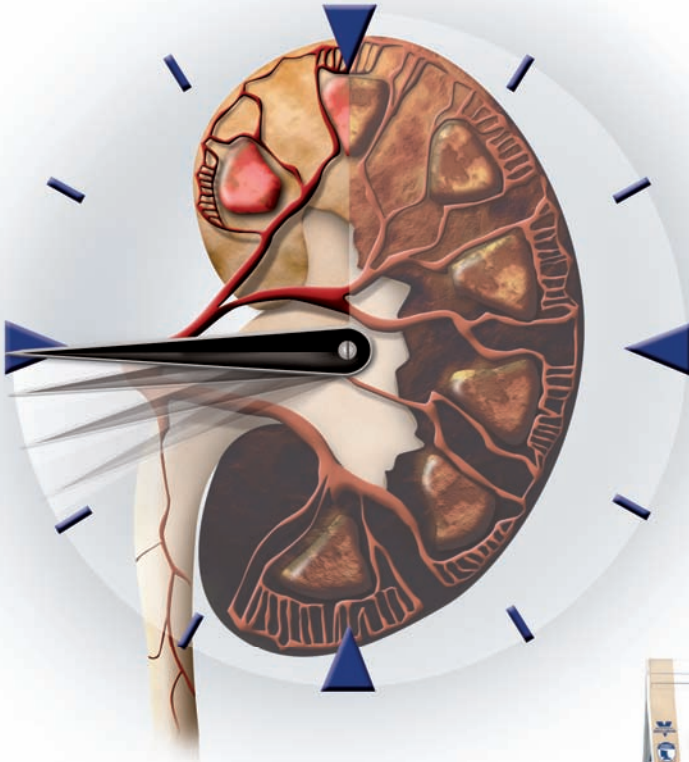
www.iris-kidney.com

20070002-01

Beiträge, Ideen für Artikel und Vorschläge für bestimmte Themen und Autoren sind willkommen und können an den Herausgeber geschickt werden. Der Veterinary Focus, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt und darf ohne schriftliche Zustimmung des Verlages weder vollständig noch auszugsweise vervielfältigt, reproduziert, kopiert, übertragen oder anderweitig verwendet werden, weder grafisch, noch elektronisch oder mechanisch. © Royal Canin 2013. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um freie Warennamen handelt, die als solche von jedermann benutzt werden können. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsmethoden kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom Anwender im Einzelfall in der geeigneten Literatur auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Obwohl sich die Übersetzer mit allen Mitteln um die Genauigkeit ihrer Übersetzungen bemühen, können sie keine Gewähr für die Richtigkeit der Originalartikel übernehmen. In diesem Zusammenhang eventuell entstehende Nachlässigkeitsansprüche können folglich nicht akzeptiert werden. Die von den Autoren bzw. den Beitragsleistenden zum Ausdruck gebrachten Ansichten geben nicht unbedingt die Meinung des Verlages, der Redaktion oder des redaktionellen Beirats wieder.

KEINE ZEIT VERLIEREN BEI CNE

DIÄTETISCHE LÖSUNGEN
ZUR VERBESSERUNG
DER LEBENSQUALITÄT



RENAL – schmackhafte Spezialnahrung für Hunde bzw. Katzen mit Chronischer Nierenerkrankung (CNE):

- Hervorragende Akzeptanz
- Effiziente Phosphorreduktion
- Breites, praxiserprobtes Sortiment
- Als Trocken- und Feuchtnahrung erhältlich

**ONLINE* EINKAUFEN
UND WERTVOLLE
PRÄMIENPUNKTE
SAMMELN**

Nutzen Sie die Einkaufsvorteile im Royal Canin Online-Shop für Tierarztpraxen.*
Detaillierte Informationen erhalten Sie von Ihrem Kundenberater bzw. im Internet.

*Deutschland und Schweiz