

2 Literaturübersicht

2.1 Funktionelle Grundlagen der Nierentätigkeit

Die Nieren sind ein lebenswichtiges Organ des Körpers. Sie erfüllen sowohl exokrine als auch endokrine Funktionen.

Exokrine Funktionen der Nieren sind

- ◇ Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen aus dem Körper (Kreatinin, Harnstoff, NH_4^+ , H^+ , Phosphat, Medikamente, Gifte u. a.)
- ◇ Konservierung erhaltenswerter Substanzen (keine Filtration von Proteinen > 2 nm, Blutzellen, tubuläre Reabsorption von Glukose, Aminosäuren, Elektrolyten, Wasser)
- ◇ Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes
- ◇ Regulation des Säuren - Basen - Haushaltes.

Endokrine Funktionen der Nieren sind

- ◇ Nieren sind Zielorgane von Hormonen (Aldosteron, ADH (= Vasopressin), Atriopeptin, Parathormon u. a.)
- ◇ Nieren eliminieren Hormone (Kortikosteroide, Testosteron, Peptidhormone)
- ◇ Nieren synthetisieren Hormone (= endokrines Organ) (Renin, Erythropoetin, Thrombopoetin, Megacaryopoetin, Calcitriol, Gewebshormone, Urodilatin, Eicosanoide, Endothelin u.a.).

Das Nephron ist die funktionelle Einheit der Nieren. Es besteht aus dem Glomerulus und dem Tubulussystem. Im Glomerulus wird der Primärharn durch Ultrafiltration gebildet und im Tubulussystem durch Reabsorption und Sekretion weiter zum Endharn verändert. Der Hund besitzt mit etwa 400.000 Glomeruli mehr als doppelt so viele wie die Katze (Finco und Duncan, 1972; Osborne und Fletcher, 1995). Dagegen sind die Henleschen Schleifen bei der Katze länger als beim Hund, so dass die Katzen ihren Harn bis zu einer Dichte von etwa 1.060 g/l und darüber konzentrieren können (Kraft und Dürr, 2004).

2.1.1 Glomeruläre Ultrafiltration

Die glomeruläre Ultrafiltration ist die Basisfunktion der Nieren. Filtration bedeutet Transport von Lösungsmittel (Wasser) und filtrierbaren Teilchen durch einen Filter auf Grund von hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckgradienten. Bei den Nieren spricht man von Ultrafiltration, weil die Porengröße der Filterschichten sehr klein ist und dadurch große gelöste Moleküle, z.B. Proteine, zurückgehalten werden (Fromm und Hierholzer, 2000). Es wird auch von der Permselectivität des glomerulären Filters gesprochen (Lang und Kurtz, 2004).

Die GFR lässt sich mit folgender Formel beschreiben:

$$\text{GFR} = L_P \cdot F \cdot P_{\text{eff}} \quad (2)$$

L_P Leitwert, gibt die Permeabilität des Filters für Wasser pro Fläche an
 F Filtrationsfläche
 P_{eff} effektiver Filtrationsdruck

L_P und F können zu einem Filtrationskoeffizienten (K_F) zusammengefasst werden. Die GFR kann durch alle drei Parameter beeinflusst werden. K_F beschreibt die Eigenschaften des Filters, wie Gesamtfläche, Dicke und Fixladungsdichte. P_{eff} ist abhängig von den hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckdifferenzen zwischen der Glomeruluskapillare und der Bowmanschen Kapsel (Greger, 1999; Hierholzer und Fromm, 1987). Bei der physiologischen Ultrafiltration steigt der kolloidosmotische Druck entlang der Glomeruluskapillare exponentiell bis ca. 5,1 kPa (38 mmHg) an. Wenn der Wert des intravasalen kolloidosmotischen Druckes den des korrespondierenden hydrostatischen Druckes erreicht oder übersteigt, findet keine Ultrafiltration mehr statt.

Die Nieren erhalten ca. 20 % des Herzminutenvolumens an Blut und stellen damit eines der am besten durchbluteten Organe des Körpers dar (Greger, 1999). Die Nierenrinde als Bildungsort des Glomerulusfiltrates ist dabei wesentlich besser durchblutet als das Nierenmark. In den Glomeruli der Nierenrinde wird ca. 1/4 - 1/5 des ankommenden Plasmaflusses ultrafiltriert (= Filtrationsfraktion). Von dem gebildeten Ultrafiltrat wird jedoch nur ca. 1 % tatsächlich mit dem Endharn ausgeschieden. Folglich werden mehr als 99 % des Primärharns im Tubulussystem wieder reabsorbiert. Dabei werden im proximalen Tubulusabschnitt große Mengen an Flüssigkeit reabsorbiert, während im distalen Abschnitt die Feineinstellung der Harnzusammensetzung erfolgt (Lang und Kurtz, 2004).

Wenn von einer Ultrafiltratmenge von ca. 80 ml/min/m² KOF beim Hund ausgegangen wird, dann bildet ein Hund mit 25 kg Körpermasse täglich etwa 97 Liter Glomerulusfiltrat. Da die Extrazellulärflüssigkeit 20 % der Körpermasse beträgt (25 kg Hund = 5 Liter), würde sie bei der angenommenen GFR etwa 19 mal je Tag filtriert.

Die Filtration ist abhängig von den Eigenschaften der Filtermembran sowie von den hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckdifferenzen. Der hydrostatische Druck wird durch den Blutdruck (Herzleistung) erzeugt. Den kolloidosmotischen Druck bilden die Plasmaproteine (Klinke und Silbernagl, 1996). Die Filtermembran des Glomerulus ist aus mehreren Schichten aufgebaut (Abb. 1). Das Ultrafiltrat muss diese Schichten passieren, um als Primärharn in die Bowmansche Kapsel zu gelangen. Die Anzahl und Funktionalität dieser Schichten sind Gegenstand intensiver Forschung und werden von den Autoren unterschiedlich angegeben bzw. bewertet. Von allen Autoren werden das Endothel, die glomeruläre Basalmembran und die Podozyten als drei Schichten der Filtermembran

genannt. Einige Autoren zählen zusätzlich als innerste Schicht die Glykokalyx auf (Adamson und Clough, 1992; Haraldson und Sörensson, 2004; Sörensson *et al.*, 1999). Über die Bedeutung dieser vier Schichten herrschen gegenwärtig unterschiedliche Meinungen. Die Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des glomerulären Filters mit seinen vier verschiedenen Schichten.

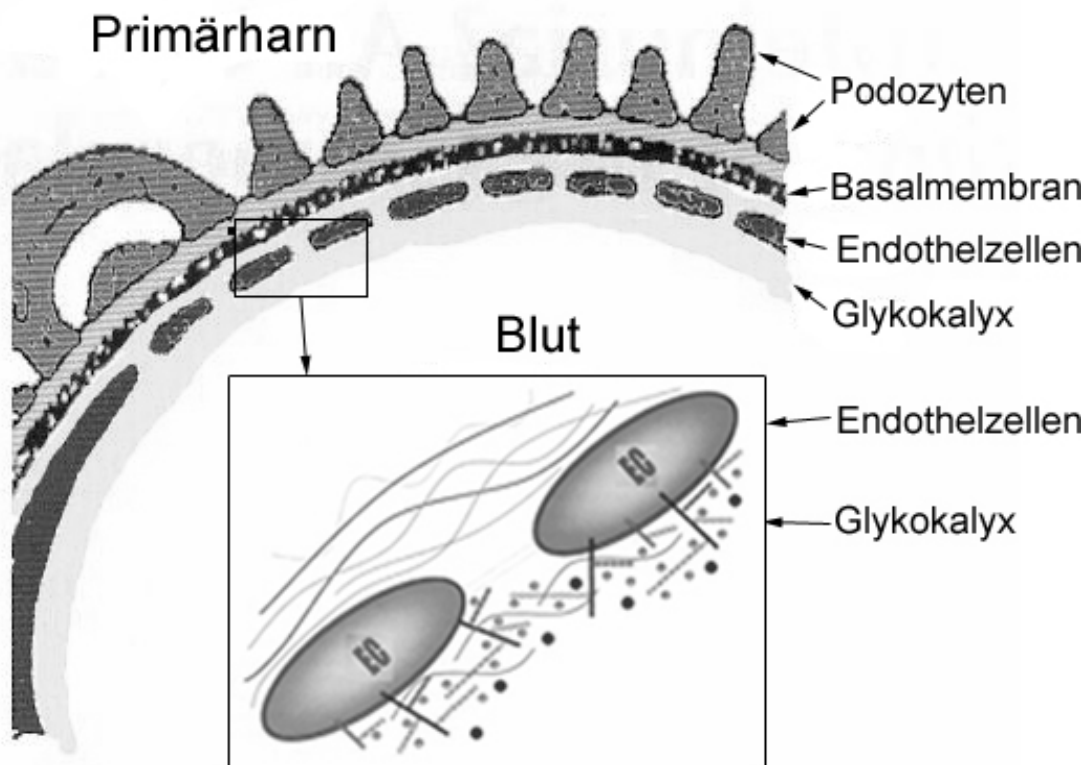


Abb. 1: Schematische Darstellung des glomerulären Filters mit den vier verschiedenen Schichten. Die Ausschnittsvergrößerung zeigt die Endothelzellen (= EC) und die darauf liegende Glykokalyx (nach Angaben von Haraldsson und Sörensson, 2004)

Die Glykokalyx ist eine der arteriellen Glomeruluskapillare endothelial aufliegende Schicht, die aus negativ geladenen Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen (GAGs) besteht (Abb. 1). Sie ist mit dem Plasmaprotein Orosomuroid durchsetzt (Haraldson und Sörensson, 2004). Das Orosomuroid ist ein polyanionisches Protein und gehört zur Familie der Akute-Phase-Proteine. Es wird hauptsächlich in der Leber gebildet (Haraldson und Sörensson, 2004). Sörensson *et al.* (1999) sind der Auffassung, dass das Orosomuroid in der Glykokalyx der Kapillaren vor allem von den mikrovaskulären Endothelzellen selbst sezerniert wird. Als wichtiger Bestandteil der Glykokalyx ist Orosomuroid essentiell für die kapilläre Permeabilität. Die glomeruläre Filtermembran ist eine dynamische Struktur, die sich an veränderte Ladungen der Blutbestandteile anpassen kann und für negativ geladene Blutinhaltsstoffe eine Barriere darstellt (Sörensson *et al.*, 1998). Bei einer gestörten

Produktion von Orosomucoid kommt es zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität, woraus Proteinverluste, Ödeme und/oder eine Proteinurie resultieren können (Sörensson *et al.*, 1999).

Die zweite Schicht des glomerulären Filters wird von den Endothelzellen gebildet. Sie liegen nicht exakt aneinander, sondern sind durch 50 - 100 nm große Poren unterbrochen. Diesen fenestrierten Endothelzellen wird von Haraldson und Sörensson (2004) eine große Bedeutung bei der Permeabilität der glomerulären Barriere zugeschrieben. Für Proteine mit einer Molmasse von < 66.000 Dalton ist das Endothel weitgehend frei permeabel (DiBartola *et al.*, 1980; Farquhar *et al.*, 1960; Raila *et al.*, 2005).

Eine Basalmembran bildet die dritte Schicht der glomerulären Filtermembran. Sie ist eine nichtzelluläre Struktur, bestehend aus Glykoproteinen (einschließlich Kollagen Typ IV und V), Proteoglykanen, Laminin, Fibronectin und Entaktin. Die glomeruläre Basalmembran ist wiederum aus drei verschiedenen Schichten zusammengesetzt, die durch Fusion der Basalmembran von Endothel- und Epithelschichten entstanden ist. Diese drei Schichten werden nach ihrer Durchlässigkeit und relativen Position in Lamina rara externa (auf der epithelialen Seite der Basalmembran), Lamina densa und Lamina rara interna bezeichnet. Die Lamina densa hat eine sehr dichte Struktur, da sie relativ undurchlässig für Elektronen ist (Cunningham, 2002). Die meisten Bestandteile der Basalmembran werden von den Podozyten gebildet. Die Basalmembran filtert den größten Teil der Proteine, die durch das Endothel noch hindurchtreten konnten.

Die innerste Schicht der glomerulären Filtermembran bilden die Podozyten. Sie sind hoch differenzierte Zellen, deren wichtigstes Merkmal die Fußfortsätze sind. Diese Fortsätze der einzelnen Podozyten stehen untereinander in Verbindung. Überbrückt werden sie durch die Schlitzmembran, welche als einzige Verbindung zwischen den Podozyten besteht und ebenfalls eine wichtige Rolle für die selektive Permeabilität der glomerulären Filtermembran einnimmt. Sie bilden den letzten Filter für große Moleküle und filtrieren die Proteine, welche durch die Basalmembran hindurchtreten konnten. Die Podozyten besitzen eine negative Ladung durch Auflagerung von Glykoproteinen. In Untersuchungen von Pavenstädt *et al.* (2002) wurde ein hohes Maß an kataboler und anaboler Aktivität in den Podozyten festgestellt. Diese ist notwendig, da die Podozyten die meisten Bestandteile der Basalmembran synthetisieren. Durch den hohen Differenzierungsgrad haben die Podozyten während der Glomerulogenese ihre Teilungsfähigkeit verloren. Sie können nicht durch Neubildung ersetzt werden. Bei erhöhten Leistungsanforderungen hypertrophieren die noch erhaltenen Zellen. Wenn letztere die Tätigkeit der zugrunde gegangenen Podozyten nicht mehr übernehmen können, kommt es zu Lücken im Zellverband der Podozyten. In der Folge entsteht ein Defekt der Filtrationsbarriere. Hieraus resultiert dann u. a. die Proteinurie.

Die glomeruläre Filtrationsbarriere ist frei permeabel für Wasser und kleine Solute mit einem Molekülradius $r < 1,5 - 1,8$ nm (Klinke und Silbernagl, 1996). Die Größenselektivität für Proteine wird durch die Schlitzmembran der Podozyten bestimmt (Pavenstädt *et al.*, 2002). Anionische Moleküle werden von der glomerulären Filtrationsmembran stärker als neutrale oder kationische Moleküle zurück gehalten. Die Ursache dafür sind die auf allen Schichten der Filtrationsbarriere aufgelagerten negativ geladenen Proteine (Pavenstädt *et al.*, 2002). Die GFR gilt als diagnostisch vorteilhafter Index für renale Funktionsstörungen. Sie ist die Basisfunktion der Nierentätigkeit und wird durch die meisten renalen Krankheiten beeinflusst (Brown und O'Reilly, 1991).

2.1.2 Tubuläre Reabsorption und Sekretion

Im Tubulussystem werden ca. 99 % des im Glomerulus filtrierte Wassers und > 90 % der gelösten Substanzen reabsorbiert. Zusätzlich werden ausscheidungspflichtige Stoffe aus dem Blut in die Tubulusflüssigkeit sezerniert (Lang und Kurtz, 2004). Das Tubulussystem kann funktionell und morphologisch in verschiedene Abschnitte unterteilt werden.

Im proximalen Tubulus werden D-Glucose, neutrale oder saure L-Aminosäuren, Phosphat, Sulfat, Galaktose, Vitamin C, Laktat, Acetat, Citrat, Acetoacetat und Succinat über aktiven Transport im Symport mit Natrium reabsorbiert (= sekundär aktiver Transport). Die Elektrolyte Chlorid, Kalium, Kalzium und Magnesium werden parazellulär aus dem Tubuluslumen aufgenommen. Das Wasser folgt dabei diesen Elektrolyten zum osmotischen Ausgleich, so dass im proximalen Tubulus bereits $2/3$ des Primärharns reabsorbiert werden (Silbernagl, 1991). Die Sekretion von organischen Säuren und Basen (= Fremd- und Giftstoffe) erfolgt aktiv über Carrier nach Kopplung an Glukuronat, Glutathion, Sulfat oder nach N-Acetylierung. Kreatinin soll beim Menschen und bei männlichen Hunden im proximalen Tubulus sezerniert werden (O'Connell *et al.*, 1962; Swanson und Hakim, 1962).

Die Hauptaufgabe der Henle Schleife ist die Einstellung eines osmotischen Gradienten, der die Voraussetzung für die Harnkonzentrierung bildet. In diesem Teil des Tubulussystems werden ca. $1/4$ des filtrierte Wassers und $1/3$ des filtrierte NaCl reabsorbiert (Fromm und Hierholzer, 2000). Der dünne absteigende Teil der Henle Schleife ist für Wasser gut durchlässig, da sich in den Membranen der Zellen Wasserkanäle (Aquaporine) befinden. Der papillenwärts strömenden Tubulusflüssigkeit wird hierdurch kontinuierlich Wasser entzogen und die Osmolalität der Tubulusflüssigkeit steigt beim Hund von isotonen Verhältnissen mit 300 mosmol/kg bis auf Werte von 1.200 mosmol/kg an. Im dicken aufsteigenden Teil der Henle Schleife fehlen die Aquaporine völlig, weshalb kein Wasser reabsorbiert werden kann. Dagegen werden Na^+ und Cl^- aktiv ins Interstitium transportiert (= sekundär aktiver Transport). Durch die Reabsorption von Na^+ und Cl^- ohne Wasser wird die Tubulusflüssigkeit

im Vergleich zum Plasma hypoton (bis ca. 100 mosmol/kg). Dieser Tubulusabschnitt wird daher auch Verdünnungssegment genannt (Greger, 1999).

Der distale Tubulusabschnitt ist in morphologischer und funktioneller Hinsicht sehr heterogen. Über die Macula densa steht er mit dem dazugehörigen Glomerulus in Verbindung. Die Macula densa, Renin produzierenden sowie Goormaghtigh´ Zellen bilden zusammen den juxtaglomerulären Apparat. Diese Zellen können über den tubuloglomerulären Feedback (TGF) die GFR und den renalen Blutfluss (RBF) an dem dazugehörigen Glomerulus beeinflussen (Silbernagl, 2001). Bei einem Blutdruckanstieg steigt zunächst auch die GFR an. Durch die beschleunigte Strömungsrate im Tubulussystem steigt der Betrag an Na^+ und Cl^- , der an der Macula densa vorbeifließt und reabsorbiert wird, an. Durch Kopplung mit den Goormaghtigh´ Zellen erfolgt über die Ausschüttung von Adenosin eine Kontraktion der afferenten Arteriole. Hierdurch wird der erhöhten Ultrafiltration im Sinne einer negativen Rückkopplung entgegengewirkt. Gleichzeitig wird die Reninausschüttung gehemmt (Fromm und Hierholzer, 2000). Im frühdistalen Tubulus werden Na^+ und Cl^- , aber wenig Wasser reabsorbiert. Der spätdistale Tubulus ist dem Sammelrohr sehr ähnlich.

Die Hauptzellen des Sammelrohrs können Na^+ und Cl^- reabsorbieren. Gesteuert wird die Reabsorptionsrate von dem Hormon Aldosteron, das die Aufnahme für Natrium erhöht. Das aus der Nebennierenrinde stammende Mineralokortikoid Aldosteron bestimmt damit entscheidend die Natriumkonzentration im Endharn. Am lebenden Tier kann dieser Vorgang diagnostisch mit der fraktionellen Exkretionsrate erfasst werden ($\text{FE}_{\text{Natrium}} < 1 \%$). Weiterhin besitzen die Hauptzellen in ihrer Membran ebenso wie der absteigende Abschnitt der Henle Schleife Aquaporine, so dass eine erhöhte Wasseraufnahme in die Zellen möglich ist. Die Zellen der Henle Schleife enthalten das Aquaporin 1 und die Zellen des Sammelrohrs das Aquaporin 2 (Stahl, 2000). Beide stehen unter dem Einfluss des Antidiuretischen Hormons (ADH, Vasopressin), welches den Einbau von Aquaporinen in die Zellmembran erhöht und dadurch die Harnkonzentrierung steuert. Bei einem ausreichend hydratisierten Patienten wird die Ausschüttung von ADH unterdrückt, so dass weniger Wasser aus dem Tubuluslumen reabsorbiert wird. Der ausgeschiedene Urin ist dann mehr oder weniger stark verdünnt (Greger, 1999).

2.2 Auftreten und Pathomechanismen renaler Malfunktion

2.2.1 Inzidenz und Klassifikation von Nierenfunktionsstörungen beim Hund

Nierenerkrankungen kommen beim Hund häufig vor (Freudiger, 1997; Suter, 2004). In der Literatur herrschen unterschiedliche Angaben zur Inzidenz von Nierenerkrankungen vor. Nach Nolte (2002) ist die erworbene Niereninsuffizienz beim Hund die zweithäufigste

Todesursache. Danckert (1998) fand in den Jahren 1983 - 1995 eine Gesamthäufigkeit der Nierenerkrankungen beim Hund von 7 %, während Pauling (1990) bei über 74 % der von ihm untersuchten Hunde im Alter über 7 Jahre eine Nephropathie diagnostizierte.

Das erste Auftreten einer Nierenerkrankung beginnt meist schon im mittleren Alter (ab ca. 5 Jahren), und die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter der Hunde an (Polzin *et al.*, 2000). Sie reicht von 0,5 % (Brown, 2004; Lund *et al.*, 1999) über 0,9 % (Suter, 2004) bis 7 % (Watson, 2001). In den Untersuchungen von Pauling (1990) litten 1,8 % der untersuchten Hunde unter Nierenerkrankungen und 4,1 % unter Erkrankungen der harnableitenden Wege. Es fiel auf, dass besonders die Rassen Berner-Sennen-Hund und Terrier und eher selten Deutsch Drahthaar und Golden Retriever erkrankten. Neuere pathologische Untersuchungen zeigten, dass besonders Pudeln, Pekinesen, Cocker Spaniel, Beagle und Dackel an Nephritis und Schrumpfnieren erkrankten (Taugner, 2003). Eine Geschlechtsprädisposition konnte Danckert (1998) nicht feststellen. Taugner (2003) dagegen fand heraus, dass im untersuchten Sektionsgut männliche kastrierte Hunde häufiger erkrankten als männliche intakte Tiere. Bei einer Auswertung von veterinärmedizinischen Daten der Purdue University von 1983 - 1992 waren 18 % der Hunde mit Nierenversagen jünger als 4 Jahre, 17 % zwischen 4 und 7 Jahren, 20 % zwischen 7 und 10 Jahren und 45 % älter als 10 Jahre. Damit lag die Inzidenz für ein Nierenversagen bei allen in diesem Zeitraum untersuchten Hunden bei 0,9 %. Bei Hunden zwischen 7 und 10 Jahren lag die Inzidenz bei 1,2 %, bei 10 bis 15 Jahre alten Hunden bei 2,4 % und bei älter als 15 Jahre alten Hunden bei 5,7 % (Polzin *et al.*, 2000).

Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) ist häufig subakut und wird erst relativ spät erkannt. Wichtig ist daher eine möglichst frühzeitige und genaue Beurteilung der Nierenfunktion. Morphologisch veränderte Nieren führen dagegen nicht zwangsläufig zu deren Funktionseinschränkung. Sie werden oft als Zufallsbefund entdeckt (Freudiger, 1997). In älterer Literatur wird angegeben, dass bei 30 - 60 % der pathologisch untersuchten Hunde Nierenerkrankungen festgestellt werden konnten (Gärtner, 1965). Taugner (2003) stellte bei 25,2 % der pathologisch und histologisch untersuchten Hunde die Diagnose Nephritis oder Schrumpfnieren. Im Vorbericht zur Sektion wurde lediglich bei 5,96 % der Hunde mit Nephritis eine CNI angegeben. Hieraus wird deutlich, dass eine beträchtliche Anzahl an Hunden eine nicht diagnostizierte subklinische Niereninsuffizienz besitzen dürfte.

Die Einteilung der Nierenerkrankungen ist sehr schwierig, da bestehende Schäden in der Praxis häufig nicht genau lokalisiert werden können. Außerdem stehen klinische Symptome oftmals nicht mit dem bestehenden Schaden in direktem Zusammenhang. Trotzdem werden Versuche unternommen, die klinischen Symptome und Lokalisation der Erkrankung einzuteilen. In der Praxis wird daher eine Unterscheidung in akute und chronische sowie in prärenale, renale und postrenale Nierenerkrankungen vorgenommen. Die in der

englischsprachigen Literatur verwendeten Begriffe „renal disease“, „renal insufficiency“ und „renal failure“ können klinisch kaum klar voneinander abgegrenzt werden (Polzin *et al.*, 2000). In den folgenden Abschnitten wird deshalb ausschließlich der Begriff Niereninsuffizienz verwendet.

Als Azotämie wird die Erhöhung an harnpflichtigen Stoffen, wie Kreatinin, Harnstoff und nichtproteinogene Stickstoffabfallprodukte (Phosphate, Ammoniak, Guanidin, Indole, Amine, Sulfate), im Serum bezeichnet (Kraft und Dürr, 2004; Polzin *et al.*, 2000; Suter, 2004). Ein vermehrtes Vorkommen dieser Stoffe im Serum ist von drei Faktoren abhängig, wie Produktionsrate, Verweildauer im Serum und Exkretionsrate. Da die Exkretion durch die Nieren bestimmt wird, erfolgt bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Retention der Produkte. Nachfolgend steigt deren Serum-Konzentration an. Beim Hund tritt die Azotämie aufgrund großer Kompensationsfähigkeit der Nieren erst bei einem Funktionsverlust von 3/4 oder mehr der vorhandenen Nephrone auf. Bei einem Verlust von 2/3 der funktionalen Nephrone soll bereits ein Verlust der Harnkonzentrierungsfähigkeit zu erkennen sein (Polzin *et al.*, 2000). Nach Brown (2004) können Hunde und Katzen lange mit nur ca. 5 - 8 % an funktionalem Nierengewebe überleben.

Eine exakte Definition des Begriffes Urämie ist schwierig. Urämie wird beschrieben als das Vorhandensein von abnormen Mengen an Harnbestandteilen im Blut aufgrund einer Niereninsuffizienz oder einer postrenalen Störung. Mit dieser Definition ist jedoch eine Unterscheidung zwischen Azotämie und Urämie kaum möglich. In der Literatur wird die Urämie als lebensbedrohlicher Zustand beschrieben. Die Urämie ist das Endstadium der Niereninsuffizienz. Eine Serum-[Kreatinin_{endo}] von > 440 µmol/l und eine GFR von < 25 % der Norm werden u. a. als Merkmale der Urämie aufgezählt (Watson *et al.*, 2003). Als klinische Symptome der Urämie werden u. a. Gastroenteritis, Pneumonie, Osteodystrophie, Enzephalopathie und Azidose beschrieben (Suter, 2004).

2.2.2 Akute Niereninsuffizienz

Unter der akuten Niereninsuffizienz (ANI) versteht man den abrupten Abfall der GFR, der innerhalb von Stunden bis Tagen entstehen kann. In dessen Folge kommt es u. a. zur Retention der harnpflichtigen Substanzen, wie Kreatinin und Harnstoff, und zu systemischen Störungen des Elektrolyt-, Wasser- und Säuren-Basen-Haushaltes (Grauer, 2003d; Stahl, 2000; Suter, 2004). Der ANI liegen prärenale, renale oder postrenale Ursachen zugrunde. In der Tabelle 1 sind die häufigsten Ursachen der ANI zusammengefasst.

Tab. 1: Ursachen der akuten Niereninsuffizienz (nach Angaben von Suter, 2004)

Prärenale (zirkulatorisch, ischämisch)	Primär renale	Postrenale (Harnrückstau)
Blutdruckabfall (Schock, Allergie, Blutverluste, Narkose)	endogene Toxine (Pyometra, Lebererkrankungen, Ileus, Peritonitis)	obstruktive Uropathien (Harnsteine, Kompression der Harnwege durch Tumoren, Prostataerkrankungen)
Volumenmangel (Erbrechen, Durchfälle, Verbrennungen, Sepsis)	exogene Toxine, Medikamente (Schwermetalle, Ethylenglycol, Antibiotika, v.a. Gentamicin)	Ruptur der ableitenden Harnwege (peritoneale oder retroperitoneale Harnresorption) (Blasenruptur, Harnleiterrupturen)
Gefäßverschlüsse (Thromboembolien, Endocarditis, DIC ¹)	akute Nephritis (Bakterien, z.B. Leptospirose, Viren, z.B. Staupe)	
Störung der Autoregulation (NSAID ² , ACE-Hemmer ³)		

¹ DIC: disseminierte intravasale Koagulation² NSAID: nicht steroidale Antiphlogistika³ ACE-Hemmer: Angiotensin-Convertin-Enzym Hemmer

Bei einer primär renalen ANI ist trotz normaler Anzahl funktionsfähiger Nephrone die GFR stark vermindert, und es treten deutliche tubuläre Funktionsstörungen auf.

Beim Hund sind nach Grauer et al. (2003d) Ischämie, Toxine und Leptospirose als Ursache einer ANI am häufigsten vertreten. Als Toxine kommen sehr häufig Gentamicin und Ethylenglykol infrage. Im Vergleich zur CNI tritt die ANI beim Hund seltener auf. Beim Menschen dagegen ist die ANI eine der häufigsten Nierenkrankheiten (Stahl, 2000). Behrend et al. (1996) haben in ihrer Untersuchung an 792 erkrankten Hunden und Katzen n = 32 Tiere als akut niereninsuffizient detektiert. Die restlichen Tiere litten unter einer CNI. Von den n = 29 in die Untersuchungen aufgenommenen Hunden haben 38 % die ANI überlebt, 24 % sind gestorben und 38 % mussten euthanasiert werden. Auch Worwag und Langston (2004) stellten bei Katzen mit ANI eine hohe Mortalität fest. 56 % der untersuchten Tiere sind gestorben oder wurden euthansiert. Auffällig war, dass die Serum-[Phosphat] bei den gestorbenen Tieren deutlich höher lag als bei den überlebenden oder euthansierten Hunden (Behrend *et al.*, 1996).

Für den Rückgang der GFR bei der ANI sind sechs pathophysiologische Mechanismen entscheidend verantwortlich:

1. Aus einer verringerten glomerulären Permeabilitätskapazität resultiert ein Abfall der GFR. Für diese Einschränkung der Permeabilität werden Schädigungen der Endothelzellen und/oder Kontraktionen der Mesangiumzellen durch Angiotensin II verantwortlich gemacht.
2. Durch eine gestörte ATP-Bildung und daraus resultierendem intrazellulärem Energiemangel kommt es zur Schwellung der Tubuluszellen und schließlich zu deren Tod. Durch die entstehenden Lücken im Tubuluszellverband kann der im Glomerulus gebildete Primärharn direkt in die peritubuläre Zirkulation zurückfließen (back-leak).
3. Durch den Zelldetritus im Tubuluslumen entsteht nicht selten eine tubuläre Obstruktion. Proximal dieses Hindernisses erhöht sich der intratubuläre Druck, der sich bis zum Glomerulus fortsetzt, so dass funktional eine druckpassive Reduktion der GFR resultiert.
4. Bei der ANI entstehen Veränderungen der renalen Hämodynamik. Die verringerte renale Perfusion wird durch eine reduzierte Produktion von vasodilatatorisch wirkendem Stickstoffmonoxid (NO) und gleichzeitig vermehrter Bildung von vasokonstriktorisch wirkendem Endothelin verursacht. Es resultiert eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriole und eine Vasodilatation der efferenten Arteriole mit dem Ergebnis einer verminderten Ultrafiltration.
5. Durch die beschriebenen Schädigungen an den Tubuluszellen ist deren Reabsorptionskapazität eingeschränkt, so dass im distalen Tubuluslumen vermehrt die Elektrolyte Na^+ und Cl^- erscheinen. Es werden der TGF und das RAAS aktiviert, um einem vermehrten Salzverlust entgegen zu wirken. Folglich entsteht eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriole und die glomeruläre Perfusion wird weiter reduziert (Grauer, 2003d).
6. Eine Kongestion (Stauung) von Erythrozyten in den medullären Kapillaren wird angenommen, bedarf aber noch weiterer Aufklärung (Stahl, 2000).

Die Nieren werden physiologischerweise gut durchblutet. Außerdem besitzen die Glomeruluskapillaren eine relativ große Oberfläche. Die proximalen Tubuluszellen sowie die Zellen des aufsteigenden Astes der Henle-Schleife weisen eine hohe Metabolisierungsrate auf. Dadurch können Metabolite aus der Biotransformation von Medikamenten in den Tubuluszellen leicht akkumulieren. Ischämie und Toxine haben somit eine relativ intensive Auswirkung auf die Nieren (Grauer, 2003a). Behrend et al. (1996) fanden heraus, dass 72 % der untersuchten Hunde in den 2 Wochen vor der Diagnosestellung nephrotoxische Medikamente erhielten. Da über 80 % der Patienten mit primär renaler ANI akute tubuläre Nekrosen aufweisen, werden im Folgenden die zellulären und molekularen Mechanismen der akuten tubulären Nekrosen erläutert.

1. Durch die renale Ischämie und dadurch bedingte verminderte Sauerstoffzufuhr entsteht ein Mangel an intrazellulärem ATP. Letzteres ist für die aktiven Transportvorgänge in den Tubuluszellen wichtig. Die beim Abbau von ATP entstehenden Stoffwechselprodukte ADP und AMP können die Zelle nicht verlassen und werden daher zu Adenosin, Inosin und

Hypoxanthin abgebaut. Letztere gelangen zunehmend in den Extrazellarraum. Damit stehen ADP und AMP nicht mehr ausreichend für die Bildung von intrazellulärem ATP zur Verfügung. Durch katabole Reaktionen können aus Adenosin, Inosin und Hypoxanthin zusätzlich zytotoxische Radikale entstehen.

2. Aufgrund des ATP-Mangels kann der hohe Kalziumkonzentrationsgradient zwischen dem Extrazellular- und Intrazellularraum nicht mehr aufrechterhalten werden. Es kommt zum Kalziumeinstrom in die Tubuluszelle. Kalzium aktiviert direkt Stoffwechselwege, die zur Bildung von freien Radikalen führen. Ferner können die Apoptose von Tubuluszellen induziert, der mitochondriale Energiestoffwechsel gestört und das Zytoskelett geschädigt werden.

3. Bei der Wiederherstellung der Durchblutung nach einer Ischämie der Nieren aufgrund einer ANI (Reperfusionsphase) kommt es zum massiven Anfall von Sauerstoffradikalen. Aufgrund der großen Menge sind die zellulären Schutzmechanismen überlastet. Die Sauerstoffradikale können zur Schädigung von Lipiden und Zellproteinen sowie zur Störung der DNA und der Zellmembran führen.

4. Durch tubuläre Schädigungen wird das Enzym Phospholipase A₂ aktiviert. Es hydrolysiert Phospholipide zu freien Fettsäuren und Lysophospholipiden. Dadurch wird die Permeabilität der zellulären Membranen verändert. Außerdem erfolgt eine Verstoffwechslung der entstehenden Arachidonsäure zu Eicosanoiden. Diese besitzen wiederum vasokonstriktorische und chemotaktische Effekte an den Nieren.

5. In der Reperfusionsphase treten zunächst Granulozyten aus den Gefäßen aus, um Zelltrümmer zu entfernen. Durch Sekretion von Sauerstoffradikalen, Protease und Elastase sowie durch Anlockung weiterer Entzündungszellen können die Nieren in dieser Phase zusätzlich geschädigt werden.

6. Durch Beeinträchtigungen des Zytoskelettes der Tubuluszellen entsteht ein Verlust der Zellpolarität. Der Bürstensaum geht verloren und es kommt zur Umverteilung der Na⁺- K⁺-ATPasen. Dadurch ist ein zielgerichteter Transport von Elektrolyten nicht mehr möglich. Integrine sind Glykoproteine, die für die Verankerung der Tubuluszellen an der Basalmembran verantwortlich sind. Bei einer Schädigung dieser Integrine kommt es zur Loslösung der Tubuluszellen sowie zur Bildung intraluminaler Zellaggregate.

7. Schwere Schädigungen der Tubuluszellen führen zur Nekrose oder zum gerichteten Zelltod, der Apoptose. Diese kommt durch zytotoxische Mechanismen, Mangel an Wachstumsfaktoren und/oder Verlust von Zell-zu-Zell oder Zell-zu-Matrix Interaktionen zustande.

Eine Minderperfusion der Nieren kommt häufig im Zusammenhang mit Anästhesien und Operationen vor oder sie entsteht durch die Gabe von Vasodilatoren und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID). Dadurch kann eine subklinische Niereninsuffizienz, z. B. nach einer

Narkose, manifest werden. Viele geriatrische Patienten besitzen bereits subklinische Funktionsverluste der Nieren, die eine besondere Gefährdung für die Entwicklung einer ANI nach sich ziehen (Grauer, 2005). Es ist daher wichtig, gerade bei älteren Patienten vor Operationen die Nierenfunktion möglichst exakt zu prüfen.

Die ANI wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich eingeteilt. Im Folgenden wird die Einteilung in drei Phasen vorgestellt (Freistedt, 2003; Suter, 2004):

1. Einleitungsphase (= Phase der Schädigung, latente Phase)
2. Erhaltungsphase (= Phase des manifesten Schadens)
3. Erholungsphase (= Phase der Restitution)

Die Einleitungsphase beschreibt die Zeit von der Schädigung bis zum Verlust der Konzentrierungsfähigkeit der Nieren und der daraus resultierenden Polyurie oder auch Oligurie und Azotämie (Freistedt, 2003). Wenn in dieser Phase die renalen Schädigungen durch eine konsequente Therapie reduziert werden, dann ist die ANI reversibel (Grauer, 2003a; Grauer, 2005). Doch diese Phase verläuft meist unbemerkt und dauert Stunden bis Tage (Freistedt, 2003).

Die Erhaltungsphase ist durch tubuläre Läsionen und Dysfunktionen der Nephrone gekennzeichnet. Die GFR und die Urinproduktion sind erniedrigt. Eine Therapie in dieser Phase ist meist lebenserhaltend. Diese Phase dauert Tage bis mehrere Wochen. Einige Autoren haben die Erhaltungsphase noch in zwei weitere Stadien unterteilt. Dabei dominieren im ersten Stadium die Gegenregulationsmechanismen auf die schädigende Noxe. Durch eine reaktive Vasokonstriktion und Verminderung der GFR entsteht eine Anurie bzw. Oligurie und die Serum-[Kreatinin_{endo}] sowie die Serum-[Harnstoff] steigen an. Aufgrund von tubulären Schädigungen ist der gebildete Harn oft isosthenurisch oder aber normal oder hochkonzentriert. Wenn die Diurese wieder einsetzt, beginnt das Stadium der kompensatorischen Polyurie, denn die Harnkonzentrierung in den funktionsgestörten Tubuli ist beeinträchtigt. Der ausgeschiedene Harn ist dann isosthenurisch (Freudiger, 1997; Moritz und Grünbaum, 2001a).

Die Erholungsphase ist bestimmt von Regeneration und Reparation. Die tubulären Schäden sind reversibel, wenn die tubuläre Basalmembran intakt geblieben ist und noch lebensfähige Tubuluszellen vorhanden sind. Diese können dann durch Hypertrophie den Verlust teilweise oder vollständig kompensieren (Grauer, 2003d).

Nach Freudiger et al. (1997) und Suter (2004) sind vor allem extrarenale (prä- und postrenale) Niereninsuffizienzen durch eine konsequente Therapie reversibel. Ansonsten erfolgt ein fließender Übergang von der reversiblen in die irreversible Form (Freudiger, 1997). Aus einer zu spät diagnostizierten ANI kann sich dann eine CNI entwickeln. Wenn das Tier bereits eine Anurie zeigt, ist die Prognose nach Suter (2004) fast immer infaust.

Nach überstandener ANI ist es daher ein wichtiges diagnostisches Anliegen, die (noch vorhandene) Nierenleistung des Patienten zu ermitteln.

2.2.3 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) ist eine allmählich auftretende, mehr als 2 Wochen bestehende, progredient und irreversibel verlaufende Nierenerkrankung mit zunehmender Reduzierung aller Nierenfunktionen, wie Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen, Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushaltes sowie Produktion von Hormonen (Moritz und Grünbaum, 2001b; Suter, 2004). Die CNI wird erst klinisch manifest, wenn eine kritische Menge an Nephronen zugrunde gegangen und dadurch die GFR um mehr als 70 % reduziert ist (English *et al.*, 1980).

Nach Suter *et al.* (2004) ist die CNI eine der häufigsten Todesursachen alter Hunde. Von allen Nierenerkrankungen ist die CNI bei Hund und Katze am häufigsten vertreten (Polzin *et al.*, 2000).

Die Ursachen für eine CNI sind sehr vielfältig. Grundsätzlich kann eine CNI erworben sein oder sich aus einer angeborenen Nierenerkrankung entwickeln. Meistens ist bei der Diagnosestellung die Ursache der CNI nicht mehr identifizierbar (Polzin *et al.*, 2000).

Minkus *et al.* (1994) fanden bei 8 % der untersuchten Hunde kongenitale Nierenerkrankungen. Es kommen Amyloidosen, renale Dysplasien, Glomerulopathien, Zystadenokarzinome, das Fanconi-Syndrom und die polyzystische Nierenerkrankung vor. Die davon hauptsächlich betroffenen Rassen sind Shar Pei, Beagle, DSH, Shi Tzu, Lhasa apso, Golden Retriever, Norwegischer Elchhund, Chow Chow, Englischer Cocker Spaniel, Dobermann Pinscher, Bullterrier, Soft-Coated Wheaten Terrier, Samoyede, Basenji, Standard Pudel und Cairn Terrier (Brown, 2004). In Untersuchungen an Berner-Sennen-Hunden konnte ein autosomal rezessiver Erbgang für eine membrano-proliferative Glomerulonephritis gefunden werden (Minkus *et al.*, 1994). Die kongenitalen Erkrankungen sollten möglichst frühzeitig diagnostiziert und entsprechende Hunde von der Zucht ausgeschlossen werden.

Die Ursachen für eine erworbene CNI können Infektionen mit Leptospiren, verschiedenen Pilzen oder Leishmanien, Immunkomplex-Glomerulopathien, Amyloidosen, Neoplasien (Lymphosarkom, Nephroblastom), bilaterale Hydronephrosen (Nephrolithiasis) und Hyperkalzämien (maligne, primärer Hyperparathyreoidismus) sein. Außerdem kann die CNI auch als Folge einer ANI oder idiopathisch entstanden sein. Nach Nolte (2002) ist die CNI bei jungen Hunden meist kongenital und bei älteren Hunden erworben. In einer Studie mit 37 azotämischen Hunden wurden von jedem Tier Nierenbiopsien entnommen und histologisch untersucht. Dabei handelte es sich in 58 % der Fälle um eine chronische tubulointerstitielle Nephritis, in 28 % um eine Glomerulonephropathie, in 6 % um eine Amyloidose und in 8 % der Fälle um eine renale Dysplasie. Bei Katzen ergaben sich vergleichbare Ergebnisse,

jedoch wurde zusätzlich in 11 % der Biopsien ein Lymphom festgestellt (Minkus *et al.*, 1994). Somit ist die erworbene CNI in den meisten Fällen entzündlichen Ursprungs. Grauer (2003b) beschreibt die Glomerulonephritis als die häufigste Ursache von Glomerulopathien und als eine Hauptursache für CNI bei Hund und Katze.

Die CNI kann aufgrund ihres progressiven Verlaufes in vier verschiedene Stadien eingeteilt werden. Die einzelnen Stadien gehen im Allgemeinen fließend ineinander über, doch die CNI kann auch durch akute Schübe beschleunigt werden. Die IRIS (International Renal Interest Society) hat folgende Einteilung für die CNI bei Hunden anhand ihres Serum-[Kreatinin_{endo}] aufgestellt (Watson *et al.*, 2003):

Tab. 2: Einteilung der Stadien der CNI bei Hunden nach IRIS

Stadium der renalen Malfunktion	I	II	III	IV
Serum-[Kreatinin _{endo}] (µmol/l)	<125	125-180	181-440	>440

Das Stadium I (Latenzstadium, Stadium der vollen Kompensation) verläuft symptomlos. Die noch vorhandenen Nephrone reichen aus, um eine adäquate Nierenfunktion zu gewährleisten. Sobald über 50 % der Nephrone ausgefallen sind, ist die GFR leicht vermindert und die Konzentrationsleistung der Nieren geringfügig eingeschränkt (Suter, 2004). In diesem Stadium kann eventuell eine leichte Polydipsie vorhanden sein.

Zum Stadium II (Stadium der kompensierten Retention) besteht ein fließender Übergang. Wenn die Kompensationsgrenze der Nieren erreicht ist, sinkt die GFR so stark ab, dass es zur Azotämie kommt. Sie kann in diesem Stadium durch eine Messung der Serum-[Kreatinin_{endo}] und Serum-[Harnstoff] sowie der Harndichte erfasst werden. Teilweise treten milde Symptome einer Azotämie auf, die sich mit zunehmendem Maße der Nierenschädigung verstärken (Grauer, 2003a). Dieses Stadium kann aber auch symptomlos verlaufen.

Im Stadium III (Stadium der dekompenzierten Retention) treten außer der Azotämie deutliche Symptome, wie Polydipsie/Polyurie, Gewichtsverlust, Anorexie, Vomitus, Diarrhoe, arterielle Hypertension, Enzephalopathie und Neuropathie, auf. Durch Störungen der Erythropoetin (EPO)-Sekretion und des Parathormon (PTH)-Stoffwechsels können sich eine nicht regenerative Anämie und/oder ein renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus entwickeln. Jedes Symptom einzeln ist meist unspezifisch, aber die Kombination der klinischen Anzeichen kann den Verdacht auf eine CNI lenken (Höchel *et al.*, 2004).

Das Stadium IV (terminale Urämie, Endstadium-Niere) ist das Endstadium der CNI und endet früher oder später mit dem Tod des Patienten (Höchel *et al.*, 2004; Polzin *et al.*, 2000; Suter, 2004).

Die auslösende Ursache für eine CNI ist schwierig herauszufinden. Zum einen sind die einzelnen Abschnitte der Nephrone, wie Glomeruli, Tubuli, peritubuläre Kapillaren, interstitielles Gewebe funktionell voneinander abhängig. Zum anderen kann das Nierengewebe nur in begrenztem Maße auf verschiedene Situationen reagieren und irreversibel zerstörte Nephrone können nicht neu gebildet werden. Deshalb kann eine irreversible, progressive Schädigung in einem Teil des Nephrons für das Auftreten von weiteren Schäden in anderen ursprünglich intakten Abschnitten verantwortlich sein. Dadurch sinkt schließlich die GFR im betreffenden Nephron (SNGFR) und in dessen Folge wird das gesamte Nephron funktionslos (Polzin *et al.*, 2000). Dieser Zusammenhang wird auch als „Whole-Nephron-Theorie“ bezeichnet (Höchel *et al.*, 2004). So kann z.B. eine Amyloidablagerung im Glomerulus zu einer geringeren Durchblutung der peritubulären Kapillaren führen. Hierdurch kommt es zur Atrophie, Degeneration und Nekrose der Tubuluszellen. Nachfolgend sind die tubulären Funktionen gestört, obwohl sie primär nicht geschädigt waren (Polzin *et al.*, 2000). Wenn die Nierenfunktionsstörungen ein bestimmtes Ausmaß erreicht haben, dann können sie sich sogar „selbst erhalten“ (Abb. 3). Die eigentliche Ursache muss dann nicht mehr vorhanden sein. Die langsame Zerstörung einzelner Nephrone führt zu einer kompensatorischen Hypertrophie und Hyperfiltration (um 50 - 200 %) der noch intakten Nephrone. Für den Organismus bedeutet das die Aufrechterhaltung einer noch adäquaten Nierenfunktion („Hyperfiltrations-Theorie“) (Finco, 1995; Goldschmeding, 2004). Durch die Hyperfiltration kann es zur Sklerosierung und dadurch zum Funktionsverlust kommen (Abb. 2). Wenn die hypertrophierten Nephrone keine ausreichende Nierenfunktion mehr gewährleisten können, dann zeigen sich beim Patienten klinische Symptome. Bei weiterem Funktionsverlust resultiert letztendlich der Tod des Patienten (Grauer, 2003d).

In der folgenden Abbildung sind die Auswirkungen, wie Proteinurie und Glomerulosklerose, die infolge einer reduzierten Nephronenzahl entstehen, dargestellt:

Chronische Abnahme funktionstüchtiger Nephrone

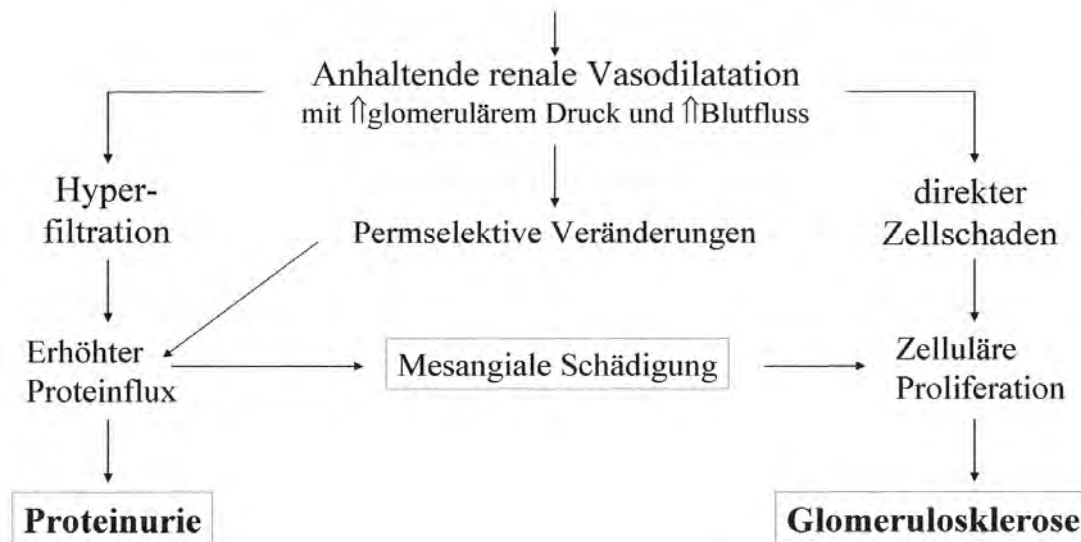


Abb. 2: Entstehung von Proteinurie und Glomerulosklerose bei chronischer Niereninsuffizienz

Finco et al. (1999) haben die Progression der CNI an nephrektomierten Hunden untersucht. Sie stellten fest, dass der sich selbst erhaltende Prozess zeitgleich mit der Azotämie beginnt. Das bedeutet, dass er bereits zum Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung besteht. Jedoch maskiert die kompensatorische Hypertrophie der noch erhaltenen Nephrone den weiteren Funktionsverlust des Nierengewebes und erschwert dadurch eine Messung der Progression des Nierenschadens. In Bezug auf das Fortschreiten einer CNI sind nach Finco (1995) weder das UPC noch die Serum-[Kreatinin_{endo}] aussagekräftig.

In der folgenden Abbildung sind die progressive Verminderung der GFR und die Verstärkung der renalen Schäden grafisch dargestellt.

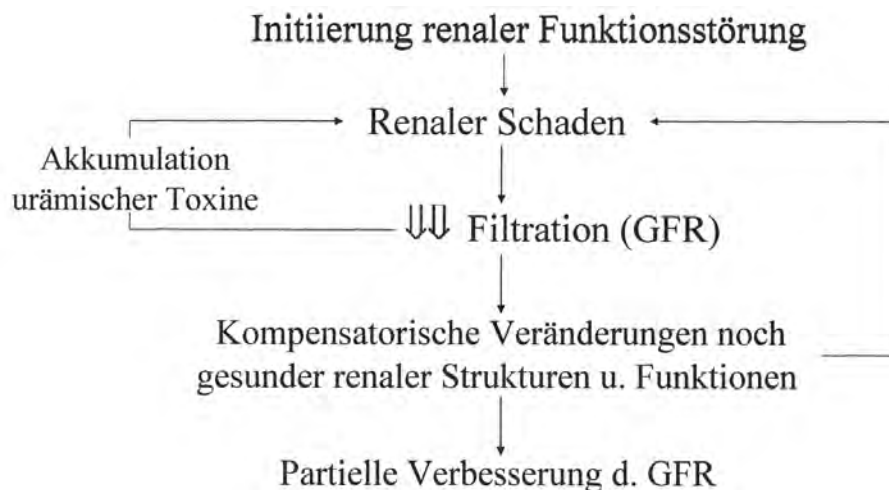


Abb. 3: Ablauf der Progression renaler Schäden

Die Langzeitprognose einer CNI ist nach Suter (2004) fast immer ungünstig. Dagegen muss die Kurzzeitprognose nicht ungünstig sein, denn bei rechtzeitiger symptomatischer Therapie kann die Progression der renalen Malfunktion verlangsamt werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der renalen Dysfunktion und den klinischen Symptomen ist oftmals unvorhersehbar, und es soll keine Korrelation zwischen der Überlebenszeit und den biochemischen Parametern existieren (Cook und Cowgill, 1996). Zudem fehlen in der Literatur Angaben darüber, mit welcher Geschwindigkeit die renale Malfunktion bei nierenkranken Hunden fortschreitet.

2.3 Diagnostik renaler Funktionen

2.3.1 Klinische Symptomatik

Die Symptome der ANI und CNI unterscheiden sich teilweise voneinander. Die Urämiesymptome, wie Apathie, Anorexie, Depression, Vomitus, Diarrhoe, Dehydratation und Foetor ex ore, können bei beiden Krankheiten unterschiedlich stark ausgeprägt vorhanden sein (Freistedt, 2003; Grauer, 2003a; Moritz und Grünbaum, 2001a; Suter, 2000). Typisch für eine ANI sind Nierenpalpationsschmerz sowie eine Oligo- oder Anurie. Bei einigen Nephrotoxinen, z. B. dem Aminoglycosid Gentamicin, besteht meist von Beginn an eine PD/PU (Suter, 2000). Bei einer CNI dagegen besteht die PD/PU meist schon seit längerem und geht teilweise mit Nykturie einher. Definitionsgemäß wird die dauerhafte Ausscheidung eines erhöhten Harnvolumens als Polyurie bezeichnet (Suter, 2000). Ab welcher Menge von erhöhtem Harnvolumen gesprochen werden kann, wird bei den einzelnen Autoren unterschiedlich angegeben und reicht von $> 40 \text{ ml/kg KM/d}$ bis $> 50 \text{ ml/kg KM/d}$ (Freudiger, 1997; Kraft und Dürr, 2004; Schwendenwein, 1995; Suter, 2000). Eine Polyurie kann vorübergehend sein und durch physiologisch vermehrte Wasseraufnahme, iatrogene Überwässerung oder Medikamente (z. B. Diuretika) ausgelöst werden (Kraft und Dürr, 2004). Sie kann aber auch durch verschiedene Krankheiten verursacht sein. Am häufigsten werden hier Nierenerkrankungen unterschiedlichster Art genannt. Ein vermindertes Harnvolumen von $< 6 \text{ ml/kg KM/d}$ wird als Oligurie und die Unfähigkeit, Harn abzusetzen als Anurie bezeichnet (Suter, 2004). Auch hier kommen als Ursache Nierenerkrankungen, vor allem die ANI, in Betracht.

Weitere Symptome einer CNI können Abmagerung, Schleimhautschäden, Gastroenteritis, urämische Enzephalopathien und Neuropathien sein. Oftmals sind in bildgebenden Verfahren (Röntgen, Ultraschall) die Nieren verkleinert (sog. Schrumpfniere), die Oberfläche höckrig, und es ist im Ultraschall hyperechoisches Nierenparenchym zu erkennen (Suter, 2004).

Bei ca. 20 - 60 % der Hunde mit CNI besteht durch die gesteigerte Reninfreisetzung eine systemische Hypertonie (Grauer, 2003d; Suter, 2004). Einen Zusammenhang zwischen systemischer Hypertension und CNI konnte auch Finco (2004) aufzeigen. Hypertonie ist definiert als ein anhaltender abnorm hoher Blutdruck, wobei die Grenze für abnorm hohen Blutdruck nicht klar definiert ist (Ware, 2003). In der Literatur werden daher unterschiedliche Grenzen und Normwerte für den Blutdruck bei Hunden angegeben (Brown, 2004; Suter, 2004; Trautvetter, 1997; Ware, 2003). Die Folgen einer arteriellen Hypertonie können Linksherzhypertrophien, Netzhautablösungen und ein Voranschreiten der CNI sein. Die pathogenetischen Mechanismen, die zur Hypertonie führen, sind unterschiedlich. Zum einen ist durch die Nierenfunktionsstörung die Ausscheidung von Natrium und Wasser reduziert. Zusätzlich erfolgt aufgrund der Minderperfusion der Nieren eine vermehrte Freisetzung von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat. Durch das Angiotensin II tritt eine Vasokonstriktion mit daraus folgender Blutdruckerhöhung ein. Die durch das Angiotensin II vermittelte vermehrte Freisetzung von Aldosteron bewirkt eine gesteigerte Natriumreabsorption im distalen Tubulussystem und den Sammelrohren. Die Natriumlast wiederum verstärkt das Ansprechen der glatten Gefäßmuskelzellen auf Angiotensin II. Erfolgt eine weitere Schädigung der Nieren, dann erhöht sich auch die Reninfreisetzung. Damit entsteht ein „Teufelskreis“, der den Blutdruck weiter ansteigen lässt (Persson, 2003). Die ACVIM „Hypertension Consensus Panel und Veterinary Blood Pressure Society“ empfehlen die Messung des Blutdrucks bei Tieren mit CNI und haben hierzu Richtlinien für dessen Einteilung aufgestellt (Brown, 2004). Sie ist in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Einteilung der Risikofaktoren für Endorganschädigungen bei unterschiedlichen Blutdrücken

Risikokategorie für Endorganschädigung	systolischer Blutdruck (kPa)	diastolischer Blutdruck (kPa)
minimal	< 20	< 13
gering	20 - 21	13 - 13,2
moderat	21,1 - 24	13,3 - 16
hoch	≥ 24	≥ 16

Nach Jacob et al. (1999) soll ein Blutdruck von 21,1 - 24 kPa die Progressivität der CNI nicht beschleunigen. Dagegen soll ein Blutdruck von > 24 kPa die Überlebenszeit von chronisch nierenkranken Hunden signifikant mindern.

Als weitere subklinische Störungen einer CNI können Immunsuppression, Insulinresistenz, Sterilitäten, erhöhte Glukokortikoidempfindlichkeit, Vitaminmängel, Eisenmangel, Perikarditis, urämische Pneumonien sowie Störungen der Wundheilung und der Blutgerinnung auftreten (Suter, 2004).

2.3.2 Ausgewählte labordiagnostische Parameter im Blut

2.3.2.1 Plasma (Serum)-[Kreatinin] und -[Harnstoff]

Kreatinin ist ein relativ kleines Molekül mit der Molmasse von 113 Dalton. Es ist sehr gut wasserlöslich. Kreatinin ist das Produkt einer spontanen, irreversiblen, nicht enzymatischen Dehydrierung von Kreatin und Dephosphorylierung von Kreatinphosphat. Diese Umwandlung erfolgt in einer konstanten Rate von täglich etwa 2 % des gesamten Kreatins im Körper. Kreatinin wird beim Hund hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. In Untersuchungen von Watson *et al.* (2002) konnten im Urin von Hunden 99 % des exogen zugeführten Kreatinins wiedergefunden werden. Die Autoren sehen eine extrarenale Elimination von Kreatinin als vernachlässigbar an. Kreatinin wird über das Glomerulus frei ultrafiltriert, so dass die Konzentrationen im Ultrafiltrat und im Blutplasma gleich sind. Beim Hund ist eine schwache Sekretion von Kreatinin im proximalen Tubulussystem festgestellt worden, die bei männlichen Tieren unter Testosteroneinfluss verstärkt ist (O'Connell *et al.*, 1962; Swanson und Hakim, 1962; Watson *et al.*, 2002). Die tubuläre Sekretion ist besonders bei hohen Serum-[Kreatinin_{endo}] und bei eingeschränkter Nierenfunktion vermehrt (Swanson und Hakim, 1962). Dagegen konnte bei der Katze gezeigt werden, dass Kreatinin ausschließlich über die glomeruläre Filtration ausgeschieden wird. Blase und Urether sind für Kreatinin impermeabel (Finco und Barsanti, 1982). Es existieren kontroverse Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Kreatinin und dem Futter beim Hund. Bartges *et al.* (1995) stellten fest, dass nach proteinreicher Fütterung die Harn-[Kreatinin] der untersuchten Hunde anstieg, wohingegen Jergens *et al.* (1987) keinen Zusammenhang zwischen der Kreatininausscheidung mit dem Urin und der Fütterung sahen. Da das Kreatinin in den Muskelzellen entsteht, steigt es sowohl im Serum als auch im Urin mit zunehmender Größe und Muskelmasse des Hundes an. Außerdem existieren zusätzlich individuelle Unterschiede (Médaille *et al.*, 2003). Bei Greyhounds und anderen Windhunden wurden höhere Serum-[Kreatinin_{endo}] Werte gefunden als bei anderen Rassen (Feeman *et al.*, 2003).

Die endogene Kreatininkonzentration kann sowohl im Plasma als auch im Serum bestimmt werden. Bei demselben Hund ist die Konzentration im Serum um 5-10 µmol/l höher als im Plasma (Thoresen *et al.*, 1992). Die Bestimmung der Serum-[Kreatinin_{endo}] kann mit dem Jaffé-Verfahren oder einer enzymatischen Methode erfolgen (vgl. Kap. 3.3.2.1.). Die einzelnen Autoren geben stark unterschiedliche Referenzwerte für gesunde Hunde an. Einen Überblick zeigt die Tabelle 4.

Tab. 4: Referenzwerte für Serum-[Kreatinin_{endo}] bei gesunden Hunden von unterschiedlichen Autoren

Autor	Serum-[Kreatinin _{endo}] (µmol/l)
Schwendenwein (1989)	< 106,8
Glick et al. (1998)	27 – 177
Kerr (2002)	< 120 (Windhunde: < 150)
Kraft (2003)	35 – 106
Thrall et al. (2004)	80 – 150
Niemand und Suter (2004)	< 100

Der Hydratationszustand eines Tieres kann die Serum-[Kreatinin_{endo}] beeinflussen. So kann eine Dehydratation > 5 % eine erhöhte Serum-[Kreatinin_{endo}] vortäuschen (English *et al.*, 1980). Andere Autoren haben neben individuell sehr unterschiedlichen Serum-[Kreatinin_{endo}] keine Proportionalität zum Dehydratationszustand herausgefunden (Hardy und Osborne, 1979).

Harnstoff entsteht einerseits beim endogenen Abbau von Proteinen und andererseits aus dem mit der Nahrung zugeführten Eiweiß. Zunächst entsteht als Abfallprodukt NH₃, aus dem im Harnstoffzyklus der Leber der ungiftige Harnstoff synthetisiert wird. Dieser verteilt sich über das Kreislaufsystem in alle Gewebe des Körpers. In einer Studie zeigten Hunde mit induzierter Azotämie gleiche Harnstoffkonzentrationen im Gehirn und im Plasma, was auf den Übertritt von Harnstoff über die Blut-Hirn-Schranke schließen lässt (Arieff *et al.*, 1975). Beim Menschen konnte in den Faeces kein Harnstoff nachgewiesen werden (Brown *et al.*, 1971), so dass im Darm von einer Resorption oder Metabolisierung ausgegangen werden kann. Beim Menschen konnte in Studien mit radioaktivem Harnstoff nachgewiesen werden, dass 25 % des produzierten Harnstoffs von den Mikroorganismen im Darm hydrolysiert werden (Walser und Bodenlos, 1959). Bei stark erhöhtem Serum-[Harnstoff] wird dieser auch über die Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts ausgeschieden und durch Urease bildende Bakterien wieder zu Ammoniak gespalten (Kraft und Dürr, 2004). Der Harnstoff wird hauptsächlich renal eliminiert. Andere Ausscheidungswege, z. B. über den Schweiß, sind bei Hund und Katze vernachlässigbar (Finco und Duncan, 1976).

In der Literatur wird der Harnstoff häufig als Harnstoff-Stickstoff-Wert (englisch: BUN = Blood Urea Nitrogen oder SUN = Serum Urea Nitrogen) angegeben (Finco und Duncan, 1976; Thrall *et al.*, 2004). Da ein mol Harnstoff zwei Atome Stickstoff enthält, ergibt sich folgende Umrechnungsformel:

$$\text{Harnstoff-N (=BUN)} \times 0,3561 = \text{Harnstoff (mmol/l)} \quad (3)$$

Die Serum-[Harnstoff] steigt an, wenn Futter mit hohem Proteingehalt oder schlechter Proteinqualität gefüttert wird oder wenn gastrointestinale Hämorrhagien bestehen und das im Darm enthaltene Blut verdaut wird (proteinkatabole Situation). Deshalb sollte ein anämischer Patient mit erhöhter Serum-[Harnstoff] auf okkultes Blut untersucht werden. Niedrige Proteingehalte im Futter können dagegen eine Verminderung der Serum-[Harnstoff] bewirken.

Bei katabolen Stoffwechselluständen des Körpers (z. B. geringer Energiegehalt des Futters, Kachexie, Tumorerkrankungen, Fieber) werden vermehrt Körperproteine abgebaut und nachfolgend erhöht sich die Serum-[Harnstoff] (Finco und Duncan, 1976). Bei extremen Hungerzuständen kann die Serum-[Harnstoff] auf 15 oder 20 mmol/l ansteigen (Kerr, 2002). Hunde mit eitrigen Prozessen im Körper (z. B. Pyometra) besitzen eine verminderte Harnstoffproduktion aufgrund einer gesteigerten Produktion des eiweißhaltigen „Eiter“-Materials. Durch eine Cushing - Erkrankung und die dadurch bedingte Polyurie wird vermehrt Harnstoff über die Nieren ausgeschieden (Kraft und Dürr, 2004). Die Serum-[Harnstoff] ist dann ebenso erniedrigt wie bei verschiedenen Lebererkrankungen, die mit einer verminderten Harnstoffproduktion einhergehen (Finco und Duncan, 1976).

Bei einer verminderten Nierenperfusion, beispielsweise durch eine Dehydratation oder Herzinsuffizienz, steigt die Serum-[Harnstoff] an, weil die renale Ausscheidung von Harnstoff gestört ist. Es können dann Serum-[Harnstoff] über 35 mmol/l erreicht werden. Bei einer Behandlung der Grunderkrankung (z. B. Herzinsuffizienz) soll die Serum-[Harnstoff] als Maß für den Therapieerfolg herangezogen werden können (Finco und Duncan, 1976).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Serum-[Harnstoff] mehr Einflüssen unterliegt als die Serum-[Kreatinin_{endo}] (Brown *et al.*, 2003). Dennoch besteht zwischen der Serum- bzw. Plasma-Konzentration von Kreatinin und Harnstoff eine enge Korrelation (Médaille *et al.*, 2003).

2.3.2.2 Plasma (Serum)- [Cystatin C]

Cystatin C wird seit den 80ig - er Jahren des letzten Jahrhunderts als endogener Marker für die Bestimmung der Nierenfunktion beim Menschen diskutiert (Randers und Erlandsen, 1999). Studien in der Humanmedizin haben gezeigt, dass die Serum-[Cystatin C] ein besserer Marker für die GFR zu sein scheint als die Serum-[Kreatinin_{endo}] (Almy *et al.*, 2002). Auch bei Hunden und Katzen gibt es Untersuchungen zur Brauchbarkeit von Cystatin C als endogenen Parameter der Nierenfunktion (Almy *et al.*, 2002; Martin *et al.*, 2002).

Cystatin C gehört zur Familie der Cystein-Proteinasehemmer. Es ist ein nicht glykosyliertes Polypeptid mit 120 Aminosäuren und der Molmasse von 13.000 Dalton. Die Bildung erfolgt in einer konstanten Rate von allen kernhaltigen Zellen des Körpers und wird nicht durch Entzündungen oder das Geschlecht des Patienten beeinflusst. Cystatin C ist ubiquitär in

allen Körperflüssigkeiten vorhanden. Beim Menschen wurden hohe Konzentrationen von Cystatin C im Seminalplasma und der Zerebrospinalflüssigkeit gemessen (Turk und Bode, 1991). Beim Hund konnte das Cystatin C im Serum, der Zerebrospinalflüssigkeit, der Parathyrioidea, den Nieren und im ZNS gefunden werden (Braun *et al.*, 2002). Es hat vor allem protektive Funktionen und bewahrt Gewebe vor dem Abbau durch intrazelluläre Enzyme, die von untergegangenen oder entarteten Zellen freigesetzt werden (Randers und Erlandsen, 1999).

Cystatin C wird von den Glomeruli aufgrund der geringen molekularen Masse und der positiven Ladung bei physiologischem pH frei ultrafiltriert und nach Randers *et al.* (1999) und Kirsch (2002) von den Zellen der proximalen Tubuli reabsorbiert und katabolisiert. Rothen (2001) dagegen schreibt, dass das Cystatin C weder tubulär reabsorbiert noch sezerniert wird. Durch die Muskelmasse, das Alter oder die Körpergröße wird die Serum-[Cystatin C] nicht beeinflusst (Kirsch, 2002).

Zur Bestimmung der Serum-[Cystatin C] im Serum von Hunden wurde die Particle-enhanced Turbidimetric Immunoassay (PETIA)-Methode aus der Humanmedizin näher untersucht (Jensen *et al.*, 2001). Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Bindung von Cystatin C an einen von Kaninchen produzierten Anti-Human Cystatin C-Antikörper, der mit Polystyren-Partikeln gekoppelt ist. Durch die Bindung von Cystatin C an diesen Antikörper trübt sich die Probe, was wiederum als Maß für die Cystatin C-Konzentration herangezogen werden kann. In Untersuchungen wurden die Werte zwischen Serum-[Cystatin C] und GFR verglichen und es ergaben sich signifikante Korrelationen. Die GFR wurde mit verschiedenen Clearance-Methoden bestimmt (Almy *et al.*, 2002; Kirsch, 2002). Kirsch *et al.* (2002) konnten ein ähnliches Verhalten der Serum-[Cystatin C] und der Serum-[Kreatinin_{endo}]/Serum-[Harnstoff] beobachten. Insgesamt lag bei allen Untersuchungen die Serum-[Cystatin C] bei nierenkranken Tieren signifikant höher als bei gesunden Tieren, so dass es als Marker der GFR herangezogen werden könnte.

Der Referenzbereich für Serum-[Cystatin C] bei Hunden wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich angegeben. Eine Übersicht zeigt die Tabelle 5.

Tab. 5: Von verschiedenen Autoren angegebene Referenzbereiche der Serum-[Cystatin C] bei Hunden

Autor	Referenzbereich [Cystatin C] mg/l
Pechereau <i>et al.</i> (2000)	< 1,3
Jensen <i>et al.</i> (2001)	1,06
Braun <i>et al.</i> (2002)	< 1,3
Almy <i>et al.</i> (2002)	0,76-1,44

2.3.2.3 Plasma/Serum - [Elektrolyte] und - [Hormone]

Neben den oben genannten Parametern entstehen durch die eingeschränkte Tätigkeit bei Niereninsuffizienzen auch pathophysiologische Abweichungen der Serum-[Elektrolyte] und der -[Hormone]. Daher gehört zu einer vollständigen Beurteilung der Nierenfunktion u. a. ein rotes Blutbild sowie die Messung der Serum-[Elektrolyte] und -[Hormone]. Diese sollen im Folgenden näher erläutert werden.

Die hämatologischen Parameter unterliegen bei einer Niereninsuffizienz geringen Veränderungen. Bei einer ANI können eine Anämie infolge gastrointestinaler Blutungen sowie in einigen Fällen eine Leukozytose und/oder Lymphopenie vorhanden sein (Freistedt, 2003; Suter, 2004). Dagegen entsteht bei einer fortgeschrittenen CNI häufig eine aregenerative, normozytäre, hypo- oder normochrome Anämie. Aus der verminderten endokrinen Funktion der Nieren bei einer CNI resultiert u. a. eine verringerte Erythropoetinproduktion. In dessen Folge entsteht in Kombination mit der bestehenden Azidose und Retention harnpflichtiger Substanzen eine Knochenmarksinsuffizienz, welche zur Anämie führt (Suter, 2004). Die urämischen Toxine bewirken zusätzlich eine geringere Überlebenszeit der Erythrozyten (Gleadhill und Michell, 1996). Durch hohe Plasmakonzentrationen von Parathormon bei sekundärem Hyperparathyreoidismus und durch die urämischen Toxine scheint ein negativer Effekt auf die Erythropoetinfunktion und den -metabolismus zu bestehen (Gleadhill und Michell, 1996).

Durch die eingeschränkte GFR werden vor allem die Elektrolyte Phosphat und Kalium vermindert ausgeschieden, so dass sowohl bei der ANI als auch bei der CNI eine Hyperphosphatämie und Hyperkaliämie entstehen. Da das in den Nieren gebildete aktive Vitamin D3 (Calcitriol) nicht mehr in ausreichendem Maße produziert wird, kann nicht mehr genügend Kalzium aus dem Darm absorbiert werden. Die ebenfalls verminderte aktive Kalzium-Reabsorption in den geschädigten Tubuli der Nieren kann zu einer Hypokalzämie führen. Dadurch wird eine Steigerung der Parathormon (PTH)-Sekretion induziert. Dieses Phänomen wird als sekundärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet. Das PTH mobilisiert Kalzium und Phosphat aus dem Knochen, damit der Kalzium-Spiegel im Blut aufrechterhalten werden kann. In extremen Fällen kommt es durch die Knochendemineralisierung zum Bild der Osteodystrophia fibrosa generalisata renalis (Freudiger, 1997). Es entstehen deformierte Ober- und Unterkiefer, Zahnverluste sowie pathologische Frakturen, die selten, aber vor allem bei jungen Hunden im Endstadium einer congenitalen CNI vorkommen (Brown, 2004). Nach DiBartola (2000) und Höchel et al. (2004) kann ein sekundärer Hyperparathyreoidismus über eine Bestimmung der PTH-Konzentration im Blut oder eine Ultraschalluntersuchung der Nebenschilddrüse bereits frühzeitig diagnostiziert werden. Ein hoher Phosphat-Spiegel im Blut verstärkt zudem die Azidose und beeinträchtigt Gehirn-, Herz-, Muskel- und Leukozytenfunktion. Die Ablagerung von Kalzium

und Phosphat in den Organen führt zu Weichteilverkalkungen (z. B. Nephrokalzinose) (Suter, 2004).

Die Hypokalzämie ist ein eher seltener Befund bei Patienten mit CNI. Die Gesamtkalziumkonzentration im Blutplasma setzt sich zu 40 - 60 % aus dem ionisierten Kalzium, zu 35 - 45 % aus dem proteingebundenen Kalzium und zu 5 - 10 % aus dem komplexgebundenen Kalzium zusammen. Das proteingebundene Kalzium unterliegt nicht der renalen Ultrafiltration. Die biologisch aktive Form des Kalziums ist das ionisierte Kalzium (Ca^{2+}). Deshalb sollte nicht die Serum-[Kalzium_{gesamt}], sondern besser die Serum-[Kalzium_{ionisiert}] gemessen werden. In Untersuchungen an Katzen und Hunden wurde gezeigt, dass es Unterschiede bei der Messung von Serum-[Kalzium_{gesamt}] und Serum-[Kalzium_{ionisiert}] gibt, die teilweise gegensätzlich ausfallen (Barber und Elliott, 1998). Die Ursache, warum bei der Serum-[Kalzium_{gesamt}] eine Hyperkalzämie und bei der Serum-[Kalzium_{ionisiert}] eine Hypokalzämie gemessen wird, ist ungeklärt. Es könnte jedoch mit dem verstärkten Vorkommen von Kalzium enthaltenden Salzen, wie Sulfat, Phosphat oder Citrat, zusammenhängen (Polzin *et al.*, 2000). Nur eine Hyperkalzämie von Serum-[Kalzium_{ionisiert}], z. B. aufgrund von malignen Tumoren oder einer Hypervitaminose D, soll eine CNI induzieren können. Hyperkalzämien mit ionisiertem Kalzium können durch erhöhte Dosen von Kalzitriol, Kalzium enthaltenden intestinalen Phosphatbindern oder bei schwerwiegendem sekundärem Hyperparathyreoidismus entstehen (Polzin *et al.*, 2000). Polzin *et al.* (2000) haben bei Hunden in frühen Stadien der CNI leichte Hyperkalzämien von ionisiertem Kalzium entdeckt, obwohl diese Patienten kein Kalzitriol oder Phosphatbinder erhielten und auch keinen ausgeprägten Hyperparathyreoidismus besaßen.

Das Na/K-Verhältnis (Na/K-Ratio) ist bei renalen Erkrankungen häufig erniedrigt. Der Referenzbereich für die Na/K-Ratio liegt zwischen 27 und 40 (Pak, 2000). Roth und Tyler (1999) stellten fest, dass renale Malfunktionen oder Harnwegserkrankungen der häufigste Grund für eine erniedrigte Na/K-Ratio waren. 41 % der untersuchten Hunde mit einer Na/K Ratio < 24 litten unter renalen Erkrankungen und 24 % unter Hypoadrenokortizismus. Dagegen konnte bei allen Hunden mit einer Na/K-Ratio < 15 ein Hypoadrenokortizismus diagnostiziert werden (Roth und Tyler, 1999). Bei fast allen Hunden mit niedriger Na/K-Ratio bestand eine Hyperkaliämie. Auch Pak (2000) konnte eine bessere Korrelation zwischen der Serum-[Kalium] und der Na/K-Ratio feststellen als zwischen der Serum-[Natrium] und der Na/K-Ratio. Es besaßen 55,6 % der Hunde mit einer Na/K Ratio < 20 eine renale Erkrankung (Pak, 2000).

Zusätzlich kann die fraktionelle Elektrolytausscheidung für verschiedene Elektrolyte ($\text{FE}_{\text{Elektrolyte}}$) berechnet werden. Sie gibt den Anteil des Elektrolyts an, der nach glomerulärer Ultrafiltration und tubulärer Reabsorption und Sekretion mit dem Harn ausgeschieden wird. Da die Elektrolyte nach glomerulärer Ultrafiltration im Tubulussystem zu > 90 % reabsorbiert

werden, zeigt eine veränderte $FE_{\text{Elektrolyte}}$ vor allem Störungen der Tubulusfunktionen an. Mit folgender Formel kann die $FE_{\text{Elektrolyte}}$ (FE_x) berechnet werden:

$$FE_x (\%) = ([X]_{\text{Harn}}/[X]_{\text{Plasma}}) \times ([\text{Kreatinin}]_{\text{Plasma}}/[\text{Kreatinin}]_{\text{Harn}}) \times 100 \quad (4)$$

$[X]_{\text{Harn}}$: Konzentration des Elektrolyts X im Harn (mmol/l)
 $[X]_{\text{Plasma}}$: Konzentration des Elektrolyts X m Plasma (mmol/l)
 $[\text{Kreatinin}]_{\text{Plasma}}$: Kreatininkonzentration im Plasma ($\mu\text{mol/l}$)
 $[\text{Kreatinin}]_{\text{Harn}}$: Kreatininkonzentration im Harn ($\mu\text{mol/l}$)

Da die Elektrolytausscheidung von der Zusammensetzung der Fütterung abhängig ist, unterscheiden sich die Referenzwerte für Hunde bei den einzelnen Autoren voneinander. Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die von verschiedenen Autoren angegebenen Referenzwerte für die FE_{Natrium} , FE_{Kalium} und FE_{Phosphat} .

Tab. 6: Von verschiedenen Autoren angegebene Referenzwerte für die renale fraktionelle Elektrolytausscheidung bei Hunden

Autor	FE_{Natrium} (%)	FE_{Kalium} (%)	FE_{Phosphat} (%)
Gleadhill und Michell (1996)	0 - 0,7	0 - 20	3 - 39
Sodikoff (2001)	1	15 - 20	< 20
DiBartola et al. (2004)	< 1	6 - 20	-
Meyer und Harvey (2004)	0 - 0,7	0 - 20	3 - 39

2.3.3 Ausgewählte labordiagnostische Parameter im Harn

Bei allen Kleintieren, bei denen der Verdacht auf eine Erkrankung oder Mitbeteiligung der Nieren oder der ableitenden Harnwege besteht, ist eine zusätzliche Untersuchung des Urins notwendig (Lees, 2004). Sie ist unverzichtbar, um Infektionen der harnableitenden Wege von Harnsteinen und Niereninsuffizienzen zu unterscheiden (Freudiger, 1997; Lees, 2004). Urin kann durch Sammlung einer Spontanharnprobe (Mittelstrahlurin), über Katheterisierung oder durch Zystozentese aufgefangen werden. Die Urinprobe sollte möglichst frisch untersucht werden. Für bakteriologische Untersuchungen muss Zystozenteseharn entnommen werden, da dieser nicht mit Keimen aus dem Genitaltrakt infiziert ist. Die Harnmenge variiert beim gesunden Organismus erheblich und ist von Faktoren, wie Fütterung, körperlicher Bewegung, Luftfeuchtigkeit, Aufregung, und Körpertemperatur, abhängig (Kraft und Dürr, 2004). Der Referenzbereich für das Harnvolumen beim Hund schwankt daher zwischen 24 und 50 ml/kg KM/d.

Ein Harnstatus besteht aus der sensorischen Prüfung, der physikalisch-chemischen sowie der mikroskopischen Untersuchung. Die sensorische Prüfung beinhaltet eine Beurteilung der

Harnfarbe, Transparenz, Viskosität und des Geruchs. Die physiologische Harnfarbe des Hundes ist blass- bis braungelb. Sie ist vor allem durch die Urochrome bedingt. Der frisch abgesetzte Hundeharn ist klar und riecht tierartsspezifisch „fleischbrüh- bis knoblauchartig“ (Kraft und Dürr, 2004). Seine Konsistenz ist wässrig.

In den nachfolgenden Abschnitten sollen ausgewählte Untersuchungsparameter der physikalisch-chemischen Harnuntersuchung näher erläutert werden. In der Praxis werden häufig Harnteststreifen zur Harnanalyse eingesetzt. Anhand dieser Teststreifen können bestimmte Parameter, wie pH, Nitrit, Urobilinogen, Protein, Glucose, Leukozyten und Hämoglobin, nach kurzer Zeit qualitativ und zum Teil semiquantitativ abgelesen werden. Vorteilhaft sind eine geringe benötigte Harnmenge und die schnelle Auswertung. Da diese Teststreifen aus der Humanmedizin stammen, sind nicht alle Parameter auch für Tiere auswertbar (Freudiger, 1997; Thrall *et al.*, 2004). Eine mikroskopische Untersuchung des Harnsediments ist zusätzlich möglich. Sie hilft bei der Abklärung von Urintrübungen, Mikrohämaturien, Entzündungen sowie bei der Lokalisation des Krankheitsprozesses innerhalb des Harntraktes. Zur Beurteilung des Harnsediments werden zelluläre (Erythrozyten, Leukozyten, Epithelien), kristalline (Mineralien, Bilirubin, Aminosäuren, Arzneimittel) und konglomerierte (Zylinder) Bestandteile herangezogen sowie verschiedene Keime (Bakterien, Pilze) identifiziert (DiBartola, 2000).

2.3.3.1 Harndichte, -osmolalität

Die absolute Konzentration an gelösten Teilchen im Urin wird entweder mit der Harndichte (= spezifisches Gewicht) oder mit der Osmolalität gemessen (DiBartola, 2000).

Die Osmolalität gibt die Menge gelöster Teilchen in Bezug zum Volumen seines Lösungsmittels an. Sie ist also nur von der Anzahl und nicht von der Größe oder Masse der osmotisch aktiven Teilchen abhängig. Die Osmolalität wird in mosmol/kg angegeben.

Die Harndichte ist definiert als die Masse des Harns verglichen mit einem äquivalenten Volumen an destilliertem Wasser. Sie ist damit sowohl von der Menge als auch von der Molmasse der gelösten Teilchen abhängig (DiBartola, 2000; Watson, 1998).

Es können mit beiden Messungen Rückschlüsse auf die Wasserreabsorptions- und damit die Konzentrationsfähigkeit des Tubulussystems gezogen werden (Kraft und Dürr, 2004; Watson, 1998). Zwischen der Harndichte und der Harn-Osmolalität besteht bei gesunden Tieren ein linearer Zusammenhang. Wenn der Harn größere Mengen an Soluten mit höherer Molmasse (z. B. Glucose, Mannitol) enthält, dann hat das relativ größere Auswirkungen auf die Harndichte als auf die Harn-Osmolalität. Die Konzentration aller Osmolyte des Harns (Dichte) ist umgekehrt proportional zur Harnmenge. Das bedeutet, dass bei einer großen abgesetzten Harnmenge die Harndichte geringer wird (Kraft und Dürr, 2004).

Die Harndichte ist einfach und preisgünstig mit einer Senkspindel oder einem Refraktometer zu messen. Sie sollte möglichst vor dem Beginn einer Therapie bestimmt werden, da sie durch Medikamente beeinflussbar ist (Kraft und Dürr, 2004).

In der folgenden Tabelle 7 sind die in der Literatur angegebenen Normwerte der Harndichte beim Hund angegeben.

Tab. 7: Von verschiedenen Autoren angegebene Normwerte der Harndichte (in g/l) beim Hund

Autor	Normwert der Harndichte beim Hund (g/l)
van Vonderen et al. (1997)	1.006 - 1.050
Watson (1998)	1.015 - 1.045
DiBartola (2000)	1.001 - 1.080
Kraft und Dürr (2004)	1.030 - 1.045

Als Isosthenurie werden die Harndichte von 1.007 - 1.012 g/l und die Harn-Osmolalität von 300 mosmol/kg bezeichnet. Damit entspricht die Konzentration an gelösten Teilchen des Endharns genau derjenigen des Primärharns bzw. des Blutplasmas (DiBartola, 2000). Die Isosthenurie kommt häufig im Endstadium der CNI vor.

Eine Hyposthenurie entsteht, wenn die Harndichte < 1.007 g/l und die Osmolalität < 300 mosmol/kg betragen. Eine Hypersthenurie ist das Vorhandensein von einer Harndichte > 1.015 g/l und einer Osmolalität > 300 mosmol/kg.

Die Harndichte nimmt physiologischerweise im Alter ab und ist morgens im Allgemeinen größer als abends. Sie wird besonders vom Hydratationsstatus des Tieres beeinflusst. Die Harndichte gilt als ein für die Diagnostik der renalen Malfunktion wenig spezifischer Parameter, der eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion erst anzeigt, wenn mehr als 2/3 aller intakten Nephrone zerstört sind (Watson, 1998). Ein Patient mit konstant niedriger Harndichte sollte nach Watson (1998) weiteren Untersuchungen unterzogen werden.

2.3.3.2 Proteinurie

Als Proteinurie wird das Vorkommen von pathologisch erhöhten Mengen an Eiweiß im Harn bezeichnet (Lees, 2004). Das über den Glomerulus im geringen Umfang ausgeschiedene Protein wird normalerweise im proximalen Tubulusabschnitt nahezu vollständig wieder reabsorbiert, so dass im Endharn nur geringe Mengen an Protein vorhanden sind. Bei gesunden Hunden wurde eine mittlere Harnproteinmenge von < 20 mg/kg/Tag in Untersuchungen unterschiedlicher Autoren angegeben (Biewenga *et al.*, 1982; Grauer *et al.*, 1985). Etwa 50 % der im Harn physiologischerweise vorkommenden Proteine entstehen

durch die Sekretion von Enzymen, Mukoproteinen und Immunglobulinen der Tubulusepithelzellen oder stammen aus den Epithelzellen des unteren Harn- und Geschlechtsapparates (Grauer, 2003c). Vorübergehende, physiologische Erhöhungen der Proteinmenge können bei starker körperlicher Belastung, im Östrus, bei Fieber, unter Einwirkung großer Hitze oder Kälte, unter Stress, bei Anfallsleiden, unter der Geburt oder während der ersten Lebensstage vorkommen (Kraft und Dürr, 2004). Dagegen sind andauernde Erhöhungen der Proteinmenge im Harn als krankhaft einzustufen. Neben der physiologischen Proteinurie können die pathologischen Proteinurien anhand ihrer Ursache in extrarenale (prärenale, postrenale) und renale Proteinurien eingeteilt werden (Grauer, 2003c; Suter, 2004). Um die physiologische (transiente) von der pathologischen (persistierenden) Proteinurie unterscheiden zu können, sind wiederholte Harnuntersuchungen, insbesondere des UPC-Quotienten, in angemessenen Zeitabständen empfehlenswert. Proteinurien, die einen Monat oder länger persistieren, sind nach Lees (2004) als pathologisch zu bewerten. Persistierende renale Proteinurien deuten auf das Bestehen einer CNI hin (Gary *et al.*, 2004). Für die Therapie und Prognose ist es wichtig, die Ursache für die Proteinurie herauszufinden.

Die prärenale Proteinurie ist durch eine erhöhte Proteinkonzentration im Blut gekennzeichnet (Lang und Kurtz, 2004). Sie entsteht durch exzessive Produktion von Proteinen mit einer Molmasse < 60.000 Dalton. Diese können dann frei ultrafiltriert werden in einer Menge, die die Reabsorptionskapazität im proximalen Tubulus übersteigt. Diese niedermolekularen Proteine können Hämoglobin oder Myoglobin sein, die z. B. nach Zerstörung von Erythrozyten oder Muskelgewebe freigesetzt werden. Außerdem kann die Produktion von Bence-Jones-Proteinen bei Plasmozytomen oder Lymphomen ebenso zur prärenalen Proteinurie führen wie Stauungen der renalen Gefäße durch Herzerkrankungen. Auch Infektionen des Geschlechtsapparates, z. B. Metritis und Prostatitis, können die Ursache für eine prärenale Proteinurie sein (Grauer, 2003c). Die Intensität der Proteinurie ist bei der prärenalen Form meist geringer als bei der renalen Form (Suter, 2004).

Bei der renalen Proteinurie werden glomeruläre und tubuläre Proteinurien unterschieden. Bei der glomerulären Proteinurie, die meist infolge einer Immunkomplex - Glomerulonephritis entsteht, ist die Filtermembran im Glomerulus so geschädigt, dass die negativen Ladungen verloren gehen und die Permselectivität verändert wird. Dadurch werden vor allem negativ geladene Proteine nicht mehr von der Filtermembran zurück gehalten. Es kommt zur glomerulären Proteinurie. Das wichtigste und mit etwa 60 % der Plasmaproteine am häufigsten vorhandene Protein ist das Albumin. Es hat eine Molmasse von 69.000 Dalton und hat die wichtige Funktion, den kolloidosmotischen Druck in den Blutgefäßen aufrechtzuerhalten. Albumin ist ein negativ geladenes Molekül mit einem Radius von 7,5 nm. Deshalb beträgt die Filtrationsfraktion von Albumin im ebenfalls negativ geladenen

Glomerulus lediglich 0,05 - 0,1 % der Plasma-[Albumin] (Gekle, 1998). Wenn ein 25 kg schwerer Hund eine Ultrafiltration von 97 l (vgl. Kap. 1.1.1.) und eine Plasma-[Albumin] von 30 g/l besitzt, dann werden täglich 2910 mg Albumin von den Nieren dieses Hundes filtriert. Da aber nur etwa 1 % dieses Albumins mit dem Urin ausgeschieden wird, werden 99 % im Tubulussystem reabsorbiert. Dieses geschieht am proximalen Tubulusepithel über Endozytose. Nach Kopplung des Albumins an das Albumin-Bindungsprotein erfolgt die Invagination. Infolge des niedrigen pH-Wertes in der Tubuluszelle dissoziiert der Albumin-Rezeptorkomplex. Das Bindungsprotein rezirkuliert zur apikalen Membran und das Albumin wird in Lysosomen zu Aminosäuren abgebaut. Diese passieren die basolaterale Membran und gelangen zum Abtransport in die Gefäße. Dieser Mechanismus verhindert, dass dem Körper Aminosäuren verloren gehen. Das Albumin steht jedoch dem Körper nicht mehr zur Verfügung (Gekle, 1998). Eine Albuminurie kann glomerulär oder tubulär bedingt sein. Sie wird auch als renales Proteinverlustsyndrom bezeichnet.

Der Grund für eine glomeruläre Proteinurie ist eine stark erhöhte Glomeruluspermeabilität. Die Ausprägung der Proteinurie ist stark von der Art des glomerulären Schadens abhängig. Sie ist am stärksten bei Amyloidosen und dagegen geringer bei Glomerulonephritiden (DiBartola *et al.*, 1980). Der Proteinverlust über glomeruläre Proteinurien beträgt meist mehr als 40 mg/kg/24 Stunden und zeigt sich in einem Urin-Protein/Kreatinin Verhältnis von > 2,0 (Grauer, 2003c). Die persistierende Proteinurie führt zu dem klinischen Bild des nephrotischen Syndroms. Dieses Syndrom beschreibt das gleichzeitige Auftreten von schwerer Proteinurie, Hypoalbuminämie, Aszites oder Ödemen und Hypercholesterolämie (Grauer, 2003c). Durch die glomeruläre Proteinurie entsteht eine Hypoproteinämie und der kolloidosmotische Druck im Blut sinkt. Es kommt zum Austritt von Flüssigkeit in den Extravaskularraum und damit zu Ödemen und/oder Aszites. Die Hypercholesterolämie entsteht einerseits durch einen verminderten Katabolismus von Proteinen und Lipoproteinen und andererseits durch deren erhöhte Synthese in der Leber. Dadurch akkumulieren cholesterolreiche Lipoproteine mit hoher Molmasse im Blut, die im Gegensatz zu den niedermolekularen Proteinen nicht glomerulär filtriert werden (Grauer, 2003c; Lang und Kurtz, 2004). Zusätzlich zu den Symptomen des nephrotischen Syndroms treten Gewichtsverlust, Hyperkoagulabilität, systemische Hypertension und Muskelschwund auf. Wenn die GFR durch den fortschreitenden Nephronverlust weiter sinkt, kommt es zu Symptomen der CNI (vgl. Kap.1.2.3.).

Die Proteinurie ist nicht nur ein Marker für das Bestehen einer Nierenerkrankung, sie trägt auch zu Fibrosierungen und Entzündungen der Glomeruli bei (Grauer *et al.*, 2000; Zoja *et al.*, 2004). Einige Proteine, wie Transferrin und LDL - Lipoprotein, sind zudem zytotoxisch (Stojimirovic und Petrovic, 2003). Beim Menschen und auch beim Hund sinkt mit

wachsender Proteinurie die GFR und das Endstadium der Niereninsuffizienz wird schneller erreicht (Jacob *et al.*, 2005; Ruggenti *et al.*, 1997; Ruggenti *et al.*, 1998).

Die Proteinurie lässt sich durch verschiedene ACE-Hemmer beeinflussen. Es konnte sowohl beim Menschen als auch beim Hund eine Reduktion der Proteinurie durch ACE-Hemmer erreicht werden (Brown *et al.*, 2003; Grauer *et al.*, 2000; Ruggenti *et al.*, 1999). Die ACE-Hemmer bewirken ein Absinken des systemischen und glomerulären Blutdrucks. Sie haben jedoch keinen Einfluss auf die Hypertrophie der Glomeruli (Brown *et al.*, 2003).

Die tubuläre Proteinurie ist die Folge eines genetischen Defektes (z. B. Fanconi-Syndrom) oder einer Schädigung des proximalen Tubulus. Wenn das Transportmaximum der Tubulusepithelzellen für Proteine überschritten ist, dann werden sie mit dem Endharn ausgeschieden (Grauer, 2003c). Die tubuläre Proteinurie ist meist weniger stark ausgeprägt und die Molmasse der Proteine ist meist geringer als bei der glomerulären Proteinurie (DiBartola *et al.*, 1980). Die tubuläre Proteinurie wird meistens von normoglykämischer Glukosurie und massivem Elektrolytverlust über den Harn begleitet (Grauer, 2003c; Lees *et al.*, 2005). Aufgrund des oft geringeren Ausmaßes der Proteinurie entstehen meist keine oder nur milde klinische Symptome wie Lethargie und Gewichtsverlust (Grauer, 2003c).

Nach DiBartola *et al.* (1980) existiert zusätzlich die Form der interstitiellen Proteinurie, bei der aufgrund von Entzündungen, wie akuter interstitieller Nephritis, Proteine aus den peritubulären Kapillaren ins Tubuluslumen sezerniert werden.

Die postrenale Proteinurie resultiert meistens aus einer Hämorrhagie oder Entzündung des unteren Harnapparates und sollte über weitere Harnuntersuchungen (z. B. Harnsediment) abgeklärt werden. Auf diese Weise können Urolithiasis, Neoplasien, Traumata oder bakterielle Zystitiden voneinander unterschieden werden (Grauer, 2003c).

Da die Proteinausscheidung mit dem Harn im Wesentlichen von der Verdünnung durch die Harnmenge abhängt, ist die quantitative Bestimmung des Proteins in Bezug auf den Harn (pro ml, pro dl oder pro l) sehr unsicher. Besser ist eine Bestimmung des ausgeschiedenen Gesamtproteins innerhalb von 24 Stunden, wofür jedoch eine Harnsammlung über diesen Zeitraum erforderlich wäre (Center *et al.*, 1985; Kraft und Dürr, 2004). Deshalb wird die Harn-[Kreatinin] als Bezugsgröße herangezogen und die Harn-[Protein] durch die Harn-[Kreatinin] dividiert. Man erhält dann das Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis (UPC, Urin-Protein/Kreatinin-Ratio). Dadurch sind Vergleiche des Proteinverlustes zu unterschiedlichen Zeiten bei einem oder verschiedenen Patienten möglich (Lees *et al.*, 2005). Da die Kreatininausscheidung eines Organismus fast ausschließlich von der GFR beeinflusst wird, ist das UPC unabhängig von dem Harnvolumen und der Harndichte (Finco *et al.*, 1982). White *et al.* (1984) konnten eine signifikante Korrelation ($R^2 = 0,95$) zwischen dem UPC und der 24-Stunden Harnproteinausscheidung zeigen. Demnach kann die Messung des UPC - Quotienten als ein einfach durchführbarer, sensitiver Test zur quantitativen Bestimmung der Proteinurie gelten.

Der UPC - Wert ist unabhängig vom Zeitpunkt der Harngewinnung und von der Fütterung (Grauer *et al.*, 1985; Jergens *et al.*, 1987). Da die Harn-[Protein] und die Harn-[Kreatinin] dieselbe Bezugsgröße haben, wird die UPC - Ratio ohne Einheit angegeben. Die Angabe des Referenzbereiches für Hunde schwankt bei den einzelnen Autoren. So wird von einigen Autoren ein UPC < 0,5 als physiologisch, zwischen 0,5 und 1 als fragwürdig und > 1 als krankhaft bewertet (Grauer *et al.*, 1985; Kraft und Dürr, 2004; McCaw *et al.*, 1985). Andere Autoren sehen ein UPC < 0,4 als normal an (Center *et al.*, 1985). Von allen Autoren wird ein UPC > 2 jedoch als krankhaft angesehen (Center *et al.*, 1985; Thrall *et al.*, 2004). Bei fragwürdigen Ergebnissen sollte eine wiederholte Messung erfolgen (Lees *et al.*, 2005).

Um eine weiterführende Diagnostik der Proteinurie zu betreiben, können die Harnproteine nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ bestimmt werden. Die qualitative Bestimmung der Harnproteine kann über die Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (PAGE) unter Hinzugabe des Detergens Natriumdodecylsulfat (SDS) erfolgen. Durch das Detergens werden die Ladungen der im Harn vorhandenen Proteine neutralisiert, so dass diese in der nachfolgenden Elektrophorese nur noch anhand ihrer molekularen Masse aufgetrennt werden. Man erhält unterschiedliche Proteinbanden und kann anhand dieses Musters die vorhandenen Proteine einem tubulären oder glomerulären Krankheitsgeschehen zuordnen. Schultze und Jensen (1998) stellten bei Hunden größtenteils Übereinstimmungen zwischen der SDS-Page der Harnproteine und den entnommenen Nierenbiopsien bei gesunden und renal erkrankten Hunden fest. Sie kamen zu dem Schluss, dass die SDS-Page eine nützliche Methode zur Detektion und Lokalisation von renalen Schäden bei Hunden mit Proteinurie darstellt. Forterre (2003) bestimmte im Urin von gesunden und nierenkranken Hunden die aus der Humanmedizin bekannten Markerproteine Retinol-Bindungsprotein (RBP) und Tamm-Horsfall Protein (THP) und leitete daraus ab, dass eine Bestimmung dieser Proteine zur Differenzierung von proximalen und distalen Tubulusschäden sinnvoll ist. Auch Raila *et al.* (2003) fanden neben erhöhten Vitamin-A-Plasmakonzentrationen bei chronisch nierenkranken Hunden heraus, dass die Messung von RBP und THP diagnostisch wichtige Hinweise auf eine CNI geben können.

2.3.3.3 Enzymurie

Die Bestimmung von Enzymaktivitäten im Urin kann zur Diagnose von Nephropathien herangezogen werden. Die Messmethoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten im Urin von Menschen können ohne Vorbehalt auch für Tiere angewendet werden. Neben der Bestimmung der Aktivität von N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (β -NAG) gibt es bei den Autoren unterschiedliche Ansichten darüber, welche Enzymaktivitäten weiterhin bestimmt werden sollten (Adelman *et al.*, 1979; Kraft und Dürr, 2004; Thrall *et al.*, 2004).

Das Enzym β -NAG wird von vielen Geweben produziert und befindet sich in relativ großer Menge in allen Zellen des Nierenparenchyms (Adelman *et al.*, 1979). Es besitzt eine große Molmasse und wird daher nicht glomerulär filtriert. Da β -NAG hauptsächlich im proximalen Tubulussystem zu finden ist, weist ein vermehrtes Auftreten im Harn auf Störungen im proximalen Tubulus hin (Jung, 1997). Um den Diureseeffekt auf die Ausscheidungsrate von β -NAG zu eliminieren, sollte die gemessene β -NAG-Aktivität auf die Harn-[Kreatinin] bezogen werden. In der Humanmedizin wird die β -NAG-Aktivität zur frühzeitigen Diagnose von tubulointerstitiellen und glomerulären Nierenerkrankungen herangezogen. Die β -NAG-Aktivität besitzt nach Jung (1997) im Vergleich zu Parametern, z. B. Serum-[Kreatinin_{endo}], eine größere diagnostische Empfindlichkeit. Adelman *et al.* (1979) fanden in Untersuchungen zur Toxizität von Gentamicin an Hunden heraus, dass β -NAG, β -Glucuronidase und auch das Enzym Muraminidase sensitive Parameter für die Schädigung des proximalen Tubulussystems sind. Die β -Glucuronidase befindet sich vor allem in den proximalen Tubuluszellen. Das Enzym Muraminidase besitzt eine geringe Molmasse und wird nach glomerulärer Filtration vom proximalen Tubulus wieder reabsorbiert. Eine gesteigerte Aktivität dieser Enzyme im Harn deutet somit auf eine Störung im proximalen Tubulussystem hin. Die Enzymaktivitäten im Harn stiegen bereits sechs Tage vor einer Veränderung der Serum-[Kreatinin_{endo}], Serum-[Harnstoff] und endogenen Kreatinin-Clearance und neun Tage vor Änderungen der Harnosmolalität, Harnproteinausscheidung und des Harnsedimentes an. Ein weiteres Enzym, welches spezifisch für renale Tubulusschäden sein soll, ist die Gamma-glutamyltransferase (GGT). Greco *et al.* (1985) fanden heraus, dass die 24-Stunden-GGT im Urin von Hunden nach Gabe von nephrotoxischen Medikamenten noch vor der Serum-[Kreatinin_{endo}] und vor der endogenen Kreatinin-Clearance Veränderungen zeigte. Nach Kraft und Dürr (2004) ist die Bestimmung von Harn-Enzymaktivitäten technisch aufwendig und deshalb Speziallabors und großen Kliniken vorbehalten.

2.3.4 Clearance - Verfahren

Die GFR eines Tieres ist auf direktem Weg nicht bestimmbar. Die Clearance - Verfahren sind Modellvorstellungen, mit denen versucht wird, eine Schätzung der GFR vorzunehmen. Die Clearance beschreibt das fiktive Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz X vollständig gereinigt wird (Fromm und Hierholzer, 2000; Lang und Kurtz, 2004). Die Körper-Clearance (total body clearance) ist die Summe aller Eliminationsprozesse im Körper. Sie setzt sich hauptsächlich aus der renalen und hepatischen Clearance zusammen. Elimination über Speichel, Schweiß und andere Wege sind vernachlässigbar. Wenn der verwendete Marker ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, dann ist auch die Leberclearance zu vernachlässigen (Heiene und Moe, 1998). Somit wird die renale Clearance ausschließlich von den drei renalen Funktionen glomeruläre Ultrafiltration,

tubuläre Reabsorption und tubuläre Sekretion beeinflusst. Welchen Einfluss jede der drei Funktionen bei der Clearance eines bestimmten Stoffes besitzt, ist ungeklärt. Grundsätzlich kann die Clearance von jedem beliebigen Stoff bestimmt werden. Wenn mit der Clearance die GFR geschätzt werden soll, dann bedient man sich eines Markers, der weder tubulär reabsorbiert noch sezerniert wird. Folglich ist seine Ausscheidung lediglich von der GFR abhängig. Ein solcher idealer Marker sollte zusätzlich im Blut nicht an Proteine gebunden sein oder in die roten Blutkörperchen penetrieren. Er sollte ungiftig sein, nicht die GFR beeinflussen und auch keiner Metabolisierung in den Nieren unterliegen (Heiene und Moe, 1998). Ein idealer Marker, der alle Eigenschaften in sich vereint, existiert nicht (Reder und Hartmann, 1994). Das Fructosepolymer Inulin besitzt viele Eigenschaften eines idealen Markers, so dass die Clearance mit Inulin als „Gold-Standard“ bei der Bestimmung der GFR bezeichnet wird (Frennby und Sterner, 2002). Es existieren zahlreiche Untersuchungen zu Clearance - Bestimmungen mit Inulin, die belegen, dass mit Hilfe des Inulins eine Bestimmung der Clearance von gesunden und renal erkrankten Menschen und Hunden möglich ist (Haller *et al.*, 1998; Swinkels *et al.*, 2000). Da Inulin auch als Marker für die biliäre Clearance von Kohlenhydraten genutzt wird, muss eine Metabolisierung und extrarenale Ausscheidung im Hundeorganismus erfolgen. Watson *et al.* (2002) halten daher Inulin als keinen geeigneten Marker für die GFR-Bestimmung.

Der Marker Kreatinin hat gegenüber Inulin den Vorteil, dass seine labordiagnostische Bestimmung einfach und kostengünstig ist. Sie kann daher im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführt werden (Reder und Hartmann, 1994). Als Nachteil könnte die beschriebene tubuläre Sekretion von Kreatinin bei männlichen Hunden, deren Quantität bzw. funktionelle Kapazität nicht bekannt ist, gewertet werden (vgl. Kap.1.3.2.1.). Dadurch kann die tatsächliche GFR bei einer Clearance-Messung mit nur endogenem Kreatinin überschätzt werden, so dass Nierenfunktionseinschränkungen, insbesondere zu Beginn einer Erkrankung, nicht erkannt werden (Finco *et al.*, 1982; Reder und Hartmann, 1994).

Daneben existieren noch eine Reihe weiterer Markersubstanzen, z. B. jodhaltige Röntgenkontrastmittel und radioaktive Stoffe, mit denen Clearance - Messungen durchgeführt werden können (Brown *et al.*, 1996a; Brown, und O'Reilly, 1991; Finco *et al.*, 2001; Frennby *et al.*, 1997; Gaspari *et al.*, 1995; Moe und Heiene, 1995).

Die Clearance eines Stoffes kann über zwei unterschiedliche Verfahren, wie renale Clearance oder Plasma-Clearance bestimmt werden. Beide Verfahren werden im Folgenden näher beschrieben.

2.3.4.1 Renale-Clearance (R-CL)

Die klassische renale Clearance (= Harn-Clearance) einer Substanz wird nach seiner vollständigen Verteilung im Organismus über die im Urin ausgeschiedene Menge und die

entsprechende Menge im Serum oder Plasma bestimmt (Heiene und Moe, 1998). Die Berechnung erfolgt mit folgender Formel:

$$R - CL = \frac{(\text{Harn} - [X] \times \text{H MV})}{\text{Serum} - / \text{Plasma} - [X]} \quad \text{ml/min} \quad (5)$$

Harn-[X]: Konzentration des Markers X im Harn
 H MV: Harnminutenvolumen
 Serum-/Plasma-[X]: Konzentration des Markers X im Serum oder Plasma

Bei der exogenen R-CL sollte der Marker im Gegensatz zur endogenen R-CL mittels Dauertropfinfusion verabreicht werden. Die Verteilung des exogen zugeführten Markers ist nach Rowland und Tozer (1995) dann abgeschlossen, wenn die Markerkonzentrationen in Plasma und Gewebe gleich sind. Sodann erfolgen eine Blutprobenentnahme und die Harnsammlung zur Ermittlung des H MV. Im Harn und in der gewonnenen Plasma/Serum-Probe werden jeweils die Konzentrationen an Markersubstanz gemessen und mit der Formel (5) die R-CL berechnet. Um das Harnminutenvolumen möglichst genau zu erfassen, sollte Harn über mindestens 12, besser über 24 Stunden gesammelt werden. Dieses geschieht in einem Stoffwechsellkäfig oder über einen Harnblasenkatheter (Reder und Hartmann, 1994).

Wichtig bei der Clearance-Messung ist ein euhydratisierter Patient, da der Hydratationszustand einen wesentlichen Einfluss auf die gemessene Clearance hat. Tabaru et al. (1993) bestimmten die R-CL von Kreatinin und Inulin an Hunden mit unterschiedlichen Hydratationszuständen und stellten fest, dass die Clearance-Werte bei einer Dehydratation signifikant abnahmen und nach verschiedenen Infusionen progressiv anstiegen. Als Infusionen gelangten Ringer-Lösung und Ringer-Laktat-Lösung mit Glucosezusatz zur Anwendung. Bei einem Teil der Tiere erfolgte die Hydratisierung mit Wasser (10 ml/kg KM stündlich), welches über eine Magensonde verabreicht wurde. Im Vergleich zu den hydratisierten Tieren lagen die Clearance-Werte bei euhydratisierten Hunden signifikant niedriger. Daher sollte bei der Beurteilung der Clearance-Werte der Hydratationszustand des untersuchten Tieres berücksichtigt werden.

Die R-CL kann sowohl mit endogenen Markern (endogene Clearance, z. B. mit Kreatinin) als auch mit exogen zugeführten Markern (exogene Clearance, z. B. mit Inulin, Kreatinin, Iohexol) bestimmt werden.

Nachteile der R-CL sind der benötigte Zeitaufwand sowie die Harnsammlung mittels eines Harnblasenkatheters oder im Stoffwechsellkäfig, wofür die Patienten stationär aufgenommen werden müssen. Durch die Katheterisierung besteht zudem ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen (Lulich, 2001; Watson *et al.*, 2002). Zudem ist es schwierig, die Harnblase vollständig zu entleeren. Durch eine nicht vollständig entleerte Harnblase wiederum wird die GFR unterschätzt (Heiene und Moe, 1998). Für den routinemäßigen

Einsatz in der Kleintierpraxis ist die Methode der R-CL daher nicht geeignet (Reder und Hartmann, 1994).

2.3.4.2 Plasma-Clearance (P-CL)

Die P-CL_{gesamt} einer Substanz kann nach einmaliger Bolusinjektion über dessen Elimination aus dem Plasma mit folgender Formel berechnet werden:

$$P - CL = \frac{D}{AUC} \quad (6)$$

D: Dosis der Markersubstanz

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

Die Konzentrations-Zeit-Kurve (Ausscheidungskurve) des verwendeten Markers wird über die Bestimmung der Markerkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit über eine ausreichende Anzahl an Blutproben ermittelt. Eine Harnsammlung entfällt.

Die AUC wird mit bestimmten Formeln aus unterschiedlichen pharmakokinetischen Modellen (Ein-Kompartiment-Modell, Zwei-Kompartiment-Modell, Drei-Kompartiment-Modell) berechnet. Diese Modelle stellen die Prozesse vereinfacht dar, damit sie mathematisch besser erfasst werden können. Die Genauigkeit, mit der die P-CL berechnet wird, hängt von der Art des verwendeten Modells ab.

Wichtige pharmakokinetische Parameter zur Berechnung der AUC (P-CL) sind:

V_d: Verteilungsvolumen

K: Eliminationskonstante

t_{1/2}: Eliminationshalbwertszeit

Die Clearance und V_d werden als primäre pharmakokinetische Parameter bezeichnet, weil sie nicht von anderen Variablen abhängig sind. Dagegen werden t_{1/2} und k durch Veränderungen während der Clearance und durch V_d beeinflusst und sind daher nicht für die Bestimmung der GFR geeignet.

Das Nicht-Kompartiment-Modell (= nicht - parametrische Methode) berechnet die AUC über eine trapezoidale Methode. Es werden entweder die Flächen unter jedem Trapez addiert oder eine numerische Integration der Kurve vorgenommen. Bei einem exponentiellen Kurvenverlauf ist die logarithmierte trapezoidale Methode genauer (Heiene und Moe, 1998). Ein Vorteil dieser Methode ist, dass die Anzahl der bestehenden Kompartimente nicht vorher festgelegt werden muss. Allerdings erfordert diese Methode eine hohe Anzahl an Blutproben, besonders im Anfangsbereich der Kurve. Wenn die Probenentnahme zu spät begonnen wird, dann wird die AUC fälschlicherweise zu klein ermittelt und damit die Clearance überschätzt. Außerdem müssen so lange Proben entnommen werden, bis der Marker vollständig ausgeschieden ist. Heiene und Moe (1998) geben als Minimum 6 - 8 Blutproben nach

Markerapplikation an, wobei in der ersten halben Stunde nach der Infusion eine häufigere Blutprobenentnahme nötig ist. Nach Watson et al. (2002) gibt es eine gute Übereinstimmung bei der Berechnung der P-CL von Kreatinin zwischen dem Drei-Kompartiment-Modell und dem Nicht-Kompartiment-Modell. Die Berechnung der AUC mit der trapezoidalen Methode wird bevorzugt, da sie einfacher durchzuführen ist.

In verschiedenen Studien an Hunden und Menschen wurden sowohl eine Reduzierung der Probenanzahl als auch unterschiedliche Marker zur Bestimmung der P-CL untersucht (Barthez *et al.*, 2000; Finco *et al.*, 2001; Gleadhill *et al.*, 1995; Sambataro *et al.*, 1996). Gleadhill *et al.* (1995) fanden heraus, dass die R-CL und die P-CL gut miteinander korrelieren, auch wenn zur Erfassung der P-CL weniger Blutproben verwendet wurden.

Die Einheit der Clearance wird in älterer Literatur in ml/min/Hund angegeben. Hierbei ist jedoch kaum ein Vergleich von Tieren einer Spezies untereinander möglich. Daher erfolgt die Angabe in vielen Veröffentlichungen in ml/min/kg in der Annahme, dass die R-CL in linearem Zusammenhang zur Körpermasse steht. Van Den Brom und Biewenga (1981) zeigten in ihrer Studie, dass vor allem bei Hunden mit einer Körpermasse < 10 kg und > 50 kg dieser lineare Zusammenhang nicht vorhanden ist. Beim Menschen dagegen wird die Clearance bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) angegeben, da diese eng mit der Metabolisierungsrate und der Anzahl der Nephronen zusammenhängt (McCance und Widdowson, 1952). Eine weitere Möglichkeit ist die Angabe der Clearance in Bezug zur Extrazellulärflüssigkeit (Peters, 1992).

Es wurden in der Humanmedizin die R-CL und P-CL miteinander verglichen, wobei eine hohe Korrelation zwischen der P-CL und der jeweils genutzten Standardmethode festgestellt wurde (Erley *et al.*, 2001; Sambataro *et al.*, 1996). Erley *et al.* (2001) fanden allerdings größere Unterschiede zwischen der Kreatinin- und der Inulin-Clearance. Eine Reduzierung der Blutprobenanzahl auf sieben (Sambataro *et al.*, 1996) bzw. zwei oder eine (Russell *et al.*, 1985) zur Berechnung der AUC ist möglich und liefert zum Teil eine ausreichend genaue Ermittlung der GFR. Beim Pferd wurde die P-CL eines radioaktiven Markers bestimmt. Es konnte durch die Entnahme von nur drei Blutproben die GFR mit ausreichender Genauigkeit ermittelt werden (Gleadhill *et al.*, 1999).

Brown *et al.* (1996b) führten eine Untersuchung bei Katzen durch, bei der sie die P-CL von Inulin mit der R-CL von exogenem Kreatinin verglichen. Dabei wurde die AUC mit einer unterschiedlichen Anzahl an Blutproben bestimmt. Am zuverlässigsten war die Bestimmung der AUC mittels sechs Blutproben. Eine Bestimmung mit nur drei Blutprobenentnahmen ergibt für die Katze vergleichbare Clearancewerte. Die R-CL von exogenem Kreatinin und die P-CL von Inulin zeigten eine hohe Korrelation.

Dagegen korrelierten die R-CL von exogenem Kreatinin und P-CL von Inulin in Untersuchungen von Rogers *et al.* (1991) nicht gut miteinander.

Barthez et al. (2000) führten Untersuchungen an Hunden und Katzen zur Ermittlung der P-CL mit radioaktiven Markern durch. Dabei galt als Standard die Ermittlung der AUC über 12 Blutprobenentnahmen. Es wurde geprüft, wie groß der Fehler wird, wenn die AUC über eine geringere Anzahl an Blutproben berechnet wird. Die Ergebnisse zeigen, dass die mit nur vier Blutproben berechnete GFR einen akzeptablen Fehler enthält und daher gut zur Nierenfunktionsdiagnostik bei Hunden und Katzen geeignet ist.

Seit 2003 existiert für Katzen und Hunde ein renaler Funktionstest, mit dem die GFR über die P-CL_{terminal} von exogen zugeführtem Kreatinin bestimmt werden kann (Finnah, 2003; Höchel *et al.*, 2004). Hierbei sind nach der Kreatininapplikation nur drei Blutproben im Zeitraum 3 - 8 h nach der Kreatininzufuhr notwendig. Die GFR wird quantitativ in % der Norm angegeben.