

2 Literaturübersicht

2.1 Funktionelle Grundlagen der Nierentätigkeit

Die als Filterstation des Körpers fungierenden Nieren werden von etwa 25 % des in Ruhe gemessenen Herzminutenvolumens durchströmt. Die funktionelle Einheit der Nieren stellt das Nephron dar. Die Nieren des Hundes enthalten 300.000 bis 726.000 dieser Nephrone (Dukes, 1955). Osborne (1983) ermittelte ca. 400.000 Nephrone in den Hundenieren und etwa 190.000 Nephrone in den Nieren der Katze.

Die Anzahl der Nephrone läßt sich für verschiedene Säugetierspezies nach einer allgemeingültigen Formel ermitteln: $n = 1,42 \cdot 10^5 \cdot KM^{0,57}$ (3)

(n= Anzahl der Nephrone je Niere) (Holt u. Rhode, 1976).

Nephrone bestehen aus dem Nierenkörperchen (Glomerulus) und dem sich anschließenden Nierenkanälchen (Tubulus). Das Tubulussystem gliedert sich in die Abschnitte proximaler Tubulus mit Pars recta, dünne absteigende Henle-Schleife, dünne und dicke aufsteigende Henle- Schleife sowie distaler Tubulus. Mehrere Nephrone vereinen sich im Sammelrohr, das seinerseits im papillären Harnpol der Niere einmündet. Auf- und absteigende Tubulusabschnitte bilden eine räumliche Verbindung mit dem Sammelrohr. Auch die Vasa recta ordnen sich gerade und parallel zu den Tubulusabschnitten an. Die räumliche Anordnung dieser Strukturen mit ab- und aufsteigenden Richtungen des Flüssigkeitsstromes bilden zusammen das „Haarnadel“- Gegenstromsystem, welches der Harnkonzentrierung dient.

Die Beeinflussung des systemischen Blutdruckes durch die Nieren erfolgt durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron System. Es ist ein wichtiger Mechanismus zur Regulierung der Flüssigkeitsvolumina und des hydrostatischen Blutdruckes im Körper. Renin ist ein Hormon, welches von spezialisierten Zellen in der Wand der afferenten renalen Arteriolen produziert wird. Folgende Faktoren verursachen die Reninfreisetzung:

1. Aktivierung von β - Rezeptoren in den Nieren durch Catecholamine (systemisches Adrenalin oder aus postganglionären Sympathikusfasern stammend)
2. Abfall des systemischen Blutdruckes, registriert über noch nicht identifizierte Pressorezeptoren in den Nieren
3. Verminderung der distal-tubulären NaCl-Konzentration, gemessen von Chemorezeptoren an den Macula-densa-Zellen.

Das Renin katalysiert die Umwandlung von in der Leber gebildetem Angiotensinogen in das Angiotensin I (s. Abb.1). Durch Angiotensin-Converting Enzym (ACE) wird Angiotensin I in das mehr aktive Angiotensin II umgewandelt.

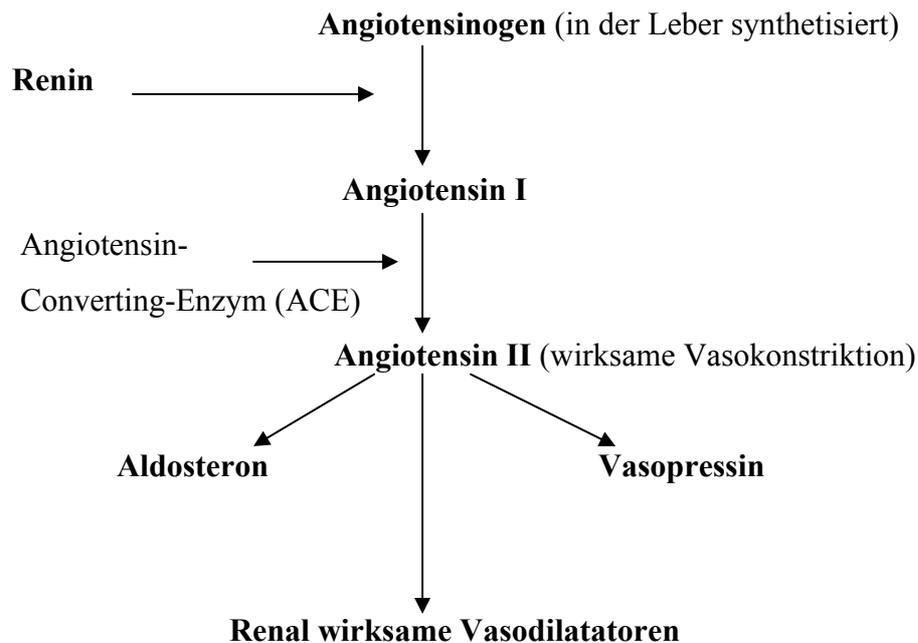


Abb.1 Schema des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

ACE ist vermehrt im Gefäßendothel der Lunge anzutreffen. Es kann aber auch in Gefäßen der Nieren und anderer Organe nachgewiesen werden.

An diesen Orten erfolgt ebenfalls die Umwandlung zu Angiotensin II. Das Angiotensin II ist u.a. ein starker Vasokonstriktor. Die Substanz nimmt Einfluss auf den systemischen Blutdruck und auf die renalen Gefäße. Ein vermehrtes Kursieren dieses Oktapeptides im Kreislauf bewirkt u.a. eine Steigerung des Blutdruckes. Außerdem ist Angiotensin II für die Entstehung des Durstgefühles mitverantwortlich und stimuliert zusätzlich die Ausschüttung von Aldosteron aus den Nebennierenrinden sowie von Vasopressin aus der Hirnanhangsdrüse (s. Abb.1).

Das Aldosteron bewirkt im Sammelrohr der Nieren die Erhöhung der Na^+ - und Wasserreabsorption. Vasopressin verursacht eine Steigerung der Harnstoff- und Wasserreabsorption. Das vermehrt reabsorbierte Na^+ und Wasser erhöhen nachfolgend das extrazelluläre Volumen und dadurch den Blutdruck sowie die renale Perfusion. Die Reninausscheidung wird unter erhöhter renaler Perfusion gedrosselt, was über einen geringeren Aldosteron-Plasmaspiegel zur Absenkung des systemischen Blutdruckes führt. Diese Reaktionsfolge stellt einen negativen Feedback auf die Reninausschüttung dar (s.Abb.1).

Erhöhte Konzentrationen von Angiotensin II stimulieren lokal an den Nieren die Produktion und die Ausschüttung von zwei Prostaglandinen, die eine renale Vasodilatation bewirken. Es sind Prostaglandin E_2 und I_2 (Prostacyclin). Die intrarenale Produktion dieser Mediatoren

wirkt der systemischen vasokonstriktorischen Komponente des Angiotensins II entgegen und reguliert damit die Ultrafiltration der Nieren sowie den systemischen Blutdruck.

2.1.1 Glomeruläre Filtration

Am Anfang der Nierentätigkeit steht in den Nephronen die Ultrafiltration des Blutes. Sie findet in den Glomeruli statt. Die Ultrafiltration ist abhängig von:

1. Molmasse

$\leq 5.000 \text{ D} \rightarrow$ frei diffusibel

$> 5.000 \text{ D bis } \leq 70.000 \text{ D} \rightarrow$ Permselectivität

$> 70.000 \text{ D} \rightarrow$ nicht diffusibel

2. Molekülgröße

$\leq 2 \text{ nm} \rightarrow$ frei diffusibel

$> 2 \text{ bis } 4 \text{ nm} \rightarrow$ Permselectivität

$> 4 \text{ nm} \rightarrow$ nicht diffusibel

3. Ladung des Moleküls

Filtrationsneigung nimmt in folgender Reihenfolge ab:

Kationisches Molekül $>$ neutrale Moleküle $>$ anionische Moleküle

4. Form und Deformierbarkeit der Moleküle

Langgestreckte und flexible Moleküle werden leichter ultrafiltriert als globulär strukturierte Substanzen.

Ergebnis der Ultrafiltration ist eine Flüssigkeit, die weitestgehend identisch dem Plasma in seinem Wassergehalt mit enthaltenen Elektrolyten und niedermolekularen Metaboliten ist (= Primärharn).

Täglich werden beispielsweise bei einem Hund mit 10 kg Körpermasse und einer Filtrationsleistung von 2,5 ml/min/kg insgesamt etwa 36 Liter Filtrat gebildet. Von dieser Menge müssen durchschnittlich 99 % in den Tubuli wieder reabsorbiert werden. Es wird deutlich, dass bei einer solchen Transportleistung ein hoher Sauerstoffverbrauch in den Nieren resultiert.

Tab. 1 Beziehung zwischen Molmasse, Molekülgröße und glomerulärer Filtrierbarkeit (nach Pitts, 1972)

Substanz	Molmasse (kD)	Molekülradius (nm)	Siebkoefizient ($[X]_{\text{Filtrat}} / [X]_{\text{Plasma}}$)
Wasser	0,018	0,1	1,00
Harnstoff	0,06	0,16	1,00
Glucose	0,18	0,36	1,00
Rohrzucker	0,342	0,44	1,00
Inulin	5,5	1,48	0,98
Myoglobin	17	1,95	0,75
Eieralbumin	43,5	2,85	0,22
Hämoglobin	68	3,25	0,03
Serumalbumin	69	3,55	< 0,01

Der Glomerulus wird erstens von einem Netzwerk aus Kapillaren gebildet. Die Wand der Kapillaren besteht histologisch aus drei Schichten: kapilläres Endothel, Basalmembran und den von außen angelagerten Epithelzellen mit Fortsätzen (= viszerale Membran der Bowmanschen Kapsel).

Das Endothel besteht aus einer flachen Zellschicht, die mit vielen Poren unterbrochen ist. Diese Poren stellen Strukturen für die Durchlässigkeit von Wasser und nichtzelluläre niedermolekulare Komponenten dar. Als nächste Barriere folgt die Basalmembran als eine Struktur, die verschiedene Glykoproteine einschließlich Typ IV- und Typ V-Kollagen, Proteoglycane, Laminin, Fibronectin und Entactin enthält. Sie wird in drei Schichten unterteilt, die nach ihrer Durchlässigkeit für Elektronenstrahlen benannt werden. Es sind Lamina densa, Lamina rara interna und Lamina rara externa.

Nach der Basalmembran folgen Epithelzellen der Bowmanschen Kapsel mit ihren tentakelartigen Fortsätzen, den Podozyten. Die Podozytenporen sind mit Sialoproteinen versehen und mit einer Membran ausgekleidet. Sie liegen der Basalmembran fest an. Durch diese Anordnung der einzelnen Bestandteile der glomerulären Kapillaren ist der effektive Porenradius auf 1,5 bis 4,5 nm begrenzt.

Der Vorgang der glomerulären Filtration ist ein druckabhängiger passiver Prozess. Die Ultrafiltration fördernde Kräfte sind dabei der hydrostatische Druck in der Kapillare und der onkotische Druck der Flüssigkeit im Bowmanschen Raum (= Ultrafiltrat). Der onkotische Druck dort ist während physiologischer Bedingungen relativ bedeutungslos, da hochmolekulare Proteine nicht oder nur gering dem Filterprozess unterliegen. Es bleibt als wichtiger Faktor für die treibende Kraft der Ultrafiltration der kapilläre hydrostatische Druck (P_{gc}).

Gegenspielende Kräfte der Ultrafiltration sind der onkotische Druck des Plasmas in den Glomeruluskapillaren (π_b) und der hydrostatische Druck im Bowmanschen Raum (P_t). Der Nettofiltrationsdruck (P_f) an jedem Punkt entlang der Glomeruluskapillaren errechnet sich dabei als Differenz zwischen kapillärem hydrostatischen Druck und kapillärem onkotischen Druck zuzüglich dem hydrostatischen Druck des Ultrafiltrates im Bowmanschen Raum.

$$P_f = P_{gc} - (\pi_b + P_t) \quad (4)$$

Untersuchungen an Ratten ergaben physiologische Druckverhältnisse am Nephron mit folgenden Werten:

$P_{gc} \sim 6,0$ kPa, $\pi_b \sim 3,3$ kPa und $P_t \sim 1,3$ kPa.

Zusammen ergibt sich nach Formel (4) ein Nettofiltrationsdruck P_f von etwa 1,4 kPa (Hierholzer und Fromm, 1987).

Durch die fortschreitende Filtration steigt in den Glomerulusschlingen von afferent nach efferent der onkotische Druck an. Hat dieser Druck einen Wert von $\sim 4,7$ kPa erreicht, ergibt sich nach Gleichung (4) ein effektiver Nettofiltrationsdruck von 0 kPa. Die Filtration sistiert an diesem Ort. Der Zustand wird Filtrationsäquilibrium genannt. Wird dieser Punkt schon vor dem Ende der Glomeruluskapillare erreicht, so begrenzt dieses Druckgleichgewicht die Filtrationsmenge.

Bei insgesamt niedriger glomerulärer Perfusion sistiert der Filtrationsvorgang schon vor dem Kapillarende. Abweichend davon setzt sich bei hoher Kapillarperfusion der Filtrationsvorgang über die ganze Kapillarlänge fort. Bei hoher Kapillarstromstärke fällt bei gleichem initialem Filtratvolumen pro Zeit der Anstieg des onkotischen Druckes in der Kapillare geringer aus.

Unter pathologischen Verhältnissen, wie renales Proteinverlustsyndrom, erhöht sich der onkotische Druck im Bowmanschen Raum. Der glomeruläre Filter wird bei glomerulärer Proteinurie für sonst nicht durchlässige höhermolekulare Proteine mehr oder weniger passierbar. Nach Gleichung (4) wird die Ultrafiltration dann zusätzlich vom onkotischen Druck im Bowmanschen Raum (π_t) mit beeinflusst. Die Gleichung lautet dann:

$$P_f = (P_{gc} + \pi_t) - (\pi_b + P_t) \quad (5)$$

Der Anstieg des onkotischen Druckes im Bowmanschen Raum (π_t) fördert die Ultrafiltration. Der Nettofiltrationsdruck (P_f) ist unter pathologischen Bedingungen mit glomerulärer Proteinurie erhöht.

Nach Gleichung (5) erhöht sich dadurch die GFR:

$$\text{GFR} = P_f \cdot K_f \quad (6).$$

K_f ist der Ultrafiltrationskoeffizient, der sich aus der Permeabilität des Filters für Wasser pro Fläche und der Filtrationsfläche ermitteln lässt.

Durch Änderung der filtrationsbeeinflussenden Drücke kann die GFR verringert werden. So vermindert sich unter einem Schockzustand der mittlere systemische Blutdruck oftmals stark, wobei gleichzeitig der P_{gc} in den Glomeruluskapillaren absinkt. Bei pathologischen Zuständen mit erhöhten Proteinkonzentrationen im Plasma (z.B. Myelome) ist π_b in den Kapillaren erhöht. Wenn ein mechanisches Hindernis (Tumor, Urolith) den Harnfluss in den ableitenden Harnwegen behindert, steigt P_t im Bowmanschen Raum durch den Rückstau an.

Gegensätzlich wird die GFR erhöht, wenn bei einer Hypertonie mit Blutdruckwerten oberhalb des Autoregulationsbereiches der Nieren P_{gc} ansteigt oder wenn infolge einer Unterernährung mit Hypalbuminämie der π_b absinkt.

In der Arteria renalis werden beim Menschen durchschnittlich Mitteldrücke um 15 kPa gemessen. In den Vasa afferentia fallen die Werte auf durchschnittlich 7,5 kPa ab. In den glomerulären Kapillaren kann kaum ein Druckabfall gemessen werden. In den efferenten Arteriolen wurden Mitteldrücke von 3 kPa ermittelt. In den sich anschließenden Gefäßen findet ein weiterer Druckabfall auf Werte von 1,5 kPa statt (Silbernagl, 2001).

Der Begriff Autoregulation bezeichnet die Fähigkeit der Nieren, den renalen Plasmafluss und damit ihre Durchblutung innerhalb eines Bereiches von 10-20 kPa aufrecht zu erhalten. Die Selbstregulation funktioniert unabhängig von extrarenalen nervösen und humoralen Faktoren und in Abwesenheit von Blutzellen. Es wird nicht nur die renale Durchblutung autoreguliert, sondern auch die GFR wird in kapazitiven Grenzen annähernd konstant gehalten.

Die intrinsische Nierentätigkeit geschieht u.a. mit dem Mechanismus des tubulo-glomerulären Feedbacks. Bei physiologischen Schwankungen der GFR werden die Transportraten der Solute an den Epithelzellen der Tubuli der veränderten GFR angepasst. Aber auch der umgekehrte Vorgang, d.h. die Beeinflussung der GFR bei Schwankungen der tubulären Transportraten ist möglich. Diese Rückkopplung geschieht über den juxtaglomerulären Apparat. Er besteht aus den Macula densa- Zellen, welche im distalen Anteil des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife lokalisiert sind. Die Macula densa befindet sich zwischen afferenten und efferenten Arteriolen und hat Verbindung zur extraglomerulären Mesangiumregion.

Ein Ansteigen der tubulären Flussrate an den Macula densa- Zellen bewirkt einen Abfall der GFR innerhalb des Nephrons. Der juxtaglomeruläre Apparat stellt die Verbindung zwischen der GFR in dem einzelnen Nephron und der Kapazität des korrespondierenden Tubulus, So-

lute oder Wasser zu reabsorbieren, her. Dadurch wird einem exzessiven Wasser- und Solutverlust vorgebeugt. Über welchen Mechanismus diese Regelung funktioniert, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Ein weiterer Mechanismus der renalen Autoregulation besteht im myogenen Reflex. Dieser Vorgang beruht auf der Tatsache, dass die glatten Muskelzellen der afferenten glomerulären Arteriolen nach Tonuserhöhung mit reflektorischer Kontraktion antworten (= Bayliss-Effekt). Dadurch wird eine Vasodilatation bzw. -konstriktion erzeugt. Wie dieser Bayliss-Effekt vermittelt wird, ist noch nicht eindeutig belegbar. Sowohl parakrin wirkende Substanzen als auch ein Ca^{+} -Einstrom über dehnungsaktivierte Kationenkanäle erscheinen möglich. Der myogene Reflex wird nicht von der renalen Innervation beeinflusst, sondern durch chemische Mediatoren, wie Stickoxid (NO), vermittelt.

Die Glomeruli besitzen verschiedene Rezeptoren für Hormone und Substanzen. Darunter sind Adenosin, Serotonin, Histamin, Prostaglandine, atriales natriuretisches Peptid und Angiotensin. Ihre Wirkung beruht in der Auslösung einer Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion an den afferenten Arteriolen der Glomeruli. Nur Angiotensin II und Thromboxan A_2 wirken sowohl an afferenten als auch efferenten Arteriolen vasokonstriktorisch. In Tabelle 2 sind einige Modulatoren des intrarenalen Gefäßwiderstandes aufgeführt. Ihre Wirkmechanismen werden über membranständige Rezeptoren realisiert. Intrazellulär wird über einen Second messenger (Inositoltriphosphat, cAMP) die extrazelluläre Information weitervermittelt. Dies führt im Fall der Vasokonstriktion zu einer gesteigerten intrazellulären Calciumfreisetzung und zu einer verstärkten Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Wirken Vasodilatoren, wird eine Phosphokinase (A oder G) aktiviert, die zur Relaxation der Gefäßmuskulatur führt.

Tab. 2 Mediatoren des intrarenalen Gefäßwiderstandes

Vasokonstriktoren	Vasodilatoren
Angiotensin II	Prostaglandin I_2
Endothelin	Prostaglandin E_2
Adenosin	Stickoxid
Vasopressin	atriales natriuretisches Peptid

Über Veränderungen des afferenten und efferenten Arteriolenwiderstandes werden der renale Plasmafluss und auch die GFR reguliert. Größte Bedeutung kommt dabei der Änderung des Druckes in den afferenten Arteriolen zu. Wie die einzelnen Stellgrößen bei Änderung der Arteriolenwiderstände variieren, zeigt die Tabelle 3.

Der mittlere Blutdruck in den Glomeruli ist abhängig von den Strömungswiderständen der in Serie geschalteten afferenten und efferenten Arteriolen und kann nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\bar{P}_{\text{glom}} = \bar{P}_a \cdot \frac{R_{\text{eff}}}{R_{\text{aff}} + R_{\text{eff}}} \quad (7)$$

(\bar{P}_{glom} = mittlerer Blutdruck in den Glomeruli, \bar{P}_a = mittlerer systemischer Blutdruck; R_{eff} = efferenter Arteriolenwiderstand, R_{aff} = afferenter Arteriolenwiderstand)

Tab. 3 Veränderungen des Arteriolenwiderstandes in afferenten (R_{aff}) und efferenten (R_{eff}) Arteriolen und ihre Auswirkung auf glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und renalen Plasmafluss (RPF). Der arterielle hydrostatische und kolloidosmotische Druck wird als konstant angenommen (modifiziert nach Hierholzer und Fromm, 1987).

R_{aff}	R_{eff}	RPF	GFR
↓ erniedrigt	→ unverändert	↑ erhöht	↑ erhöht
↑ erhöht	→ unverändert	↓ erniedrigt	↓ erniedrigt
→ unverändert	↓ erniedrigt	↑ erhöht	↓ erniedrigt
→ unverändert	↑ erhöht	↓ erniedrigt	↑ erhöht

2.1.2 Tubuläre Reabsorption und Sekretion

An die Glomeruli schließt sich jeweils das Tubulussystem an. Der im Glomerulus gebildete Primärharn wird in diesen Abschnitten durch Reabsorption und Sekretion verändert.

Im proximalen Tubulus, der aus stoffwechselaktiven Epithelzellen mit dichtem Bürstensaum besteht, erfolgt die Reabsorption von u.a. Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, Magnesium, Wasser, Phosphat, Glucose, Aminosäuren und Harnsäure. Weiterhin werden Peptide, Proteine und Harnstoff aus dem Primärharn reabsorbiert.

Der proximale Tubulus hat aufgrund seiner anatomischen Struktur eine enorme Reabsorptionsoberfläche.

Aber auch sekretorische Vorgänge laufen im proximalen Tubulussystem ab. So werden dort Wasserstoffionen, Ammoniak, Ammoniumionen und verschiedene organische Säuren und Basen in das Filtrat abgegeben.

In der sich anschließenden Henle-Schleife laufen hauptsächlich Reabsorptionsprozesse ab. So werden dort Wasser, Natriumchlorid, Kalium, Calcium, Magnesium und Ammoniumionen dem Filtrat entzogen. Sezerniert wird in diesem Abschnitt der Harnstoff.

Den Abschluss des Tubulussystems bildet das distale Konvolut. Dort werden Natrium, Chlorid, Calcium, Magnesium und Wasser reabsorbiert.

Im späten distalen Konvolut und im Verbindungsteil zum Sammelrohr werden hormonal gesteuert Natrium reabsorbiert und Kalium in das Filtrat abgegeben.

Mehrere Nephrone vereinen sich im Sammelrohr. Dort erfolgt die Reabsorption von Natrium, Kalium, Wasser und Harnstoff. Der hormonal (Aldosteron u.a.) gesteuerten Reabsorption von Osmolyten folgt das Wasser nach. Letzteres kann durch über Vasopressin vermittelten Einbau von Aquaporinen in die Membranen der Epithelzellen unterschiedlich intensiv geschehen. In das zu diesem Zeitpunkt schon stark modifizierte Filtrat werden Kalium, Wasserstoffionen, Bicarbonationen und Ammoniak abgegeben.

2.2. Auftreten und Pathomechanismen renaler Funktionsstörungen

Da die Nieren im Organismus Vitalfunktionen übernehmen, führt eine Beeinträchtigung der Nierentätigkeit je nach Grad der Schädigung zu unterschiedlichen pathologischen bis hin zu lebensbedrohenden Auswirkungen im Organismus. Nierenerkrankungen können nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Die erste Möglichkeit ist die Einteilung nach morphologischen Kriterien, je nach dem Ort der Schädigung innerhalb der Nieren. Man unterscheidet z.B. eine Glomerulopathie bzw. eine tubulointerstitielle Erkrankung der Nieren. Da dies jedoch eher eine histopathologische Unterteilung darstellt und die Erkrankung oftmals das gesamte Organ betrifft, ist die Klassifizierung nach akutem und chronischen Verlauf einer Nierenerkrankung unter Praxisbedingungen sinnvoller (Hartmann, 1994). Außerdem ist für den Kliniker wichtig, zwischen prärenalen, renalen und postrenalen Funktionsstörungen zu unterscheiden.

2.2.1 Inzidenz der Niereninsuffizienz bei Tieren (Hund)

Nierenerkrankungen kommen bei den Fleischfressern relativ häufig vor. Nach Untersuchungen von Bloom (1954) konnten im Sektionsgut bei 55% der über fünfjährigen Hunde eine Nierenerkrankung nachgewiesen werden. Bei den über achtjährigen Tieren sogar 80%. Bemerkenswert ist dabei, dass sich nur bei 15-20 % diese post mortem festgestellten Nierenerkrankungen intra vitam als Niereninsuffizienz klinisch manifestierten.

Der steigende Anteil an alten Tierpatienten in den letzten Jahren soll die prozentuale Häufigkeit der Nierenerkrankungen nach Danckert (1998) nicht steigern. In ihrer Studie konnte die Autorin einen Anteil von 7 % Nierenerkrankungen innerhalb der Gesamtpopulation ausmachen. Allerdings erfolgte hier keine pathologische Untersuchung post mortem.

Nolte (2002) konnte in seinen Untersuchungen an Hunden die erworbene Niereninsuffizienz als zweithäufigste Ursache nicht unfallbedingter Todesfälle ausmachen. Nach den Auswertungen des Autors steigt die Prävalenz für das Auftreten der erworbenen Niereninsuffizienz mit dem Alter deutlich an.

2.2.2 Akute Niereninsuffizienz (ANI)

Unter der akuten Niereninsuffizienz ist der Zustand zu verstehen, bei dem es im Organismus zu einer plötzlichen (Stunden, Tage) starken Unterdrückung der Nierenfunktion kommt.

Ursachen können dabei prärenale Faktoren, Schädigung des Nierenparenchyms (renal) als auch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege (postrenal) sein. Die Anzahl potenziell funktionsfähiger Nephrone ist in den meisten Fällen nicht vermindert.

Bei den prärenaln Ursachen ist vor allem die Veränderung des Blutdruckes infolge psychischen oder hypovolämischen (= Hämorrhagie) Schockzustandes zu nennen. Daraus resultiert eine Verminderung der renalen Perfusionsrate. Intrarenal sind es vor allem Toxine und Infektionserreger, die das Nierenparenchym schädigen (Dambach et al., 1997; Poli et al., 1991; Hewicker-Trautwein und Trautwein, 2000). Aber auch durch Medikamente können Störungen in den Nierenfunktionen ausgelöst werden. Wichtige Arzneimittel mit möglicher nephrotoxischer Wirkung sind Kontrastmittel, nichtsteroidale Analgetika, Aminoglykoside, Ciclosporin und Cytostatika (Zager, 1997). Postrenale Störungen der Nierenfunktionen werden durch Obstruktionen der ableitenden Harnwege hervorgerufen. Verschlüsse der Harnwege können durch Harnsteine (Urolithen), Neoplasien und Ansammlung von Entzündungsprodukten (Fibrin, Leukozyten, Bakterien, Zellmaterial) verursacht werden.

Die renalen Funktionsstörungen werden durch verschiedene Pathomechanismen geprägt. Vordergründig ist die Schädigung des Tubulussystems. Permeabilitätserhöhungen des tubulären Epithels mit Rückdiffusion enthaltener Stoffe, mechanische intratubuläre Aggregation, interstitielle Ödeme, Vasokonstriktion der Arteriolen sowie eine Verringerung der Permeabilitätsfläche der Glomeruluskapillaren sind als Folgen der schädigenden Einflüsse zu nennen. Die Ammoniumbildung in den Tubuluszellen ist verringert. Daraus resultiert eine unzureichende Elimination der H^+ - Ionen mit nachfolgender metabolischer Azidose (Seldin, Giebisch, 1985).

Auf zellulärer Ebene kommt es zu einer akuten tubulären Nekrose, der meist eine toxische bzw. ischämische Schädigung zugrunde liegt. Der Begriff der tubulären Nekrose wird als Überbegriff für eine morphologische Schädigung von Tubuluszellen aufgefasst. Die Mechanismen, die zu dieser Störung führen, sind in ihren Wirkungen miteinander verknüpft (Thadhani et al., 1996).

Auf zellulärer Ebene sind folgende Faktoren der Funktionsläsion bedeutsam (Stahl, 2001):

(1) ATP- Depletion

Die proximalen Tubuluszellen sind auf eine aerobe ATP- Produktion ihrer Mitochondrien angewiesen. Da ein hoher Energiebedarf für die membranalen Transportvorgänge vorliegt, kommt es bei ATP- Mangel zur Beeinträchtigung der Reabsorptions- und Sekretionsvorgänge. Die Mitochondrien machen dort ca. 30 % der Epithelzellmasse aus.

Der Abbau von ATP führt u.a. zur Bildung von ADP und AMP. Beide Abbauprodukte können die Zelle nicht verlassen. Wenn Sauerstoff nach Reperfusion wieder zugeführt wird, stehen die Produkte zur Neubildung von ATP erneut zur Verfügung. Bleibt dagegen der ischämische Zustand erhalten, können ADP und AMP zu Adenosin, Inosin und Hypoxanthin metabolisiert werden. Diese Metabolite sind für die Zellmembran permeabel und gehen damit dem Zellstoffwechsel verloren. Bei wiedereinsetzender Sauerstoffzufuhr ist deshalb auch keine sofortige Regeneration von ATP möglich. Die Metaboliten Adenosin, Inosin und Hypoxanthin können aber auch über alternative Abbauewege zu reaktiven Radikalen umgewandelt werden, die ihrerseits wieder die Zellmembran oder Zellorganellen schädigen.

(2) Erhöhter intrazellulärer Calciumeinstrom

Beim akuten Nierenversagen kann eine erhöhte Konzentration an Calcium in den Tubuluszellen nachgewiesen werden. Dies wird mit dem Versagen der ATP-abhängigen Transportsysteme für Ca^{2+} erklärt.

Die eigentlich schädigende Wirkung der intrazellulär erhöhten Ca^{2+} - Konzentrationen ($\geq 10^{-4}$ mmol/l) hängt von der Dauer und der Höhe des Calciumeinstromes ab. Ca^{2+} -Ionen können auf direktem Wege zu Störungen von Zellfunktionen führen. Ca^{2+} -Ionen können Phospholipasen aktivieren, und sie sind Vermittler der Konversion von Xanthin-Dehydrogenase zu Xanthin-Oxygenase. Diese Reaktion führt zur Bildung von reaktiven Metaboliten.

Eine akute Änderung der Calciumkonzentration in den Zellen kann zur verstärkten Initiierung der Apoptose (= physiologischer Zelltod) führen. Weiterhin beeinflusst ein erhöhter Calciumeinstrom den mitochondrialen Energiestoffwechsel und schädigt das Zytoskelett.

(3) Bildung von freien Sauerstoffradikalen

Bei vielen Formen des akuten Nierenversagens, die infolge einer Perfusionsstörung entstanden sind, kann es zur Wiederherstellung der normalen Durchblutung kommen. Bei dieser Reperfusion werden freie Sauerstoffradikale in besonders großer Menge gebildet. Diese Radikale werden in den Nieren durch Enzyme, wie Zyklooxygenasen, Xanthin-Oxidase und durch einwandernde Granulozyten, freigesetzt.

Folgen dieser Freisetzung an O_2 -Radikalen sind die Peroxidation von Lipiden (z.B. in Zellmembranen), Oxidation von Zellproteinen und direkte DNA-Veränderung. In der Zelle selbst gibt es Schutzmechanismen gegen die Anhäufung freier Radikale. So gehört die Superoxid-Dismutase zu diesen „Radikalfängern“. Ein massiver Anfall von Radikalsubstrat überfordert jedoch die Schutzsysteme der Zelle und führt insgesamt zur Zellzerstörung.

(4) Aktivierung der Phospholipase A_2

Das Enzym Phospholipase A_2 ist für die Hydrolyse von Phospholipiden zu freien Fettsäuren und Phospholipiden verantwortlich. Im Rahmen einer tubulären Zellschädigung wird dieses Enzym aktiviert. Dadurch wird die Permeabilität von Zell- und mitochondrialen Membranen verändert. Die Peroxidation von Membranlipiden bedingt eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber der Phospholipase A_2 . Arachidonsäure, als Bestandteil der Zellmembran, wird zu Eicosanoiden verstoffwechselt. Diese wirken ihrerseits in den Nieren vasokonstriktorisch und vermitteln chemotaktische Effekte. So kann es während der Aktivierung des Enzyms zum Fortbestehen der Nierenschädigung kommen. Erst bei Abklingen der das Tubulussystem schädigenden Noxe wird die Wirkung der Phospholipase A_2 minimiert bzw. aufgehoben.

(5) Infiltration von Entzündungszellen

Die Hemmung der Nierenfunktionen beim akuten Nierenversagen wird nicht nur durch die toxische Primärschädigung im Tubulusapparat verursacht. Die tubulären Funktionsstörungen werden zusätzlich durch Entzündungsmediatoren aus den renalen Gefäßen verstärkt. Aus diesen Gefäßen treten besonders neutrophile Granulozyten aus (Golikorsky et al., 1997).

Dieser Vorgang hat Schutzfunktionen für die Zellen, z.B. durch das Abräumen der Zelltrümmer, kann aber über das Freisetzen von Sauerstoffradikalen, Proteasen und Elastasen die Funktionen der Tubuluszellen stören. Die Sekretion von chemotaktischen Substanzen durch die Granulozyten bewirkt ein weiteres Anlocken von Entzündungszellen und verstärkt die Entzündungskaskade.

(6) Verlust der Zellpolarität

Durch Schädigung von Tubuluszellen kann auch die Polarität in den Zellen verändert werden. Diese ist wichtig für den zielgerichteten Transport in den Zellen. Der Verlust der Zellorientie-

nung (Polarität) ist Folge der Zerstörung des Zytoskeletts. Der Bürstensaum in den proximalen Tubuluszellen geht verloren und die normalerweise basolateral angeordnete Na^+/K^+ -ATPase wird durch „Drehung“ der Zellen plötzlich zur luminalen Seite verlagert. Nachfolgend können zielgerichtete natriumgekoppelte Transportvorgänge nicht mehr ausreichend stattfinden.

Bei einer weiteren Gruppe von basolateral angeordneten Glykoproteinen, den Integrinen, finden pathologische Prozesse statt. Die Integrine verankern die Tubuluszellen an der Basalmembran. Durch die Lysis der Integrine wird die Verankerung unvollkommen. Die Tubuluszellen lösen sich von ihrer Basalmembran. Diese „freiwerdenden“ Tubuluszellen können durch Bildung von Zellaggregaten das Tubuluslumen verlegen. Die nachfolgende Obstruktion kann zum Rückstau in den Glomerulus führen und die GFR reduzieren. Durch die Gabe von Peptiden mit der Aminosäurefrequenz Arg-Gly-Asp (RGD) an Probanden mit akuter NI wird die Zusammenlagerung von Epithelzellen im Tubuluslumen reduziert. Verantwortlich ist eine Anlagerung dieser Wirkstoffe an freiwerdende Integrinrezeptoren, so dass die Zell-Zell-Interaktion blockiert wird (Golikorsky et al., 1997).

(7) Apoptose

Eine schwere Schädigung der Tubuluszellen durch akute Ischämie oder toxische Einwirkungen führt zum Absterben der Zellen durch Nekrose oder Apoptose. Beide Vorgänge unterscheiden sich voneinander. Eine massive Zerstörung der Tubuluszellen mit raschem intrazellulärem ATP-Abfall führt zur pathologischen Nekrose. Im Gegensatz dazu wird die Apoptose, der physiologische selbstprogrammierte Tod der Zelle, aktiv von der Zelle gesteuert.

Am Anfang der Apoptose stehen zytotoxische Mechanismen, der Mangel an Wachstumsfaktoren (z.B. insulin-like-growth-factor, IGF) und der Verlust von Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Interaktionen. Die direkte Apoptose kann durch $\text{TNF}\alpha$ oder Fas (CD 95) vermittelt werden. Die Apoptose kann zu einem verstärkten Verlust von Tubuluszellen führen und dadurch einen verlängerten Verlauf der Niereninsuffizienz bewirken.

Klinisch entwickelt sich die ANI nach der Schädigung der Nieren bei Tieren über das Stadium der Oligurie bzw. Anurie zum Stadium der Polyurie und zur funktionellen Wiederherstellung oder mündet im Falle einer schweren toxischen Tubulonekrose in ein terminales Nierenversagen. Auffallende Symptome sind bei der ANI plötzlich einsetzende Inappetenz, Vomitus, Polydipsie, Durchfall, Anämie und je nach Ursache auch Fieber.

2.2.3 Chronische Niereninsuffizienz (CNI)

Die chronische Niereninsuffizienz ist durch einen langsam fortschreitenden Verlauf gekennzeichnet. Die Anzahl funktionstüchtiger Nephrone ist mehr oder weniger stark reduziert. Der

Anfang der Erkrankung wird beim Tier als Patient oftmals erst dann erkannt, wenn die klinische Manifestation erreicht ist. Das ist erst dann der Fall, wenn etwa 70-75 % der Nephrone funktionsuntüchtig sind.

Dieser Verlust an Nephrone kann das Ergebnis entzündlicher Reaktionen des Nierengewebes, wie Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis und Pyelonephritis sein. Jedoch sind auch nichtentzündliche Vorgänge bedeutsam, wie glomeruläre Amyloidose (Center et al., 1987; Di Bartola et al. 1980, 1989; Jergens, 1994).

Im Ergebnis von degenerativ entzündlichen Erkrankungen kommt es vor allem bei der Katze zu einem Zustand, bei dem auch makromorphologisch die Größe der Nieren abnimmt (Schrumpfnieren).

Auch angeborene Nephropathien, die in Anfangsstadien während der Geburt bereits vorhanden sind, lassen eine chronische Niereninsuffizienz folgen. Im einzelnen handelt es sich um die Nierenhypoplasie, die Nierendysplasie, familiär gehäuft auftretende Nephropathien sowie die polyzystische Nephropathie (Nash, 1989; Osborne und Finco, 1995; Picut und Lewis, 1987).

Nach der „Whole-Nephron“- Theorie von Brickner sind neben verödeten auch weitgehend intakte Nephrone vorhanden (Finco, 1997). Diese intakten Funktionseinheiten sind durch Hypertrophie vermehrt zur Filtration und Reabsorption/ Sekretion befähigt. Durch diesen Zustand wird die chronisch erkrankte Niere in die Lage versetzt, in einem bestimmten Umfang die renalen Aufgaben des Körpers aufrecht zu erhalten. Die noch vorhandenen Nephrone müssen die renale Ausscheidung von Wasser und Substanzen für die nicht mehr funktionierenden Struktureinheiten übernehmen. Sind z.B. 90 % der Nephrone funktionsuntüchtig, müssen die verbleibenden Nephrone ihre fraktionelle Ausscheidung auf das 10fache erhöhen (Hartmann, 1994). Allerdings ist diese Erhöhung der fraktionellen Ausscheidung nicht beliebig erweiterbar. Die regulative Fähigkeit der Niere ist quantitativ und qualitativ unter dem Zustand der CNI eingeschränkt. Sie besitzt eine verkleinerte Regelbreite im Zustand der kompensierten Niereninsuffizienz.

Als Folge einer CNI tritt zunächst eine Polyurie/ Polydipsie auf. Die Erhöhung der Harnproduktion ist die Folge der Nierenschädigung selbst bzw. die kompensatorische Antwort auf die renale Störung. Die Ursachen für diese Diurese sind die erhöhte Flüssigkeitslast für die noch verbliebenen funktionstüchtigen Nephrone und ein gestörter osmotischer Gradient im Nierenmark. Infolge dieser erhöhten Wasserausscheidung kann es im Verlauf der Erkrankung zur Dehydratation des Organismus kommen.

Eine metabolische Azidose ist bei allen Zuständen der CNI anzutreffen. Sie wird besonders dann verstärkt, wenn infolge der Erkrankung Katabolismus auftritt. Wird zudem vermehrt Nahrungsprotein zugeführt, kann die metabolische Azidose schwere Ausmaße annehmen.

Infolge der CNI treten Störungen im Phosphat- und Kalziumhaushalt auf. Sie sind vor allem auf eine unzureichende Bildung von 1,25- Dihydroxy- Cholecalciferol (Calcitriol) zurückzuführen. Calcitriol ist u.a. für die enterale Absorption des Nahrungskalzioms verantwortlich. Infolge eines hypokalzämischen Zustandes wird Parathormon vermehrt sezerniert. Es hemmt die tubuläre Phosphatreabsorption. Phosphor wird verstärkt ausgeschieden. Während der CNI ist der Elektrolytstoffwechsel stark gestört. Davon sind vor allem Na^+ - und K^+ - Ionen betroffen. Natrium unterliegt einer erhöhten fraktionellen Ausscheidung ($\text{FE}_{\text{Na}} > 1\%$). Kompensatorisch wird Kalium vermehrt zurückgehalten.

Infolge einer Niereninsuffizienz kann bei Fleischfressern Vomitus als ein Hauptsymptom im Vordergrund stehen. Verantwortlich ist dafür u.a. das Vorhandensein eines Abbauproduktes des Kreatinins, das Methylguanidin (Barsotti et al., 1975). Typisch ist für solche Tiere ein Foetor ex ore. Beim Menschen ist bekannt, daß Di- und Trimethylamine für diesen Foetor verantwortlich sind. Während einer CNI bestehen weiterhin Insuffizienzen in der endokrinen Leistung der Nieren. Die verminderte Bildung von Erythropoetin bewirkt eine normochrome und normozytäre Anämie.

Die Gesamtheit der neuralen, metabolischen, gastrointestinalen, hämatologischen, kardiovaskulären und ossären Veränderungen wird als urämisches Syndrom zusammengefasst.

Klinische Parameter des urämischen Syndroms sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tab. 4 Klinisches Bild des urämischen Syndroms (nach Hewicker-Trautwein und Trautwein, 2000)

Klinische Symptome

- Polydipsie (>100 ml/kg KM/ 24h)
- Polyurie (< 50 ml/kg KM/ 24h), nächtlicher Harnabsatz
- Iso- oder Hyposthenurie (Harndichte < 1.016 bzw. < 1.006)
- Proteinurie
- Urinprotein-Urinkreatinin-Quotient: $> 0,5$
- Azotämie: Harnstoff $> 6,7$ mmol/l und Kreatinin > 140 $\mu\text{mol/l}$
- Hyperphosphatämie ($> 2,2$ mmol/l) und Hypokalzämie ($< 1,2$ mmol/l)

2.3. Niereninsuffizienz und Ausscheidung von Arzneistoffen

Zahlreiche wasserlösliche Arzneistoffe oder ihre Abbauprodukte werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Es wird deutlich, dass solche Arzneistoffe unter den Bedingungen einer NI im Organismus kumulieren und über den empfohlenen Wirkstoffspiegel ansteigen. Nachfolgend können unerwünschte Nebenwirkungen gehäuft auftreten.

Deshalb sollte für solche renal gängigen Wirkstoffe eine Dosisangleichung an die veränderte Ausscheidungsfähigkeit der Nieren erfolgen. Zum einen besteht die Möglichkeit, das Dosierungsintervall zu verändern. Andererseits kann auch die Dosis des Medikaments angepasst werden.

Die Anpassung erfolgt nach folgenden Formeln (Stern, 1983):

$$\text{Dosierungsintervall} = \text{Normales Dosierungsintervall} \cdot \frac{\text{Normale Kreatinin - Clearance}}{\text{Patienten - Kreatinin - Clearance}} \quad (8)$$

$$\text{Dosierungsmenge bei NI} = \text{Normale Dosismenge} \cdot \frac{\text{Patienten - Kreatinin - Clearance}}{\text{Normale Kreatinin - Clearance}} \quad (9)$$

Durch beide Methoden können Vor- und Nachteile der Arzneimittelwirkung entstehen. Bei der Veränderung des Dosierungsintervalls besteht die Gefahr, dass bei ungenauer Kenntnis der beeinträchtigten Nierenfunktionen entweder gefährlich hohe und damit oft toxische Konzentrationen oder subtherapeutische Wirkstoffspiegel auftreten.

Bei der Anpassung über die Dosis des Medikaments wird zwar die große Schwankungsbreite im Wirkstoffspiegel verringert, jedoch besteht häufiger die Wahrscheinlichkeit des Auftretens subtherapeutischer Konzentrationen des Wirkstoffes.

Bei der Behandlung von Tieren werden die Absorption bzw. Reabsorption oder Bioverfügbarkeit, Verteilung in den Körperflüssigkeiten, Biotransformation und Elimination der Wirkstoffe unter dem Begriff der Pharmakokinetik zusammengefasst.

Zur Beschreibung dieser Vorgänge der Pharmakokinetik finden verschiedene Funktionsdaten Anwendung. Da die Literatur in vielen Fällen diese Parameter nicht einheitlich benennt, gibt es Versuche, Abkürzungen und Parameter zu vereinheitlichen und definitiv zu erklären (Baggott, 2001).

Der Plasmaspiegel eines Wirkstoffes wird im Einzelnen bestimmt von der Absorption des Pharmakons (Bioverfügbarkeit), Verteilung in den Körperflüssigkeiten, seiner Biotransfor-

mation (Umwandlung des Arzneimittels) und der Elimination (Henrich und Anderson, 1978; Muther und Bennett, 1981).

Die Bioverfügbarkeit ist definiert als die Rate und das Ausmaß der Arzneimittelabsorption. Sie kann als Rate des Auftretens im Plasma und mittels der Maximalkonzentration der Substanz ermittelt werden. Sie wird durch den Blutfluss, Kontaktzeit und Oberfläche der Absorptionsbarriere, Arzneimittelinteraktionen, Molekulargewicht, Art der Arzneimittelzubereitung, Dissoziationskonstante (pK_a) und Fettlöslichkeit beeinflusst (Henrich und Anderson, 1978).

2.4 Diagnostik renaler Funktionen

2.4.1 Labordiagnostische Parameter im Blut

2.4.1.1 Plasma (Serum)- Konzentrationen für Harnstoff und Kreatinin

Harnstoff ist das stickstoffhaltige Endprodukt des Eiweißstoffwechsels. Er wird in der Leber gebildet. Harnstoff selbst ist für den Organismus offenbar ungiftig. Weil Harnstoff als harnpflichtige Substanz gilt, kommt es bei beeinträchtigter Nierentätigkeit zum Anstieg der Harnstoffkonzentration im Plasma (Plasma- [HN]). Die hepatische Bildungsrate und sekundär die Plasma- [HN] ist physiologischerweise sehr eng an die Proteinaufnahme mit der Nahrung gekoppelt. Wenn die Plasma- [HN] bei der Niereninsuffizienz steigt und als diagnostischer Parameter genutzt wird, gilt es zu beachten, dass damit ein Indikator erfasst wird, der parallelaufende Retention toxischer Stoffwechselprodukte anzeigen kann, aber nicht muss.

Auch die Harnflussrate nimmt Einfluss auf den Harnstoffwert im Blut. Im Gegensatz zur Inulin-Clearance zeigt die Harnstoff-Clearance mit steigender Harnstromstärke einen leichten Anstieg. Die tubuläre Harnstoffreabsorption beruht im wesentlichen auf einer Rückdiffusion und Solvent drag. Harnstoff wird also mit dem reabsorbierten Wasservolumen mitgenommen (Eigler und Deetjen, 2001).

Weitere extrarenale Faktoren, die Einfluss auf die Plasma- [Harnstoff] nehmen, sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5 Extrarenale Faktoren mit Einfluss auf die Plasma- [Harnstoff]

Faktoren, die Plasma- [Harnstoff] erhöhen	Faktoren, die Plasma- [Harnstoff] verringern
- Zeitraum seit letzter Nahrungsaufnahme	- proteinarme Nahrung
- proteinreiche Nahrung	- Lebererkrankungen
- Katabolismus	
- Fieber	
- Gastrointestinale Blutungen	
- Gabe von Kortikosteroiden	
- Dehydratation: erhöhte renale Reabsorption durch Wirkung von ADH	

Kreatinin ist ein körpereigenes Stoffwechselendprodukt ohne bekannte toxische Eigenschaften.

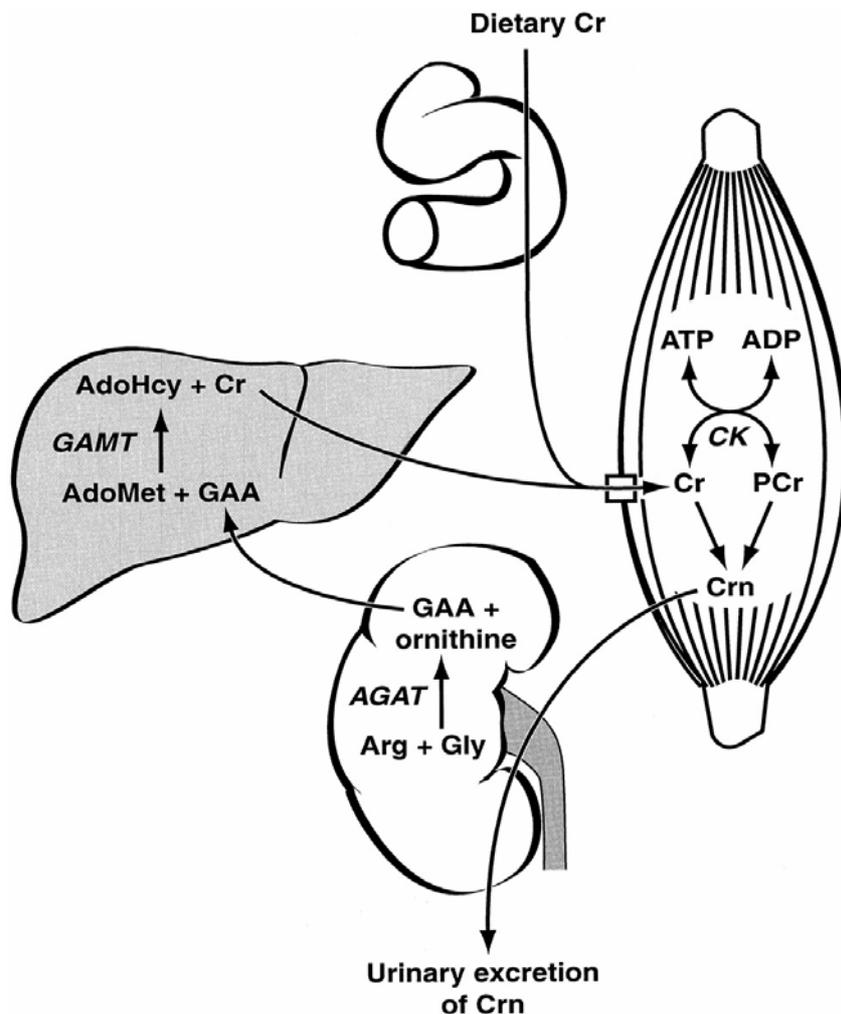
Die Muskelzelle enthält etwa 25 µmol Kreatinphosphat /g Muskelgewebe als schnell verfügbare Energiereserve. Der erste Schritt der Kreatinsynthese wird in den Nieren vollzogen. Dort wird aus Arginin und Glycin in der sogenannten AGAT-Reaktion (AGAT= L-Arginin- Glycin-Amidotransferase) L-Ornithin und Guanidinacetat synthetisiert. Das Guanidinacetat ist Ausgangspunkt für den zweiten Schritt der Kreatinsynthese in der Leber. Aus Guanidinacetat und Adenosylmethionin wird in den Hepatozyten in der sogenannten GAMT- Reaktion (GAMT= Adenosyl-L-Methionin- N-Guanidinacetatmethyltransferase) Kreatin produziert. Kreatin verlässt die Leber und erreicht die Muskelzellen über das Blut. In die Muskelzelle tritt das Kreatin über einen natriumabhängigen Kreatintransporter sekundär aktiv in die Zelle ein. Kreatin wird in der Muskelzelle mittels der Kreatinkinase zu Kreatinphosphat umgewandelt. Dabei wird die energiereiche Phosphatbindung des ATP auf Kreatin übertragen. Es entsteht dabei ADP. Die energiereiche Phosphatbindung im Kreatinphosphat kann seinerseits auf ADP übertragen werden, wodurch ATP regeneriert wird. Das ATP ist Energiequelle (Nutzung der chemischen Bindungsenergie) für das Filamentgleiten in der Muskelzelle beim Kontraktionsvorgang. Muskuläres Kreatin und Kreatinphosphat werden nichtenzymatisch zu Kreatinin umgewandelt. Diese Bildung des Kreatinins geschieht mit einer gleichbleibenden Rate von ca. 2 % des Gesamtkreatins pro Tag. Kreatinin verlässt die Muskelzelle vermutlich durch einfache Diffusion und wird als harnpflichtige Substanz über die Nieren in den Urin ausgeschieden (Wyss und Kaddurah-Daouk, 2000).

Die Kreatininkonzentration im Plasma wird von relativ wenigen Faktoren beeinflusst, wie Muskelmasse, Nahrungsaufnahme und Umwandlung des Kreatinins im Darm (van den Brom und Biewenga, 1981).

Alimentäres Kreatin wird aus dem Darm über einen natriumabhängigen Transporter in die Enterozyten aufgenommen. Dieses Transportsystem wurde in verschiedenen Zellsystemen gefunden, mit der höchsten Konzentration in Nieren, Herz und Skelettmuskel (Guimbal und Kilimann, 1993, Mayser et al., 1992, Sora et al., 1994).

Da dieser Kreatin - Transporter durch Guanidinproprionat und andere Kreatinanaloga gehemmt werden kann, ist davon auszugehen, dass auch solche Substanzen durch diesen Transporter in die Zellsysteme befördert werden können. Das Kreatinin selbst ist ebenfalls ein Inhibitor des Kreatin-Transporters (Wyss und Kaddurah-Daouk, 2000). Weitere Untersuchungen über den Transport von Kreatinin an Darmepithelzellen müssen folgen, um genaue Aussagen über den enteralen Absorptionsmechanismus treffen zu können. Bekannt ist, dass Kreatinin die Muskelzelle durch einfache Diffusion verlässt. Deshalb ist auch an anderen Zellen, wie Enterozyten, davon auszugehen, dass Kreatinin z.B. nach oraler Gabe dort auch oder ausschließlich über einfache Diffusion in das Blutgefäßsystem des Darmes und damit in den Organismus gelangt.

Bezüglich der renalen Behandlung des Serumkreatinins wird von einigen Autoren ein tubulärer Sekretionsmechanismus angegeben, der hauptsächlich für den Menschen beschrieben wird (Finco et al., 1981, Robinson et al., 1974).



AdoHcy = Adenosyl-L-Homocystein
 AdoMet = Adenosyl-L-Methionin
 ADP = Adenosindiphosphat
 AGAT = L-Arginin-Glycin-Aminotransferase
 Arg = Arginin
 ATP = Adenosintriphosphat

CK = Kreatinkinase
 Cr = Kreatin
 Crn = Kreatinin
 GAA = Guanidinacetat
 GAMT = Adenosyl-L-Methionin-N-Guanidinacetatmethyltransferase
 Gly = Glycin
 PCr = Kreatinphosphat

Abb. 2 Biosynthese von Kreatin und Kreatinin, Biotransformation und Ausscheidung (Wyss und Kaddurah-Daouk, 2000)

Diagnostisch wenig sensitiv beginnt die Plasma- [Kreatinin] den oberen tierartspezifischen Referenzbereich erst nach einem Ausfall der Nephrene von etwa 75 % der Norm zu überschreiten (s. Abb. 3). Der „kreatininblinde Bereich“ stellt eine große diagnostische Hürde bei der Abschätzung der GFR nur mit Hilfe von Kreatininkonzentrationen im Plasma dar.

Ebenso wie andere Blutinhaltstoffe ist die Kreatinin- Plasmakonzentration eine Funktion von drei Variablen: (1) Bildungsrate der Substanz, (2) Verweildauer ($T_{1/2}$) im Blut und (3) Ausscheidungsrate. Unter der Voraussetzung, dass die Faktoren (1) und (2) unverändert bleiben,

kommt es bei verminderter renaler Elimination des Kreatinins zum Anstieg der Plasma-[Kreatinin]. Der Zustand wird klinisch als Azotämie bezeichnet und spielt in der Nierenfunktionsdiagnostik bei Tieren nach wie vor eine bedeutende Rolle.

Theoretisch ist bei konstanter Kreatininbildung im Muskel die Kreatininkonzentration im Plasma umgekehrt proportional zur GFR. Die gemessenen Einzelwerte des Kreatinins im Plasma streuen allerdings sehr stark um diese hyperbolische Funktion, so dass die Plasma-[Kreatinin] ein zwar einfacher aber diagnostisch nur sehr insensitiver Indikator für die GFR ist (Abb. 3).

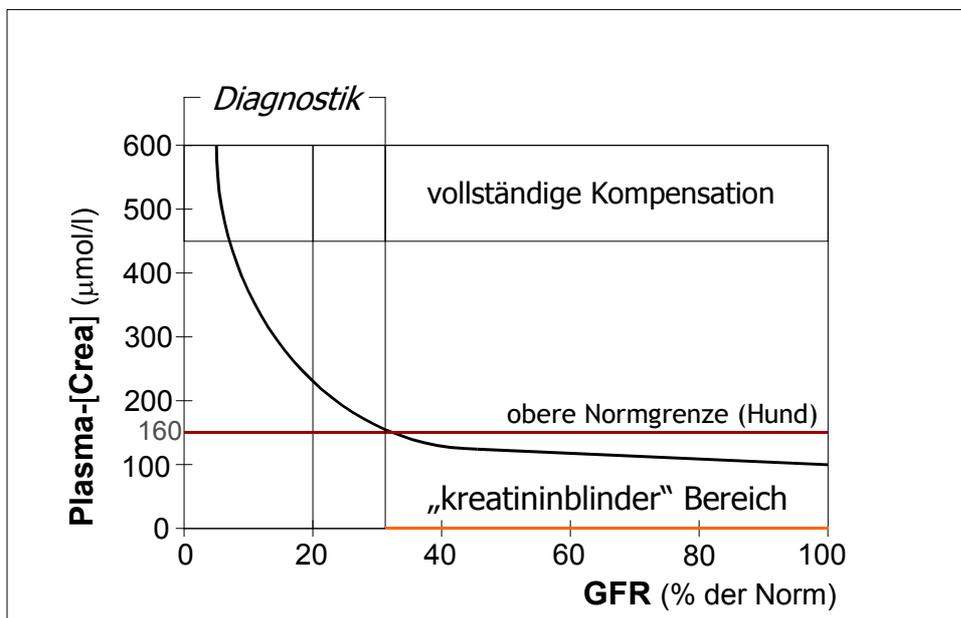


Abb. 3 Schema der Beziehung zwischen GFR und Plasmakreatininspiegel

2.4.1.2 Plasma (Serum)- Konzentrationen für Cystatin C

Cystatin C ist ein Protease- Inhibitor, der vermutlich von allen kernhaltigen Zellen des tierischen Organismus gebildet wird. Es wird in den Nieren frei filtriert und nicht durch extrarenale Faktoren beeinflusst. Humanes Cystatin C ist ein 14-kD schweres nichtglykosiliertes Peptid (Newmann et al., 1995; Keevil et al., 1998; Randers et al., 1998; Tenstad et al., 1996). Aufgrund seiner relativ geringen Molmasse und seiner stabilen Produktionsrate im Organismus wird die Plasma- [Cystatin C] hauptsächlich von der GFR beeinflusst. Deshalb wird es in den letzten Jahren vor allem beim Menschen anstelle des Serumkreatinins zur Diagnostik der GFR genutzt (Jung und Jung, 1995; Newmann et al., 1995).

Almy et al. (2002) untersuchten den Zusammenhang zwischen GFR, erfasst mittels der exogenen Kreatininclearance, und dem Serumgehalt an Cystatin C an Hunden mit chirurgisch induzierter Niereninsuffizienz (5/6 Nephrektomie) sowie bei dehydratisierten Hunden (Reduktion der Körpermasse um 10 %). Dabei konnten die Autoren bei den Hunden mit reduzierter Nierenmasse zwischen GFR und Plasma-[Cystatin C] eine Korrelation von $r = 0,79$ nachweisen. Zwischen GFR und Plasma-[Kreatinin] bestand eine geringere Korrelation von $r = 0,54$. Im Gegensatz dazu herrschte bei den exsikkotischen Hunden eine bessere Korrelation zwischen GFR und Kreatinin vor ($r = 0,95$) im Vergleich zu GFR und Cystatin C ($r = 0,54$). Die Autoren vermuten, dass Cystatin C kein brauchbarer Indikator für die Feststellung einer GFR- Erniedrigung ist, die prärenale Ursachen hat oder die durch eine akute Niereninsuffizienz ausgelöst wurde.

Die Messungen bei den Hunden mit reduzierter Nierenmasse wurden 60 Tage nach der ersten Bestimmung wiederholt. Dabei korrelierten GFR und Plasma-[Cystatin C] bzw. [Kreatinin] ähnlich ($r = 0,891$ und $r = 0,894$). Der Mechanismus dieser Ergebnisse ist vorerst nicht genau erklärbar. Bekannt ist, dass eine maximale Hypertrophie der Nephrone innerhalb der ersten 4 Monate nach Reduktion der Nierenmasse erreicht wird (White et al., 1991).

Nach einer Studie an 12 gesunden Menschen bestehen bei der Bestimmung von Plasma-[Cystatin C] beachtliche intraindividuelle Unterschiede (Keevil et al., 1998). Es zeigte sich zwischen den Probanden eine Variation von 75 % der Werte für Cystatin C. Bei Plasma-[Kreatinin] waren in derselben Studie intraindividuelle Unterschiede von 7 % zu verzeichnen. Beim Vergleich der interindividuellen Unterschiede konnten von den Autoren gegensätzliche Beziehungen festgestellt werden. Für Plasma-[Cystatin C] zeigte sich eine Variation von 25 % und für Plasma-[Kreatinin] von 93 %.

Gleiche Beziehungen beim Hund vorausgesetzt, wird von den Autoren das Plasma-[Cystatin C] als besserer Indikator für die Feststellung einer verringerten GFR und das Plasma-[Kreatinin] als besserer Parameter zur Überwachung und Verlaufsuntersuchung einer bestehenden Niereninsuffizienz angeführt (Almy et al., 2002).

2.4.1.3 Plasma (Serum)- Konzentrationen für Elektrolyte, besonders Phosphat_{anorganisch}

Die Kontrolle der Elektrolytkonzentrationen in Plasma und Urin nehmen im Rahmen einer Nierenfunktionsprüfung eine hervorragende Position ein.

Natrium ist quantitativ das wichtigste extrazelluläre Kation, Chlorid das bedeutendste Anion. Die Nieren kontrollieren entscheidend den Natriumgehalt des Körpers. Etwa 25.000 mmol Natrium werden beim Menschen täglich glomerulär filtriert. Davon werden jedoch 24.000

mmol im proximalen Tubulus und in der Henle- Schleife reabsorbiert. Welche Menge an Natrium letztendlich mit dem Harn ausgeschieden wird, ist der hormonalen Kontrolle vor allem durch Aldosteron unterworfen. Nur geringe Mengen werden über Kot und Schweiß bzw. Speichel eliminiert. Die Gesamtmenge des Natriums im Körper wird stetig gemessen. Dies geschieht über Chemorezeptoren an Blutgefäßen. Änderungen des Natriumgehaltes im Blut ziehen eine Änderung des Blutvolumens nach sich. Diese Erhöhung des Blutvolumens bewirkt seinerseits eine Zunahme der Wandspannung der Gefäße.

Dehnungsrezeptoren der Herzvorhöfe werden bei erhöhtem Blutvolumen stimuliert. Von dort werden Impulse über afferente Nervenbahnen an den Hypothalamus geleitet, und es resultiert eine Hemmung der Freisetzung von Adiuretin (ADH). Folge ist eine erhöhte renale Wasserausscheidung innerhalb weniger Minuten. Dieser Mechanismus wird beim Menschen als Gauer-Henry-Reflex bezeichnet.

Ein weiterer Mechanismus trägt zur renalen Ausscheidung von Natrium bei. In der Vorhofwand des Herzens wird ein Peptidhormon produziert, der sogenannte atriale natriuretische Faktor (ANF, Atriopeptin). Bei erhöhter Muskelwandspannung infolge erhöhten Blutvolumens wird das Hormon freigesetzt. Es bewirkt, dass in den Nieren verstärkt Natrium ausgeschieden wird. Da jedes Na^+ -Ion, wie andere Osmolyte auch, eine Hydrathülle besitzt, folgen dem Natrium die Wassermoleküle in den Harn. Die vorher im Körper existierende Volumenexpansion wird so normalisiert. ANF fördert die Nierenmarkdurchblutung und hemmt die Natriumreabsorption im Sammelrohr. Summarisch führt dies zur Steigerung der Salz- und Wasserausscheidung. Der Effekt wird innerhalb von Sekunden bis Minuten ausgelöst und trägt damit zur kurzfristigen Regulation von Blutdruck und Extrazellulärvolumen bei. Darüber hinaus führt ANF zur Hemmung der Reninausscheidung. Dadurch wird die Aldosteronsekretion aus den Nebennieren unterdrückt. Aber auch die Synthese von Aldosteron wird direkt beeinflusst.

Kalium, als wichtigstes Elektrolyt des Intrazellulärraumes, spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Einschätzung von Nierenfunktionsstörungen. Etwa 90 % des mit der Nahrung aufgenommenen Kaliums werden über die Nieren ausgeschieden. Der Rest erscheint in Kot und Schweiß. Schwankungen im Kaliumstoffwechsel haben insbesondere für den Extrazellulärraum bedeutende Konsequenzen. Solche Änderungen des Kaliumgehaltes bewirken u.a. eine Verschiebung des Ruhemembranpotentials an erregbaren Zellen und können z.B. am Herzen u.a. Rhythmusstörungen hervorrufen.

Die Kaliumausscheidung wird in den Nieren reguliert. Das Ausmaß der Kaliumsekretion in Tubulus und Sammelrohr ist entscheidend für die Eliminierung oder für die Retention von

Kaliumionen. Bei einer Hyperkaliämie wird Kalium vermehrt ausgeschieden. Umgekehrt kann die Kaliumsekretion in den Nieren drastisch reduziert werden, wenn eine Hypokaliämie vorliegt. Eine hohe Konzentration an Aldosteron führt zur vermehrten Kaliumausscheidung und erhöht gleichzeitig die intrazelluläre Aufnahme dieses Elektrolytes.

Die beiden Elektrolyte Kalzium und Phosphor sind eng miteinander gekoppelt und spielen besonders bei chronischen Veränderungen der Niere eine wichtige Rolle.

Die beiden Elemente liegen als Hydroxylapatitkristalle ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) vor. Diese Kristalle befinden sich in den Knochen und sind für die ossäre Stabilität verantwortlich. Sie dienen als Speicher für Kalzium und Phosphat. Kalzium und Phosphor sind an der Regulation der Zellfunktion beteiligt. Kalziumionen können Ionenkanäle regulieren und Phosphat dient dem Aufbau von Energiespeichern, z.B. ATP.

Verschiedene Hormone regulieren den Kalzium-Phosphat-Haushalt des Organismus. Das sind besonders Parathormon, Kalzitriol und Kalzitinin. Die Zielorgane dieser Hormone sind Darm, Knochen und Nieren. Fällt der ionisierte Anteil des Plasmakalziums unter die Norm (Hypokalzämie), wird in der Nebenschilddrüse das Parathormon verstärkt sezerniert. Es bewirkt eine schnelle Mobilisierung der kristallinen Strukturen im Knochen. Freigesetztes Kalzium gelangt in die Blutbahn und führt zur Normokalzämie. Im proximalen Tubulus wird durch Parathormon u.a. die Reabsorption von Phosphat gehemmt. Dadurch wird es vermehrt renal ausgeschieden (Phosphaturie). Gleichzeitig wird unter der Wirkung des Parathormons in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus das Kalzium vermehrt reabsorbiert.

Kalzitriol, das aus dem Vitamin D_3 durch zwei Hydroxylierungsprozesse in Leber und Nieren gebildet wird, beeinflusst den Kalzium-Phosphat-Haushalt besonders am Darm. Wirkungen an den Nieren sind ebenfalls nachgewiesen. Die Wirkung des Parathormons bei Hypokalzämie stimuliert die Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase und bewirkt damit die rasche Bildung von Kalzitriol. Dadurch wird vermehrt Kalzium im Dünndarm absorbiert und im Nierentubulussystem reabsorbiert.

Das Peptidhormon Kalzitinin wird in den C-Zellen der Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Thymus gebildet. Eine Erhöhung des Kalziumspiegels über die Norm (Hyperkalzämie) setzt dieses Hormon verstärkt frei und führt zur erhöhten Einlagerung von Kalzium ins Skelett. Damit ist Kalzitinin ein Gegenspieler des Parathormons im Bezug auf den Kalziummetabolismus des Knochens. Bei Tieren kann der Plasma(Serum)-gehalt an Kalzium und Phosphat diagnostisch für chronisch renale Funktionsstörungen genutzt werden. Dabei besitzt die Hyperphosphatämie diagnostisch größere Bedeutung als der Nachweis einer Hypokalzämie.

Dieser Umstand ist vermutlich dadurch begründet, weil Ca^{2+} -Ionen im Körper viel stärker hormonal gesteuert werden als das für Phosphat-Ionen bisher bekannt ist.

Bei Niereninsuffizienz kann der Kalzium-Phosphat-Haushalt der Knochen beeinträchtigt sein. Über obengenannte Mechanismen kommt es zum vermehrten Abbau von Knochengewebe, dem sogenannten osteorenenalen Syndrom. Pathologisch resultiert eine Osteomalazie. Eine Ablagerung von Kalzium-Phosphat-Kristallen im weichen peripheren Bindegewebe ist möglich.

2.4.2 Labordiagnostische Parameter im Harn

2.4.2.1 Harnosmolalität, Harndichte und Harnkonzentrierung

Trotz der großen Menge an Ultrafiltrat wird bei landlebenden Säugetieren täglich nur eine relativ geringe Menge an Urin ausgeschieden. Im Stadium eines Wassermangels können die Nieren einen Urin produzieren, der bis zu 5-mal, bei der Katze sogar bis 8-fach höher konzentriert ist als das Plasma.

Zur Beurteilung der Harnkonzentrierungsfähigkeit (tubuläre Leistung) können orientierend Harn-Osmolalität oder Harndichte (Dichte= Masse/Volumen) bestimmt werden. Die Harndichte ist unter Praxisbedingungen leicht mit einem Refraktometer ermittelbar. Mit Hilfe der Messung kann die Harndichte ins Verhältnis zum Plasma oder Primärharn gesetzt werden. Während Plasma bzw. Primärharn eine Dichte von 1.009 – 1.012 g/l aufweisen, kann der Urin Werte zwischen $D < 1.008 \text{ g/l}$ und $D \geq 1.030 \text{ g/l}$ (Hund) bzw. $D < 1.008 \text{ g/l}$ und $D \geq 1.035 \text{ g/l}$ (Katze) annehmen. Die möglichen Werte der Harndichte und daraus abgeleitete Funktionsstörungen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Die eigentliche Konzentrierung des Harns erfolgt im Nierenmark. Morphologische Grundlage dafür ist die Anordnung der Kapillaren, die bündelartig angeordnet sind und als auf- und absteigende Vasa recta verlaufen. Um sie sind zirkulär die Henle-Schleifen und die abführenden Sammelrohre angeordnet.

Der Hauptprozess der Konzentrierung findet im absteigenden Schenkel der Henle-Schleife statt. Durch die dort ablaufende aktive NaCl- Reabsorption erhöht sich die osmotische Konzentration in dem diesen Abschnitt umgebenden Interstitium (Osmolalität: 1.200 mosmol/kg). Dieser Abschnitt der Henle-Schleife ist weitgehend durchlässig für Wasser. Es folgt ein osmotischer Wasserausstrom aus dem absteigenden Teil der Henle-Schleife, der eine zunehmende Erhöhung der NaCl- Konzentration zur Papillenspitze bewirkt (Harnkonzentrierung).

Im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife werden Na^+ -Ionen schrittweise aktiv herausgepumpt, bis am Schleifenende eine stark hypotone Flüssigkeit (Osmolalität: $\sim 100 \text{ mosmol/kg}$) in den distalen Tubulus gelangt. Der aufsteigende Teil der Henle-Schleife ist wasserundurch-

lässig, so dass die Wassermoleküle aus der Umgebung nicht in das Tubuluslumen eindringen können. Dadurch, dass in der Henle-Schleife auf- und absteigende Flüssigkeitssäulen im Gegenstrom- oder Haarnadelprinzip gegeneinander verschoben werden, muss in jedem Niveau nur ein osmotischer Gradient von 100-200 mosmol/l überwunden werden, während zwischen Rinde und Papillenspitze eine osmotische Konzentrationsdifferenz bis zu 1200 mosmol/l aufgebaut wird. In das distale Konvolut tritt eine hypotone Tubulusflüssigkeit ein, die unter der Einwirkung von ADH durch osmotischen Wasserentzug auf Isotonie gebracht wird. Im Sammelrohr erfolgt durch Eintauchen dieser morphologischen Struktur in das hypertone Nierenmark eine weitere Konzentrierung durch Wasserentzug bis zur speziesabhängigen finalen Urinkonzentration.

Je nach Hydratationszustand des Organismus können die Nieren nicht nur einen konzentrierten Urin erzeugen, sondern auch einen verdünnten Harn bilden. Im verdünnten Harn ist der osmotische Druck gegenüber dem Blutplasma maximal bis auf ein Sechstel herabgesetzt (50 mosmol/kg). Dabei nimmt ADH eine Schlüsselposition ein. Die Wasserpermeabilität des distalen Konvolutes und des Sammelrohres stehen unter der Kontrolle des ADH. Fehlt ADH oder kann das Hormon durch Rezeptorenmangel an den Zielzellen des Sammelrohrepithels nicht ausreichend wirksam werden, dann bleibt die aus der Henle-Schleife kommende Tubulusflüssigkeit bis zum Sammelrohr hypoton und wird auf dem weiteren Weg durch weitere Na- Reabsorption noch weiter verdünnt (↑ Diurese). Im Falle der Diurese kann die Blutstromstärke der inneren Markzone bis auf das Doppelte ansteigen. Dadurch werden vermehrt osmotisch wirksame Teilchen aus dem Mark entfernt und so die Osmolalität des Markgewebes erniedrigt. Folge davon ist ein verkleinerter osmotischer Gradient mit fehlender Volumeneinengung der Tubulusflüssigkeit während der Passage durch die Haarnadelschleife.

Tab. 6 Harndichte und Möglichkeiten der Beurteilung von Nierenfunktionen

Harndichte	Funktion der Niere
<p>konzentrierter Harn</p> <p>≥ 1.030 g/l (Hund)</p> <p>≥ 1.035 g/l (Katze)</p>	<p>1) Physiologische Reabsorption von Wasser in Tubulus und Sammelrohren</p> <p>2) Existenz einer renalen Hypoperfusion möglich</p>
<p>Wenig konzentrierter Harn</p> <p>1.013 – 1.029 g/l (Hund) bzw.</p> <p>1.013 – 1.034 g/l (Katze)</p>	<p>1) Nierentätigkeit physiologisch (Exkretion von überschüssigem Wasser)</p> <p>2) Nierentätigkeit verändert (Dehydratation, verminderte Wasserreabsorption durch z.B. Defekte der ADH- Wirkung)</p> <p>3) Nierentätigkeit pathologisch (beginnende Niereninsuffizienz)</p>
<p>Isosthenurie</p> <p>1.009 – 1.012 g/l</p>	<p>Harnkonzentration = Ultrafiltrat</p> <p>1) Nierentätigkeit physiologisch</p> <p>2) persistierende Isosthenurie: weitere Diagnostik notwendig</p> <p>3) Nierentätigkeit verändert: pathologisch (Dehydratation, Azotämie)</p>
<p>Verdünnter Harn</p> <p>< 1.008 g/l</p>	<p>1) Nierentätigkeit physiologisch</p> <p>2) Hyperhydratation (starke renale Wasserausscheidung)</p> <p>3) Fähigkeit zur renalen Wasserreabsorption gestört, ausgelöst durch z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verringerte ADH-Ausschüttung oder verminderte renale ADH-Wirkung - diuretischer Effekt von Harninhaltsstoffen - ungenügender medullärer osmotischer Gradient (wash out) - Defekt im Tubulussystem

Jedes Ungleichgewicht innerhalb der aufgeführten Mechanismen der Harnkonzentrierung führt zur Ausscheidung eines weniger konzentrierten Urins. Dabei kommt dem Zusammenspiel zwischen tubulärem und vaskulärem System besondere Bedeutung zu.

So lassen sich Störungen der Nierenmarksfunktion infolge von Nierenerkrankungen durch Kontrolle der Konzentration des Urins erkennen. Die Nierenkonzentrationsfähigkeit ist beginnend von einem Zerstörungsgrad von $\geq 66\%$ des Nierenparenchyms beeinträchtigt (Osborne et al. 1972).

2.4.2.2 Teststreifen: Blut, Protein, Glucose u.a.

Mit Hilfe von Teststreifen, bei denen je nach Art verschiedene Testfelder enthalten sind, können einige Parameter des Urins im Schnellverfahren semiquantitativ ermittelt werden.

Sie enthalten im allgemeinen die Testparameter Leukozyten, Erythrozyten, Glucose, pH-Wert, Proteingehalt, Bilirubin und Ketonkörper. Mit Hilfe der Urinteststreifen kann sich der praktisch tätige Tierarzt preiswert einen groben Überblick über die Urinbeschaffenheit verschaffen.

Einen wichtigen Stellenwert nimmt die semiquantitative Bestimmung von Protein im Urin mittels des Teststreifen ein. Der Test basiert auf der Tatsache, dass Aminogruppen von Protein an dem im Filterpapier auf dem Streifen befindlichen Indikator binden und eine Farbveränderung bewirken. Der Streifentest ist besonders empfindlich für Albumin, da dieses mehr freie Aminogruppen aufweist als Globuline. Eine durch den Teststreifen entdeckte Proteinurie muss immer in Beziehung zur Harndichte gesehen werden. Eine Proteinurie bei niedriger Harndichte weist auf einen höheren Proteinverlust innerhalb von 24 h hin als eine Proteinurie gleichen Ausmasses bei hoher Harndichte. Zudem ist die Proteinkonzentration im Urin bei Patienten mit Hämorrhagie und Entzündungen des unteren Harnwegtraktes oftmals erhöht. Deshalb sollte bei solchen Patienten ein Urinsediment angefertigt werden. Das Urinsediment kann auf Anzeichen einer Hämorrhagie (erhöhte Erythrozytenzahl) oder Entzündung (erhöhte Leukozytenzahl) untersucht werden. Klinisch ist es besonders wichtig, die Quelle der Proteinurie herauszufinden. Eine persistierende Proteinurie mit unverändertem Urinsediment oder in Verbindung mit hyalinen Zylindern deutet sehr stark auf eine glomeruläre Erkrankung hin (Grauer, 2002).

Eine Proteinurie entsteht dann, wenn ein zu hoher Proteinbetrag ultrafiltriert wird. Das geschieht bei einer hohen Plasma-Proteinkonzentration (=Überlauf-Proteinurie) oder wegen eines undichten glomerulären Filters (=glomeruläre Proteinurie). Gleichzeitig tritt Protein vermehrt im Urin auf, wenn das Tubulussystem geschädigt ist und zu wenig Protein über die

transzelluläre Pinozytose reabsorbiert wird (=tubuläre Proteinurie). Gegebenenfalls kann Protein im Urin auch postrenalen Ursprungs sein.

2.4.2.3 SDS-Page

Für die Differenzierung der mit dem Urin ausgeschiedenen Proteine können Verfahren benutzt werden, welche die Proteine infolge ihrer verschiedenen Molmassen sowie unterschiedlichen Ladungen (Elektrophorese) bestimmen.

In der Urologie findet die SDS- Page (Sodium Dodecyl Sulfat-Polyacrylamid-Gradientengel Urinelektrophorese) zunehmend Anwendung. Bei dieser Form der Elektrophorese wird das Detergenz Natriumdodecylsulfat (SDS) eingesetzt. SDS bindet an die meisten Proteine, ausgelöst durch hydrophobe Wechselwirkungen, in Mengen, die ungefähr proportional zur Molmasse der Proteine sind.

Die mit der SDS- Page aufgetrennten Proteine im Urin erlauben Rückschlüsse auf die physiologischen bzw. pathologischen Verhältnisse am Nephron. Für den Menschen liegt mittlerweile eine detaillierte Zuordnung der mit der SDS-Page darstellbaren Proteinurie-Typen zu bestimmten Krankheitsbildern vor (Boesken und Oser, 1991). Untersuchungen an nierengesunden und -kranken Hunden zeigten ähnliche Ergebnisse. Es wird eine Klassifizierung der mit der SDS-Page aufgetrennten Proteinmuster möglich (Müller-Peddinghaus und Trautwein, 1977, 1978; Biewenga et al., 1982; Biewenga, 1986; Schulze und Jensen, 1989; Volpert et al., 1989).

Das mit Hilfe der SDS-Page darstellbare Proteinmuster im Urin des gesunden Hundes besteht aus IgG (150 kD), Tamm-Horsfall-Protein (100 kD) und Albumin (65 kD). Beim Hund ist zusätzlich ein Mikroprotein mit einer Molmasse von 33 kD nachweisbar (Leopold-Temmler und Nolte, 1993). Das Profil der SDS-Page beim Hund ähnelt weitgehend dem von Boesken und Oser (1991) für den Menschen beschriebenen Normalmuster.

Leopold-Temmler und Nolte (1995) konnten in ihren Untersuchungen an 27 Hunden nachweisen, dass die SDS-Page eine Alternative zur Nierenbiopsie darstellt. Nach Meinung der Autoren ist diese Form der Elektrophorese nicht nur zur Feststellung einer Nierenfunktionsstörung geeignet, sondern stellt eine Form zur klinischen Verlaufsüberwachung von niereninsuffizienten Probanden dar. Den Autoren gelang es, eine Änderung im Proteinmuster während des Klinikaufenthalts der vormals nierenkranken Hunde nachzuweisen. Insbesondere war die Remission eines tubulo-interstitiellen Proteinmusters bei sechs Hunden nachweisbar, das zu Beginn der Behandlung sowohl glomeruläre als auch tubulo-interstitielle Proteinbanden aufwies. Auch die Diagnostik eines reversiblen Nierenversagens (akutes Nierenversagen)

gelang bei fünf Hunden. Sie zeigten am Ende der Behandlung ein Normalmuster der SDS-Page. Bemerkenswert war, dass bei vier Hunden eine subklinische Glomerulopathie vorlag, die mit den Mitteln der Routinediagnostik nicht feststellbar war, aber in der SDS-Page auffällige Proteinmuster zeigte (Leopold- Temmler und Nolte, 1993).

2.4.2.4 Enzymurie

Enzyme der renalen Tubuluszellen können während einer ANI bei verschiedenen Spezies und in einigen Fällen bei CNI oder Pyometra der Hündin im Urin nachgewiesen werden (Price, 1982; Jung et al., 1987; de Schepper et al., 1989; Pechereau und Heiene, 1995).

Zu diesen Enzymen zählen die Alkalische Phosphatase (AP), die γ -Glutamyl-Transferase (GGT) und die N-Acetyl- β -Glucosaminidase (NAG).

Heiene et al. (2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen dieser Enzyme im Harn, der GFR und den mikroskopisch nachweisbaren Schäden am Tubulussystem bei Hunden mit Pyometra. Die Autoren fanden heraus, dass bei annähernd der Hälfte aller Patienten vor chirurgischer Behandlung mittlere und hohe Harnkonzentrationen der Enzyme AP, GGT und NAG bestanden. Diese Feststellung steht in Übereinstimmung mit den Ausführungen von de Schepper et al. (1989), der bei der Hälfte aller Hunde mit Pyometra eine Erhöhung der GGT-Konzentration im Urin vorfand. Innerhalb von 12 Tagen nach operativer Exstirpation des Uterus näherten sich die Werte für die o.g. Enzyme dem Normwert von gesunden Hunden an. Diese Normwerte werden als Quotienten zum korrespondierenden Harnkreatiningehalt angegeben und betragen im Urin für die AP= 2,0 IU/mmol Kreatinin, für GGT= 2,5 IU/mmol Kreatinin und für NAG= 0,3 IU/mmol Kreatinin (Pechereau und Heiene, 1995).

Die Enzymausscheidung mit dem Urin unterliegt tageszeitlichen Schwankungen. Dieser Einfluss kann dadurch relativiert werden, indem man die Enzymkonzentration auf die Kreatininkonzentration im Harn bezieht (Gosset et al., 1987; Uechi et al., 1994).

Verschiedene Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen GFR und der Höhe der im Urin ausgeschiedenen Enzyme. Heiene et al. (2001) stellten eine signifikant geringere GFR am Tag der Pyometra-OP bei den Hunden mit hoher Konzentration an AP, GGT und NAG fest ($p=0,005$). Zwischen GFR und Urin-Enzymkonzentration konnte keine lineare Beziehung festgestellt werden. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus der Humanmedizin, in denen ebenfalls keine lineare Korrelation nachweisbar war (Piperno, 1981; Jung et al., 1993). Erklärung dafür ist, dass nur in wenigen Fällen von Pyometra bei Hündinnen das gesamte Nephron ge-

schädigt ist, währenddessen die Mehrheit der Fälle ausschließlich ein geschädigtes Nierentubulussystem aufweist.

Hohe Enzymwerte im Urin sind mit einer starken Schädigung der Tubuluszellen verbunden (Heiene et al., 2001). Eine Bakteriurie muss nicht mit einer erhöhten Enzymsekretion im Urin einhergehen (Kunin et al., 1978; Heiene et al., 2001).

2.4.3 Clearance-Verfahren

2.4.3.1 Renale Clearance (R-CL) und Plasma-Clearance (P-CL)

Beim Menschen ergibt die endogene Kreatinin-Clearance deutlich höhere Werte als die Standardmethode der GFR-Bestimmung, die Inulin-Clearance.

Beim Hund hingegen liegen die Befunde der endogenen Kreatinin-Clearance nach Untersuchungen von Krekel (1963) um etwa 22 % niedriger als die Werte der Inulin-Clearance.

Dies lässt auch andere Autoren, wie Barclay (1949), auf einen tubulären Reabsorptionsmechanismus für Kreatinin beim Hund schließen. Nach seinen Angaben beträgt die Reabsorptionsrate beim Hund nicht mehr als 0,5 mg/min. In seinen Versuchen gelang es ihm, das Verhältnis zwischen Inulin-Clearance und endogener Kreatinin-Clearance auf 1:1 zu verringern. Dazu hatte er exogen Kreatinin zugeführt und die $P-CL_{\text{Kreatinin}}$ ermittelt.

Im Gegensatz zur möglichen tubulären Reabsorption für Kreatinin wird in Untersuchungen anderer Autoren auf eine schwache tubuläre Sekretion des Markers geschlossen (Swanson und Hakin, 1962; O'Connel et al., 1962). Dieser Sekretionsmechanismus konnte beim Rüden deutlicher nachgewiesen und durch Testosteronapplikation bei der Hündin verstärkt werden. Bemerkenswert dabei ist, dass diese tubuläre Sekretion bei der Freiflussmessung (kontinuierliche Zuführung des Endharns vom Sammelrohr über Uretheren zur Harnblase), also einer kontinuierlichen Messung der produzierten Harnmenge ohne Unterbrechung des Harnflusses, wie sie unter klinischen Bedingungen durchgeführt wird, die Richtigkeit der GFR-Bestimmung kaum beeinflusst. O'Connel et al. (1962) verglichen Urin/Plasma-Quotienten von Kreatinin und Inulin. Diese Quotienten betragen beim Rüden $1,03 \pm 0,089$ unter Freiflussbedingungen und $1,42 \pm 0,230$ unter den Bedingungen eines unterbrochenen Harnflusses. Bei der Hündin betragen die Werte $0,95 \pm 0,052$ bzw. $1,14 \pm 0,112$. Ähnliche Befunde wie beim Rüden ergaben sich für die Hündin nach Applikation von Testosteron. Die Quotienten betragen $1,02 \pm 0,028$ bzw. $1,63 \pm 0,187$.

Auch Krekel (1963) konnte in seinen Untersuchungen eine Übereinstimmung zwischen exogener Kreatinin-Clearance und Inulin-Clearance bei einem Plasmaspiegel von $486,2 \mu\text{mol/l}$

bis 3094 $\mu\text{mol/l}$ an Kreatinin nachweisen. Dabei war die exogene Kreatinin-Clearance von der Konzentration des Kreatinins im Serum nicht abhängig.

Nach Auffassung von Krekel (1963) ist der Fehler der JAFFÉschen Reaktion bei der Bestimmung des Kreatinins während hohem Plasmagehalt an Kreatinin verhältnismäßig gering. Die JAFFÉsche Bestimmung beruht auf einer Reaktion von Kreatinin mit Pikrinsäure und Natronlauge. Es entsteht eine Orangefärbung der Reagenz, die photometrisch auswertbar ist. Nach Smith et al. (1940) erfasst die JAFFÉsche Reaktion zusätzlich andere chromogene Substanzen im Plasma, die einen zu hohen Kreatininspiegel vortäuschen. Beispiele für solche „nichtkreatininen“ Chromogene sind Acetacetat, Oxalacetat, Pyruvat, Ascorbinsäure und Ketoglutarensäure (Wetzels et al., 1988; Spencer, 1986; Mitchell, 1973). Bei einem relativ hohen Kreatininplasmaspiegel fällt der Anteil der möglicherweise gemessenen chromogenen Nicht-Kreatinin-Substanzen kaum mehr ins Gewicht.

Untersuchungen zur Vergleichbarkeit der exogenen Kreatinin-Clearance nach Verabreichung von Kreatinin subcutan und der Inulin-Clearance als Standardmethode zeigten keine signifikante Differenz zwischen beiden Methoden (Finco et al., 1981). Der Quotient aus beiden Methoden betrug $1,04 \pm 0,05$ bei gesunden männlichen Hunden ($n=5$) und $1,02 \pm 0,07$ bei gesunden Hündinnen ($n=5$). Bei 5 Hunderüden mit reduzierter Nierenfunktion konnte ein Quotient von $1,09 \pm 0,12$ bestimmt werden.

Die subcutane Zufuhr von Kreatinin stellt neben der intravenösen Applikation eine Möglichkeit zur Ermittlung der exogenen Plasma-Clearance dar. Dabei ist die Blutkonzentration des Kreatinins von der Resorption an der Injektionsstelle, Verteilung im Blut und anderem Gewebe und der renalen Exkretion abhängig. Kreatinin wird im gesamten Körperwasser verteilt. Dabei beträgt das Verteilungsvolumen von Kreatinin 40-60 % der Körpermasse (Sapirstein et al., 1955).

Die Gleichgewichtseinstellung im Körperwasser benötigt beim Hund etwa 4 Stunden nach intravenöser Zufuhr (Schloerb, 1960).

Auch der Hydratationsgrad der Probanden stellt eine Einflussgröße auf die Clearance dar (Finco et al., 1981). Deshalb ist es wichtig, vor Testung einen ausreichenden und damit annähernd physiologischen Hydratationszustand zu gewährleisten.

Lee et al. (1983) ermittelten die GFR mittels renaler Clearance nach oraler Gabe von Kreatinin an Hunde. Die Autoren verabreichten eine Menge von 8,8 mmol Kreatinin, gelöst in 50 ml destilliertem Wasser pro Hund. Die Ergebnisse der renalen Kreatinin-Clearance wurden mit einer gleichzeitig durchgeführten renalen Inulin-Clearance unter verschiedenen Bedin-

gungen verglichen. In den Versuchen an Hunden wurden folgende Einflussfaktoren auf die Kreatinin-Clearance geprüft:

- 1) Zufuhr einer 0,15 molaren NaCl- Lösung über einen Zeitraum von 60 min i.v. mit der Dosierung von $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,
- 2) Gabe einer hochgesalzenen Mahlzeit (14,5 mmol Na/ kg),
- 3) Verabreichung von Glycerin (100 mmol in 50 ml deionisiertem Wasser),
- 4) Fütterung mit Fleischnahrung (20 g/ kg),
- 5) Applikation eines Calcium-Antagonisten (Nitrendipin, Bayer), der eine Verringerung des Blutdruckes bewirkte bzw. eine Placebozubereitung.

Die Untersucher stellten fest, dass die Kreatinin- Clearance nicht signifikant unterschiedlich zur Inulinclearance bei einem Urinvolumen $\geq 20 \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ war. Bei geringer Urinbildung je min war das Verhältnis zwischen exogener renaler Kreatinin-Clearance ($R\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$) und Inulinclearance ($R\text{-CL}_{\text{Inulin}}$) signifikant kleiner als 1. Das bedeutet, dass bei verminderter Harnbildung vermutlich ein Teil des ultrafiltrierten Kreatinins im Tubulussystem wieder reabsorbiert wurde.

In anderen Untersuchungen (Watson et al., 2002) wurde die exogene renale Kreatinin-Clearance ($R\text{-CL}_{\text{Kreatinin,exogen}}$) nach intravenöser Bolusapplikation mit der endogenen Kreatinin-Clearance ($R\text{-CL}_{\text{Kreatinin,endogen}}$) und der exogenen Plasma-Kreatinin-Clearance ($P\text{-CL}_{\text{Kreatinin,exogen}}$) verglichen. Weiterer Untersuchungsschritt war der Vergleich zwischen der $P\text{-CL}_{\text{Iod}}$ und der $P\text{-CL}$ bzw. $R\text{-CL}$ von ^{14}C -Inulin. Dabei konnte nur ein signifikanter Unterschied zwischen der $P\text{-CL}_{\text{Inulin}}$ ($p < 0.001$) und den anderen Clearancewerten sowie der $P\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ und der $P\text{-CL}_{\text{Iod}}$ ($p < 0.05$) nachgewiesen werden. Bei der Bestimmung der $P\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ verabreichten die Autoren die Markersubstanz Kreatinin in Dosierungen von 40, 80 und 160 mg/ kg, die sich nicht unterschiedlich auf die Werte der exogenen Kreatinin-Clearance auswirkten. Sie betragen $1,0 \pm 0,21$, $1,0 \pm 0,23$ und $1,0 \pm 0,24$ ml/kg/min.

Bei Untersuchungen an 78 Hunden mit chirurgisch induzierter reduzierter Nierenfunktion (7/8 bzw. 15/16) konnte ein Verhältnis der Werte für die renalen Clearances von exogenem Kreatinin und Inulin von $1,008 \pm 0,007$ ermittelt werden. Die Clearancewerte waren eng miteinander korreliert ($R^2 = 0,994$, $p < 0.0001$). Dabei kamen Kreatinin dosierungen von 35 bis 70 mg/kg KM zum Einsatz (Finco et al., 1991).

Ladd et al. (1956) ermittelten $R\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}/ R\text{-CL}_{\text{Inulin}}$ - Werte von $0,936 \pm 0,047$ bei anästhesierten Hunden ohne Niereninsuffizienz. Sank die Inulinclearance aufgrund einer induzierten Abnahme der GFR auf unter 2,3 ml/ min ab, verringerten sich die $R\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}/ R\text{-CL}_{\text{Inulin}}$ -

Werte auf 0,57. Dieses Ergebnis ließ die Untersucher auf einen tubulären Sekretionsmechanismus für Inulin oder eine tubuläre Reabsorption von Kreatinin schließen. Letzteres konnten sie durch die Verwendung von Benemid und Phloridzin ausschließen, die ihrerseits die tubulären Transportmechanismen von Kreatinin hemmen sollen.

Zur Ermittlung der renalen Clearance ist es notwendig, eine Bestimmung des Kreatinins im Sammelurin vorzunehmen. Die korrekte Sammlung des Urins kann unter experimentellen Bedingungen nur mit Stoffwechsellkäfigen oder mittels Katheterisierung der Harnblase erfolgen. Nach Katheterisierung besteht jedoch die Gefahr einer Entzündung und Fremdkörperreaktion in Blase und ableitenden Harnwegen (Haller, 2002).

Auch in der Humanmedizin wird bei der Bestimmung der Kreatininausscheidung mittels Sammelurin von Ungenauigkeiten berichtet (Brøchner-Mortensen und Rødbro, 1976).

Cockroft und Gault (1976) sowie Walser (1998) versuchten mit Hilfe von Näherungsformeln beim Menschen die GFR zu bestimmen. Dabei gehen in die Formeln Alter, Geschlecht, Körpermasse und die gemessene endogene Plasma-[Kreatinin] ein.

Finco et al. (1995) untersuchten das Verhältnis zwischen gemessener Plasma-[Kreatinin] und der GFR. Dabei konnten sie eine signifikante Beziehung beider Größen nachweisen. Sie nutzten die Regressionsanalyse zwischen dem Reziprokwert der Plasmakreatininkonzentration und der GFR und die Ermittlung des 95 %- Konfidenzwertintervalls. Bei dieser Untersuchung ermittelten sie ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,844$ zwischen beiden Parametern. Trotz der engen Beziehung der beiden Größen zueinander geben die Autoren zu bedenken, dass die Plasma-[Kreatinin] aufgrund der relativ großen Breite des Konfidenzintervalls nur eine moderate Aussage über die Quantität der GFR zulässt. Wenn genauere Aussagen über die GFR gefordert sind, ist die alleinige Nutzung der Plasma- [Kreatinin] nicht akzeptabel.

Finco et al. (1982) schlagen eine einfache Methode zur Bestimmung der GFR mittels einer einmaligen subcutanen Injektion des Markers vor. Allerdings gehen sie bei Ihrem Vorschlag zur Versuchsdurchführung von einer Sammlung des Urins im Zeitraum von 60 bis 80 Minuten nach Kreatininapplikation aus. Die verabreichte Kreatininmenge betrug 100 mg pro kg KM bei Hunden über 20 kg und 75 mg pro kg KM bei kleineren Hunden.

Labato und Ross (1991) untersuchten die Plasmahalbwertszeit ($T_{1/2}$) des Kreatinins, die Plasmakonzentration an Kreatinin zum Zeitpunkt 120 min nach der Applikation des Markers sowie die $P\text{-}CL_{\text{Kreatinin}}$ nach intravenöser Bolusapplikation von 88 mg/ kg Kreatinin. Blutabnahmezeiten waren 30, 60, 120, 180 und 240 min nach der Applikation des Kreatinins. Der durchschnittliche Kreatiningehalt belief sich dabei 120 min nach Applikation auf $0,31 \pm 0,08$ mmol/l bei den gesunden Hunden und auf $0,71 \pm 0,19$ mmol/l bei den Hunden mit histolo-

gisch nachgewiesener Nierenschädigung. Die durchschnittliche $T_{1/2}$ für Plasmakreatinin betrug bei den gesunden Hunden $107,7 \pm 17,96$ min. Ein Ergebnis der Untersuchungen war, dass bei den Hunden mit klinisch relevanter Beeinträchtigung der Nierenfunktion die $T_{1/2}$ für Plasmakreatinin eine große Schwankungsbreite aufwies. Sie betrug in den durchgeführten Untersuchungen 148,8 bis 620,1 min.

Die durchschnittliche Plasma-Clearance erreichte bei den gesunden Hunden einen Wert von $7,42 \pm 2,22$ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Es bestand eine gute Korrelation zwischen $R\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ und $P\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ mit einem Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,7$.

Bei den klinisch relevanten Fällen hingegen betrug die Plasma-Clearance 0,76 bis 3,37 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Auch hier bestand zwischen $R\text{-CL}$ und $P\text{-CL}$ eine gute Korrelation mit $r = 0,91$.

Anhand ihrer Untersuchung konnten die Autoren nachweisen, dass 95 % der gesunden Hunde nach subcutaner Applikation des Kreatinins eine Plasma- [Kreatinin] von unter 0,46 mmol/l aufwiesen. Keiner der nierenkranken Hunde hatte nach 120 min eine Kreatininkonzentration niedriger als 0,53 mmol/l.

Die Plasmahalbwertszeit von Kreatinin kann als Untersuchungsparameter zur Erkennung einer Nierenfunktionsstörung genutzt werden. Den Autoren folgend kann eine $T_{1/2}$ für Kreatinin >144 min als ein Indiz zur Feststellung einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion Verwendung finden ($p < 0,05$).

Labato und Ross (1991) ziehen aus ihren Untersuchungen den Schluss, dass die $P\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ als Test zur Feststellung einer Niereninsuffizienz genutzt werden kann. Diese Feststellung wird unterstrichen, weil zwischen $P\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ und $R\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ eine enge Korrelation vorherrschte, die besonders in den Fällen hervortritt, bei denen eine nachgewiesene Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorlag. So ist es möglich, Tiere mit normaler Plasma- [Kreatinin], aber mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion mittels der Bestimmung der $P\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ von „nierengesunden“ Hunden zu unterscheiden.

Eine mögliche Fehlerquelle der Plasma-Clearance stellt ein unterschiedlich intensiver Abbauweg des Kreatinins außerhalb der Nieren dar.

Kreatinin wird vermutlich zu einem insgesamt geringen, jedoch bisher unbekanntem Betrag in den Darm über noch nicht geklärte Transportmechanismen sezerniert. Dort wird Kreatinin mittels der bakteriellen Kreatinase zu Kreatin umgewandelt. Über diesen Zyklus wird Kreatin wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt.

Zwei Abbauwege des Kreatinins durch Bakterien im Darm werden angegeben:

1) Kreatinin $\xrightarrow{1}$ 1- Methylhydantoin
(Jones und Burnett, 1975)

2) Kreatinin $\xrightarrow{2}$ Kreatin $\xrightarrow{3}$ Harnstoff + Sarcosin \rightarrow Methylamin + Glyoxylat
Glyoxylat \rightarrow Glycolat

1- bakterielle Kreatinin-Deaminase

2- bakterielle Kreatinase

3- bakterielle Kreatininase

(Jones und Burnett, 1975 ; Owens et al., 1979)

Abb. 4 Abbauwege des Kreatinins im Darm

Die Bedeutung der bakteriellen Enzyme wird besonders bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz deutlich. Bei diesen Patienten soll die Aktivität der bakteriellen Kreatininase erhöht sein.

2.4.3.2 Markersubstanzen und ihr Verhalten im Organismus

An Markersubstanzen zur Bestimmung der renalen Ultrafiltration werden verschiedene Eigenschaften geknüpft:

- vollständige glomeruläre Filtration,
- keine tubuläre Sekretion oder Reabsorption,
- freie Diffundierbarkeit in den Extrazellularraum,
- keine Proteinbindung,
- ausschließliche renale Ausscheidung und keine metabolische Umsetzung im Körper,
- keine Beeinflussung der Nierenfunktionen.

Ferner sollten bei dem geeigneten Indikator keine Schwankungen in der, falls vorhanden, endogenen Produktion vorkommen.

Die Verträglichkeit der oralen bzw. parenteralen Verabreichung muss gewährleistet sein. Bei der Analyse der Substanz sollten keine Interferenzen mit anderen im Körper vorkommenden Stoffen auftreten (Reder und Hartmann, 1994).

Die Beziehung zwischen Markersubstanz, biologischem Verhalten der Substanz im Organismus und den Werten für R-CL sowie P-CL bzw. der daraus resultierenden GFR sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Eine Testsubstanz ist dann als ideal zur Bestimmung der GFR zu bezeichnen, wenn sie ausschließlich glomerulär filtriert wird. In einem solchen Fall können sowohl die renale wie auch die Plasma-Clearance des Indikators genutzt werden.

Die GFR variiert mit Körpermasse und Körperoberfläche des Organismus. Da die GFR eine bessere Korrelation mit der Körperoberfläche aufweist, wird sie oftmals auf die Körperoberfläche bezogen. Die Einheit ist dann ml/ min/ m^2 .

Die GFR unterliegt u.a. einer zirkadianen Rhythmik. Es ist bekannt, dass sie in den Nachtstunden bis zu 30 % unter der Tagesnorm liegen kann (Greger, 1992). Auch nach Mahlzeiten, besonders nach proteinreichem Futter, steigt die GFR mehr oder weniger deutlich an.

Die Eigenschaften einer idealen Markersubstanz werden am besten von Inulin erfüllt. Inulin ist ein hochmolekulares Polymer der Fruktose mit einem Molmasse von ~ 5.200 Dalton. Es wird nicht endogen produziert und ausschließlich glomerulär filtriert. Die Bestimmung der GFR mit Inulin als Markersubstanz wird als der „Goldstandard“ bezeichnet.

Das Inulin wird zur Bestimmung der GFR dem Organismus als Dauerinfusion oder als Bolus zugeführt.

Tab. 7 Beziehung zwischen renaler und Plasma-Clearance zur GFR unter verändertem biologischen Verhalten der Markersubstanz (nach Heiene und Moe, 1998)

Biologisches Verhalten der Markersubstanz	Renale-Clearance	Plasma-Clearance
Elimination nur durch glomeruläre Filtration	$CL = GFR$	$CL = GFR$
Tubuläre Sekretion	$CL > GFR$	$CL > GFR$
Tubuläre Reabsorption	$CL < GFR$	$CL < GFR$
Extrarenale Ausscheidung der Substanz	$CL = GFR$	$CL > GFR$
Hohe Plasmaproteinbindung des Markers	$CL < GFR$	$CL < GFR$
Verzögerte Verteilung ins Gewebe	$CL < GFR$	$CL > GFR$
Kombinationen verschiedener Faktoren	$CL < \text{oder} = \text{oder} > GFR$	$CL < \text{oder} = \text{oder} > GFR$

Weitere Methoden zur Bestimmung der GFR bedienen sich radioaktiv markierter Substanzen, wie ^{51}Cr -EDTA; ^{131}I -Hippursäure; $^{99\text{m}}\text{Te}$ -DTPA oder ^{125}I -Iothal (v.d. Brom und Biewenga, 1981; Barthez et al., 2001; Krawiec et al., 1986, 1988, Moe und Heiene, 1995). Da es sich hierbei um radioaktive Stoffe handelt, konnte sich deren Anwendung zur Bestimmung der GFR unter Praxisbedingungen bei Tieren nicht durchsetzen.

Eine weitere Substanz, mit deren Hilfe die Clearance bestimmt werden kann, ist Iohexol. Der Nachteil dieser Substanz ist u.a. in der Gefahr der Iodunverträglichkeit beim Patienten zu sehen (Brown et al., 1996).

Schließlich kann mit Hilfe des Markers Kreatinin die GFR bei Tieren bestimmt werden.

In der nachfolgenden Tabelle sind die aus der Literatur zu entnehmenden Werte für die Kreatinin-Clearance und die verwendeten Bestimmungsmethoden ersichtlich.

Tab. 8 Literaturangaben für GFR-Referenzbereiche, ermittelt mit Kreatinin beim Hund

Autor	Clearanceverfahren	GFR (ml/min/kg)	GFR (ml/min/m²)
Houck (1948)	exogene renale Kreatinin-Clearance	4,29 ± 1,01 (2,15 – 8,32)	84,4 ± 19,1 (43 – 133)
Ewald (1967)	exogene renale Kreatinin-Clearance	4,35 ± 0,26 (4,0 – 4,7)	94,6 ± 3,95 (90,0 – 100,8)
Finco et al. (1981)	subcutane exogene renale Kreatinin-Clearance	4,08 ± 0,5	
Finco (1971)	Endogene renale Kreatinin-Clearance	2,98 ± 0,96	
Osborne et al. (1972)	renale Kreatinin- Clearance	2,98 ± 0,96	
Bouvee und Joyce (1979)	Renale endogene 24-h Kreatinin-Clearance	3,70 ± 0,77	57,6 ± 9,3 (26 – 70)
Krawiec et al. (1986)	endogene renale Kreatinin-Clearance	3,49 ± 0,73	
Izzat und Rosborough (1989)	endogene renale Kreatinin-Clearance	4,10 ± 0,14	

Um das Ausscheidungsverhalten von Markersubstanzen aus dem Organismus mathematisch zu erklären, wurden Kompartimentmodelle einbezogen. Die Modelle liefern eine Erklärung über die Verteilung von Indikatoren in den verschiedenen Kompartimenten des tierischen Organismus.

Für die Markersubstanz Kreatinin gibt es zur Veranschaulichung der Verteilung ein 3-Kompartimentmodell (Höchel et al., 2001).

Nach intravenöser Injektion zirkuliert die Substanz Kreatinin im zentralen Kompartiment, welches den intravasalen Raum darstellt. Von dort wird die Markersubstanz nach extravasal in den gesamten Extrazellularraum verteilt. Mittels Diffusion oder/und bisher nicht bekannter membranaler Transportproteine gelangt Kreatinin in die Zellen, den Intrazellularraum.

Zwischen Extra- und Intrazellularraum stellt sich nach der Zeit x post applicationem ein Gleichgewicht ein. Dieser Zeitpunkt ist für die Berechnung der P-CL wichtig. Besteht das Verteilungsgleichgewicht zwischen Extra- und Intrazellularraum, wird die Substanz monoexponentiell ausgeschieden (Heiene und Moe, 1998). Aus dem zentralen Kompartiment erfolgt die renale Elimination.

Es wird angenommen, dass Kreatinin nach subcutaner und oraler Verabreichung bei seinem Übergang in den Blutstrom homogen in ein einheitliches Kompartiment verteilt wird. Dabei geschieht diese Verteilung extrem schnell im Gegensatz zur Entfernung aus diesem. Weiterhin erreicht Kreatinin die Kompartimente in Serie.

Das hat zur Folge, dass Kreatinin das vorhergehende Kompartiment passieren muss, um das nächste zu erreichen. Kreatinin verlässt seinen Verteilungsraum im Körper über die Nieren in die Blase des Probanden mit einer Rate, die proportional zur Konzentration in dem ersten Verteilungsvolumen (Plasmavolumen) ist. Der Übergang zwischen den beiden Kompartimenten erfolgt mit einer Rate, die proportional zur Konzentrationsdifferenz zwischen beiden ist. Kreatinin wird homogen im zweiten Kompartiment verteilt. Exogen zugeführtes Kreatinin wird in keinem signifikanten Umfang im Körper metabolisiert, und die renale sowie interkompartimentale Clearance sind konstant (Sapirstein et al., 1955).

Untersuchungen an Ratten haben ergeben, dass Abbauprodukte des oral oder intravenös applizierten Kreatinins mit der Atemluft ausgeschieden werden. Dabei nutzten die Untersucher radioaktiv markiertes [Carbonyl- 14 C] Kreatininhydrochlorid. Nach intravenöser Applikation von 70,4 μ g/ kg radioaktiv markiertem Kreatinin wurden 91 % mit dem Urin, 1,14 % mit dem Kot und 1,15% mit der Atemluft innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden. Die restliche Menge an Kreatinin wurde in den nachfolgenden 24 Stunden mit gleichem Verhältnis und über die gleichen Ausscheidungswege aus dem Körper eliminiert.

Bemerkenswert war, dass nach oraler Applikation der Anteil der ausgeschiedenen radioaktiven Abbauprodukte des Kreatinins in der Atemluft sehr variierte. Die Menge betrug ca. 1 bis 30 % der Radioaktivität des zuvor applizierten Kreatinins. Nachweisbar war das Kreatinin in der Atemluft erst 3 Stunden nach der Applikation. Die Ratten waren zu Versuchsbeginn 12

Stunden nüchtern und die applizierte Menge an Kreatinin betrug 94,2 µg/ kg (Watanabe et al., 1981). Gleichzeitig wurde das Verteilungsverhalten von Harnstoff und Kreatinin nach intravenöser Verabreichung miteinander verglichen. Während sich Harnstoff in den ersten 5 Minuten homogen im Körper verteilt hatte, reicherte sich Kreatinin in dieser Zeit in Leber, Lunge und Nieren stärker als in Muskeln und Fettgewebe an. Nach 20 Minuten ist auch beim Kreatinin eine gleichmäßige Verteilung in allen Organen zu erkennen. Diese Befunde sprechen für eine Diffusion des Kreatinins über die biologischen Membranen im Organismus.

Van Slyke et al. (1935) berichten über einen Übergang des Kreatinins in die roten Blutkörperchen nach intravenöser Applikation von Kreatinin.

Die Gesamtausscheidung von der in den Organismus applizierten Markersubstanz Kreatinin folgt der Gleichung: $P_{x \cdot t} = A_1 \cdot e^{-\alpha_1 t} + A_2 \cdot e^{-\alpha_2 t} + B \cdot e^{-\beta t}$ (Abb. 5) (10).

Die ersten beiden Terme stellen die Phase der Verteilung in zwei Kompartimenten des Körpers, wie Kompartiment 1= Intravasal- oder Extrazellularraum sowie Kompartiment 2= Intrazellularraum dar. Ist der Zustand der vollständigen Verteilung erreicht, kann der terminale Abschnitt der Plasma-Kreatinin-Zeitkurve allein durch die Gleichung

$$P_{x,terminal} = B \cdot e^{-\beta t} \quad (11)$$

ausgedrückt werden. Damit ist in der terminalen Phase die Geschwindigkeit der Ausscheidung durch den Exponenten β belegt. Die terminale Phase wird dann allein oder fast allein von der renalen Exkretion des Kreatinins beeinflusst (Abb. 5).

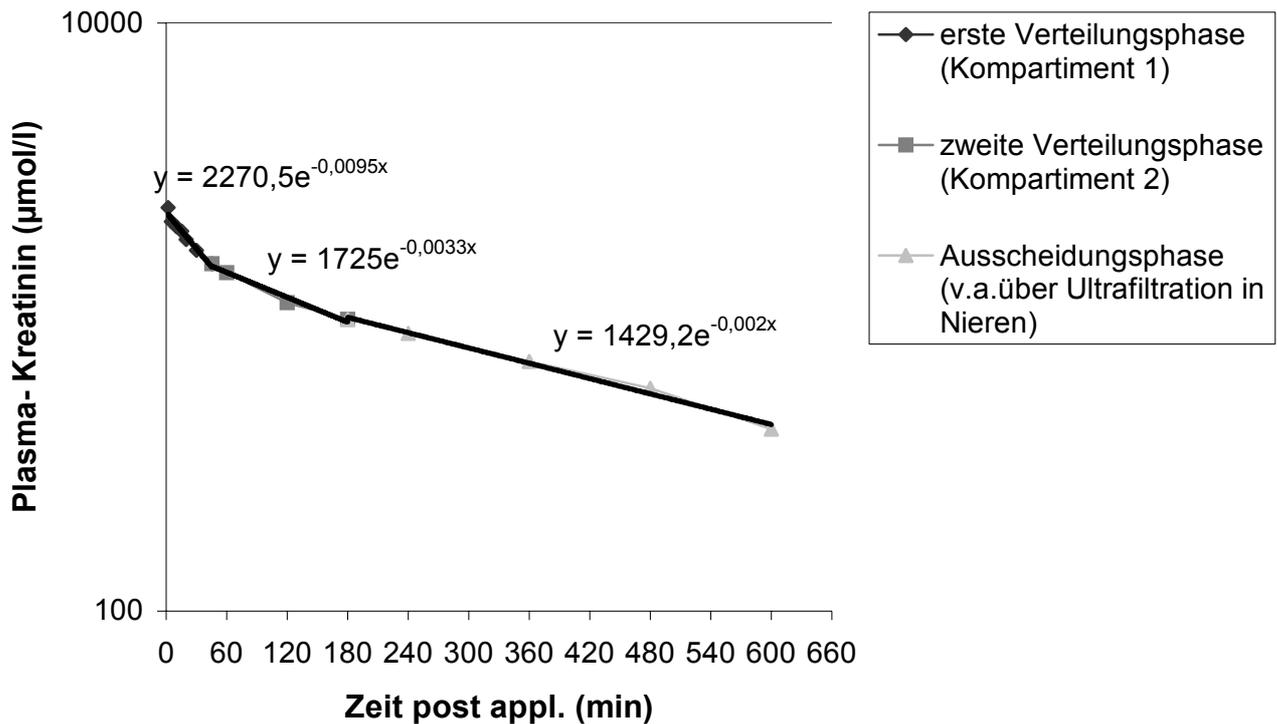


Abb. 5 Plasma- Kreatinin-Zeitkurve als 3-Kompartiment- Modell (Angabe der e-Funktion mit Exponenten)

Das terminale Verhalten des Plasmakreatinins ist vor allem eine Funktion der Nierentätigkeit.

Der Exponent β kann dann nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\beta = \frac{\ln c_1 - \ln c_2}{t_2 - t_1} \quad (12)$$

(c_2, c_1)- Konzentrationen, (t_2, t_1)- Zeitpunkte nach Applikation des Kreatinins.

Ein negativer Exponent β bedeutet einen Abfall der Plasma- [Kreatinin], ein positiver Exponent zeigt eine sich erhöhende Plasma- [Kreatinin] an. Mit Hilfe der Größe des Exponenten lassen sich Aussagen über die Ausscheidungsfähigkeit der Nieren treffen. Beim Vergleich zweier Probanden zeigt ein absolut kleinerer Exponent in der terminalen Phase eine beschleunigte Kreatininausscheidung und damit eine größere Ultrafiltration (= GFR) an.

Die terminale Clearance berechnet sich nach der Formel $CL_{x, Plasma} = \frac{Dosis}{\int_0^{\infty} (B \cdot e^{-\beta t}) dt}$ (13).

Gewöhnlicherweise wird bei der Berechnung der Clearance eines Stoffes ein Dreikompartimentmodell oder höherwertiges Modell genutzt. So wurde z.B. ein 5- Kompartimentmodell für die Kinetik von Insulin beschrieben. (Hovorka et al., 1993).

Watson et al. (2002) konnten jedoch in ihren Untersuchungen eine gute Übereinstimmung zwischen den $P\text{-CL}_{\text{Kreatinin}}$ ermitteln, die vergleichsweise mit einem Dreikompartimentmodell und einem Nichtkompartimentmodell erfasst wurden ($R^2 = 0,9928$).

Im Fall der oralen und subcutanen Applikation des Kreatinins kann ein 4- Kompartimentmodell angenommen werden.

2.5 Pharmakokinetik von Xylose nach oraler oder parenteraler Verabreichung

D(+)- Xylose ist eine Aldopentose mit einer Molmasse von 150 D. Sie entspricht stereoisomer der Glukose. Für die Ernährung bei Tieren hat Xylose keine Bedeutung (Birch, 1973). Der Stoff ist unter Nüchternbedingungen im Blut von Säugern nicht nachzuweisen. Auch im Rahmen von Funktionstests mit hohen Konzentrationen (≤ 10 mmol/l) bleibt Xylose ohne nachweisbaren toxischen Effekt.

Die Absorptionsvorgänge für Xylose finden nach oraler Zuführung der Testsubstanz vor allem im Duodenum und proximalen Jejunum statt. Im Ileum hingegen ist die Xyloseaufnahme gering (Fordtran et. al., 1962; Fowler und Cooke, 1960). Die höchste Xylose-Absorption aus dem Darm wird unter neutralem pH- Wert im Darmlumen erreicht (Ponz und Larralde, 1950). Der Einfluss von Na^+ -Ionen und anorganischem Phosphat auf die enterale Absorptionsrate ist deutlich. Bei Mangel an diesen beiden Stoffen sinkt die intestinale Absorptionsrate ab (Lassen und Csaky, 1966; Heymann et al., 1978).

Xylose und Glucose nutzen den gleichen epithelialen Transportmechanismus. Sie werden erstens aktiv und gegen einen transmembranösen Konzentrationsgradienten befördert. Es handelt sich um einen an Natrium gekoppelten Symport für Glucose bzw. Xylose (Lassen und Csaky, 1966; Barnett et al., 1970; Gray, 1975; Heymann et al., 1978).

Neben diesem sekundär aktivem Transport kann Xylose die Darmwand parazellulär durch einfache Diffusion passieren (Althausen, 1939; Loos, 1954; Crane, 1968; Finlay et al., 1964). Nach der intestinalen Absorption wird Xylose im Organismus metabolisiert und/ oder ausgeschieden.

Xylose kann über den Pentose-Phosphat-Zyklus und den Glucuronsäure-Xylose-Weg in den Kohlenhydratvorrat des Säugetierorganismus eingeschleust werden (Demetrakopoulos und Amos, 1978). Die physiologische Halbwertszeit ($t_{1/2}$) für Xylose beträgt 60 bis 70 min.

Beim Menschen werden von 25 g infundierter Xylose 50-60 % verstoffwechselt. Der Rest wird renal eliminiert (Segal und Foley, 1959; Lick et al, 1966; Laue et al., 1976).

Fordtran et al. (1962) konnten nach intravenöser Injektion von radioaktiv markierter D-Xylose etwa 13% der Aktivität in der ausgeschiedenen Atemluft und 6-18% im Urin in Form von D-Threitol nachweisen. Segal und Foley (1959) führten ähnliche Untersuchungen durch und konnten im 24-Stunden-Urin etwa 35% der zugeführten Radioaktivität ermitteln. Beim erwachsenen Menschen (70 kg KM) werden von 25 g infundierter Xylose etwa 40% renal ausgeschieden (Shannon, 1938; Davies und Shock, 1950).

Hill (1970) applizierte Xylose oral an Hunde und bestimmte nachfolgend das Erscheinen der Markersubstanz im Blut. Von dieser Plasma-[Xylose] schloss er auf das enterale Absorptionsvermögen der Probanden. Er benutzte eine Dosierung der Xylose von 0,5 g/kg KM und verabreichte die Xylose in einer 5 %igen Lösung. Bei gesunden Hunden erfolgte 60 bis 90 min post applicationem ein Anstieg der Plasma-[Xylose] auf mindestens 3 mmol/l.

Bei Enteritiden war die enterale Xyloseaufnahme vermindert, bei einer Pankreashypoplasie unverändert.

Schlussfolgernd ergibt sich daraus, dass die Xyloseaufnahme dann vermindert ist, wenn es zu einer verminderten Anzahl der Transporter (Malabsorption) infolge entzündlichen Geschehens am Darmepithel kommt. Ein verminderter Gehalt an membranalen Enzymen (Maldigestion) im Darm hat keinen Einfluss auf die Absorption von Xylose.

Bei Hunden mit bakterieller Überwucherung im Dünndarm konnte Goldstein (1974) eine verminderte Xyloseabsorption nach peroraler Applikation der Testsubstanz nachweisen.

Berndt et al. (1961) ermittelten beim Menschen, dass die Flüssigkeitsmenge, in der die Xylose für die orale Eingabe gelöst ist, nur geringen Einfluss auf die Plasmaxylosewerte hat.

Ebenso blieben bei weiteren Versuchen Geschlecht und Körpermasse ohne nachweisbare Wirkung auf das Testergebnis (Kendall, 1970).