

## Niereninsuffizienz beim Kleintier: Pathophysiologie und Diagnostik renaler Funktionen

H. Hartmann, AG Pathophysiologie im Institut für Veterinär-Physiologie, FB Veterinärmedizin der FU Berlin

Die Nieren erfüllen im Organismus vitale exokrine (Ausscheidung harnpflichtiger und harnfähiger Stoffe, Regulation von Elektrolyt-, Wasser- sowie Säuren-Basen-Haushalt) und endokrine Funktionen (Bildung von Renin, Erythropoetin, Thrombopoetin, Calcitriol, Urodilatin, Endothelin u.a.).

1. Akutes Nierenversagen (intrarenal) wird auf Organebene durch folgende pathophysiologische Faktoren bestimmt: (1) reduzierte glomeruläre Permeabilitätskapazität, (2) Rückfluss von Glomerulusfiltrat, (3) tubuläre Obstruktion, (4) pathologische renale Hämodynamik, (5) gestörter tubuloglomerulärer Feedback und (6) erythrozytäre Kongestion in renalen Gefäßen. Zellulär stehen nachfolgende pathologische Zustände und Mechanismen im Vordergrund: (1) Mangel an intrazellulärem ATP, (2) Anstieg von intrazellulärer  $[Ca^{2+}]$ , (3) Bildung freier Radikale, (4) Aktivierung der Phospholipase  $A_2$ , (5) Infiltration von aus den Gefäßen rekrutierten Granulozyten, (6) Schädigung der Integrine mit Verlust der Zellpolarität und (7) gesteigerte Apoptose.

2. Chronisches Nierenversagen unterscheidet sich von der akuten Niereninsuffizienz u.a. durch den zunehmenden und irreversiblen Verlust an Nephronen. Es verläuft progressiv und ist unheilbar. Für die zunehmende Erkrankungsintensität ist ein Circulus vitiosus pathologischer Nierentätigkeit verantwortlich, wie (1) Initiierung renaler Schäden ( $\downarrow$ GFR)  $\rightarrow$  Kompensationvorgänge (Hyperfiltration) an noch intakten Nephronen  $\rightarrow$  „leichtere“ Auslösung weiterer renaler Schäden und außerdem (2) beeinträchtigte Filtrationsleistung ( $\downarrow$ GFR)  $\rightarrow$  Akkumulation urämischer Toxine  $\rightarrow$  anhaltende Schädigung renaler Funktionen mit  $\downarrow\downarrow$ GFR usf. Als Folge dieser pathologischen Vorgänge entstehen vor allem Proteinurie und Glomerulosklerose. Unter physiologischen Bedingungen wird Plasma-[Albumin] nur gering ultrafiltriert. (kg KM): Normale Plasma-[Albumin]=30 g/l mit glomerulärer Albumin-Filtrationsfraktion von  $\leq 0,1\%$ , somit gelangen 30 mg Albumin/l Ultrafiltrat in den Primärharn; GFR betrage 2,5 ml/min/kg, daraus ergeben sich 36 l Ultrafiltrat/d bzw. 1.080 mg Albumin/d im Primärharn des Hundes.

Das ultrafiltrierte Albumin wird tubulär über Rezeptoren endozytotisch nahezu vollständig aktiv reabsorbiert, so dass die  $FE_{\text{Albumin}}$  nur  $<1\%$  beträgt. Das nach intrazellulär gelangte Albumin wird lysosomal zu Aminosäuren abgebaut und letztere gelangen mit erleichterter Diffusion über die basolaterale Membran zurück ins Blut des Organismus. Demnach verhindert der Mechanismus der tubulären Albumin-Reabsorption zwar den Verlust an Aminosäuren, nicht aber an intaktem Albumin. Die Reabsorptionskapazität von Albumin am Tubulusepithel ist begrenzt. Bei glomerulären und/oder tubulären Funktionsstörungen entsteht das renale Albumin(Protein)-Verlustsyndrom mit  $FE_{\text{Albumin(Protein)}} >1\%$  und Anstieg der aus den Tubuluszellen stammenden Harn-[Enzyme].

4. Für die Diagnostik renaler Funktionen bei Tieren stehen u.a. die Bestimmung von Inhaltsstoffen aus Blut und Harn sowie Clearance-Verfahren zur Verfügung.

4.1 Die routinemäßig im Plasma von Tieren oft ermittelten Konzentrationen für Kreatinin und Harnstoff beginnen erst anzusteigen (=Azotämie), wenn mehr als zwei Drittel aller Nephronen funktionsuntüchtig sind. In ähnlicher Weise sind die Hyperphosphatämie (Plasma-[Phosphat]  $\geq 2$  mmol/l) oder der  $[Na^+]/[K^+]$ -Quotient ( $\leq 24$ ) als diagnostisch relativ späte Indikatoren beeinträchtigter Nierenfunktion zu bewerten. Inwieweit mit der Bestimmung von Plasma-[Cystatin C] diagnostisch früher be-

einträchtige Nierenfunktionen erkannt werden können, bedarf bei Tieren der weiteren Klärung. In Abhängigkeit von tubulären und glomerulären Funktionsstörungen verändert sich die renale fraktionelle Elektrolytausscheidung ( $FE_{\text{Elektrolyte}}$ ), z.B. für Natrium, was mit Erfolg diagnostisch genutzt werden kann.

4.2 Im Harn können mit diagnostischem Erfolg Dichte (Hund:  $\geq 1.030$  g/l, Katze: 1.030 g/l) oder Osmolalität sowie verschiedene Inhaltsstoffe, wie Protein, Enzyme ( $\beta$ -NAG, GGT) u.a. bestimmt werden. Weil die Konzentrationen der Inhaltsstoffe im Harn naturgemäß stark schwanken (variable Ausscheidungsintensität für harnfähige Substanzen und Wasser), sollten zur diagnostischen Beurteilung besser die Substanz/Kreatinin-Quotienten herangezogen werden. Durch mikroelektrophoretische Trennung der im Harn vorhandenen Proteine, wie SDS-Page, gelangen beträchtliche Fortschritte in der Diagnostik glomerulärer und/oder tubulärer Funktionsstörungen auch bei Tieren.

4.3 Ein Vorteil von Clearance-Verfahren mit geeigneten Markern ist u.a. die Quantifizierung der Ultrafiltration. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) reflektiert als Basisfunktion der Nierentätigkeit frühzeitig und am deutlichsten eine mögliche Funktionseinschränkung des Organs. Zur GFR-Bestimmung bei Tieren eignet sich mit Blick auf die Routineanwendung in der klinischen Praxis vorteilhaft die Plasma-Clearance, z.B. von Kreatinin ( $P\text{-}CL_{\text{Kreatinin}} = \text{Dosis}/\text{AUC}$  (=area under curve)). Hierbei kann auf das bei Tieren schwierig oder gar nicht durchzuführende Harnsammeln je Zeiteinheit verzichtet werden. Zur Anwendung in der Kleintiermedizin wird ein Verfahren der modifizierten exogenen Creatinin-Clearance zur Bestimmung der GFR tierartspezifisch für Hund und Katze vorgestellt. Der Funktionstest erfordert nach Blutprobenentnahme zur Nullwertbestimmung die Zuführung einer auf die Körperoberfläche des Patienten dosierten Kreatininlösung. Beginnend  $\geq 3$  h post applicationem sind noch drei Blutproben im Abstand von  $\geq 1$  h zu entnehmen. Nach analytischer Ermittlung der Plasma-[Kreatinin] wird aus diesen Befunden computeradaptiert die GFR des Patienten in Bild und Text quantitativ angegeben. In Zusammenarbeit mit einem bundesweit agierenden Labor kann dieses Verfahren zur GFR-Bestimmung bei Hund und Katze von praktizierenden KollegInnen durchgeführt werden.