

## Der geriatrische Kleintierpatient im nephrologischen Check-up

von Joachim Höchel

### 1 Klinischer Hintergrund

Die chronischen Nierenerkrankungen unserer Kleintiere entsprechen in ihrer Bedeutung den Herz-Kreislauf-Erkrankungen der Mitteleuropäer und sind die Todesursache Nr. 1 in der Kleintiermedizin. Etwa ein Viertel unserer Hunde und Katzen sterben an den Folgen einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI).

In einer retrospektiven Studie der Medizinischen Tierklinik in Gießen wurde gezeigt, dass von den im Untersuchungszeitraum insgesamt behandelten ca. 12.000 internistisch erkrankten Hunden und Katzen nur ca. 0,1 % (10 Tiere) eine akute, aber ca. 4,5 % eine chronische Niereninsuffizienz hatten.<sup>5</sup> Ähnliche Zahlen wurden an der Universitäts-Tierklinik in München erhoben, wo zwischen 5 und 10 % aller internistischen Patienten wegen einer CNI vorgestellt wurden.<sup>7</sup> Im Sektionsmaterial des Instituts für Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin zeigten 12 % der Katzen diesbezügliche Veränderungen.<sup>8</sup> Für die Erkrankung wurde keine Geschlechts- oder Größenprädisposition beobachtet, bei Hunden allerdings eine Rasseprädisposition mit einem gehäuften Auftreten beim Berner Sennenhund, Pudeln und Yorkshire Terrier.

Obwohl in der Diagnose von Nierenerkrankungen prinzipiell zwischen akuten (prärenal, renal oder postrenal bedingt und i.d.R. reversibel) und chronischen Verlaufsformen zu unterscheiden ist, weisen alternde bzw. alte Hunde und Katzen fast ausschließlich die chronische Form auf. Die Prävalenz der CNI beträgt bei Hunden im Alter zwischen 7 und 10 Jahren ca. 1 %, zwischen 10 und 15 Jahren ca. 2,5 % und bei Hunden über 15 Jahren fast 6 %. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CNI mit zunehmendem Alter steigt, können auch jüngere Tiere durchaus daran erkranken. So waren in einer Untersuchung von den diagnostizierten CNI-Patienten je 20 % jünger als 4 Jahre, 4-7 bzw. 7-10 Jahre alt. 45 % der Patienten waren jedoch älter als 10 Jahre, was in Übereinstimmung mit den Prävalenzdaten steht.<sup>3</sup>

Für die Katze ist die Prävalenz der CNI im Vergleich zum Hund mehr als doppelt so hoch.<sup>3</sup> In der Altersgruppe 10-15 Jahre beträgt die Prävalenz ca. 8 %, bei Katzen älter als 15 Jahre über 15 %.<sup>3</sup>

Zieht man vor dem Hintergrund dieser Daten noch die steigende Lebenserwartung unserer Kleintiere sowie die veränderte Altersstruktur (Zunahme des Anteils älterer Tiere) in Betracht, wird der Stellenwert der fachgerechten, rechtzeitigen und regelmäßigen Untersuchung der Nierenfunktionen deutlich.<sup>7</sup>

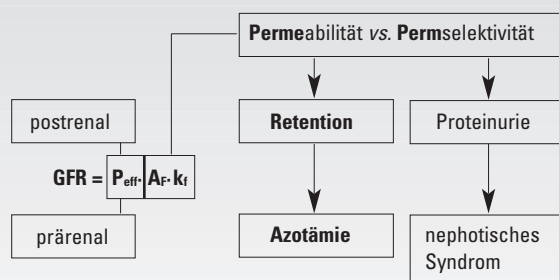
## 2 Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Die Niere erfüllt exokrine und endokrine Funktionen. Die exkretorischen Nierenfunktionen lassen sich in die glomeruläre Ultrafiltration sowie die tubuläre Reabsorption und Sekretion unterteilen. Diese Vorgänge dienen der Ausscheidung harnpflichtiger Stoffe, der Kontrolle des Wasser- und Elektrolyt- sowie des Säuren-Basen-Haushalts. Dabei wird auch die Retention wichtiger Körperbaustoffe gewährleistet. Bezüglich der endokrinen Nierenfunktionen sei unter anderem an die Bildung von Erythropoietin, Calcitriol und Renin erinnert.

Eine Schlüsselrolle im Komplex der Nierenfunktionen nimmt die glomeruläre Ultrafiltration ein, die quantitativ als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt wird. Ihre zentrale Stellung ergibt sich einerseits aus dem Umstand, dass sie am Beginn der Harnbildung steht, d. h. ohne Ultrafiltration können auch die sich anschließenden tubulären Prozesse der Sekretion und Reabsorption nicht wirksam werden. Andererseits wurde gezeigt, dass bei Erkrankungen der Niere, die zu Funktionseinbußen führen, zuerst die GFR betroffen ist. Deshalb hat sie auch diagnostisch eine herausragende Bedeutung.

Die GFR ist abhängig vom effektiven Filtrationsdruck zwischen glomerulärer Kapillare und Bowman'schem Raum ( $P_{\text{eff}}$ ), der wirksamen Filtrationsfläche ( $A_F$ ) und der Permeabilität der Filtrationsbarriere ( $k_f$ ).  $P_{\text{eff}}$  wird durch prärenale (Blutdruck) und postrenale Faktoren (Harnabfluss) beeinflusst.  $A_F$  hängt in erster Linie von der Anzahl funktionsfähiger Nephrone ab. Die Filtrationsbarriere muss einerseits permeabel sein für Wasser, Elektrolyte und harnpflichtige Stoffe, andererseits aber auch permselektiv, damit großmolekulare Stoffe (Proteine) zurückgehalten und nicht filtriert werden. Eine Verminderung der Permeabilität des Glomerulums führt schließlich zur Retention harnpflichtiger Stoffe (Azotämie), eine Verminderung der Permselectivität zur Proteinurie (Abb. 1).

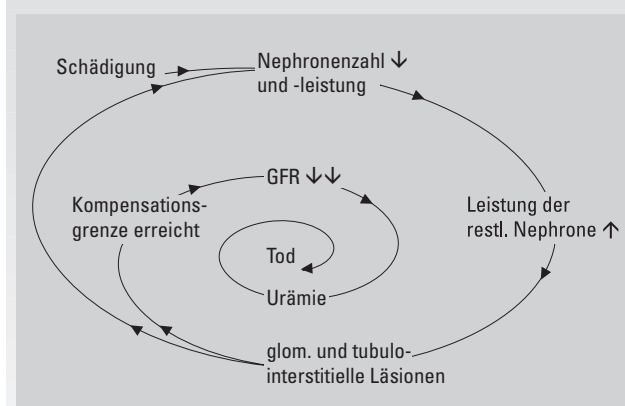
**Abb. 1: Einflussfaktoren auf die glomeruläre Ultrafiltration**



Die auslösende Ursache einer CNI ist in den meisten Fällen nicht mehr nachzuweisen. Das pathophysiologische Erscheinungsbild der Erkrankung ist aber immer ähnlich. Dabei spielt die „Whole-Nephron-Theorie“ eine besondere Rolle, die besagt, dass Schädigungen eines Nephronabschnittes zum funktionellen Ausfall des gesamten Nephrons führen. Diesen Mechanismus kann man sich z. B. anhand einer interstitiellen Nephritis verdeutlichen: Bei dieser Erkrankung kommt es zur interstitiellen Bindegewebszubildung, die zur Verengung der Tubuli führt. Dadurch wird der Harnfluss im Nephron behindert, der Druck im Tubulus steigt, so dass  $P_{\text{eff}}$  sinkt. Dies führt zunächst zur Abnahme der GFR des einzelnen Nephrons (Single Nephron GFR = SNGFR) und schließlich zum Totalausfall des betroffenen Nephrons. Die (Gesamt-) GFR spiegelt deshalb wesentlich die Anzahl funktionsfähiger Nephrone wider.

Durch eine solche Schädigung der Niere kommt es also zur Abnahme der Zahl funktionsfähiger Nephrone der Nieren. Dieser Leistungsverlust wird zunächst durch eine Leistungssteigerung der anderen, noch funktionstüchtigen Nephrone kompensiert. Diese „Mehrarbeit“ („Überlastung“) führt jedoch zu weiteren glomerulären und tubulo-interstitiellen Läsionen, d. h. die Zahl funktionsfähiger Nephrone sinkt weiter (Abb. 2). Aus diesem Teufelskreis ergibt sich die Tatsache, dass CNI progredient und irreversibel verlaufen. Aufgrund der hohen Reservekapazität der Nieren führt dieser Funktionsverlust über eine lange Zeit jedoch weder zu klinischen noch zu labordiagnostisch auffälligen Symptomen (Phase der Latenz bzw. vollen Kompensation, Tab. 1).

**Abb. 2: Pathogenese und Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz.**



Erst nachdem die Kompensationsgrenze der Nieren erreicht ist, fällt die GFR so stark ab, dass es zur Retention harnpflichtiger Stoffe kommt (Azotämie). Die Erkrankung ist jetzt durch einfache labordiagnostische Untersuchungen festzustellen (Serum-Creatinin/-Harnstoff, Harndichte), klinische Symptome treten oft noch nicht auf (Phase der kompensierten Retention). Erst beim weiteren Voranschreiten der Erkrankung werden klinische Symptome offensichtlich, am auffälligsten sicherlich Polyurie und Polydipsie. Diese Phase der dekompensierten Retention (Urämie) ist darüber hinaus durch Bluthochdruck, Anämie, Hämorrhagien, Hyperphosphatämie und/oder metabolische Azidose gekennzeichnet. An Symptomen können Anorexie, Vomitus, Stomatiden, Ulzera, Diarrhoe, Leistungsschwäche, Lethargie beobachtet werden. Einzeln sind diese Symptome wenig spezifisch und können deshalb nur den Verdacht für eine CNI begründen. Erst die Kombination einzelner Symptome und natürlich der labordiagnostische Befund können diesen Verdacht bestätigen.

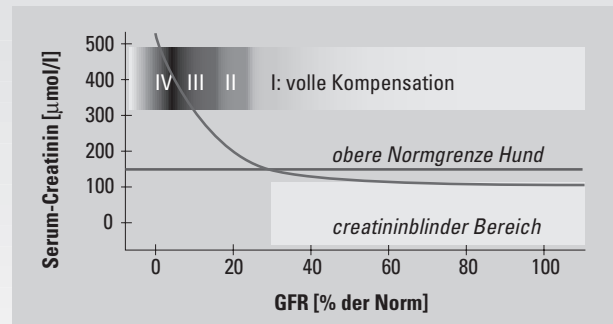
**Tab. 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz**

Stadium		Klinik	Labor
I	Latenz/volle Kompensation	-	-
II	kompensierte Retention	±	+
III	dekompensierte Retention	+	+
IV	Endstadium-Niere	++	++

### 3 Notwendigkeit eines gezielten Nierenfunktionsmonitorings

Zur Bestimmung einer beeinträchtigten renalen Ultrafiltration – die zumindest diagnostisch eine Schlüsselrolle in den Nierenfunktionen einnimmt – werden bei Tieren unter Routine-Praxisverhältnissen vor allem die veränderten Serumkonzentrationen der harnpflichtigen Substanzen Creatinin und Harnstoff herangezogen (wobei bezüglich der Einschätzung der Nierenfunktionen Creatinin der aussagekräftigere Parameter ist). Diagnostisch nachteilig beginnt ihr Konzentrationsanstieg im Blut (=Azotämie) erst bei einem Funktionsverlust der Nieren von  $\geq 70\%$ . Nierenerkrankungen geringeren Ausmaßes bleiben auf diese Weise oft unerkannt (Abb. 3). Andererseits bedeutet der Rückgang der Nierenfunktionen auf  $\sim 20\%$  der Norm akute Lebensgefahr für den Patienten. Eine reduzierte glomeruläre Filtration wird demnach erst sehr spät vor Eintritt in den lebensgefährlichen Zustand des Organismus durch Azotämie angezeigt, so dass der Zeitraum zur therapeutischen Intervention sehr kurz ist.

**Abb. 3: Abfall der GFR und Anstieg der Serum-Creatinin-Konzentration während der vier Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (vgl. Tab. 1).**



Obwohl CNI prinzipiell progredient und irreversibel verlaufen, kann das Voranschreiten der Erkrankung durch diätetische Maßnahmen doch signifikant gebremst werden.<sup>4</sup> Der Erfolg wird um so größer sein, je eher die Therapie einsetzt, d. h. möglichst vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome (Urämie), besser noch vor Beginn der azotämischen Phase. Möglich wird ein derartiger Ansatz nur auf der Grundlage regelmäßiger

Screenings, deren Ziel die Abschätzung der GFR sein muss. Darüberhinaus ermöglicht die frühe Erkennung einer primären Nierenschädigung auch das gezielte Monitoring möglicher Sekundärerkrankungen (renale Anämie durch Erythropoietin-Mangel, Störungen im Calcium-/Phosphorstoffwechsel durch verminderte Vitamin-D3-Hydroxylierung, Beeinflussung der Blutdruckregulation durch gestörtes Renin-Angiotensin-System, Elektrolyt- und Flüssigkeitsimbalancen).

Und schließlich macht die Gefahr einer postoperativen Dekompensation (Urämie) einer bis dahin kompensierten und somit nicht erkannten CN1 eine präanarkotische/präoperative Nierendiagnostik als Urämieprophylaxe notwendig.

## 4 Diagnostik von Nierenerkrankungen (Prinzipien)

### 4.1 Beurteilung der glomerulären Filtrationsleistung (GFR)

#### 4.1.1 Creatinin und Harnstoff

Die wohl gebräuchlichsten Parameter zur Beurteilung der GFR sind die Serum-Konzentrationen von Creatinin und Harnstoff. Sie sind die wichtigsten Retentionsparameter, zeigen also eine Insuffizienz der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen an. Aus der Erhöhung dieser Parameter leitet sich der Begriff der Azotämie ab. Ihre Bestimmung ist einfach (eine Blutprobe) und preiswert. Da die Harnstoff-Konzentration neben der Ausscheidung über die Nieren auch von der Zuführung aus dem Proteinstoffwechsel abhängt, ist die Creatinin-Konzentration aufgrund der relativ konstanten Bildungsrate der aussagekräftigere Parameter. Insbesondere erhöhte Creatinin-Konzentrationen zeigen mit einer hohen Spezifität das Vorliegen einer Niereninsuffizienz an, die Sensitivität hingegen ist gering, da – wie oben bereits erwähnt – Erhöhungen der Serum-Creatinin-Konzentrationen erst bei einer GFR-Minderung um ca. 70 % beobachtet werden. Aufgrund der hohen Spezifität gehört die Bestimmung der Creatinin- (und Harnstoff-) Konzentration zum Nierenfunktions-Screening aber auf jeden Fall dazu.

#### 4.1.2 Cystatin C

Cystatin C, ein kleines Protein (120 Aminosäuren), das von allen kernhaltigen Zellen analog zum Creatinin mit einer konstanten Rate gebildet wird, erregte Mitte der 1980er Jahre Interesse in der Humanmedizin. Mit der Bestimmung der Konzentration von Cystatin C aus einer Blutprobe hoffte man, im Vergleich zum Creatinin einen sensitiveren Parameter für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz gefunden zu haben. Ende der 1990er Jahre wurden auch zahlreiche Untersuchungen zur Aussagekraft von Cystatin C in der Veterinärmedizin durchgeführt. Die Ergebnisse ließen die anfängliche Euphorie jedoch wieder schwinden, da – zumindest beim Hund – die Sensitivität tatsächlich höher als beim Creatinin ist (85 % vs. 54 % nach einer Untersuchung von Wehner *et al.*<sup>10</sup>), dafür sinkt die Spezifität jedoch von 100 % beim Creatinin auf 72 %, d. h. die Anzahl falsch positiver Befunde ist beim Cystatin C deutlich höher als beim Creatinin. Bei der Katze streuen die Konzentrationen von Cystatin C so stark, dass eine verlässliche Aussage bezüglich der Nierenfunktion nicht abgeleitet werden kann.

Aufgrund der relativ geringen Spezifität und der im Vergleich zur Creatinin-Bestimmung deutlich höheren labor-diagnostischen Kosten ist Cystatin C unseres Erachtens nach als Screening-Parameter zur Nierendiagnostik nicht geeignet. Zur Bestätigung eines bestehenden begründeten Verdachts für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz kann die Cystatin-C-Bestimmung beim Hund jedoch durchaus sinnvoll sein.

#### 4.1.3 Quantitative Bestimmung der GFR

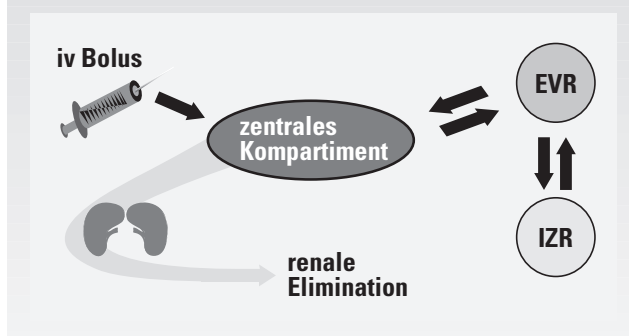
Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unabhängig von Vorliegen oder Stadium einer Nierenerkrankung ist direkt nicht möglich. Sie muss mittels Clearanceverfahren erfolgen, bei denen die renale Ausscheidung einer Testsubstanz untersucht wird. Methodisch kann die renale Clearance ( $CL_x = \text{Harn}_x \times \text{Harn}_{\text{Vol}} / \text{Plasma}_x$ ) oder die Plasma-Clearance ( $CL = \text{Dosis} / \text{AUC}$ ) bei Tieren ermittelt werden. Beide Methoden sind jedoch auf der Grundlage bisher gängiger Verfahren so aufwändig, dass sie keinen Eingang in die tierärztliche Routinepraxis gefunden haben. Da die quantitative Abschätzung der GFR jedoch eine derart herausgehobene Schlüsselrolle bei der frühestmöglichen Erkennung von Nierenfunktionsstörungen spielt, hat eine Arbeitsgruppe im Institut für Veterinär-Physiologie der Freien Universität Berlin ein deutlich vereinfachtes Verfahren der GFR-Bestimmung entwickelt und validiert, das durch die Zusammenarbeit mit dem Vet-Med-Labor nunmehr für die tierärztliche Praxis zur Verfügung steht.

Als Marker zur GFR-Bestimmung stehen das dem Inulin verwandte Sinistrin (=exogene Zufuhr) sowie das Creatinin (endogen vorhanden; exogene Zufuhr möglich) zur Verfügung. Sinistrin wird nur glomerulär filtriert, dagegen nicht tubulär sezerniert oder reabsorbiert. Damit weist es die Eigenschaften eines idealen Markers zur Bestimmung der GFR auf ( $CL_{\text{Sinistrin}} = \text{GFR}$ ).<sup>6</sup> Prinzipiell erfüllt auch Creatinin diese Anforderungen, wobei lange Zeit umstritten war, ob der Rückschluss von der Creatinin-Clearance auf die GFR durch eine mögliche tubuläre Sekretion von Creatinin unter Umständen geringgradig verfälscht wird ( $CL_{\text{Creatinin}} > \text{GFR}$ ). In zahlreichen Untersuchungen verschiedener Autoren wurde aber letztlich gezeigt, dass – anders als beim Menschen – die tubuläre Creatinin-Sekretion bei Hund und Katze nur eine untergeordnete Rolle spielt. Nicht zuletzt aufgrund der Kosten für die Testsubstanz selbst sowie für deren laboranalytische Bestimmung (für Sinistrin etwa zehnmal so hoch wie für Creatinin) kann deshalb die Plasma-Creatinin-Clearance als Verfahren der Wahl zur Abschätzung der GFR angesehen werden.

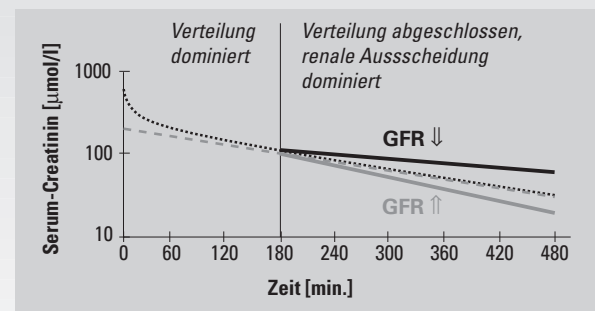
#### Modifizierte exogene Creatinin-Clearance

Wird eine Markersubstanz (z. B. Creatinin) aus deren Ausscheidungskinetik Rückschlüsse bezüglich der GFR gezogen werden sollen, intravenös verabreicht, so beginnt sie, sich sofort in einem spezifischen Verteilungsraum des Körpers zu verteilen (Abb. 4). Die Ausscheidung aus dem Körper (Exkretion) beginnt zwar ebenfalls sofort, erfolgt jedoch nur aus dem zentralen Kompartiment über glomeruläre Filtration. Da die Verteilung schneller erfolgt als die Exkretion, lässt sich die typische Konzentrations-Zeit-Kurve des Markers in zwei Phasen unterteilen: eine Verteilungsphase und eine Ausscheidungsphase, wobei sich die Bezeichnung jeweils auf den geschwindigkeitsbestimmenden Vorgang bezieht (Abb. 5).

**Abb. 4: Verteilung von exogenem Creatinin in den Kompartimenten des Körpers nach intravenöser Gabe.**



**Abb. 5: Typische Konzentrations-Zeit-Kurve eines Markers zur Bestimmung der GFR nach intravenöser Gabe in semilogarithmischer Darstellung.**



Klassische Verfahren zur Bestimmung der Creatinin-Clearance ( $CL_{\text{Creatinin}}$ ) streben an, durch eine ausreichend hohe Anzahl von Blutproben (meist 8-12) die Konzentrations-Zeit-Kurve des Creatinins nach intravenöser Gabe möglichst genau zu bestimmen, um über die Berechnung der Fläche unter dieser Kurve (AUC) die  $CL_{\text{Creatinin}}$  zu berechnen. Wie in Abb. 5 veranschaulicht, wird die Ausscheidungsgeschwindigkeit jedoch erst nach Abschluss der Verteilung direkt aus dem Kurvenverlauf sichtbar. In dieser Ausscheidungsphase ist der Vorgang nur noch von einem Prozess abhängig (nämlich der glomerulären Filtration) und kann deshalb – wie viele Abläufe in der Natur – durch eine einfache Exponentialfunktion ( $C_t = B \cdot e^{-\beta t}$ ) beschrieben werden. In der semilogarithmischen grafischen Darstellung ergeben derartige Prozesse eine Gerade. Bekanntermaßen benötigt man zur genauen Definition einer Gerade nur zwei Punkte. Bezogen auf die Beurteilung der GFR (Abb. 5) werden also zwei Blutproben zur Bestimmung der Creatinin-Konzentrationen benötigt. Es muss jedoch sichergestellt werden, dass die Abnahme dieser beiden Blutproben nach Abschluss der Verteilungsphase des exogen zugeführten Creatinins erfolgt und dass der Zeitpunkt der Blutprobennahme genau notiert wird. Da die Verbindung von zwei Punkten immer eine Gerade ergibt, hat man bei Beschränkung auf zwei Blutproben jedoch keine Kontrollmöglichkeit, ob der Befund tatsächlich die GFR widerspiegelt oder u. U. durch nicht abgeschlossene Verteilung oder Messfehler jeglicher Art verfälscht ist. Aus diesem Grunde ist es empfehlenswert, in der terminalen Ausscheidungsphase drei Blutproben zur Bestimmung der

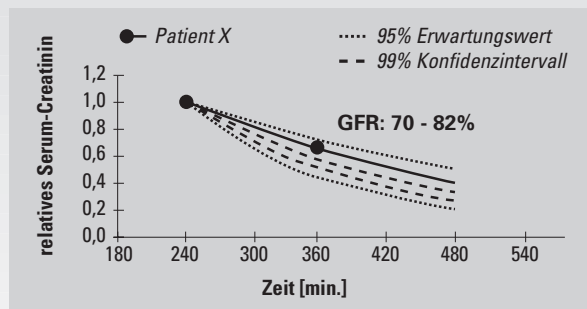
Creatinin-Konzentrationen zu entnehmen. Liegen alle drei Konzentrations-Zeit-Werte auf einer (semilogarithmischen) Geraden, kann das Ergebnis als valide bezüglich der Aussagekraft zur GFR angesehen werden.

In Untersuchungen mit inzwischen weit über 200 Hunden und ca. 100 Katzen im Rahmen mehrerer Studien des Instituts für Veterinär-Physiologie der Freien Universität Berlin wurde auf der Grundlage dieser beschriebenen Prinzipien ein Testverfahren zur Abschätzung der GFR mit folgenden Schritten entwickelt:

- ⇒ Nullprobe zur Bestimmung des endogenen Creatinins
- ⇒ Injektion des exogenen Creatinins in einer Dosierung von  $2 \text{ g/m}^2$  (Dosierungstabelle)
- ⇒ Entnahme von 3 weiteren Blutproben im Zeitraum 4-9 Stunden post appl. (zur Ermittlung der terminalen Ausscheidungskurve des exogenen Creatinins)

Für die so ermittelte terminale Ausscheidung des exogenen Creatinins wurden Referenzbereiche für Hunde und Katzen ermittelt, die eine Beurteilung der GFR des Patienten ermöglichen (Abb. 6).

**Abb. 6: Referenzbereich und beispielhafte Patientenkurve der terminalen Creatinin-Ausscheidung mit dem resultierenden Befund.**



Zur möglichst genauen Berechnung der so modifizierten  $CL_{\text{Creatinin}}$  sollte der zeitliche Abstand dieser Blutproben jeweils mindestens 60 min betragen. Der Zeitpunkt der Probenahme muss Minuten-genau notiert werden. Da die GFR im Tagesverlauf nicht konstant ist, sondern z. B. durch Futteraufnahme beeinflusst wird, mussten bei der Ermittlung des Referenzbereichs standardisierte Bedingungen definiert werden. Dazu gehört, dass die Tiere ab sechs Stunden vor Injektion der Markersubstanz bis zur Abnahme der letzten Blutprobe nicht gefüttert werden, aber jederzeit freien Zugang zu Trinkwasser haben. Da sich exogen zugeführtes Creatinin auch nach subkutaner (s.c.) Gabe mit hoher Geschwindigkeit im Körper verteilt, muss die Verabreichung der Markersubstanz nicht unbedingt intravenös, sondern kann auch subkutan erfolgen. Die Abnahme der Blutproben *p. appl.* erfolgt dann im gleichen Zeitfenster wie nach i.v.-Gabe. Außerdem kann der gleiche Referenzbereich angewendet werden. Auch bei s.c.-Gabe ist jedoch die Bestimmung des endogenen Creatinins (Nullprobe) unverzichtbar, da sich der Referenzbereich auf die exogene Creatinin-Ausscheidung bezieht.

## 4.2 Beurteilung der tubulären Nierenfunktionen

Die Änderung der Zusammensetzung des glomerulären Ultrafiltrats und damit die Bildung des Endharns erfolgen durch die tubulären Nierenfunktionen, d. h. Reabsorption und Sekretion. Hierfür ist neben der Harndichte die renale fraktionelle Exkretion von Substanzen ein quantitatives Maß. Auch die Berechnung der sogenannten „Quotienten der Nierenfunktion“, wie z. B.  $U/P_{\text{Creatinin}}$  kann für die Beurteilung der Nierentätigkeit hilfreich sein.

### 4.2.1 Harndichte

Die Harndichte gehört – bei entsprechender Ausstattung (Refraktometer) – zu den sehr schnell und einfach gleich in der Praxis zu bestimmenden Nierenfunktionsparametern. Normal konzentrierter Harn ist hypersthenurisch, d. h. Harndichte > Plasmadichte. Für den Hund werden (je nach Autor leicht abweichend) Werte > 1030 g/l, für die Katze > 1035 g/l als hypersthenurisch angesehen. Da die Harndichte aber auch beim gesunden Tier starken Schwankungen unter-

worfen sein kann (Volumenregulation in Abhängigkeit von der Wasseraufnahme), müssen Isostenurie oder Hypostenurie (Harndichte  $\leq$  Plasmadichte) nicht unbedingt auf eine Nierenerkrankung zurückzuführen sein. Besonders eine Hypostenurie spricht nicht für das Vorliegen einer CNI.<sup>9</sup>

Zu beachten ist ferner, dass bei einer Proteinurie die Harndichte wieder ansteigt, eine auf eine CNI hindeutende Isostenurie folglich maskiert werden kann. Andererseits sollte die Harndichte aber auch in die Bewertung einer Proteinurie einbezogen werden, da z. B. der Teststreifen-Befund „Protein ++“ bei einer Harndichte von 1040 g/l viel weniger schwerwiegend als bei einer Harndichte von 1010 g/l ist.

#### 4.2.2 Quotienten der Nierenfunktion

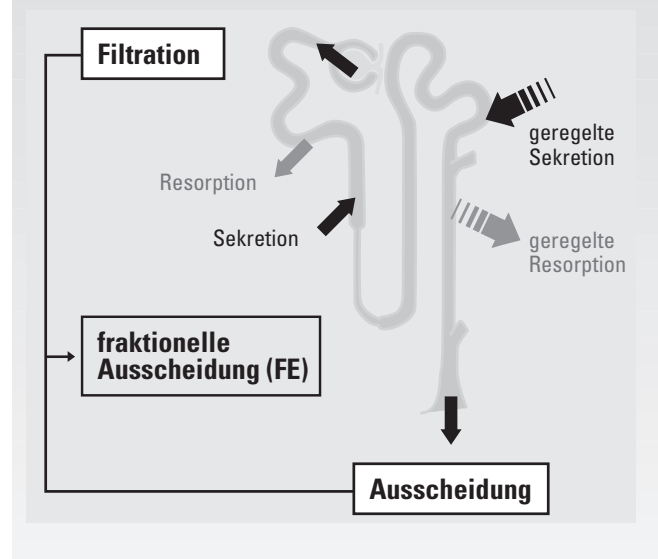
Eine Aussage zur Harnkonzentrierung kann neben der Harndichte auch anhand der berechneten Quotienten der Nierenfunktion getroffen werden. Dazu wird die Konzentration von Creatinin oder Harnstoff in Urin und Serum (Plasma) bestimmt, der Quotient aus beiden sollte beim gesunden Tier  $> 100$  sein. Ebenso lässt sich der Osmolalitätsquotient berechnen, der  $> 3$  sein sollte. Die Urin-Plasma-Quotienten zeigen an, um welchen Faktor der Harn stärker konzentriert ist als das Plasma, oder andersherum, wieviel Wasser dem primären Ultrafiltrat durch Reabsorption im Bereich der Tubuli und Sammelrohre wieder entzogen wurde.

Zur besseren Bewertung der Proteinausscheidung im Urin ist der Urin-Protein/-Creatinin-Quotient geeignet, der beim gesunden Hund  $< 1$ , bei der Katze  $< 0,33$  betragen sollte. Für die Berechnung aller genannten Quotienten müssen die Konzentrationsangaben in jeweils übereinstimmenden Einheiten verwendet werden.

#### 4.2.3 Fraktionelle Elektrolyt-Ausscheidung (FE)

Der relative Anteil (= Fraktion) des ultrafiltrierten Elektrolytbetrages, der mit dem Endharn endgültig ausgeschieden wird, wird als Fraktionelle Elektrolytausscheidung (FE) bezeichnet (Abb. 7).

**Abb. 7: Funktioneller Hintergrund des Parameters Fraktionelle Elektrolyt-Ausscheidung (FE)**



Zur FE-Berechnung werden je eine zeitnah entnommene Blut- und Harnprobe benötigt, in denen die gewünschten Elektrolytkonzentrationen und die Creatinin-Konzentrationen bestimmt werden. Die FE berechnet sich dann nach der Formel:

$$FE_x = \frac{[X]_{\text{Urin}}}{[X]_{\text{Serum}}} \cdot \frac{[\text{Crea}]_{\text{Serum}}}{[\text{Crea}]_{\text{Urin}}}$$

Ähnlich wie mit einer einfachen Blutuntersuchung werden auch mit der FE Veränderungen der renalen Funktionen erst in einem relativ späten (unbekannt?) Stadium der Erkrankung signalisiert, jedoch in vielen Fällen bereits vor einer Azotämie.<sup>1</sup> Da eine Harnuntersuchung ohnehin zur nephrologischen Routine-Untersuchung gehört, ist die Berechnung bestimmter FE-Werte, z. B. für Na, K, Cl, Phosphat deshalb durchaus sinnvoll und empfehlenswert. Veränderungen der tubulären Leistungsfähigkeit werden durch die FE-Werte in jedem Fall zeitlich vor dem Abweichen der Serumwerte, z. B. für die genannten Elektrolyte, sichtbar. Die FE-Berechnung ist eine Ergänzung des Routinebeurteilung des Harnstatus.

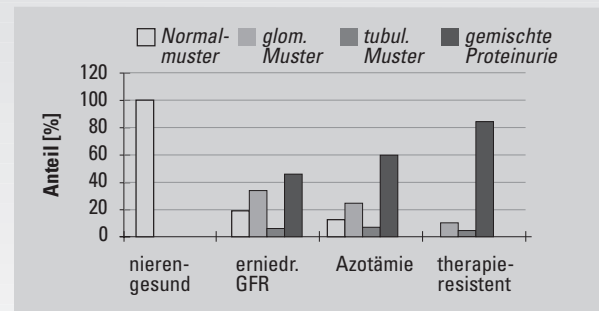
### 4.3 Urin-Elektrophorese (SDS-PAGE)

Plasmaproteine > 70 kD, d. h. größer als Albumin, werden im gesunden Glomerulum nicht filtriert, Proteine < 70 kD werden zwar (je nach Größe und Ladung zumindest partiell) filtriert, im proximalen Tubulus jedoch wieder nahezu vollständig reabsorbiert. Die qualitative Auftrennung der im Endharn ausgeschiedenen Proteine kann deshalb – möglichst im Zusammenhang mit einer Quantifizierung der Proteinkonzentration im Urin – Aufschluss über die Lokalisation einer Nierenschädigung geben. Das hierzu eingesetzte Verfahren ist eine Gel-Elektrophorese (SDS-PAGE), deren Ergebnis folgende Unterscheidung von Proteinurien zulässt:<sup>11</sup>

- Bei einer selektiv-glomerulären Proteinurie ist die ladungsabhängige Filterfunktion des Glomerulums gestört, d. h. negativ geladene Proteine wie Albumin oder Transferrin werden nicht mehr in dem Maße im Plasma zurückgehalten wie physiologisch zu erwarten.
- Bei der unselektiv-glomerulären Proteinurie werden auch Proteine > 80 kD filtriert.
- Bei der tubulären Proteinurie ist die Reabsorption der kleinen, auch physiologisch filtrierten Proteine < 70 kD gestört.

In einer Studie an der Tierärztlichen Hochschule Hannover wurde der Zusammenhang zwischen Mustern in der SDS-PAGE und dem Stadium einer CNI entsprechend der quantifizierten GFR untersucht (Abb. 8). Dabei konnte gezeigt werden, dass das Verfahren der Urin-Elektrophorese mittels SDS-PAGE eine sehr hohe Spezifität zur Diagnose einer CNI aufwies, d. h. es traten kaum (keine) falsch-positiven Befunde auf. Andererseits zeigten knapp 20 % der nicht-azotämischen Patienten mit erniedrigter GFR und immer noch über 10 % der azotämischen Patienten ein Normalmuster in der Urin-Elektrophorese. Falsch-negative Befunde sind demnach bei bis zu 20 % der Patienten nicht auszuschließen. Ein weiterer Nachteil gegenüber einer quantitativen GFR-Bestimmung (z. B. mittels modifizierter exogener Creatinin-Clearance, siehe Kapitel 4.1.3) ist, dass zwar aus der SDS-PAGE qualitativ das Vorliegen einer CNI diagnostiziert werden kann, eine quantitative Beurteilung des Stadiums der Erkrankung und damit eine Prognose hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs ist jedoch nicht möglich.

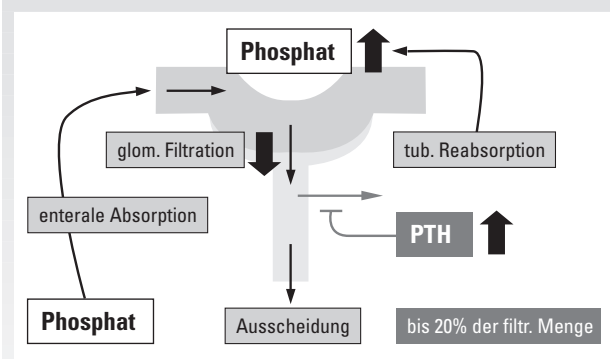
**Abb. 8: Ergebnisse der Urin-Elektrophorese (SDS-PAGE) in Abhängigkeit vom Stadium einer chronischen Niereninsuffizienz (nach Westhoff, 1996).**



### 4.4 Beurteilung weiterer Nierenfunktionen

Vor allem durch ihre endokrinen Funktionen greift die Niere in einige extrarenale Regulations- und Kontrollsysteme ein. Zu nennen sind dabei die Erythropoese, der Calcium-Stoffwechsel und die Blutdruckregulation. Zumindest ein rotes Blutbild gehört deshalb zur vollständigen Beurteilung der Nierenfunktionen dazu. Genauer (jedoch auch aufwändiger) ist eine direkte quantitative Bestimmung von Erythropoietin. Der Calcium-Stoffwechsel (gesteuert durch das von der Niere gebildete Hormon Calcitriol) kann durch die Bestimmung der Calcium-Konzentration im Serum beurteilt werden. Im engen Zusammenhang mit dem Calcium-Stoffwechsel steht auch das Phosphat. Eine verminderte GFR kann durch Phosphatretenion zum sekundären Parathyreoidismus führen (Abb. 9), der durch die Messung der Parathormon-Konzentration im Blut (PTH) oder aber auch durch eine Ultraschall-Untersuchung der Nebenschilddrüse lange vor Anstieg der Serum-Phosphat-Konzentrationen diagnostiziert werden kann.

**Abb. 9: Pathophysiologie des sekundären Parathyreoidismus im Zusammenhang mit der chronischen Niereninsuffizienz.**



#### 4.5 Weiterführende Untersuchungen

Neben der funktionellen Beurteilung der Nieren anhand der Konzentrationsbestimmung der oben genannten Stoffe in Blut und Urin haben die bildgebenden Verfahren (Röntgen, Ultraschall) eine Bedeutung und Berechtigung im Bereich der Nierendiagnostik. Ergänzend können durch Untersuchung von Feinnadelbiopsaten pathologisch-morphologische Diagnosen gestellt werden. Die Bestimmung von Enzymkonzentrationen im Urin (Enzymurie: GGT,  $\beta$ -NAG, AP) liefert wertvolle Hinweise für das Vorliegen tubulärer Epithelschädigungen. Diese Untersuchungen sind aber in der Regel der Diagnosestellung bei einem begründeten Verdacht auf eine Nierenerkrankung vorbehalten.

### 5 Monitoring der Nierenfunktionen (Routine-Check-up)

Auf der Grundlage der eingangs aufgeführten Prävalenzdaten und in Anbetracht des progredienten und irreversiblen Verlaufs der CNI sollte jeder Hund und jede Katze wenigstens ab dem 6. Lebensjahr einem regelmäßigen „Nieren-Check-up“ unterzogen werden. Diese Untersuchung sollte jährlich, z. B. im Zusammenhang mit der jährlichen Impfung, im Rahmen einer geriatrischen Vorsorge-Untersuchung erfolgen. Folgende labordiagnostischen Untersuchungen stehen in jeder tierärztlichen Praxis in Zusammenarbeit mit einem Labor zur Verfügung:

1. Blut-Screening (Creatinin, Cystatin C, Phosphat)
2. GFR-Abschätzung (modifizierte exogene Creatinin-Clearance)
3. Urin-Screening (Dichte, Teststreifen, quant. Urin-Protein-Bestimmung)
4. Urinprotein-Elektrophorese (SDS-PAGE)
5. Urinsediment-Untersuchung
6. Bestimmung der Quotienten der Nierenfunktion  
( $U/P_{\text{Creatinin}}$  ---  $U/P_{\text{Harnstoff}}$  ---  $U/P_{\text{Osmolalität}}$  ---  $U_{\text{Protein}}/U_{\text{Creatinin}}$ )
7. Bestimmung der FE (Na, K, Cl, P)
8. rotes Blutbild (mit besonderer Beachtung der Erythrozyten-Indizes), Gesamtprotein im Serum

Je nach Befund und weiteren Randbedingungen kann und muss natürlich nicht immer das gesamte Programm abgearbeitet werden. Bei der Untersuchung des älteren Hundes oder der älteren Katze sollte jedoch das Vorliegen einer subklinischen, d. h. u. U. vollständig kompensierten CNI, immer in Betracht gezogen werden, auch wenn Screening-Parameter wie Serum-Creatinin/-Harnstoff im Referenzbereich liegen. Zur frühestmöglichen Diagnose der Erkrankung, muss dann auf sensitivere diagnostische Tests

zurückgegriffen werden. Hierzu sind insbesondere die quantitative GFR-Abschätzung mittels der modifizierten exogenen Creatinin-Clearance oder die Urin-Elektrophorese mittels SDS-PAGE zu empfehlen. Dass sich dieser diagnostische Aufwand lohnt, konnte durch Studien belegt werden, in denen allein durch diätetische Maßnahmen (kommerzielle Nierendiät) sich die klinische Symptomatik der Patienten signifikant verbesserte und die Überlebenszeit deutlich verlängert werden konnte.<sup>2</sup>

### 6 Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz

Obwohl CNI prinzipiell irreversibel sind, kann deren Progredienz verlangsamt werden. Kernstück der Behandlung ist es, die Phosphoraufnahme des Patienten zu reduzieren. Der Phosphatgehalt im Futter sollte unter 0,5 % betragen, was durch kommerzielle Nierendiäten gewährleistet wird. Alternativ (bzw. in weit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung auch zusätzlich) können intestinale Phosphatbinder wie Calcium-Acetat, Calcium-Carbonat (Ipakitine<sup>®</sup>) oder Aluminiumhydroxid (Aludrox<sup>®</sup>) in einer Dosierung von 30-100 mg/kg/d verabreicht werden.

Im Gegensatz zum therapeutischen Effekt der Phosphorreduktion hat eine Reduktion des Eiweißgehalts in der Nahrung keinen Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung.<sup>4</sup> Mit einer mittelgradigen Eiweißreduktion soll jedoch vermieden werden, dass Eiweiß außer zur Bedarfsdeckung auch noch zur Deckung des Energiebedarfs herangezogen wird und der Harnstoffanfall sich dadurch weiter erhöht. Eine zu starke Eiweißrestriktion vermindert außerdem die Palatibilität des Futters.

Schließlich gehört zu den therapeutischen Diätmaßnahmen ein jederzeit uneingeschränkter Zugang zu Trinkwasser (auch bei Nykturie!) und eine reichliche Vitaminversorgung mit B-Komplex und Vitamin C (50-100 mg/kg/d).

Die bisher genannten Maßnahmen sollten sofort nach der Diagnose einer CNI eingeleitet werden, d. h. auch schon im frühen Erkrankungsstadium I oder II (siehe Tab. 1). Bei weiter vorangeschrittener Erkrankung sollte außerdem die Behandlung folgender Symptome in Betracht gezogen werden:

- Bluthochdruck: ACE-Hemmer (z. B. Enalapril), Ca-Kanal-Blocker (z. B. Diltiazem), ggf. Diuretika (z. B. Furosemid, cave Kaliumverlust). Der NaCl-Gehalt des Futters sollte 3 % der Trockensubstanz nicht überschreiten.

- Anämie: rekombinantes Erythropoietin (z. B. Recormon®) initial 50-150 U/kg s.c. 3x wöchentlich, nach Hct-Anstieg 1x wöchentlich 50 U/kg. Ggf. Bluttransfusion von 20 ml/kg Vollblut bei Hct < 0,11 (Katze) bzw. Hct < 0,13 (Hund).
- Calcitriol-Mangel: Rocaltrol® in einer Dosis von 1,5 – 3,5 ng/kg/d p.o. Wegen des damit verbundenen Hyperkalzämierisikos müssen die Serum-Ca-Spiegel nach 1 Woche und dann monatlich kontrolliert werden. Die überwachte Ca-Supplementierung (Ca-Laktat, Ca-Gluconat 200-250 mg/kg) ist u. U. angezeigt. Die Calcitriol-Gabe darf erst nach Stabilisierung des Serum-P-Spiegels beginnen.
- Metabolische Azidose: Na-Bicarbonat 8 – 12 mg/kg 2-3x täglich p.o. (Harn-pH von 6 – 6,5 anstreben).
- Erbrechen: Antiemetika (z. B. Metoclopramid 0,2 – 0,4 mg/kg 3x täglich), Antazida (z. B. Cimetidin 5 – 8 mg/kg 2-3x täglich. Cimetidin reduziert nicht nur die Magensäureproduktion, sondern senkt auch den Parathormon- und Serum-P-Spiegel).

## Literaturverzeichnis

1. Carey DP. Clinical assessment of chronic renal failure. In: Reinhart GA, Carey DP, editors. Recent advances in canine and feline nutrition: Proceedings of the 1998 Iams Nutrition Symposium. Wilmington, Ohio, USA: Orange Frazer Press, 1998: 381-393.
2. Elliot J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J. Small. Anim. Pract.* 2000; 41:235-242.
3. Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine. 4th ed. Philadelphia and others: W. B. Saunders Company, 1995.
4. Finco DR, Brown SA, Crowell WA, Duncan RJ, Barsanti JA, Bennett SE. Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53: 2264-2271.
5. Grünbaum E-G. Diagnostik von Nierenerkrankungen bei Hund und Katze. In: Anonymous. Proceedings Arbeitstagung Ost der FG Kleintierkrankheiten der DVG, 1./2. April 2000 in Cottbus.
6. Heiene R, Moe L. Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: A review. *J. Vet. Intern. Med.* 1998; 12: 401-414.
7. Kraft W, Danckert D. Entwicklung einer Katzenpopulation. Teil 1: Anteil der Katze am Patientengut, Geschlechts-, Rassen- und Altersentwicklung - ein Vergleich der Jahre 1967 und 1997. *Tierärztl. Prax.* 1999; 27:194-197.
8. Taugner F, Baatz G, Nobiling R. The renin-angiotensin system in cats with chronic renal failure. *J. Comp. Path.* 1996; 115: 239-252.
9. Watson ADJ. Urine specific gravity in practice. *Aust. Vet. J.* 1998; 76: 392-398.
10. Wehner A, Höchel J, Finnah A, Bandt C, Hartmann H, Hirschberger J. Evaluation of Cystatin C as an endogenous marker of renal function in dogs. Proc. of the Annual Meeting of the European Society of Veterinary Internal Medicine. 2002.
11. Westhoff AE. Diagnostik von Nierenerkrankungen beim Hund unter besonderer Berücksichtigung der Jodkontrastmittelclearance. 1996; Diss. Tierärztliche Hochschule Hannover.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Joachim Höchel  
Präklinische Pharmakokinetik  
Schering AG  
13342 Berlin  
E-Mail: joachim.hoechel@schering.de

**Vet•Med•Labor 2003**

