

5 Diskussion

5.1 Vitamin A, RBP und THP in Blut und im Harn von nierenkranken Hunden

5.1.1 Vitamin A im Blut

Vitamin A wird im Blut gesunder Hunde in Form von Retinol und Retinylestern transportiert. Im Gegensatz zu anderen Tierarten und zum Menschen, bei denen die Vitamin-A-Konzentration im Blut unter physiologischen Bedingungen einer strengen Homöostase unterliegt, ist die Serum-Vitamin-A-Konzentration beim Hund deutlich von der aktuellen Vitamin-A-Versorgung abhängig (Maddock et al., 1949; Willet et al., 1983; Wilson et al., 1987; Schweigert und Zucker, 1991; Schweigert und Bok, 2000). Dabei ist der Vitamin-A-Gehalt und die Zusammensetzung des Futters, insbesondere der Proteingehalt, für die Vitamin-A-Konzentration und -Zusammensetzung im Blut von Bedeutung (Schweigert et al., 1990b). Die Abhängigkeit der Vitamin-A-Konzentration im Blutplasma von der aktuellen Vitamin-A-Versorgung beruht auf der Tatsache, dass Hunde einen großen Anteil der Vitamin-A-Konzentration im Blut in Form von Lipoprotein-gebundenen-Retinylestern transportieren, wodurch der Vitamin-A-Blutspiegel keiner homöostatischen Regulation unterliegt (Schweigert et al., 1990b).

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass das Vitamin A im Blut von Hunden mit Nierenerkrankungen als Retinol und als Retinylester transportiert wird. Die Hunde waren nicht nüchtern und wurden zu unterschiedlichen Tageszeiten untersucht. Die Ergebnisse zum Vitamin-A-Gehalt waren von großen individuellen Schwankungen gekennzeichnet, wobei aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Tieren keine Aussage darüber zu treffen war, wie groß der Einfluss durch Fütterung, durch individuelle Varianzen oder durch die Nierenerkrankung im einzelnen war. Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten müssen auch die folgenden Ergebnisse gesehen werden: Vitamin A konnte im Blut aller vier Gruppen in Form von Retinol und Retinylestern nachgewiesen werden, womit Ergebnisse früherer Untersuchungen bestätigt werden konnten (Clausen et al., 1942; Schweigert, 1988; Thomann, 1989; Schweigert et al., 1990a; Schweigert und Thomann, 1993; Raila, 1999). Dabei lag der Anteil des Retinols bei allen untersuchten Hunden über dem Anteil der Retinylester. Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchungsergebnisse von Raila (1999) zur Vitamin-A-Zusammensetzung im Blut beim gesunden Hund.

Die mehrfach für das Blutplasma von Caniden beschriebene Dominanz des Retinylstearats über das Retinylpalmitat konnte ebenfalls mit Ausnahme der Hunde der Gruppe 4 (Cystitiden) für alle untersuchten Gruppen bestätigt werden (Schweigert et al., 1990a; Schweigert und Thomann, 1993; Ribaya-Mercado et al., 1994). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, die für Hunde, Marderhunde, Nerze sowie Ratten und den Menschen eine Dominanz von Retinylpalmitat beziehungsweise eine gleichwertige Verteilung des Retinylstearates und -palmitates nachweisen konnten (Wilson et al., 1987; Buchholz et al., 1993; Collins et al., 1992; Biesalski et al., 1985; Raila, 1999). Die an einer Cystitis erkrankten Hunde zeigten im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Hunden eine Dominanz des Retinyleats über das Stearat und das Palmitat. Dagegen dominierte im Harn dieser Hunde das Retinylpalmitat über das Oleat und das Stearat. Zudem fällt auf, dass die Vitamin-A-Gesamtkonzentration im Blut der Hunde sehr niedrig war.

Die Vitamin-A-Gesamtkonzentration im Blut der untersuchten Hunde betrug im Durchschnitt 2079 ng/ml und lag damit nur geringfügig über dem bisher für Caniden beschriebenen mittleren Wert von 1800 ng/ml (Schweigert et al., 1990a; Raila, 1999). Die Vitamin-A-Gesamtkonzentration der Hunde mit akuten Niereninsuffizienzen lag mit 3702 ng/ml Blut weit über den bisher für gesunde Hunde beschriebenen mittleren Werten, während die Gesamtkonzentrationen bei Hunden mit chronischer Niereninsuffizienz (2499 ng/ml) leicht erhöht war und die Gruppe der Hunde mit sonstigen Erkrankungen (1968 ng/ml) etwa im Bereich der Werte der gesunden Hunde lagen. Die Gruppe der Hunde mit Zystitiden unterschritten diese Angaben mit 1147 ng/ml deutlich (Schweigert et al., 1990a; Raila, 1999). Im weiteren Verlauf der Diskussion soll der Einfluss verschiedener Erkrankungen auf die Vitamin-A-Konzentration genauer hinterfragt und in Zusammenhang mit den Untersuchungsergebnissen dieser Studie gebracht werden.

Beim Hund konnte in vorhergehenden Untersuchungen, ebenso wie in humanmedizinischen Untersuchungen, ein Einfluss verschiedener Erkrankungen auf die Vitamin-A-Konzentration nachgewiesen werden. Dazu zählen: Lebererkrankungen, Morbus Cushing, Fettstoffwechselstörungen, parasitäre Hauterkrankungen, Nierenerkrankungen, insbesondere chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Morbus Crohn, Prostatakarzinome sowie Larynxtumoren (Smith und Goodman, 1971; Vahlquist et al., 1982; Adoncecchi et al., 1984; Biesalski et al., 1985; Stein et al., 1986; Schweigert und Uehlein-Harrell, 1989).

5.1.2 Vitamin A im Harn

Vitamin A konnte im Harn aller 4 gesunden untersuchten Hunde nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse bestätigen vorhergehende Untersuchungen, die ebenfalls eine Vitamin-A-Ausscheidung im Harn von Hunden und Marderhunden sowie Silberfüchsen nachweisen konnten (Catel, 1938; Lawrie et al., 1941; Worden et al., 1955; Schweigert et al., 1991; Schweigert und Thomann, 1993; Raila, 1999).

Die Vitamin-A-Ausscheidung im Harn wird ebenso wie die Vitamin-A-Konzentration im Blut von der Fütterung beeinflusst. Das belegen Untersuchungen von Schweigert et al. (1991) sowie eine Langzeitstudie von Schweigert und Bok (2000), die eine Abhängigkeit unterschiedlicher Vitamin-A-Versorgungen im Rahmen der Fütterung auf die Vitamin-A-Ausscheidung mit dem Harn der Hunde feststellen konnten. Die Vitamin-A-Ausscheidungen beim Hund unterliegen jedoch großen Schwankungen, so dass kein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen der Vitamin-A-Zufuhr über das Futter und der renalen Ausscheidung besteht (Schweigert und Bok, 2000).

Die Ausscheidung von Vitamin A erfolgt in Form von Retinol und Retinylestern, wobei das Retinylpalmitat die dominierende Retinylesterfraktion im Harn der gesunden Hunde ist. Das bestätigen Ergebnisse von Schweigert et al. (1991) und Raila (1999), die ebenfalls Retinylpalmitat als die dominierende Retinylesterfraktion im Hundeharn beschreiben.

Die kranken Hunde scheideten Vitamin A in Form von Retinol und Retinylestern mit dem Harn aus. Dabei war das Retinylpalmitat ebenfalls die dominierende Retinylesterfraktion im Harn. Schweigert et al. (1991) und Schweigert und Thomann (1993) vermuten, dass die Ausscheidung von Vitamin A mit dem Urin als mögliche Folge der erhöhten Retinylester-Konzentration im Plasma zu sehen ist.

Im Gegensatz dazu scheiden der Mensch und die Ratte Vitamin A unter physiologischen Bedingungen nur in Form von wasserlöslichen Metaboliten aus (Lambert und De Leenheer, 1985). Bei Pferden, Rindern, Schafen, Schweinen, Kaninchen, Ratten und Nerzen konnte bislang kein Vitamin A im Harn beobachtet werden (Lawrie et al., 1941; Heywood, 1967; Thomann, 1989; Schweigert et al., 1990a; Buchholz et al., 1993; Raila, 1999).

Der Mensch scheidet Vitamin A während der Schwangerschaft sowie bei verschiedenen Erkrankungen aus. Eine renale Vitamin-A-Exkretion konnte beim Menschen im Rahmen von AIDS, Durchfallerkrankungen, Fieber und akuten Infektionen nachgewiesen werden (Gaethgens, 1937; Richter, 1964a; Stephensen et al., 1994; Jordao Junior et al., 1998; Mitra et al., 1998). Im Rahmen der Schwangerschaft konnte im Zusammenhang mit einer verminderten tubulären

Rückresorption von RBP eine erhöhte RBP Ausscheidung festgestellt werden, was den Rückschluss zulässt, dass möglicherweise gleichzeitig RBP-gebundenes Retinol ausgeschieden wird (Beetham et al., 1988). Das wäre eine mögliche Erklärung für die erhöhte Ausscheidung von Vitamin A mit dem Harn während der Schwangerschaft (Gaethgens, 1937; Richter, 1964b).

5.1.3 RBP-Ausscheidung im Harn

RBP konnte bei keinem der gesunden Hunde im Harn nachgewiesen werden (siehe Kapitel 3.1.4.2, Abb. 3.1: Immunologische Detektion des THP im Harn gesunder Hunde (1-4), sowie von THP und RBP im Harn eines kranken Hundes (Kr) und deren Bewertung). Dieses Ergebnis bestätigt vorhergehende Untersuchungen zum Nachweis von RBP im Harn von Hunden (Raila, 1999). Der Mensch scheidet unter physiologischen Bedingungen ebenfalls kein RBP über den Harn aus. RBP ist während einer Schwangerschaft sowie bei akuten Infektionen, chronischem und akutem Nierenversagen, beim nephrotischen Syndrom, diabetischen Nephropathien, proximalen Tubulusschäden in Folge von Unfällen, Rhabdomyolysis, Refluxnephropathien sowie Antibiotikagabe, bei verschiedenen Intoxikationen und Fieber in humanem Harn nachweisbar (Bernard et al., 1987; Donaldson et al., 1990; Tomlinson, 1992; Galanti et al., 1996; Jaconi et al., 1996; Dillon et al., 1998). RBP dient in der Humanmedizin neben β -2-Mikroglobulin und α -1-Mikroglobulin als diagnostischer Marker einer niedermolekularen tubulären Proteinurie sowie als Marker für Schäden im Bereich des proximalen Tubulus (Bernard et al., 1987; Tomlinson et al., 1990; Tomlinson, 1992). Darüber hinaus konnten Donaldson et al. (1990) einen Anstieg von RBP im Mark bei Abnahme der GFR unter 40 bis 50 ml pro Minute beobachten. Dabei handelt es sich um eine funktionelle Proteinurie, bei der ein reduzierter Blutfluss oder ein Anstieg des Filtrationsdrucks zu einem vermehrten Durchtritt der Proteine durch die glomeruläre Schranke führen.

Im Rahmen der Untersuchungen an nierenkranken Hunden konnte RBP sowohl im Harn von Hunden mit akuten als auch chronischen Niereninsuffizienzen sowie im Harn der Hunde mit verschiedenen Erkrankungen mit Nierenbeteiligung nachgewiesen werden. Als Ursache für die Exkretion von RBP ist eine Schädigung des proximalen Tubulus zu sehen, die zu einer verringerten Rückresorption führt, in deren Folge es zum Entstehen einer niedermolekularen Proteinurie und zur vermehrten Exkretion von RBP kommt (Topping et al., 1986; Tomlinson, 1992). Darüber hinaus konnte bei Patienten mit akuten Infektionen während der Akuten-Phase-Reaktion ein Anstieg der inflammatorischen Zytokine (Interleukin -1, Interleukin -6, Tumor-Nekrose-Faktor) im

Serum beobachtet werden. Die Zytokine können neben einer Schädigung des Tubulussystems die intrahepatische TTR-Synthese vermindern, wodurch der Plasmaspiegel an ungebundenem, frei filtrierbarem RBP ansteigt (Bernard et al, 1988; Stephensen et al., 1994). Ähnliche Untersuchungen zur renalen Ausscheidung von RBP beim Hund wurden bisher nicht durchgeführt.

5.1.4 THP im Harn

Hunde scheiden unter physiologischen Bedingungen THP mit dem Harn aus (Raila, 1999). Schweigert et al. gelang es 2002 das Vitamin-A-Trägerprotein im Harn von Hunden, Marderhunden und Silberfüchsen zu isolieren und im weiteren Verlauf ihrer Studien als das Tamm-Horsfall-Protein (THP) zu charakterisieren. Leopold-Temmler und Nolte (1993) fanden ebenfalls regelmäßig eine 100-kDa-Proteinbande im Harn von Hündinnen, die sie aufgrund der Ähnlichkeit zum Menschen als ein THP-analoges Protein ansprachen. Überdies konnte das THP im Harn von Katzen, Kaninchen, Hamstern und Menschen dokumentiert werden (Tamm und Horsfall, 1950; Hoyer und Seiler; 1979; Meyer-Lindenberg et al., 1997).

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass alle gesunden untersuchten Hunde THP mit dem Harn ausschieden. Die überwiegende Anzahl der nephropathischen Hunde enthielt das THP im Harn, wobei der Anteil der Hunde, die kein THP ausschieden, bei den chronischen Niereninsuffizienzen höher lag als bei den akuten Niereninsuffizienzen.

Miyake et al. (1998) konnten in einer Untersuchung bei Ratten einen Anstieg des THP bei tubulären Dilatationen feststellen, wodurch eine Stimulation der Kalzium-Oxalat-Ablagerung begünstigt wird. Einige Autoren vermuten sogar, dass das THP autoimmunbedingte Entzündungen im Interstitium auslösen kann. Dabei wurde vermehrt THP in anderen Lokalisationen als im distalen Tubulus nachgewiesen (Resnick et al., 1978; Andriole, 1985; Malagolini et al., 1997).

Eine mögliche Ursache für den negativen THP-Nachweis im Harn von Hunden mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz wäre eine Beeinflussung der THP-Exkretion in Folge einer verminderten GFR. Dabei scheint es keine Rolle zu spielen, ob die Verminderung der GFR primär auf einer glomerulären oder einer tubulären Schädigung beruht (Torffvit et al., 1998). Bisher ist jedoch weder für den Menschen noch für den Hund der Mechanismus bekannt, auf dem die Korrelation zwischen der Exkretionsrate von THP und der Nierenfunktion beruht. Für den Menschen wird eine Schädigung der Protein-synthetisierenden Epithelzellen des dicken aufsteigenden Astes der Henleschen Schleife (TAL) und des distalen Tubulus vermutet, da diese Zellen im

Rahmen einer chronischen Nephropathie häufig geschädigt werden (Torffvit, 1998). Für den Hund könnte das ebenfalls eine Erklärung für die reduzierte Ausscheidung von THP bei akuten oder chronischen Nierenerkrankungen sein.

5.1.5 Vitamin A in Blut und Harn von Hunden mit akuter Niereninsuffizienz sowie RBP und THP im Harn

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass Hunde mit akuter Niereninsuffizienz eine höhere Vitamin-A-Gesamtkonzentration im Blutplasma besaßen als gesunde Vergleichshunde (Raila, 1999). Dabei war der durchschnittliche Gehalt an Retinol deutlich niedriger als bei den gesunden Hunden, während die Retinylester um das fünf- bis zehnfache erhöht waren.

Gerlach und Zile (1990, 1991) konnten in verschiedenen Studien an akut niereninsuffizienten Ratten ebenfalls einen Anstieg der Serum-Vitamin-A-Konzentration innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach aufgetretener Läsion nachweisen. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen zeigten die Ratten insbesondere einen Anstieg des RBP-TTR-Retinol-Komplexes. Gerlach und Zile (1991) postulieren daher, dass akutes Nierenversagen zu einem schnellen Anstieg des Serum-Retinol-RBP-TTR-Komplexes führt, und vermuten deshalb, dass die Nieren die hepatische Ausschüttung des Retinol-RBP-Komplexes steuern.

Mydlik et al. (1991) konnten in einer Studie an Patienten mit nephrotischem Syndrom ähnliche Untersuchungsergebnisse nachweisen, wie sie im Rahmen dieser Studie vorliegen: Die Autoren stellten fest, dass Patienten, die an dem nephrotischen Syndrom erkrankt waren, erhöhte Retinylesterkonzentrationen im Serum aufwiesen. Das nephrotische Syndrom geht einher mit Hypoproteinämie und Hypoalbuminämie. Mydlik et al. (1990) konnten nachweisen, dass diese Hypoalbuminämie in der Leber zur Stimulation der Albumin- und Lipoproteinsynthese führt. Sie konnten aufzeigen, dass Patienten trotz einer Hypoproteinämie vermehrt Albumine und Lipoproteine im Serum aufwiesen. Sie vermuten, dass der Albuminverlust zu einer vermehrten Protein- und Lipidsynthese in der Leber sowie zu einer gesteigerten Retinylesterkonzentration im Blut führt. Ein ähnlicher Mechanismus wäre eine mögliche Erklärung für die erhöhten Retinylesterkonzentration im Blut der akut niereninsuffizienten Hunde. Dabei wäre es denkbar, dass im Rahmen der hepatischen Sekretion der Lipoproteine ein gestörtes Signal aus der Niere zu einer Kopplung der Retinylester an die Lipoproteine führt, wodurch die Lipoproteine und Retinylester im Blut ansteigen würden. Da die renale Ausscheidung des Vitamins A im Rahmen der Vitamin-A-Zufuhr schwankt und folglich durch den Serum-Vitamin-A-Spiegel beeinflusst wird, wäre auch die vermehrte

Ausscheidung von Retinylestern nachvollziehbar (Schweigert und Bok, 2000).

Im Gegensatz zu den Hunden 1 bis 3 verfügte Hund 4, der innerhalb weniger Stunden an einer Ethylenglykolvergiftung verstarb, über einen geringgradig erniedrigten Serum-Vitamin-A-Spiegel. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass der Serum-Vitamin-A-Spiegel bei Hunden mit akutem Nierenversagen nicht so unmittelbar mit einem Anstieg reagiert wie Gerlach und Zile (1990) das bei Ratten beobachten konnten. Um dies abzuklären, wären aber genaue zeitlich beobachtet Modelle zum akuten Nierenversagen an Hunden notwendig.

Gleichzeitig schieden alle akut niereninsuffizienten Hunde das RBP mit dem Harn aus. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei allen untersuchten, akut niereninsuffizienten Hunde eine Schädigung des proximalen Tubulussystems mit den Folgen einer reduzierten Rückresorption vorlag.

Die Hunde dieser Gruppe schieden trotz des Anstiegs des Serum-Vitamin-A-Spiegels nur geringe bis normale Mengen an Retinol und Retinylestern mit dem Harn aus. Lediglich Retinylstearat wurde in großen Mengen ausgeschieden. Hund 4 bildete wiederum eine Ausnahme, indem er nur sehr geringe Mengen an Vitamin A über den Harn sezernierte. Bemerkenswert ist, dass Hund 4 kein THP mit dem Harn ausschied, während alle anderen Hunde dieser Gruppe das Protein mit dem Harn sezernierten. Das deutet auf eine direkte Schädigung des dicken aufsteigenden Astes der Henleschen Schleife sowie des distalen gewundenen Tubulus hin. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten lassen sich weder eindeutige Zusammenhänge noch allgemeingültige Rückschlüsse auf den Vitamin-A-Stoffwechsel des Hundes ziehen, so dass weitere Untersuchungen mit größerem Patientenstamm dazu notwendig wären.

5.1.6 Vitamin A in Blut und Harn von Hunden mit chronischer Niereninsuffizienz sowie RBP und THP im Harn

Die chronisch niereninsuffizienten Hunde verfügten durchschnittlich über erhöhte Serum- und Harnretinolkonzentrationen, während der Retinylestergehalt sowohl im Blut als auch im Harn deutlich niedriger war als bei gesunden Hunden (Schweigert und Uehlein-Harrell, 1989; Raila, 1999). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Underwood (1984), der beim Hund ebenfalls einen Anstieg der Serumretinolkonzentration feststellte. Bei den Hunden mit chronischen Nierenerkrankungen fiel insbesondere der starke Konzentrationsanstieg von Retinol im Serum und Harn auf, während der Gehalt an Retinylestern in Serum und Harn sehr niedrig war.

Dabei betrug der prozentuelle Anteil des Retinols am Gesamt-Vitamin-A-Gehalt im

Serum 93% und im Harn sogar 98%. Der hohe Serum-Retinol-Gehalt konnte bereits in verschiedenen vorhergehenden Studien an Mensch und Ratte nachgewiesen werden (Biesalski et al., 1985; Stein et al., 1986). Vahlquist et al. (1982) konnten ebenfalls einen starken Konzentrationsanstieg des Serum-Retinols bei relativ niedrigen Retinylesterwerten bei urämischen Patienten nachweisen.

Jaconi et al. (1996) fielen vor allem der hohe Gehalt an Retinol-freiem RBP (apo-RBP), sowie der relativ niedrige Gehalt an TTR gebundenem holo-RBP im Serum von chronisch nierenkranken Patienten auf. Sie vermuten als Ursache eine geringere Affinität des holo-RBP zum TTR, bei gleichbleibender Menge an TTR, aufgrund eines Defektes im Kontrollmechanismus der Serumretinolhomöostase. Gerlach und Zile (1990) konnten in Versuchen an Ratten ebenfalls einen hohen Gehalt an apo-RBP im Serum nachweisen. Sie vermuten, dass hohe apo-RBP-Konzentrationen im Blut zur vermehrten hepatischen Ausschüttung von holo-RBP führt: Unter physiologischen Bedingungen wird das holo-RBP an das TTR gebunden im Serum transportiert und ist so aufgrund seiner Größe vor der renalen Filtration geschützt. In der Niere zerfällt der Retinol-RBP-TTR Komplex nach Aufnahme des Retinols in die Zielzellen. Gerlach und Zile (1991) gehen davon aus, dass dem apo-RBP hierbei eine besondere Bedeutung zukommt: Sie nehmen an, dass das zirkulierende apo-RBP als positiver Feedbackmechanismus aus der Peripherie die Ausschüttung des hepatischen holo-RBP reguliert. Dabei postulieren die Autoren, dass die Niere im Rahmen einer Nierenschädigung nicht mehr die volle Kapazität hat, das zirkulierende apo-RBP zu entfernen. Dadurch kommt es zur vermehrten Ansammlung des apo-RBP, der Feedbackmechanismus wird gestört und somit vermehrt hepatisches holo-RBP ausgeschüttet.

Dieser Mechanismus der vermehrten hepatischen Ausschüttung von Vitamin A in Form von Retinol wäre eine mögliche Erklärung für die relativ niedrigen Retinylesterkonzentrationen im Blut der chronisch nierenkranken Hunde. Der durch die gesteigerte Menge an zirkulierendem apo-RBP scheinbar erhöhte Bedarf des Körpers an Retinol führt zur vermehrten Ausschüttung von Vitamin A in Form von Retinol aus der Leber.

Verschiedene Autoren konnten beim Hund eine physiologische Ausscheidung von Vitamin A mit dem Harn belegen (Schweigert et al., 1991; Raila, 1999, Schweigert und Bok, 2000). Dabei stellten sie eine Vitamin-A-Ausscheidung in Form von Retinol und Retinylestern fest. Schweigert und Bok (2000) konnten eine tendenzielle Abhängigkeit unterschiedlicher Vitamin-A-Zufuhr auf die Vitamin-A-Ausscheidung im Harn von Hunden feststellen. Da die tägliche Ausscheidung von Vitamin A jedoch zwischen 15%

und 65% der täglichen Vitamin-A-Aufnahme schwankte, konnte kein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen Vitamin-A-Aufnahme und Ausscheidung hergestellt werden (Schweigert et al., 1991, Schweigert und Bok, 2000). Dennoch liegt die Vermutung nahe, dass der hohe Retinolgehalt des Blutes sowie des Harnes und der niedrige Retinylestergehalt von Blut und Harn in direktem Zusammenhang stehen. Dabei wäre es ebenfalls denkbar, dass die extrem hohe Retinolkonzentration von 98% am Gesamt-Vitamin-A- Gehalt im Harn Ausdruck eines Versuchs der forcierten Ausscheidung der extrem hohen Retinolkonzentration des Blutes wäre.

Mittels SDS-Elektrophorese wurde bei fünf von sieben der chronisch niereninsuffizienten Hunde eine renale Ausscheidung von RBP nachgewiesen, während nur drei Hunde THP ausschieden. Dabei ist interessant, dass die Tiere vorwiegend entweder RBP oder THP ausschieden, wodurch möglicherweise ein Rückschluss auf den Ort der renalen Schädigung (proximaler oder distaler Tubulus) möglich ist, was in weiteren Studien abzuklären ist.

Im Rahmen verschiedener humanmedizinischer Studien konnte ebenfalls eine vermehrte renale Ausscheidung von RBP während chronischer Niereninsuffizienzen nachgewiesen werden (Scarpioni et al., 1976; Adoncecchi et al., 1984; ; Ayatse, 1991; Jaconi et al., 1996; Goonasekera et al., 1996). Dabei dient ein renaler Konzentrationsanstieg von RBP als Marker für tubuläre Nierenerkrankungen sowie ein Serum-Konzentrations-Anstieg von RBP als Marker für eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (Ayatse, 1991; Tomlinson, 1994; Idasiak-Piechocka und Kryzmanski, 1996). Ayatse (1991) konnte in einer humanmedizinischen Studie belegen, dass eine Korrelation zwischen der Serum-RBP-Konzentration und der Kreatininkonzentration des Blutes bestand. Er konnte nachweisen, dass das Serum-RBP sensibler als das Serum-Kreatinin auf frühe Änderungen in der GFR reagierte, indem das Serum-RBP signifikant anstieg, wenn die GFR abnahm. Dadurch sind 24-stündige Harnsammlungen für die Messung des GFR nicht mehr notwendig.

Diese Erkenntnisse wären auch für die Veterinärmedizin von besonderem Interesse, da die 24-stündige Harnsammlung eine nicht zu unterschätzende Schwierigkeit darstellt und somit mit einer einmaligen Blutabnahme eine sinnvolle Alternative und Erleichterung in der Bestimmung der GFR geschaffen werden könnte.

Aufgrund der verschiedenen Fütterungseinflüsse und Erkrankungen sowie aufgrund der wenigen untersuchten Hunde lassen sich leider keine Zusammenhänge zwischen einem hohen RBP-Gehalt im Harn und einer möglichen hohen Retinolkonzentration des Serums herstellen, ebensowenig wie zwischen einem hohen Gehalt an THP im Harn und der Vitamin-A-Konzentration des Serums. Weiterführende Untersuchungen mit

genormten Bedingungen und einem größeren Patientenstamm könnten möglicherweise zu weiteren Ergebnissen führen.

5.1.7 Vitamin A, RBP und THP in Blut und Harn von Hunden mit Nierenwertveränderungen aufgrund verschiedener Erkrankungen

Bei den untersuchten Hunden handelte es sich um Patienten mit Nierenwertveränderungen in Folge einer Pyometra, Diabetischen Ketoazidose, hämolytischen Anämie, sowie einer Pyelonephritis mit einer postrenalen Azotämie. Ein weiterer Hund mit einer einseitigen vollständig kompensierten Hydronephrose wurde ebenfalls auf seinen Vitamin-A-Status und auf renales RBP und THP hin untersucht.

5.1.7.1 Vitamin A, RBP und THP bei hämolytischer Anämie

Die Hunde, die Nierenwertveränderungen im Rahmen einer hämolytischen Anämie zeigten, besaßen im Vergleich zu gesunden Hunden eine niedrige bis normale Serum-Retinolkonzentration sowie eine niedrige Konzentration an Retinylestern im Blut (Schweigert und Zucker, 1991; Schweigert und Thomann, 1993; Schweigert, 1998; Raila, 1999). Die anämischen Hunde schieden kein Retinol und nur geringe Mengen an Retinylestern mit dem Harn aus. RBP war im Harn nicht nachweisbar, wodurch eine tubuläre Nierenschädigung ausgeschlossen werden konnte, während das THP in normalen Konzentrationen ausgeschieden wurde (Müller-Peddinghaus und Trautwein, 1978; Volpert et al., 1989). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu humanmedizinischen Ergebnissen, die mehrfach aufgrund stark erhöhter Vitamin-A-Konzentrationen im Blut eine Vitamin-A-Intoxikation im Rahmen einer hämolytischen Anämie nachweisen konnten, wobei der zu Grunde liegende Mechanismus noch unbekannt ist (Leicht et al., 1973; Burgi et al., 1985). Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse bei Mensch und Hund könnte sich aus der Sonderstellung des Hundes hinsichtlich seines Vitamin-A-Stoffwechsels ergeben. Die Ermittlung dieser Mechanismen könnte Ziel weiterführender Untersuchungen im Hinblick auf Diagnostik und Therapie von Vitamin-A-Intoxikationen beim Menschen sein.

5.1.7.2 Vitamin A, RBP und THP bei Diabetischer Ketoacidose

Der ketoazidotische Hund besaß im Vergleich zu gesunden Hunden sehr viel Retinol und Retinylpalmitat im Serum, während die übrigen Retinylester in geringeren Konzentrationen nachweisbar waren. Diese Verhältnisse spiegelten sich auch im Harn des Hundes wieder: Der Hund schied große Mengen an Retinol und Retinyleat aus, während das Palmitat und das Stearat den physiologischen Verhältnissen für Caniden entsprachen (Schweigert und Zucker, 1991; Schweigert und Thomann, 1993; Schweigert, 1998; Raila, 1999). Uehlein-Harrell (1989) konnte ebenfalls eine erhöhte Konzentration von Retinol und Retinylestern im Harn von diabetischen Hunden nachweisen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu humanmedizinischen Untersuchungen an Diabetikern, die sowohl für Typ 1, als auch für Typ 2 Diabetes einen unveränderten Serum-Retinolspiegel nachweisen konnten. Interessant ist, dass der ketoazidotische Hund neben größeren Mengen an THP, auch höhere Konzentrationen an RBP mit dem Harn ausschied.

Dies lässt vermuten, dass die Schäden am Tubulussystem im Rahmen der Ketoazidose entstanden waren (Tomlinson, 1994; Idasiak-Piechocka und Kryzanski, 1996; Thulesen et al., 1997; Abahusain et al., 1991). Thulesen et al. (1997) und Thorup et al. (2000) fanden in Untersuchungen an diabetischen Ratten eine vermehrte renale Exkretion im Zusammenhang mit einer diabetischen osmotischen Polyurie. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung für die gesteigerte Exkretion des THP im vorliegenden Fall. Für weitere Schlussfolgerungen müsste jedoch eine größere Gruppe von diabetischen Hunden auf ihren Gehalt an renal exprimiertem THP sowie auf die ausgeschiedene Harnmenge untersucht werden.

5.1.7.3 Vitamin A, RBP und THP bei Pyometra

Die Hündinnen mit Pyometra besaßen nur eine geringe oder keine Konzentration von Retinol im Blut sowie nur sehr geringe Serumretinylesterkonzentrationen.

Zwei Hunde schieden kein Retinol und nur geringe Mengen an Retinylestern mit dem Harn aus. Sie sezernierten renal kein RBP jedoch vermehrt THP. Im Gegensatz dazu besaß Hund 13 neben einer geringen Serumretinolkonzentration große Mengen an Retinylestern. Darüber hinaus schied die Hündin sowohl geringe Mengen an RBP als auch an THP aus. Alle Hunde zeigten eine mäßige Azotämie, die innerhalb weniger Tage nach Operation und Infusionstherapie wieder ausgeglichen war. Bisher liegen keine Ergebnisse zum Vitamin-A-Status von Menschen sowie anderen Tieren mit Pyometra vor, so dass keine Vergleiche möglich sind. Im Rahmen von früheren Studien

zur Pyometra beim Hund konnte neben einer Azidose und Polyurie eine reduzierte GFR ohne strukturelle Schädigung der *Glomerula* nachgewiesen werden (Stone et al., 1988). Hunde mit Niereninsuffizienz zeigten zudem eine Proteinurie. Für die vermehrte renale Ausscheidung von THP wäre die bereits im Rahmen der diabetische Polyurie angesprochene vermehrte Ausscheidung des THP im Zusammenhang mit Polyurien eine mögliche Erklärung. Die Ausscheidung von RBP deutet auf eine direkte Schädigung des proximalen *Tubulus* hin, die zu einer verringerten Rückresorption führt, wodurch es zur Entstehung einer niedermolekularen Proteinurie und zur vermehrten Exkretion von RBP kommt (Topping et al., 1986; Tomlinson, 1992). Darüber hinaus konnte bei Patienten mit akuten Infektionen während der Akuten-Phase-Reaktion ein Anstieg der inflammatorischen Zytokine (Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor) im Serum beobachtet werden. Die Zytokine können neben einer Schädigung des Tubulussystems die intrahepatische TTR-Synthese vermindern, wodurch der Plasmaspiegel an ungebundenem, frei filtrierbarem RBP ansteigt (Bernard et al, 1988; Stephensen et al., 1994).

Hoyer und Seiler (1979) sowie Kumar und Muchmore (1990) konnten im Zusammenhang mit Acidosen, Dehydratation und Oligurie eine Bildung von hyalinen Zylindern innerhalb der Nephrone nachweisen. Die massive Zylinderbildung kann zu tubulären Obstruktionen führen und damit ein akutes Nierenversagen erzeugen. Dieser Mechanismus könnte ebenfalls für das akute Nierenversagen bei der Pyometra der Hündin von Bedeutung sein.

5.1.7.4 Vitamin A, RBP und THP bei einer Hydronephrose

Der Hund zeigte trotz Bestehens einer zystisch veränderten Niere keine veränderten labordiagnostischen Parameter im Blut. Im Harn waren jedoch eine Azidose (pH-Wert erniedrigt), Proteinurie, Hämaturie sowie Leukozyten und Plattenepithelien nachweisbar. Die Retinolkonzentration des Serums und des Harns waren mit den Werten gesunder Hunde vergleichbar, während die Retinylester in niedrigeren Konzentrationen vorlagen (Schweigert und Zucker, 1991; Schweigert und Thomann, 1993; Schweigert, 1998; Raila, 1999).

Im Harn sind sowohl RBP als auch THP in normalen Mengen vorhanden.

Thulesen et al. (1997) konnten in Studien an einseitig nephrektomierten Ratten nachweisen, dass die Exkretion des THP unverändert ist und somit vollständig von der verbleibenden Niere kompensiert wird. Eine vollständige Kompensation der renalen THP-Exkretion durch die gesunde, verbleibende Niere kann in diesem Fall vermutet werden.

Tarugi et al. (1998) bestätigten durch in-vitro Untersuchungen, dass die Nieren des Huhns alle drei Lipoproteinfraktionen (VLDL, LDL, HDL) synthetisieren und sezernieren können. Reduzierte Serum-Retinylester-Konzentrationen, wie sie im vorliegenden Fall, aber auch im Rahmen anderer Nierenerkrankungen vorkamen, wären durch eine verminderte Produktion der Lipoproteine in Folge einer Schädigung des Nierengewebes im Bereich der Lipoproteinsynthese erklärbar.

5.1.8 Vitamin A, RBP und THP in Blut und Harn von Hunden mit Cystitis

Die Hunde mit einer Cystitis verfügten lediglich über Spuren von Vitamin A im Blut (0,73 ng/ml) und Harn (0,5 ng/ml). Dabei war der Anteil des Retinols am Gesamt-Vitamin-A mit 78% im Serum und 59% im Harn zwar niedriger als bei den übrigen untersuchten Hunden, aber durchaus im Normalbereich im Vergleich mit gesunden Hunden (Schweigert und Zucker, 1991; Schweigert und Thomann, 1993; Raila, 1999). Grases et al. (1998) konnten in einer humanmedizinischen Studie zur Untersuchungen des Serum-Vitamin-A-Gehaltes bei Patienten mit *Urolithiasis* keine veränderten Vitamin-A-Konzentrationen im Blut feststellen. Dennoch vermuteten sie einen Zusammenhang zwischen einem verringerten Vitamin-A-Gehalt der Nieren und dem Entstehen von Urolithen: Untersuchungen an Ratten mit *Urolithiasis*, die mit einer Vitamin-A-Mangeldiät gefüttert wurden, ergaben im Gegensatz zu Vitamin-A-balancierten Ratten deutliche Veränderungen in der Harnzusammensetzung, eine reduzierte Vitamin-A-Konzentration der Nieren sowie schwerwiegende epitheliale Schäden (Grases et al., 1998).

Weiterhin fiel auf, dass die untersuchten Hunde normale bis stark erhöhte Konzentrationen von THP, aber kein RBP ausschieden. Diese Ergebnisse bestätigen Untersuchungsergebnisse von Gokhale et al. (1996), die in einer immunhistologischen Untersuchung an chronisch urolithischen Ratten eine gesteigerte Menge an THP nachweisen konnten.

Bisher wird die Bedeutung des THP in der Entstehung von Nierensteinen kontrovers diskutiert, wobei bisher jedoch nicht geklärt ist, ob THP eine aktive Rolle in der Bildung von Kristallen spielt oder ob die Kristalle eine vermehrte Sekretion des Proteins induzieren:

Das THP besitzt aufgrund seines hohen Kohlenhydratseitenkettenanteils eine erhöhte Viskosität und die Bereitschaft zur Gelbildung in Anwesenheit von hochkonzentrierten Elektrolytlösung, wie sie im Rahmen von azidotischen Stoffwechselluständen, Dehydratation und Oligurie verstärkt vorkommen (Stevensen et al., 1971; Hoyer und Seiler, 1979; Kumar und Muchmore, 1990). THP konnte sowohl als Hauptbestandteil von hyalinen Zylindern innerhalb der Nephrone als auch im Kern von Nierensteinen nachgewiesen werden. Dagegen gelang es Miyake et al. (1998) in einer Untersuchung an nierenkranken Ratten nachzuweisen, dass das THP nicht nur die Bildung von Kristallen anregt, sondern die Kristalle zu tubulären Schäden in Form von Dilatation führen, wodurch vermehrt THP sezerniert wird. Die Autoren vermuten, dass das THP sekundär die Anlagerung von Kristallen begünstigt.

Beide Mechanismen wären auch für die vorliegenden Fälle von obstruktiv bedingten Cystididen eine mögliche Ursache. Zur Bestätigung einer dieser Hypothesen, müssten weiterführende labordiagnostische und immunhistologische Untersuchungen an einem größeren Patientenstamm durchgeführt werden.

Andriole (1985) vermutet darüber hinaus eine Autoimmunfunktion des THP: Es gelang ihnen, das Protein immunhistologisch neben seiner physiologischen Lokalisation im TAL und distalen Tubulus mehrfach im Interstitium nachzuweisen. Sie postulieren, dass das THP im Interstitium eine Immunreaktion auslöst, in dessen Folge die Entstehung einer Pyelonephritis möglich ist. Ähnliche Mechanismen könnten auch im Fall des an Pyelonephritis erkrankten Hundes zu der Entstehung einer sekundären Pyelonephritis beigetragen haben.