Vet·Med·Labor

Leberdiagnostik bei Hund und Katze

Dr. Thomas Steffen

Anatomie, Histologie und Physiologie der Leber

Die Leber ist das größte parenchymatöse Organ des Körpers, ihr Gewicht macht bei adulten Tieren etwa 3%, bei jungen Tieren ca. 5% des Gesamtkörpergewichts aus. Kein Organ im Körper weist mehr biochemische Funktionen auf als die Leber (ca. 1000 -1500 metabolische Funktionen). Die stark gelappte Leber von Hund und Katze liegt nahezu vollständig im intrathorakalen, rippengeschützten Teil der Bauchhöhle. Daher lässt sie sich nur bei einer ausgeprägten Vergrößerung (Hepatomegalie) palpieren – bei der Katze eher als beim Hund. Durch das Zwerchfell ist die Leber kranial von den Lungen getrennt, an die konkave Eingeweidefläche grenzen Magen, Duodenum, die rechte Niere und das Pankreas. Die tiefen Einschnürungen zwischen den Leberlappen, die bis zum Hilus reichen, erlauben der Leber den Bewegungen des Zwerchfells flexibel zu folgen. Die Gallenblase liegt etwas rechts der Medianen, zwischen dem Lobus quadratus und dem rechten medialen Leberlappen. Bei der Katze kommt es gelegentlich zu einer vollständigen oder unvollständigen Verdoppelung der Gallenblase. Der aus der Gallenblase abgehende Ductus cysticus nimmt die Ductus hepatici auf und mündet danach als Ductus choledochus ca. 3-6 cm vom Pylorus entfernt im Duodenum (Vatersche Papille). Bei der Katze verbindet sich der Ductus choledochus mit dem Ductus pancreaticus auf Höhe der Papille, wohingegen beim Hund getrennte Ausgänge vorliegen.

Die Blutversorgung der Leber (ca. 20-25% des Herzminutenvolumens) erfolgt zu 60-70% über die Pfortader (Vena portae) und zu 30-40% über die Leberarterie (Arteria hepatica). Das Verhältnis zwischen portaler und arterieller Blutversorgung ist dynamisch und hängt z.B. von der Nahrungsaufnahme ab.

Die Leber besteht zu 60% aus Leberzellen (Hepatozyten), die radial um die terminalen Lebervenen herum in Platten angeordnet sind. Hierdurch werden die kleinsten anatomischen Einheiten der Leber, die klassischen Leberläppchen, gebildet. Rappaport definiert die funktionelle oder vaskuläre Einheit als Leberazinus. Bei diesem Konzept sind Parenchymzellen in konzentrischen Zonen um terminale afferente Gefäße herum angeordnet. Von Zone I (periportal) bis Zone 3 (perizentral) nehmen Sauerstoffspannung und Nährstoffkonzentration kontinuierlich ab. Die verschiedenen Azinus-Zonen weisen eine heterogene Funktion der Leberzellen auf: In Zone I finden vor allem Glykolyse und Harnstoffzyklus statt, während Glukoneogenese, Arzneimittelmetabolismus und Glutamin-Synthetaseaktivität überwiegend in Zone 3 erfolgen. Protein- und Fettstoffwechsel finden im gesamten Azinus statt. Die Leberzellen befinden sich in engem Kontakt mit den Sinusoidzellen (Endothelzellen und Kupfferscher-Sternzellen) und werden von diesen durch den Disse'schen Raum getrennt. Damit bildet die Leber mit ihrem extensiven retikuloendothelialen System eine wichtige Barriere zwischen dem Blut aus dem Gastrointestinaltrakt, das viele Toxine und Antigene enthält, und dem übrigen Körper. Eine weitere wichtige Funktion der Leber ist die Entgiftung und Ausscheidung zahlreicher endogener (z.B. Ammoniak, Bilirubin und Steroide) und exogener (z.B. Schwermetalle und Antibiotika) Verbindungen. Nach Phase-1-Reaktionen über das Cytochrom P450-Oxidase-System und Phase-2-Konjugation (z.B. mit Glukuronsäure, Sulfat und Glutathion) werden viele dieser Substanzen über die Galle ausgeschieden. Galle wird in erster Linie in Zone I der Azini gebildet und in die Gallenkanälchen (die von angrenzenden Leberzellen gebildet werden) sezerniert. Der Gallenfluss läuft in Richtung Ductuli biliferi und damit gegen den Blutfluss. Die Galle wird in die Gallenblase transportiert und dort konzentriert und gespeichert. Die Freisetzung in das Duodenum wird durch Cholecystokinin stimuliert. Die Leber spielt eine entscheidende Rolle für die metabolische Homöostase und die Speicherung zahlreicher Substanzen (z.B. Spurenelemente, Vitamine und Glykogen). Sie kontrolliert in erster Linie den Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel. Die Leber produziert viele der Proteine im Blut (z.B. Albumin, Akute-Phase-Reaktanten und Gerinnungsfaktoren). Bei Anämie kann die Leber ihre hämatopoetische Aktivität wiedererlangen. Damit spielt die Leber eine wichtige Rolle für den Abwehrmechanismus des Körpers (immunologische Barriere, Entgiftung zahlreicher toxischer Substanzen) und die metabolische Homöostase. Sie hat eine ungeheure Reservekapazität, so dass Störungen der Leberfunktion erst nach erheblichem Verlust von Leberzellmasse manifest werden. Die Leber hat ebenfalls die Fähigkeit, sich nach Verlust von Leberzellen zu regenerieren. Dieser Vorgang wird durch Wachstumsfaktoren, z.B. Insulin, Glukagon und Leberzell-Wachstumsfaktor, reguliert. Bei einer Dysfunktion der Leber kann es sich um eine Primärerkrankung handeln, jedoch ist die Leber häufig sekundär von Störungen an anderen Stellen des Organismus betroffen, weil sie an vielen Stoffwechsel- und Entgiftungsprozessen beteiligt ist.

Klinische Symptome bei Lebererkrankungen

Hepatobiliäre Erkrankungen kommen bei Kleintieren häufig vor (ca. 3% aller Erkrankungen). Klinische Symptome im Zusammenhang mit Lebererkrankungen sind jedoch oft unspezifisch oder fehlen vollständig, und eine klinische Untersuchung gibt nur sehr wenige Hinweise. Die Leber besitzt die einzigartige Fähigkeit, ihre spezifischen Funktionen aufrechtzuerhalten und gleichzeitig das Lebergewebe zu reparieren und zu regenerieren. Hierdurch werden die proliferierenden Leberzellen beansprucht. Bis zu 70-80% der Leberzellen können beschädigt sein, bis deutliche klinische Symptome auftreten. Daher werden Lebererkrankungen häufig übersehen, so dass der Patient sich entweder ohne Behandlung bzw. trotz symptomatischer Behandlung erholt oder dass ohne ersichtlichen Grund eine Verschlechterung eintritt.
Extrahepatische Erkrankungen können die gleichen klinisch-pathologischen Anomalien in Bezug auf Zustand und Funktion der Leber sowie die gleichen Befunde bei einer Leberbiopsie aufweisen wie primäre hepatobiliäre Erkrankungen. Dies hängt damit zusammen, dass die Leber für die normale Funktion vieler Organsysteme eine wichtige Rolle spielt, und dass sie aufgrund ihrer anatomischen Nähe – bzw. über die Pfortader direkt – mit vielen anderen Organen verbunden ist. In den meisten Fällen verschwinden die hepatobiliären Folgeerscheinungen bei einer angemessenen Behandlung der Primärerkrankung, und es liegen keine weiteren Anzeichen einer persistierenden hepatischen Erkrankung vor.

Tabelle 1: klinische Symptome bei Lebererkrankungen

Apathie und Teilnahmslosigkeit	60%
Anorexie	59%
Vomitus	58%
Gewichtsverlust	50%
Polydipsie/Polyurie	45%
Durchfall	27%
Leistungsinsuffizienz	27%
Aszites	25%
Neurologische Symptome (Ataxie, Zwangsbewegungen)	12%
Ikterus	12%
Acholische Faezes	7%
Abnorme Blutungsneigung	1%

Klinische Symptome bei Hepatoenzephalem Syndrom:

Ruhelosigkeit, Vorwärtsdrängen, Manegebewegungen, verändertes Verhalten (Hysterie, Ängstlichkeit), Kopfpressen, Orientierungslosigkeit, an der Wand entlang gehen, Hypermetrie, Anfälle, Stupor oder Koma

Weitere Symptome:

retardiertes Wachstum, Salivation, Medikamentenunverträglichkeit (langsames Erwachen aus Narkose)

Diagnose von Lebererkrankungen

Die klinische Diagnose von Lebererkrankungen kann mitunter unbefriedigend sein. Oft helfen hier Laboruntersuchungen weiter. Eine Vielzahl von Tests, die eine Aussage über die Leberfunktion und -struktur zulassen, existiert. Eine sorgfältige Auswahl dieser Untersuchungsmöglichkeiten und das Wissen über deren Auswertung (korrekte Interpretation: Wann ist eine Erhöhung der ALT signifikant?) erlauben es zu beurteilen, ob eine Lebererkrankung vorliegt und ob eine Leberbiopsie notwendig ist.

Merke:
Obgleich es beim Hund (anders als bei der Katze) selten vorkommt, dass bei einer Lebererkrankung Laborparameter im Referenzbereich auftreten, geben die Bestimmungen der Leber-Enzymaktivitäten und die Leberfunktionstests keinen Hinweis auf die zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen (ALT kann bei nicht primären Lebererkrankungen – wie zum Beispiel der Rechtsherzinsuffizienz – ebenfalls erhöht sein).

Es sei an dieser Stelle nochmals betont, dass zwischen dem klinischen Laborbefund und dem pathologischen Geschehen in der Leber oft nur eine lockere Korrelation besteht. Der Kliniker darf sich nicht der Illusion hingeben, dass mittels alleiniger Labordiagnostik eine Lebererkrankung diagnostiziert werden kann. Zusätzliche Hilfsmittel wie Röntgen, Ultraschall, Biopsien u.a. sollten – wo immer möglich – in Betracht gezogen werden.

Lebertests können aufgrund nachstehender Mechanismen eingeteilt werden:

1. Viele pathologische Prozesse gehen mit einer **Störung der Membranpermeabilität** einher. Enzyme, die hauptsächlich intrazellulär in den Hepatozyten vorkommen, können so ins Blutplasma übertreten und dort gemessen werden. Dabei kann differenziert werden zwischen Enzymen, welche bereits bei geringfügigen Membranschäden aufzutreten vermögen, und Enzymen, die erst bei eigentlicher Leberzellnekrose freigesetzt werden.

2. Aus dem **Abbau von Hämoglobin** stammende Pigmente (Derivate von Bilirubin).

3. Bei verschiedenen, meist schweren und chronischen Lebererkrankungen ist die Synthese einzelner Proteine vermindert. Durch Messung von Albumin, Fibrinogen und anderen Proteinen kann die **Proteinsyntheseleistung** abgeschätzt werden.

4. Funktionstests

5. Verschiedene Parameter

Enzymdiagnostik bei Lebererkrankungen

Die Messung von Enzymaktivitäten im Plasma oder Serum (die in der Regel – nicht völlig korrekt – auch als "Leberenzyme" bezeichnet werden) beruht auf der Annahme, dass bei Veränderungen in der Leber oder den Gallengängen Enzyme freigesetzt werden und in die Blutbahn gelangen. Um Lebererkrankungen abzuklären, werden die Enzyme im Plasma/Serum gesucht, die möglichst nur bei Lebererkrankungen in höheren Konzentrationen auftreten. In den nachfolgenden Tabellen sind die hauptsächlich verwendeten Leberenzyme und das zur Enzymdiagnostik zu entnehmende Probenmaterial zusammengestellt.

Tabelle 3: benötigtes Probenmaterial für Enzymdiagnostik bei Lebererkrankungen

Enzym	Material			Störung	Haltbarkeit bei		
	EDTA-Plasma	Heparin-Plasma	Serum		25°	4°	-25°
ALT	+	+	+	Hämolyse Lipämie	ca. 1 Tag	3 Tage	6 Monate
AST	+	+	+	Hämolyse Lipämie	ca. 3 Tage	3 Tage	6 Monate
GLDH	+	+	+	Hämolyse Lipämie	ca. 3 Tage	3 Tage	6 Monate
AP	-	+	+	Hämolyse Lipämie	4 Tage	7 Tage	7 Monate
GGT	+	-	+	Hämolyse Lipämie	7 Tage	7 Tage	7 Tage

Tabelle 4: Enzymdiagnostik bei Lebererkrankungen

Enzym	intrazelluläre Lokalisation	andere Organe	"leberspezifisch" Hund	"leberspezifisch" Katze	Besonderes
Enzyme, die aus geschädigten Leberzellen ins Blutplasma treten					
ALT	Zytoplasma	-	+	+	
AST	Zytoplasma und Mitochondrien	zahlreich	-	-	
GLDH	Mitochondrien	-	+	-	kein Suchenzym, v.a. bei Leberzellnekrosen erhöht
Enzyme, die bei Cholestase vermehrt ins Plasma übertreten					
AP	Gallengangsepithel	Knochen u.a.	+/-	-	auch erhöht bei Wachstum und Störungen des Knochens
GGT	Membranen und Gallengangsepithelien	viele andere	(+/-)	-	

Die wichtigsten Enzyme bei Hunden und Katzen werden nachfolgend diskutiert.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) = Alanin-Aminotransferase (ALT oder ALAT) (EC: 2.6.1.2.)

Interpretation:
Bei Hund und Katze kommt die ALT v.a. im Zytoplasma der Hepatozyten in sehr hoher Konzentration vor. Sie gilt bei diesen Spezies als leberspezifisch, da sie bereits bei geringgradiger Leberzellschädigung erhöht ist (die Höhe ist direkt proportional zur Anzahl der geschädigten Zellen); damit ist sie ein guter Parameter für Untersuchungen zum Nachweis von Lebererkrankungen.

Im Allgemeinen wird erst ein Anstieg um das 2-3fache des oberen Referenzbereiches als signifikant angesehen. Erhöhte ALT-Aktivitäten bei Hunden und Katzen findet man bei akuten und chronischen Leberentzündungen, Leberzelldegenerationen und – nekrosen, Stauungslebern; aber auch bei extra-hepatischen Erkrankungen, wie z.B. entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen, Herzinsuffizienz und hämolytischer Anämie (bis zu 5fach). Die ALT kann bei Tieren unter antikonvulsiver und Glukokortikoid- Therapie infolge Cholestase ebenfalls erhöht sein.

Beim Hund steigt die ALT i.d.R. erst 24 Stunden nach Eintritt der Membranschädigung an. Die Serum-Halbwertszeit (HWZ) beträgt beim Hund ca. 40 h, bei der Katze lediglich 3,5 h. Spitzenwerte bei Leberschädigung können nach ca. 3 Tagen auftreten. Normalbereiche werden im Heilungsprozess nach etwa 1 bis 3 Wochen wieder erreicht. Ein fortwährend hoher Wert weist auf eine bestehende, kontinuierliche Leberzellschädigung hin.

Merke: Die Höhe der ALT ist ein Maß für die Zahl der Hepatozyten mit Membranschädigung und erlaubt keine Aussage über das Ausmaß der Schädigung der Zellen. Ferner ist die ALT kein Maß für Funktionsstörungen.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) = Aspartat-Aminotransferase (AST oder ASAT) (EC: 2.6.1.1.)

Interpretation:
Die AST kommt in unterschiedlichen Konzentrationen im Zytoplasma und in den Mitochondrien der Leber sowie zahlreichen anderen Organen vor. Bei Hund und Katze findet man die höchsten Konzentrationen im Herz, in der Leber und in der Skelettmuskulatur. Zusammen mit der ALT erlaubt sie bei Hund und Katze eine Beurteilung der Schwere der Leberschädigung. Die Serum-Halbwertszeit beträgt beim Hund ca. 12 h, bei der Katze lediglich 1,5 h. Bei Katzen ist die AST sensitiver hinsichtlich Lebererkrankungen als beim Hund, der Verlauf ist oftmals parallel dem der ALT-Aktivität. Erhöhte AST-Aktivitäten können demzufolge auf Hepatopathien, Myokardiopathien sowie Skelettmuskelerkrankungen hinweisen.

Merke: keine Organspezifität! Die AST ist zwar nicht leberspezifisch, gilt jedoch als nützlicher Parameter, weil sie in erster Linie in den Mitochondrien vorkommt und damit nur bei Zelltod freigesetzt wird. Wenn außer ALT auch AST erhöht ist, weist dies auf eine schwerere Zellschädigung hin als eine alleinige Erhöhung von ALT.

Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) (EC: 1.1.1.27.)

Interpretation:
Die GLDH kommt v.a. in den Mitochondrien der Leber vor (gilt beim Hund als leberspezifisch!), ihre Serum-Halbwertszeit beträgt beim Hund ca. 18 h. Innerhalb des Leberläppchens befindet sich die höchste Aktivität im zentrilobulären Bereich. Die GLDH ist besonders bei Leberzellnekrosen, aber auch bei akuten und zum Teil chronischen Hepatitiden erhöht. Bei Vergiftungen mit lebertoxischen Substanzen sowie bei akuter Rechtsherzinsuffizienz kann es ebenfalls zur Erhöhung der GLDH-Konzentration kommen. Die GLDH reagiert außerordentlich empfindlich. Vorübergehende Erhöhungen bis 15 U/l sind offensichtlich nicht von besonderem pathologischem Wert. Höhere Werte, die das Dreifache des oberen Referenzbereiches überschreiten, deuten jedoch auf eine schwere Lebererkrankung mit Zellnekrose hin.

Alkalische Phosphatase (AP) (EC: 3.1.3.1.)

Interpretation:
Bei der AP handelt es sich nicht um ein einheitliches Enzym, sondern um eine Gruppe von Isoenzymen, die in den Epithelien des Gallengangs, im Knochen (Osteoblasten), im Dünndarm (Darmmukosa), der Niere (renale Tubuli) sowie der Plazenta vorkommen. Die HWZ der intestinalen, renalen und plazentären AP ist so kurz (2-6 min), dass Serumerhöhungen selten auf Erkrankungen dieser Organe hinweisen. Die HWZ der AP aus Leber und Knochen beträgt beim Hund ca. 70 h; daher ist eine Erhöhung der AP-Aktivität im Plasma auf eine Zellschädigung im Knochen, in der Leber oder im biliären Epithel zurückzuführen. Beim Hund ist die AP bei Störungen des Gallenabflusses (intra- und/oder posthepatische Cholestase) und bei Krankheiten, die mit erhöhter Osteoblastenaktivität verbunden sind (v.a. im juvenilen Organismus und bei destruktiven Knochenerkrankungen), erhöht. Eine Cholestase führt zu einer erhöhten Synthese und Übertritt von AP aus dem Gallengangsystem in das Plasma. Eine extrahepatische Cholestase führt normalerweise zu einer sehr hohen AP im Plasma. Die AP kann jedoch auch durch andere Faktoren (z.B. bei einigen Karzinomen und Mammatumoren sowie bei Tieren

unter antikonvulsiver Therapie (nur Hunde)) erhöht sein. Nach Glukokortikoiden (endogene und exogene) kommt es beim Hund (nicht bei der Katze) zur Enzym-Induktion (hitzestabile AP; AP-65 bei 2 min), auch wenn keine Störungen des Gallengangsepithels vorliegen. Daneben kommt es zur Erhöhung der AP bei schweren Leberintoxikationen, Hyperthyreosen und bei Gravidität.

Beim Hund sind AP-Erhöhungen um mehr als das 4fache des oberen Referenzbereiches als spezifisch für Cholestasen oder steroidbedingte AP-Erhöhungen anzusehen. Meist gehen steroidbedingte Erhöhungen mit einer gleichzeitigen Lymphopenie einher (Lymphozyten mitbeurteilen). Sind erhöhte AP-Werte von erhöhter Bilirubinausscheidung im Urin begleitet, ist dies ebenfalls ein starker Hinweis für eine Cholestase.

Bei der Katze ist die AP diagnostisch kaum verwendbar, da sie rasch über die Nieren ausgeschieden wird. Die Plasma-Halbwertszeit liegt bei der Katze bei ca. 6 h; des Weiteren findet man bei dieser Spezies nur eine geringere hepatozelluläre Konzentration (weniger AP pro Gramm Lebergewebe).

Merke:
Ein Anstieg der AP-Aktivität ist das Ergebnis einer vermehrten Synthese als Folge einer intrahepatischen oder extrahepatischen Cholestase und nicht aufgrund einer Membranschädigung wie bei ALT/AST (Hund: Enzyminduktion).
Geringgradige Erhöhungen der AP-Aktivität bei der Katze sind von diagnostischer Bedeutung. Ihre Aktivität ist im Plasma nur bei sehr schweren hepatobiliären Erkrankungen erhöht.

γ-Glutamyl-Transferase = γ-Glutamyl-Transpeptidase (γ-GT oder GGT) (EC: 2.3.2.2.)

Interpretation:
Die GGT kommt als membrangebundenes Enzym hauptsächlich in der Leber, Niere, im Pankreas, in der Milz und im Dünndarm vor. Ähnlich wie bei der AP findet man eine Erhöhung bei Störungen des Gallenabflusssystems (i.d.R. führen dieselben Erkrankungen, die eine AP-Erhöhung nach sich ziehen, zu einer Erhöhung der GGT: Cholestase, Glukokortikoide). Erkrankungen von Niere, Pankreas und Milz führen kaum zu Erhöhungen. Ebenfalls findet man keine Erhöhung bei vermehrter Osteoblastenaktivität oder antikonvulsiver Therapie. Beim Hund ist GGT geeignet, erhöhte AP-Werte differentialdiagnostisch abzuklären: Ist die GGT ebenfalls erhöht, so deutet dies auf eine Cholestase hin (AP beim Hund sensitiver als GGT bei Cholestase). Eine hohe Transaminaseaktivität bei gleichzeitig erhöhter GGT und AP ist hinweisend für eine intrahepatische Cholestase. Sind jedoch die Transaminasen-Aktivitäten normal und GGT und AP erhöht, so ist dies mit einer posthepatischen Cholestase vereinbar. Nach akuter Hepatitis werden erhöhte GGT-Werte länger beobachtet als die Erhöhung anderer leberspezifischer Enzyme. Auch bei chronischen Hepatitiden und toxischen Leberstörungen findet man oft erhöhte GGT-Werte.

Bei der Katze ist die GGT sensitiver als die AP (diese aber spezifischer; oft paralleler Verlauf der GGT mit der AP). Bei dieser Spezies gilt eine Erhöhung der GGT-Aktivität um das zweifache des oberen Referenzbereiches als spezifisch für Cholestase.

Weitere Parameter

Bilirubin und Urobilinogen (Pigmente)

Bilirubin wird als zunächst wasserunlösliches Abbauprodukt des Hämoglobins an Albumin gebunden und in die Leber transportiert (= primäres Bilirubin). Dort wird es mit Glukuronsäure zu anderen Zuckern konjugiert und damit in eine wasserlösliche Form gebracht (= sekundäres Bilirubin). Nach Ausscheidung durch die Galle wird Bilirubin von den Darmbakterien zu Urobilinogen umgewandelt. Dieses wird zum Teil mit dem Kot eliminiert, zum Teil aber auch aus dem Darm reabsorbiert und nun entweder erneut der Leber zugeführt oder mit dem Urin ausgeschieden.

Tabelle 5: Eigenschaften von primärem und sekundärem Bilirubin

	primäres Bilirubin (I) = indirektes Bilirubin	sekundäres Bilirubin (II) = direktes Bilirubin
konjugiert	-	+
	(frei)	(an Glukuronsäure gekoppelt)
wasserlöslich	-	+
fettlöslich	+	-
nierengängig	-	+
im Serum	+	-

Beim Hund (v.a. bei männlichen Tieren) ist die resorptive Schwelle für Bilirubin niedrig. Sie besitzen ebenfalls ein renales Enzymsystem, das in begrenztem Ausmass Bilirubin synthetisieren und konjugieren kann. Eine milde Bilirubinurie (bis 2+) kann bei Hunden mit einem spezifischen Uringewicht von >1.025 als normal angesehen werden. Sie zeigt sich ebenfalls bei Hunger und Fieber; eine milde Bilirubinämie und -urie liegt auch bei Sepsis vor. Aufgrund der niedrigen Nierenschwelle zeigt sich eine Bilirubinurie vor einem Ikterus.
Bei der Katze muss nach Osborne et al. (Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. 2, 897, 1980) beim Nachweis von Bilirubin im Katzenurin eine Leberstörung in Betracht gezogen werden. Bei der Katze findet in der Niere keine Konjugation statt.

Material: Serum oder Plasma
Merke: Bilirubin wird durch Licht abgebaut, deshalb können Proben nicht gelagert werden. Bilirubin ist innerhalb von 4 Stun-

den, bzw. innerhalb von 8 Stunden (wenn im Dunkeln aufbewahrt), zu untersuchen. Wird die Probe sofort nach der Entnahme gekühlt und unter Lichtabschluss gelagert, so ist die Analyse bis zu 16 Stunden möglich.

Interpretation:
Prähepatisch: Bei übermäßiger Hämolyse kann es in der Leber zu einer Überlastung der Konjugationskapazität kommen, wodurch die Konzentration von primären Bilirubin ansteigt. Zum klinisch manifesten Ikterus kommt es bei Hund und Katze bei Bilirubinwerten im Bereich von 1-2 mg/dl und mehr.
Hepatische Ursache: Zu einem Rückstau von Bilirubin im Plasma kann es auch dann kommen, wenn bei normalem Blutabbau die Hepatozyten geschädigt sind. In diesem Fall kann der Konjugationsmechanismus und/oder der Abtransport von konjugiertem Bilirubin in die Canaliculi gestört sein.
Posthepatische Ursache: Bei einer Blockierung des Gallenabflusses kann es zum Rückstau von konjugiertem Bilirubin kommen. Dadurch kann sekundär die Leberfunktion gestört werden, wodurch es zu einer kombinierten Erhöhung von direktem und indirektem Bilirubin kommen kann. Einen Verschlussikterus beobachtet man beim Haustier eher selten.

Merke: Aufgrund veränderter Konzentrationen des primären oder sekundären Bilirubins kann in der Regel kein 100%-iger Rückschluss auf das Vorliegen eines prä-, intra- oder postheptischen Ikterus gezogen werden.

Beurteilung der Leberfunktion

Gallensäuren

Die Bestimmung der Gallensäuren-Konzentration bei Hund und Katze stellt sowohl ein sensitives als auch spezifisches Mittel bei der Beurteilung der Leberfunktion dar. Sie sollte v.a. dann herangezogen werden, wenn aufgrund anderer Ergebnisse (Routine-Labor) eine Lebererkrankung nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Bestimmung der Gallensäuren muss nicht durchgeführt werden, wenn der Patient einen Ikterus ohne Anämie aufweist, oder wenn aufgrund des Routine-Labors eine Lebererkrankung vermutet wird.
Gallensäuren sind als Screening-Test bei der Hepatoenzephalopathie (außer beim Malteser) anzusehen. Der Vorteil gegenüber der Ammoniak-Bestimmung liegt in der Handhabung und Probengewinnung.
Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin gebildet und via Galle in den Darm sezerniert (Hauptfunktion: Fett-Emulsifikation, -verdauung und -absorbtion). Ein Teil der Gallensäuren wird mit dem Kot ausgeschieden, ein anderer Teil wird im Ileum reabsorbiert und erneut der Leber zugeführt.
Die enterohepatische Gallensäuren-Zirkulation ist sehr effizient (über 90%). Ca. 2-5% des zirkulierenden Gallensäuren-Pools gehen jeden Tag über die Faezes verloren. Die Effektivität des enterohepatischen Kreislaufes ist die Grundlage für die Verwendung der Gallensäuren bei der Beurteilung der Leberfunktion und der Integrität des enterohepatischen Kreislaufes.

Material: Serum

Interpretation:
Beim nüchternen, lebergesunden Hund beträgt die Konzentration der Blutgallensäuren weniger als 10 µmol/l, bei der Katze weniger als 8 µmol/l. Gallensäuren-Konzentrationen über 30 µmol/l beim Hund und über 20 µmol/l bei der Katze sind 100% spezifisch für Lebererkrankungen; zwei Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit steigen die Konzentrationen um den Faktor 2 an. Diese Tatsache kann für einen Funktionstest genutzt werden: Vor und nach der Applikation von 100 g Hackfleisch und 10 ml Olivenöl pro 10 kg Hund wird die Gallensäuren-Konzentration bestimmt. Ein Postprandialwert (2 bis 4 Stunden nach der Mahlzeit) von über 50 µmol/l ist ein Hinweis für eine gestörte Leberfunktion.
Gelegentlich findet man bei Patienten mit Lebererkrankungen normale Gallensäure-Konzentrationen, v.a. bei Patienten mit Lebertumoren. Der Grad des Gallensäurenanstiegs spiegelt nur ungefähr den Schweregrad der hepatobiliären Störung wider; des Weiteren erlaubt er keine Aussage über die Reversibilität, die Art der Schädigung und die Prognose.
Gallensäuren werden in der Regel durch die Gabe von Glukokortikoiden (Steroiden) nicht beeinflusst, ein Anstieg kann jedoch sekundär aufgrund der veränderten Leberarchitektur erfolgen (Glykogenspeicherung). Dies ist manchmal hilfreich bei der Beurteilung, ob eine Erhöhung der AP aufgrund einer Lebererkrankung oder eines Hyperadrenokortizismus erfolgt.

Ammoniak (NH_3)

Bei der Proteinverdauung entsteht im Darm durch Desaminierung von Aminosäuren Ammoniak. Dieser gelangt via Portalblut in die Leber, wo er in Harnstoff eingebaut wird (Hauptweg für die Umwandlung von intestinalem Ammoniak in Harnstoff).

Material: Na_2-EDTA-Plasma, Heparin-Plasma
Kein Serum (bei Gerinnung wird Ammoniak frei), kein Ammoniumheparinat verwenden (am besten Vacutainer-Röhrchen, sofort verschließen und gekühlt (0-4°C) dem Labor zukommen lassen).

Interpretation:
Bei schweren Leberfunktionsstörungen (z.B. Shunt, Zirrhose) kann die Leber Ammoniak nicht mehr zu Harnstoff synthetisieren; als Folge findet man in Relation zum Kreatinin erniedrigte Harnstoffspiegel sowie einen Anstieg des Blutammoniaks. Ammoniak und andere Proteinmetaboliten (aromatische Aminosäuren), die dem Lebermetabolismus entgleiten, können die Funktion des ZNS beeinträchtigen (Hepatoenzephales Syndrom). Bei Hund und Katze sind Blutammoniakwerte bis zu 60 µmol/l als normal zu erachten.

Ammonium-Toleranztest (Leberfunktionstest)

Die Durchführung eines Ammonium-Toleranztests wird bei Verdacht auf Leberfunktionsstörungen mit gelegentlicher Enzephalopathie und normalen Blutammoniakwerten sowie zur Abklärung eines persistierenden Shunts empfohlen.

Testdurchführung:
Entnahme einer Nüchternprobe (Hund oder Katze sollte mind. 12 Stunden fasten).
Pro kg KGW 100 mg NH_4Cl in 20-50 ml Wasser gelöst per Magensonde verabreichen (oder als Gel-Kapseln).
30 Minuten nach Eingabe zweite Blutprobe entnehmen.

Interpretation:
Bei normaler Leberfunktion sollte der Nüchternwert nicht über 60 µmol/l liegen, der 30-Minuten-Ammoniakgehalt 110 µmol/l nicht übersteigen (Coles, Veterinary Clinical Pathology).

Alternative Applikationsmethode im Rahmen der Shuntdiagnostik (rektal):
2 ml einer 5% NH_4Cl-Lösung/kg Körpergewicht tief rektal (10-20 cm, abh. von der Patientengröße) mittels eines weichen Katheters.

Blutprobenentnahme: 0 sowie nach 20 und 40 Minuten
Interpretation:
Tiere mit Leberfunktionsstörungen (aber ohne portosystemischen Shunt) zeigen keine Erhöhung der Ammoniak-Konzentration im Plasma; bei Tieren mit Shunt kommt es mindestens zu einer Verdopplung der Basalwerte.

Merke: Wenn der Basalwert bereits stark erhöht ist, sollte ein Ammoniak-Toleranztest nicht durchgeführt werden (Hepatoenzephales Syndrom). Falls unbedingt erforderlich, dann die rektale Applikation wählen.

Andere Blutparameter

Cholesterin

Niedrige Cholesterin-Konzentrationen können bei Tieren mit kongenitalen oder erworbenen portosystemischen Shunts und fulminantem Leberversagen auftreten. Erhöhte Werte bei einem Tier mit Ikterus weisen – v.a. bei der Katze – auf eine Gallengangsobstruktion hin. Jedoch sind erhöhte Werte auch bei Nicht-Lebererkrankungen, wie Pankreatitis, Diabetes mellitus, Hyper-adrenokortizismus und Hypothyreose (Hund) sowie bei gesunden Tieren (v.a. Katze) zu finden.

Plasmaproteine

Die Plasmaproteine werden mit Ausnahme der Immunoglobuline vor allem in der Leber synthetisiert (Albumin wird ausschließlich in der Leber synthetisiert). Bei schweren Leberstörungen kann es zu einer verminderten Synthese einiger Proteinfraktionen, darunter Albumin und Gerinnungsfaktoren, kommen.
Die Albuminkonzentration wird am einfachsten mittels Bromkresolgrün-Methode bestimmt. Alternativ kann der Anteil des Albumins direkt aus dem Densitogramm der Serumelektrophorese abgelesen werden. Die diagnostische Aussagekraft der Albuminkonzentration ist aber nicht sehr groß, da es erst sehr spät im Anschluss an eine Leberstörung zu einer verminderten Syntheseleistung kommt (Hund: Halbwertszeit 10-12 Tage). Erst ein Verlust von ca. 70-80% der normalen Leberfunktion führt zu einer Hypalbuminämie. Hypalbuminämien treten am häufigsten bei zirrhotischen Veränderungen, portosystemischen Enzephalopathien und schwerer, diffuser Leberzellnekrose auf. Die Hypoalbuminämie erreicht jedoch fast nie die Ödemgrenze (ca. 15 g/l). Albuminkonzentrationen können aber auch bei Magen-Darm-Trakt- und Nierenerkrankungen, Verbrennungen, verringerter Proteinaufnahme und Körperhöhlenergüssen (Sequestration) vermindert sein.
Erhöhte Serum-Globulinkonzentrationen treten bei entzündlichen Lebererkrankungen oder bei Beeinträchtigung des retikuloendothelialen Systems auf. Verminderte Globulinkonzentrationen findet man bei portosystemischer Enzephalopathie, da eine große Anzahl der Globuline in der Leber synthetisiert werden.
Bei länger andauernden, hochgradigen Leberstörungen kann es einerseits zu einer verminderten Synthese von Blutgerinnungsfaktoren, anderseits zu einer verminderten Ausscheidung von Galle in den Darm kommen. Bei letzterem wird Vitamin K vermindert aufgenommen, weshalb es zu einer geringeren Synthese von Prothrombin kommt. In einigen Fällen ist die Fibrinogenkonzentration aufgrund einer reduzierten Produktion ebenfalls erniedrigt (eine sehr geringe Fibrinogenkonzentration ist normalerweise die Folge einer Verbrauchskoagulopathie). In beiden Fällen ist die Blutgerinnung verzögert, wodurch sich gerade bei eventuell durchzuführenden Leberbiopsien eine gewisse Gefährdung durch die unzureichende Blutstillung ergeben kann. Im Gegensatz zur Humanmedizin spielt in der Veterinärmedizin die Bestimmung von Gerinnungsfaktoren im Zusammenhang mit der Diagnostik von Leberstörungen eine sehr untergeordnete Rolle.

Andere diagnostische Untersuchungsmöglichkeiten

Röntgen

Übersichtsaufnahmen können hilfreich sein bei der Beurteilung, ob die Leber vergrößert (Hepatomegalie) oder verkleinert (Zirrhose, portosystemischer Shunt) ist, oder ob eine Asymmetrie der Leberlappengröße vorliegt (Neoplasien). Bei einer verkleinerten Leber kommt es zu einer Verlagerung der Magenachse nach kranial sowie zu einer Kranial-Verlagerung von Nieren und Darmkonvolut. Beim Vorliegen einer Hepatomegalie reichen die Lebergrenzen über den Rippenbogen hinaus, die Leberränder sind abgerundet, der Magen, die Nieren und das Darmkonvolut sind nach kaudal abgedrängt. Des Weiteren können röntgenologisch befundet werden: strahlendichte Cholelithen, kalzifizierte intrahepatische Läsionen oder fokale oder multifokale röntgendichte Veränderungen mit Verdacht auf Infektion, Abszess oder Cholezystitis. Obgleich die Leber das größte parenchymatöse Organ im Bauchraum ist, beschreiben Übersichtsaufnahmen lediglich die Größe des Organs und geben keinen Hinweis auf pathologische Veränderungen. Kontrastuntersuchungen Portographie) sind angezeigt, wenn man den Verdacht auf einen portosystemischen Shunt hat.

Ultraschall

Die Ultrasonographie ist heute eines der besten bildgebenden Verfahren in der Veterinärmedizin. Anders als das Röntgen dient sie dazu, Gewebeveränderungen zu beschreiben (solitär oder multiple; fokal oder diffuse Veränderungen).

Die sonographische Untersuchung der Leber erlaubt eine schnelle, nicht invasive und relativ billige Untersuchung der Leberarchitektur. Leberparenchym, Lebergefäße, Gallenblase und Gallengangssystem können systematisch auf Veränderungen untersucht werden. Durch die Technik werden nicht nur die Konturen dieser Strukturen, sondern auch lokale oder diffuse strukturelle Veränderungen des Organs abgebildet. Ein erfahrener Untersucher kann lokale Prozesse wie Tumoren, Abszesse oder Hyperplasien und auch Gallensteine, erweiterte Gallengänge und abnorme Gefäßstrukturen wie angeborene portosystemische Shunts erkennen.

Der limitierende Faktor in der Ultraschalldiagnostik der Leber bleibt jedoch die geringe Spezifität, was eine Biopsie meist unvermeidlich macht. Es ist jedoch ratsam, vor einer perkutanen Leberbiopsie routinemäßig eine Ultraschalluntersuchung durchzuführen, da es auch möglich ist, lokale Strukturen direkt unter sonographischer Kontrolle zu punktieren. Durch dieses Verfahren wird die diagnostische Genauigkeit von Leberbiopsien erheblich verbessert.

Die Hauptindikationen für eine Ultraschalluntersuchung der Leber sind:

- Hepatomegalie
- Masse im kranialen Abdomen
- Ikterus
- Metastasensuche
- Aszites
- unspezifische gastrointestinale Symptome, Abmagerung
- Verdacht auf portosystemischen Shunt
- Biopsie oder Aspiration unter Ultraschallkontrolle

Die „normale“ Leber

Die Leber hat ein homogenes, feines, regelmäßiges Echomuster, etwas körniger als das Milzparenchym. Da die Echogenität ein Qualitätsmerkmal von Geweben ist, sollte eine Beurteilung immer im Vergleich zu einem anderen parenchymatösen Organ (Milz oder Niere) erfolgen: Das Leberparenchym ist im Vergleich zur Nierenrinde eher hyper- bis isoechogen (echoreicher bis hin zur gleichen Echogenität), im Vergleich zur Milz hypoechogen (= echoärmer). Die Leberränder sind glatt und scharf konturiert (durch Fettansammlung im Lig. falciforme wird die Darstellung der Leberränder oftmals erschwert). Die intrahepatischen Gefäße erscheinen als anechoische, tubuläre Strukturen: Die Portalgefäße haben eine echoreiche „Gefäßwand“ während die Lebervenen keine deutliche „Wand“ aufweisen und in Richtung Vena cava caudalis an Durchmesser zunehmen. Letztere kann bis zum Durchtritt durch das Diaphragma verfolgt werden und sollte bei Leberuntersuchungen regelmäßig mit untersucht werden. Die Leberarterien und intrahepatischen Gallengänge sind physiologischerweise nicht identifizierbar. Die Gallenblase liegt rechts der Medianen, hat eine dünne, reflexarme Wand und einen anechoischen Inhalt. Ihre Größe ist variabel.

Die „pathologische“ Leber

Pathologische Parenchymveränderungen können entweder fokal (oder multifokal) oder diffus auftreten. Die fokalen (multifokalen) Parenchymveränderungen werden klassifiziert nach Größe, Form, Anzahl, relativer Echogenität und Textur (Tabelle 6).

Tabelle 6: fokale (multifokale) Parenchymveränderungen der Leber

hyperechoisch	hypo- bis anechoisch	Komplex
primäre Neoplasie	primäre Neoplasie	primäre Neoplasie
Metastasen	Metastasen	Metastasen
noduläre Hyperplasie	noduläre Hyperplasie	noduläre Hyperplasie
Hämatom	Hämatom	Hämatom
Fettakkumulation	Abszess	Abszess
extramed. Hämatopoese	Hyperplasie	Hyperplasie
	akute Hepatitis	akute Hepatitis
	Zyste	

Eine endgültige Diagnose kann in der Regel nur mit einem Punktat oder einer Biopsie erreicht werden.

Diffuse Parenchymveränderungen können sonographisch oft nicht sicher erkannt werden. Hyperechogene diffuse Parenchymveränderungen sind am ehesten zu erwarten bei: chronischer Hepatitis, Lipidose, Diabetes mellitus, Steroidhepatopathien, Fibrose/Zirrhose oder Lymphosarkom (seltener). Beispiele für hypoechogene diffuse Parenchymveränderungen: Leukämie, Amyloidose, Hämangiosarkome, Lymphosarkome, chronische Stauungsleber sowie suppurative Hepatitis (eher selten). Auch bei diffusen Lebererkrankungen bleibt eine Biopsie zur Diagnosestellung unerlässlich.
Neben den Parenchymveränderungen können aber auch Gefäßveränderungen (portosystemischer Shunt, Kongestionen, Thromben) und pathologische Veränderungen der Gallenblase und/oder des Gallengangsystems (Gallenblasenwandverdickung oder -ödem, abnormer Gallenblaseninhalt, Obstruktion der Gallenwege) mittels Ultraschall diagnostiziert werden.

Feinnadelaspiration, Biopsie

Bei praktisch allen Erkrankungen der Leber und der Gallenwege sind spezifische histologische Veränderungen zu beobachten. Die Diagnose erfolgt normalerweise durch die zytologische Untersuchung eines Feinnadelaspirates oder die histologische Untersuchung einer Leberbiopsie (Stanzbiopsie), wobei eine konkrete Diagnose oftmals nur mittels einer histologischen Untersuchung („golden standard") gestellt werden kann. Ziel dieser Untersuchungen ist vor allem die Zuordnung einer Erkrankung zur Leber und eventuell die Erkennung einer eher cholestatischen oder hepatozellulären Manifestation. Da sich die therapeutischen Optionen bei den verschiedenen Lebererkrankungen wesentlich unterscheiden, ist es wichtig, schnell eine konkrete Diagnose zu stellen. Das zu späte Erkennen einer Hepatopathie, wie beispielsweise einer chronischen aktiven Hepatitis, kann die Prognose des Patienten wesentlich verschlechtern, da es zu irreversiblen reparativen Vorgängen im Lebergewebe kommt.
Da bei einer histologischen Leberbiopsie mit großlumigen Punktionskanülen gearbeitet werden muss, ist das Komplikationsrisiko größer. Mögliche Komplikationen sind Blutungen, die aufgrund einer isolierten Gerinnungsfaktorreduktion oder komplexer Gerinnungsstörungen infolge einer schweren Leberfunktionsstörung auftreten können. Andere Komplikationen sind Rupturen von Magen, Gallenblase oder Gallengängen sowie Blutgefäßen. Insgesamt liegt das Risiko solcher Komplikationen bei ausreichender Erfahrung aber unter 3%. Jedoch kann auch bei geringer Erfahrung mit der Durchführung von Organbiopsien unter Berücksichtigung diverser Vorsichtsmaßnahmen das Punktionsrisiko gering gehalten werden.
Das normale Leberzellbild (Färbung: Diff-Quick) enthält runde bis polygonale Hepatozyten mit deutlichen Zellgrenzen, leicht basophilem Zytoplasma und einem, gelegentlich auch zwei Zellkernen. Das Chromatin ist zumeist granulär bis geringgradig verklumpt. Der Zellkern ist zentral lokalisiert und hat in der Regel einen anderthalbfachen Erythrozytendurchmesser. Die Kern-Plasma-Relation ist etwa 1:2,7 bis 1:3. Die Leberzellen enthalten ein bis zwei Nukleoli, die überwiegend schwach basophil und rundlich sind. Gelegentlich werden intranukleäre kristalloide Strukturen beobachtet. Neben Hepatozyten können in geringer Anzahl Gallengangsepithelien vorkommen. Diese liegen in der Regel als Klumpen von Zellen mit teilweise schwer sichtbarem Zytoplasma vor. Darüber hinaus sind in jedem Leberpräparat auch Entzündungszellen in geringer Anzahl enthalten (Neutrophile, Lymphozyten, Mastzellen und in sehr geringer Anzahl Fibrozyten, Kupffersche Makrophagen oder Plasmazellen).

Medikamente, die bei der Therapie von Lebererkrankungen bei Hunden und Katzen häufig eingesetzt werden

Antibiotika:

Eine prophylaktische Antibiotikabehandlung ist nicht erforderlich, jedoch sollten bei Anzeichen einer Entzündung (z.B. Fieber, stabkernige Leukozytose (Kernlinksverschiebung)) Blutproben für aerobe und anaerobe Bakterienkulturen genommen werden, bevor mit einer empirischen Breitband-Therapie begonnen wird.

Antibiotika finden Verwendung bei suppurativer Hepatitis, Cholangiohepatitis und Hepatoenzephalopathie sowie als Schutz vor Septikämien. Dabei richtet sich die Wahl des Antibiotikums im Allgemeinen nach den intestinalen Bakterien.

Routinemäßig verwendete Antibiotika sind:

Ampicillin:	10-20 mg/kg alle 6-8 h p.os, sc., im. oder iv.
Amoxicillin:	10 mg/kg 2 x tgl. p.os, sc. (Hund, Katze) 20 mg/kg 2 x tgl. p.os, sc. (Hund: Cholangiohepatitis)
Cephalexin:	10-30 mg/kg alle 8 h p.os
Enrofloxacin:	5 (-7,5) mg/kg tgl. p.os, sc.

Nicht verwendet werden sollten: Chloramphenicol, Tetracycline, Lincomycin, Erythromycin, Sulfonamide

Metronidazol:

bakterizide, amöbizide, trichomonadizide und zytotoxische sowie immunosuppressive Aktivität; antioxidative Wirkung (dosisabhängig),
hohe Konzentrationen finden sich wieder in Galle, Knochen, Pleura und Peritonealflüssigkeit, Cerebrospinalflüssigkeit und in Leberabszessen.

Dosierung (empirisch; entliehen aus der Humanmedizin):
7,5 mg/kg 2-3x tgl. p.os.

Nebenwirkungen:
Anorexie (metallischer Geschmack), dosisabhängig neurologische Symptome (Ataxie, Anfälle, Desorientierung, Vestibularsyndrom; vergeht 1 Woche nach Absetzen), gastrointestinale Symptome (Nausea, Vomitus, Durchfall).

Glukokortikoide:

Sie sind die Arzneimittel der Wahl (Prednisolon) v.a. bei chronisch aktiver Hepatitis (nicht-septischer, nicht-suppurativer Entzündung), Cholangiohepatitis und immunmediierten Hepatopathien: Reduktion der entzündlichen Komponente und Verringerung der Hepatozytendestruktion bei chronisch aktiver Hepatitis und immunmediierten Hepatopathien.

Dosierung:
1,0 mg/kg KGW 2 x tgl. über 2-4 Wochen dann Dosis alle 2-6 Wochen halbieren bis Enddosierung

Enddosierung:
ca. 0,2-0,4 mg/kg KGW (evtl. alternierende Tage)

Glukokortikoide werden in der Regel mit anderen Immunsuppressiva (siehe dort) kombiniert; dadurch kann die Dosis der Glukokortikoide reduziert werden, bevor Nebenwirkungen (glukokortikoid-induzierte, vakuoläre Hepatopathie: AP- und γ-GT-Aktivitäten steigen an) auftreten können.

Immunosuppressiva (Azathioprin, Methotrexat):

Azathioprin (Thiopurin-Derivat, Antimetabolit) wird in der Regel bei immunmediierten Hepatopathien sowie bei chronisch aktiver Hepatitis – oft in Kombination mit Prednisolon – angewendet. Die Anwendung erfolgt auch in Fällen, wo die Applikation von Prednisolon oder anderen Glukokortikoiden vom Patienten nicht gut toleriert wird oder die Krankheit nicht kontrolliert werden kann. Bei gleichzeitiger Gabe von Prednisolon kann die Dosierung von Prednisolon halbiert werden, ohne dass es zu einem Wirkungsverlust kommt.

Dosierung:
1-2 mg/kg KGW p.os über 5-7 Tage (Hund)
(max. 0,3 mg/kg KGW jeden 2.Tag (Katze))
(cave: tgl. Gabe erfordert Dosisreduktion um 50%)

Nebenwirkungen:
gastrointestinale Symptome (Durchfall, Erbrechen), Hautveränderungen, Hepatotoxitzität (selten), Knochenmarkssuppression (Leukopenie, Thrombozytopenie), Methotrexat (Antimetabolit, hemmt Dihydrofolat-Reduktase) führt zu einem Absinken der intrazellulären Folsäurekonzentration.

Dosierung:
3 x tgl. 0,13 mg (alle 8 h) alle 7-10 Tage (nicht täglich)

Nebenwirkungen: gastrointestinale Symptome (Nausea, Durchfall, Erbrechen, Ulzera), Knochenmarkssuppression (Leukopenie, Thrombozytopenie), Hepatotoxizität, Hautveränderungen (Alopezie, Depigmentation)

Colchicin:

Colchicin ist ein Alkaloid der Herbstzeitlosen (Colchicum autumnale). Es wurde früher (und wird bei Unverträglichkeit von Alternativen auch heute noch) in der Humanmedizin zur Behandlung von Gicht eingesetzt. In der Hepatologie findet es Verwendung bei der Behandlung von hepatischer Fibrosierung infolge von Entzündungen und Nekrosen (abnorme Kollagenablagerungen in der Leber ohne Verlust der normalen Architektur). Colchizin (sog. Mitose-Hemmer) hemmt die Kollagensynthese und fördert den Kollagenabbau (antifibrotische Therapie).

Dosierung:
0,025-0,03 mg/kg KGW tgl. p.os (Hund)
keine Erfahrungen bei Katzen

Nebenwirkungen:
hämorrhagische Gastroenteritis, Knochenmarkssuppression, Nierenschädigung, periphere Neuropathien

D-Penicillamin und Trienten (2,2,2-Tetramin):

Penicillamin ist ein Abbauprodukt des Penicillins. Es wirkt immunosuppressiv und immunomodulatorisch, es hemmt die fibrillären Kollagenablagerungen und stimuliert die Kollagenaseaktivität (antifibrotische Wirkung). Daneben bindet es Kupfer im Blut oder Gewebe (Kupfer-Chelator).

Dosierung:
10-15 mg/kg KGW 2 x tgl. p.os (nüchtern)
keine Angaben für die Katze

Nebenwirkungen:
Anorexie, Nausea, Vomitus (mit etwas Futter eingeben: Käse, Brot)

Trienten:
wirksamer als D-Penicillamin (kaum Nebenwirkungen)

Dosierung:
10-15 mg/kg KGW 2 x tgl. p.os

Lactulose:

Lactulose ist ein Disaccharid (Galactose und Fructose), das im Dünndarm weder verdaut, noch absorbiert wird; im Kolon erfolgt eine Hydrolysierung durch die dortigen Bakterien. Als Folge kommt es zu einer Ansäurerung des Kolon-Inhaltes. Daneben besitzt Lactulose eine laxierende Wirkung (Reduktion der Bakterienzahl im Kolon)

Dosierung:
0,5-1,0 ml/kg KGW p.os (abhängig von der Kotkonsistenz)
bei Hepatoenzephalopathie: 20-60 ml alle 4-6 h per NSS
oder als Klysma: gelöst in Wasser (Gesamtmenge: 200-300 ml)

Überdosierung:
Flatulenz, Durchfall, Bauchkrämpfe, Dehydratation

Ursodeoxycholsäure:

In vielen humanmedizinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Gallensäuren (biologische Detergentien, hydrophob) zytotoxisch auf Hepatozyten wirken. Bei Ursodeoxycholsäure handelt es sich um eine relativ hydrophile Gallensäure, die mittlerweile in der Humanmedizin bei chronisch aktiver Hepatitis, primärer biliärer Zirrhose sowie sklerotisierender Cholangitis eingesetzt wird. Der genaue Wirkmechanismus ist bislang unbekannt: vermutlich führt es zu einer Veränderung im Gallensäuren-Pool, wodurch zurückgehaltene endogene Gallensäuren weniger toxisch wirken. Der Nutzen soll dreifach sein: (1) Ersatz der hydrophoben, hepatotoxischen Gallensäuren, (2) Choleresis und (3) Immunmodulation.

Dosierung:
10-15 mg/kg KGW p.os

Nebenwirkungen:
wird im Allgemeinen gut vertragen; keine bekannten Nebenwirkungen

Merke: wird bei herkömmlichen Tests mit gemessen !!

S-Adenosyl-L-Methionin (SAM):

Bei SAM handelt es sich um ein antioxidatives und anti-inflammatorisches Nahrungsergänzungsmittel; daneben wird ihm auch eine zytoprotektive und analgetische Wirkung nachgesagt. SAM ist essentieller Bestandteil bei verschiedenen biochemischen Reaktionen (Intermediärstoffwechsel): Precursor für Transmethylierung (Methylgruppendonator), Transsulfuration (Precursor für schwefelhaltige Verbindungen) und Aminopropylation (Quelle für Polyamine). Somit stellt SAM die Hepatozytenfunktion durch Stimulation der zellulären Reparationsvorgänge, verminderte Radikalbildung und -anhäufung sowie Toxinneutralisation und -elimination wieder her. Bei schweren Lebererkrankungen ist der Gehalt an SAM signifikant erniedrigt.

Dosierung:
20 mg/kg KGW p.os (nüchtern verabreichen)

Nebenwirkungen:
keine bekannt

Mariendistel (Silymarin, Silibinin):

Natürliche Flavinoide aus der Mariendistel (Silymarin, hauptsächlich aber Silibinin). Beide besitzen antioxidative Eigenschaften (Studie: protektive Wirkung nach Pilzgenuss bei Hunden). In der Tiermedizin erfolgt die Verwendung bei chronischen Lebererkrankungen und bei Gabe von Antikonvulsiva.

Dosierung:
20-50 mg/kg KGW p.os

Ernährung

Die bei Tieren mit Lebererkrankungen erforderliche diätetische Unterstützung orientiert sich an Veränderungen im Protein-, Kohlenhydrat-, Lipid-, Vitamin- und Mineralstoffwechsel sowie an den Beeinträchtigungen der Ausscheidungs- und Verdauungsfunktionen der Leber. Eine diätetische Behandlung von Lebererkrankungen erfordert eine sorgfältige Abstimmung zwischen der Zufuhr von ausreichenden Mengen an Nährstoffen zur Erhaltung der Homöostase und Förderung der Regeneration der Leberzellen einerseits und einer Vermeidung der Überlastung der Stoffwechselkapazität des Organs sowie der Akkumulation von toxischen Metaboliten anderseits.

Zentrale Bestandteile der diätetischen Behandlung sind:

- Erhaltung der metabolischen Homöostase
- Korrektur von Störungen des Elektrolythaushaltes
- Vermeidung der Akkumulation toxischer Nebenprodukte
- Unterstützung der Reparation und Regeneration der Leber
- Unterstützung der Speicherfunktion der Leber
- Verhinderung/Reduktion der hepatischen Enzephalopathie
- Verbesserung des gesamten Ernährungsstatus des Patienten

Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind in der Regel „schlecht genährt". Ursachen hierfür sind: veränderte Futteraufnahme (Anorexie, Nausea), ungeeignete Futterzusammensetzung (proteinarm), Maldigestion, Malassimilation (Zirrhose, portale Hypertonie) und erhöhter Energiebedarf. Der Proteinbedarf (Erhaltung, Zellreparation, Regeneration) ist abhängig vom Typ und vom Grad der Lebererkrankung.

Reduktionsdiäten wie proteinarme oder kupferarme Diäten sind nur bei Vorliegen einer Hepatoenzephalopathie bzw. einer Kupferspeicherkrankheit (Morbus Willson) angezeigt.

Langfristige Nachkontrolle bei Hunden oder Katzen mit chronischen Hepatopathien

Nach Beginn der Behandlung sind regelmäßige Nachuntersuchungen erforderlich. Diese können je nach Schwere der klinischen Symptome alle 2-4 Wochen erfolgen. Nachuntersuchungen sollten bei allen Hunden und Katzen mit chronischen Lebererkrankungen aus einer vollständigen Anamnese, einer klinischen Untersuchung und eines biochemischen Serumprofils („Leberprofils") bestehen. Sobald eine Besserung eintritt, können die Nachuntersuchungen seltener erfolgen (alle 4-6 Monate). Eine Besserung der abnormen Leberenzymaktivitäten ist innerhalb von 1-2 Wochen zu erwarten, wobei die AP-Aktivität im Serum von Hunden, die mit Prednisolon behandelt werden, weiter ansteigen kann. Die Dosierung sämtlicher vorgenannter Arzneimittel bleibt unverändert, mit Ausnahme von Prednisolon und Azathioprin, bei denen die Verabreichung idealerweise nur noch alle zwei Tage erfolgen sollte, um die mit einer langfristigen täglichen Verabreichung verbundenen schweren Nebenwirkungen zu vermeiden. Durch Messung von Gallensäuren im nüchternen Zustand sowie postprandial lässt sich die Besserung der Läsionen ebenfalls abschätzen. Die optimale Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung erfolgt durch eine regelmäßig wiederholte Leberbiopsie.

Dr. Thomas Steffen · FTA Innere Medizin
Tierklinik Oberhaching · Am Rain 23 · D - 82041 Oberhaching

Referenzliste wird auf Anfrage zugesandt: info@tierklinik-oberhaching.de