

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Professur für Innere Krankheiten der Kleintiere

**Der Ceruletid-Test
zur Diagnostik von Lebererkrankungen
im Blutserum von Katzen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Ines Jacob

Gießen 2000

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Professur für Innere Krankheiten der Kleintiere
Betreuer: Prof. Dr. E.-G. Grünbaum

**Der Ceruletid-Test
zur Diagnostik von Lebererkrankungen
im Blutserum von Katzen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Ines Jacob
Tierärztin aus Halle/Saale (Sachsen-Anhalt)
Gießen 2000

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Bostedt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E.-G. Grünbaum

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Eigenbrodt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.08.2000

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Abd.	Abdomen
alk.	alkalisch
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
Aufl.	Auflage
bds.	beidseits
Bili.	Bilirubin
BSP	Bromsulfonphthalein
BU	bakteriologische Untersuchung
bzw.	beziehungsweise
CA	Cholsäuren
ca.	zirka
caud.	caudal
CCK	Cholezystokinin
CCK-8	Cholezystokininoktapeptid
CCK-IL	cck-like-immunoreactivity
CDCA	Chenodeoxycholsäure
Chol.	Cholesterin
chron.	chronisch
cran.	cranial
CT	Computertomographie
CVK	Chirurgische Veterinärklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen
DCA	Deoxycholsäure
dors.	dorsal
3- α -HSD	3alpha-Hydroxysteroid-Dehydrogenase
EKH	Europäisch Kurzhaar

EW	Eiweiß
EZ	Ernährungszustand
FBT	Fettbelastungstest
FCoV	Felines Coronavirus
FIP	Feline Infektiöse Peritonitis
FeLV	Felines Leukosevirus
FIV	Felines Immundefizienzvirus
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
Gluk.	Glukose
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GS	Gallensäuren
Harnst.	Harnstoff
HG	Herzgeräusch
hgr.	hochgradig
HPLC	high performance liquid chromatography
ICG	Indozyaningrün
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KM	Körpermasse
Kreat.	Kreatinin
KRZ	kapilläre Rückfüllungszeit
LCA	Lithocholsäure
LDH	Laktatdehydrogenase
Ln.	Lymphonodus
M	männlich
MDT	Magen-Darm-Trakt
mgr.	mittelgradig
min	Minuten
MK	männlich kastriert

MRT	Magnetresonanztomographie
MVK I	Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik I der Justus-Liebig-Universität Gießen
NAD ⁺ , NADH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
n.b.	nicht bekannt
n.d.	nicht durchgeführt
neg.	negativ
NI	Niereninsuffizienz
NTB	Nitrotetrazolin-Blau
o.b.B.	ohne besonderen Befund
o.g.	oben genannten
PCV	Hämatokritwert
PD	Polydipsie
Plattenepith.	Plattenepithel
pos.	positiv
PT	Prothrombinzeit
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PU	Polyurie
RIA	Radioimmunoassay
s.c.	subkutan
SH	Schleimhaut
spez. Gew.	spezifisches Gewicht
Std.	Stunden
t	Zeit
v.a.	vor allem
VU	virologische Untersuchung
W	weiblich
WK	weiblich kastriert
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Aufgabenstellung	2
2. LITERATURÜBERSICHT.....	3
2.1. Diagnostik von Lebererkrankungen bei Katzen	3
2.1.1. Allgemeine und spezielle klinische Untersuchung	3
2.1.2. Physikalische Untersuchungsverfahren	4
2.1.2.1. Bildgebende Verfahren	4
2.1.2.2. Invasivdiagnostische Verfahren	8
2.1.3. Labordiagnostische Untersuchung des Blutes	11
2.1.3.1. Direkte Leberparameter	11
2.1.3.2. Indirekte Leberparameter	15
2.1.4. Labordiagnostische Untersuchung des Urins	19
2.1.5. Leberfunktionstests	20
2.2. Gallensäuren - Bildung und Funktion	22
2.2.1. Struktur und Synthese der Gallensäuren	22
2.2.2. Funktion der Gallensäuren	24
2.2.3. Pathologische Wirkungen der Gallensäuren	25
2.2.4. Der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren	26
2.2.5. Einflußfaktoren auf den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren .	27
2.2.5.1. Hepatobiliäre Einflüsse	28
2.2.5.2. Extrahepatische Einflüsse	30
2.3. Gallensäuren in der Leberfunktionsdiagnostik	32
2.3.1. Methoden zur Bestimmung der Gallensäurenkonzentration im Blutserum	32
2.3.2. Ermittlung der Gallensäurenkonzentration nach 12stündigem Fasten	35
2.3.3. Ermittlung prä- und postprandialer Gallensäurenkonzentrationen	37
2.3.4. Ermittlung der Gallensäurenkonzentration vor und nach Injektion cholezystokinetischer Substanzen	42
2.3.4.1. Cholezystokinin / Caerulein - Struktur und Wirkung	42
2.3.4.2. Leberfunktionsüberprüfung anhand CCK-, CCK-8- und Ceruletid- stimulierter Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum	47
3. MATERIAL UND METHODEN	51
3.1. Probandenauswahl	51
3.1.1. Voruntersuchung: gesunde Katzen	51
3.1.2. Voruntersuchung: Katzen mit Hepatopathie (Patienten)	53
3.2. Einteilung der Katzen in Gruppen	56
3.3. Durchführung des Ceruletid-Tests bei gesunden Katzen und Katzen mit Hepatopathie	59
3.4. Blutentnahmen und Probenaufbereitung	60

3.5. Labordiagnostische Untersuchungsverfahren.....	61
3.6. Statistische Methoden	62
4. ERGEBNISSE	65
4.1. Ergebnisse der Untersuchungen in der Gruppe 1 „gesunde Katzen“	65
4.1.1. Ergebnisse der klinischen und weiterführenden Voruntersuchungen (Gruppe 1).....	65
4.1.2. Ergebnisse des Ceruletid-Tests (Gruppe 1)	66
4.2. Ergebnisse der Untersuchungen in der Gruppe 2 „Katzen mit Hepatopathie“ 70	
4.2.1. Ergebnisse der klinischen und weiterführenden Voruntersuchungen (Gruppe 2).....	70
4.2.2. Ergebnisse der Untersuchungen zum Ceruletid-Test (Gruppe 2).....	71
4.3. Statistischer Gruppenvergleich zur Gallensäurenkonzentration im Blutserum	75
4.4. Sensitivität der Leberparameter für die Erkennung von Hepatopathien	78
5. DISKUSSION.....	81
5.1. Testbeeinflussende Faktoren.....	81
5.1.1. Auswahl der Probanden für die Referenzwertermittlung (Gruppe 1)	81
5.1.2. Art und Menge der Ceruletidapplikation	82
5.1.4. Probengewinnung und -aufbereitung	84
5.1.5. Untersuchungsverfahren zur Ermittlung der Gallensäuren- konzentrationen im Blutserum der Katze	85
5.2. Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen zum Ceruletid-Test	86
5.3. Ergebnisse des Ceruletid-Tests bei Patienten mit Hepatopathie	90
5.4. Vergleich der Gruppen untereinander	96
5.5. Ausblick	97
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	99
7. LITERATUR	101
8. ANHANG	122

1. EINLEITUNG

Die durch Anamnese und klinische Untersuchung ermittelbaren Symptome für Lebererkrankungen sind bei der Katze vielgestaltig und unspezifisch, so daß neben weiterführenden physikalischen Untersuchungen (Röntgen, Sonographie) für die Erkennung von Leberschäden und -funktionsstörungen labordiagnostische Untersuchungen des Blutes zwingend erforderlich sind. Da die Leber über eine große Speicher-, Regenerations- und funktionelle Reservekapazität verfügt, ist die Durchführung von Organfunktionstests von großer diagnostischer Bedeutung (CENTER, 1997).

Dabei hat sich die Bestimmung der prä- und postprandialen Gallensäuren als eine aussagekräftige und praktikable Methode zur Leberfunktionsüberprüfung erwiesen (GARTRELL et al., 1992; DAY, 1994; CENTER et al., 1995; CENTER, 1997; RUFER, 1998). Bei der Katze ist die Ermittlung der Gallensäurenkonzentration im Blutserum vor und zwei Stunden nach Fütterung sensitiver und spezifischer als eine einmalige Nüchternwertbestimmung. Die Anwendbarkeit des Fütterungstests wird jedoch durch die Notwendigkeit der Futteraufnahme erheblich eingeschränkt, da erkrankte Tiere meist unter Inappetenz, Vomitus und Anorexie leiden oder in Stresssituationen die Futteraufnahme verweigern. Des weiteren ist die Stärke der Stimulation von der Futterzusammensetzung und der Aufnahme einer definierten Futtermenge in kurzer Zeit abhängig (KIRK et al., 1994; CENTER, 1997). Eine einheitliche Testmahlzeit wurde bisher nicht festgelegt. Deshalb muß dieser Funktionstest als ungenügend standardisiert eingeschätzt werden (RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998).

Da dieselben Probleme auch beim Hund auftreten, haben RUFER und GRÜNBAUM (1997) für diese Tierart einen Funktionstest entwickelt, bei dem die Stimulation der Gallensekretion durch das synthetische Cholezystokinin-Analogon Ceruletid (Takus[®], Pharmazia/Upjohn) streßarm und sehr effizient erfolgt. Die o.g. Autoren konnten somit für diese Tierart einen standardisierten Test, den Ceruletid-Test, etablieren, der bei guter Verträglichkeit, geringem Zeitaufwand und geminderter

Streßbelastung der Tiere aufschlußreiche Informationen über den Funktionszustand der Leber liefert.

1.1. Aufgabenstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Etablierung des Ceruletid-Testes zur Überprüfung der Leberfunktion bei Katzen.

Ein experimenteller Teil diente der Ermittlung einer optimalen Dosierung von Ceruletid, der Bestimmung von Referenzbereichen und des Zeitpunktes der maximalen Stimulation bei 9 gesunden Tieren. Anschließend wurde der Ceruletid-Test bei 43 Katzen angewendet, die unter dem Verdacht einer Lebererkrankung standen. Bei diesen Tieren wurden im Rahmen der Diagnostik klinische, physikalische, labordiagnostische und invasive Untersuchungsmethoden eingesetzt.

Die erhobenen Befunde wurden statistisch ausgewertet. Dies ermöglicht unter Berücksichtigung der Praktikabilität der Durchführung, der Sicherheit des analytischen Verfahrens, der extrahepatischen Einflußfaktoren und der beobachteten Nebenwirkungen eine Aussage über den Wert des Ceruletid-Tests für die Diagnostik von Lebererkrankungen bei der Katze.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Diagnostik von Lebererkrankungen bei Katzen

Die Befunde der Anamnese und klinischen Untersuchung von Patienten, die an hepatobiliären Erkrankungen leiden, sind oft vieldeutig. Die Untersuchung der Leber ist eine Domäne der Labordiagnostik, da Hepatopathien in den überwiegenden Fällen nur auf diesem Weg erkannt werden können. Die biochemische Untersuchung des Blutes umfaßt die Bestimmung der direkten und indirekten Leberparameter. Jedoch führt nicht jede Leber- und Gallengangserkrankung zu Normabweichungen der Leberparameter. Da die Leber über eine große Reservekapazität verfügt, ist die Durchführung von Leberfunktionstests von besonderer Bedeutung. Flankierende Befunde liefern die Röntgen- und Ultraschalluntersuchung. Die in der Humanmedizin eingesetzten physikalischen Verfahren der Röntgencomputer- und Kernspintomographie werden in Zukunft auch in der Tiermedizin an Bedeutung gewinnen. Für eine ätiologische Diagnose der überwiegenden Lebererkrankungen sind invasive Verfahren, wie die Entnahme von Feinnadelaspiraten oder Leberbiopsien mit pathohistologischer Untersuchung, erforderlich. Die Ergebnisse von Leberfunktionstests können als Entscheidungshilfe für die Indikation zum Einsatz dieser invasiven Methoden dienen (CENTER, 1997).

Im folgenden wird die Aussagefähigkeit der klinischen, labordiagnostischen, physikalischen und invasiven Untersuchungsmethoden sowie der Funktionstests literaturmäßig dargestellt und erläutert.

2.1.1. Allgemeine und spezielle klinische Untersuchung

Die klinischen Symptome der Leber- und Gallengangserkrankungen sind vielgestaltig und unspezifisch. Sie umfassen Anorexie, Vomitus, Diarrhoe, Anämie, Polydipsie/Polyurie, Aszites, Ödeme, Gewichtsverlust, neurologische Störungen,

Ikterus u.a.m. Es gibt kein pathognomonisches klinisches Symptom für eine Cholangiohepatopathie, selbst das Auftreten von klinischen Symptomkomplexen ist nicht mit absoluter Sicherheit einer Lebererkrankung zuzuordnen (DAY, 1994; KRAFT, 1996; CENTER, 1993; 1997).

2.1.2. Physikalische Untersuchungsverfahren

Da labordiagnostische Untersuchungsmethoden als Schwerpunkt der Leberdiagnostik anzusehen sind, werden zunächst die weiterführenden physikalischen Untersuchungsverfahren dargestellt. Zu ihnen gehören die bildgebenden Verfahren und die Leberbiopsie mit histopathologischer Biopsatuntersuchung.

2.1.2.1. Bildgebende Verfahren

Die nichtinvasiven physikalischen Methoden umfassen Röntgen, Sonographie, Szintigraphie sowie Computer- und Kernspintomographie.

Röntgen

Die Röntgendiagnostik erlaubt Aussagen über Größe, Lage, Form und zum Teil auch über die Röntgendichte der Leber (PARTINGTON und BILLER, 1995; MALLECZEK, 1996). Für die Beurteilung der Lebergröße ist die Röntgendiagnostik bei der Katze von geringer Bedeutung, da die Palpation des Abdomens bei dieser Spezies einfach und zuverlässig ist (NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995). Mikrohepatie und Hepatomegalie sind wichtige Hinweise für Lebererkrankungen, jedoch haben viele Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen eine Leber normaler Größe (CENTER, 1997). Tiere mit portosystemischen Anastomosen zeigen aber

häufig eine Reduktion der Lebergröße (GREVEL et al., 1987a, 1987b). Desweiteren wird die Position der Leber physiologisch durch die Atembewegung des Zwerchfells verändert. Zu Lage- und Größenabweichungen der Leber müssen differentialdiagnostisch pathologische Einflüsse anderer Organe ausgeschlossen werden (DAY, 1994; CENTER, 1993; 1997). Eventuell können röntgenologisch Neoplasien, Abszesse, Infektionen mit gasbildenden Bakterien, emphysematöse Entzündungen der Gallenblase und Gallengangs- und Gallenblasensteine erkannt werden (DAY, 1994; NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995; MALLECZEK, 1996; CENTER, 1997). Wenn ein Aszites vorliegt, ist die Leber nicht beurteilbar (KRAFT, 1996).

Die Kontrastdarstellung des Pfortadersystems und der Lebergefäße unter Röntgendurchleuchtung mittels Portographie führt sicher zur Diagnose von portosystemischen Shunts. Sie gibt Auskunft über Art und Lokalisation der Anastomosen (GREVEL et al., 1987a, 1987b; KRAFT, 1996; MALLECZEK, 1996). Durch die orale Gabe von Kontrastmitteln zur Darstellung des Magen-Darm-Traktes können indirekte Hinweise auf Form und Lage der Leber gewonnen werden (MALLECZEK, 1996).

Die radiologische Darstellung der Gallengänge und des Gallenblasenlumens nach intravenöser Injektion gallengängiger Kontrastmittel dient der Diagnostik von Cholezystitiden, Cholelithiasis und Abflußstörungen der Gallenblase. Da die Cholezystographie zeit- und materialaufwendig ist, wurde diese Technik in der Tiermedizin von der Ultraschalluntersuchung, die eine sehr gute Gallenblasediagnostik erlaubt, abgelöst (MALLECZEK, 1996).

Sonographie

Die Sonographie liefert neben den Aussagen über Größe, Form und Echogenität der Leber auch Informationen über die Gallengänge, die Gallenblase und die Lebergefäße (LAMB, 1991; FRITSCH und GERWING, 1993; DAY, 1994; BARR, 1992; 1995; CENTER, 1993; 1997).

Herdförmige Parenchymerkrankungen zeigen sich als umschriebene Veränderungen der normalerweise gleichförmigen Lebertextur. Es ist jedoch nicht möglich, das histologische Bild einer Veränderung aufgrund des Ultraschallbefundes vorauszusagen. Zur Sicherung der Diagnose ist stets die Feinnadelaspiration oder Biopsie erforderlich. Diffuse Parenchymveränderungen sind sonographisch sehr viel schwieriger zu erfassen. Das Ultraschallbild ist trotz bestehender Veränderungen oft unauffällig oder zeigt nur eine geringe Änderung der Echodichte, so daß zur Sicherung der Diagnose wiederum eine Feinnadelaspiration oder Leberbiopsie indiziert ist (LAMB, 1991; FRITSCH und GERWING, 1993; DAY, 1994; BARR, 1992; 1995; CENTER, 1993; 1997).

Die häufigste Indikation zur sonographischen Untersuchung des Gallengangesystemes beim Kleintier ist die Differenzierung zwischen einem extrahepatischen, obstruktiv bedingten Ikterus und anderen Ikterusursachen. Liegt keine erkennbare Dilatation des Gallengangesystemes vor, ist der Ikterus eher hepatozellulär oder prähepatischen Ursprunges (LAMB, 1991; FRITSCH und GERWING, 1993; CENTER, 1993; 1997).

Bei der Katze ist die Ultraschalluntersuchung der Leber aufgrund der stark intrakostalen Lage dieses Organs sehr viel schwieriger als bei Hund und Mensch. Ein extrahepatischer Ikterus kann anhand der Ultraschallbefunde aber auch bei der Katze eindeutig diagnostiziert werden (LÉVEILLÉ et al., 1996).

Gallensteine sind beim Kleintier selten, sonographisch aber leicht zu erfassen. Veränderungen der Lebervenen sind bei der sonographischen Untersuchung meist problemlos zu erkennen. Ein portosystemischer Shunt kann gelegentlich sonographisch dargestellt werden. Die Untersuchung einer kleinen Leber ist eingeschränkt möglich, da sie vom Magen-Darm-Trakt überlagert wird (BARR, 1992; CENTER, 1995; 1997; DE MARCO et al., 1998).

Szintigraphie

Die hepatobiliäre Szintigraphie gibt beim Menschen Auskunft über die Leber- und Gallenblasenfunktion (KUNI et al., 1991; DOO et al., 1991). Bei Katzen mit hepatobiliären Erkrankungen können Aussagen über die Schwere der Dysfunktion gemacht werden. Extrahepatische Obstruktionen werden erkannt. Eine Korrelation zwischen den Befunden der hepatobiliären Szintigraphie und der zugrunde liegenden Erkrankung besteht nicht. Die Durchführung der Untersuchung ist zeit-, material- und arbeitsaufwendig (NEWELL et al., 1996).

Röntgencomputertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT)

Die CT ist für die Darstellung der Organlage und -größe, des Leberparenchyms und der Gefäße sehr geeignet. Auch die Gallenblase ist im Gegensatz zu den Gallengängen darstellbar. Die MRT ist für die Detaildarstellung von Gallenblase und Gallengängen sehr gut einsetzbar. Erfahrungen aus der Humanmedizin zeigen, daß die diagnostische Aussagekraft, insbesondere durch die Anwendung von Kontrastmittelverfahren, im Vergleich zu den bereits beschriebenen physikalischen Methoden weitaus höher ist (MALLECZEK, 1996). Beim Hund gelang die computertomographische Identifizierung aller Leberlappen mit Ausnahme des Lobus caudatus durch die kontrastmittelverstärkende Darstellung der Portalvenen. So können z. B. vor Operationen detaillierte pathoanatomische Informationen erlangt werden (KNEISSL et. al., 1997). In der Kleintiermedizin werden CT und MRT aufgrund des hohen finanziellen Materialaufwandes und der Notwendigkeit einer Narkose erst begrenzt eingesetzt.

Zusammenfassend ist über die physikalischen Untersuchungsmethoden zu sagen, daß sie keine Auskunft über die Funktionsfähigkeit der Leber und über die Schwere der Ausfallerscheinungen geben. Daher wird empfohlen, die geringe Spezifität fokaler oder multifokaler Veränderungen, sowie geringe Sensitivität infiltrativer Erkrankungen durch histologische Untersuchung einer Feinnadelaspiration oder Leberbiopsie auszugleichen (LAMB, 1991; BARR, 1992, CENTER, 1997).

2.1.2.2. Invasivdiagnostische Verfahren

Die im folgenden aufgeführten invasivdiagnostischen Untersuchungsmethoden führen zu einer exakten morphologischen Diagnose. Sie sind für den Patienten mit Risiken verbunden, welche gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden müssen.

Feinnadelaspiration

Die Feinnadelaspiration ist für die Gewinnung von Leberzellen die Methode geringster Invasivität, die ohne oder mit geringer Sedation durchgeführt werden kann. Die Komplikationsgefahr ist geringer als bei der Entnahme einer Leberbiopsie. Für die Feinnadelaspiration gibt es keine Kontraindikation. Die Diagnose kann nach zytologischer Untersuchung in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers schnell in jeder Praxis gestellt werden (DAY, 1994).

Die zytologische Untersuchung ermöglicht nur die Beurteilung einzelner Zellen, nicht jedoch der lobulären Architektur der Leber. Eine Steigerung der Aussagekraft kann bei fokalen Veränderungen durch die Aspiration unter sonographischer Kontrolle erreicht werden. Zuverlässige zytologische Kriterien bestehen für die Diagnostik von Neoplasien und Hepatosen, wie die Lipidose der Katze oder die Steroidhepatopathie des Hundes. Für die Erkennung von Cholestasen, Nekrosen, Zirrhosen und inflammatorischer Zustände ist eine Leberbiopsie aussagekräftiger (STOCKHAUS und TESKE, 1997). Das Feinnadelaspirat kann auch zum Anlegen einer Bakterienkultur oder dem Nachweis von Eiern des Leberegels verwendet werden (CENTER, 1997).

Leberbiopsie

Die histopathologische Untersuchung einer Leberbiopsie liefert in den überwiegenden Fällen eine definitive Diagnose hepatobiliärer Erkrankungen. Dies

ist die Voraussetzung für die Einleitung einer spezifischen Therapie und für das Erstellen der Prognose. Ausnahmen sind portosystemische Gefäßanomalien, die schon mit Hilfe der Leberfunktionstests, der sonographischen und/oder portographischen Untersuchung eindeutig erkannt werden können. Bei diesen Patienten ist die histologische Untersuchung von Lebergewebe für die Unterscheidung primärer kongenitaler und sekundärer Anastomosen von prognostischer Bedeutung (DAY, 1994; CENTER, 1997; DE MARCO et al., 1998).

Eine Leberbiopsie kann als transkutane Blindbiopsie, unter sonographischer Kontrolle oder unter direkter Sichtkontrolle während einer Laparoskopie oder Laparotomie entnommen werden.

Die blinde Leberbiopsie, welche den Vorteil eines geringen instrumentellen und zeitlichen Aufwandes bietet, sollte im mittelabdominellen Verfahren mit Einstich unmittelbar hinter dem Xyphoid von erfahrenen Klinikern entnommen werden. Sie ist bei Lebervergrößerung und diffusen Leberläsionen besonders geeignet (LETTOW, 1963; 1974).

Die ultraschallgeführte Probenentnahme ist der Blindbiopsie vorzuziehen, da sie eine gezielte Punktion lokalisierter Krankheitsprozesse ermöglicht. Jedoch kommt es immer wieder vor, daß trotz deutlicher Veränderungen im Ultraschall unveränderte Leberproben befundet werden (BARR, 1995). Komplikationen, wie die Biopsie angrenzender Organe oder die Perforation der Gallenblase, können durch sonographische Kontrolle vermieden werden (DAY, 1994; KRAFT, 1996; CENTER, 1997). Die Gabe von Pflanzenöl oder Eigelb eine Stunde vor Biopsieentnahme bewirkt die Entleerung der Gallenblase und mindert somit das Risiko ihrer Perforation (HÖRAUF, 1995).

Für die Durchführung einer perkutanen Leberbiopsie ist eine Allgemeinanästhesie erforderlich (DAY; 1994; CENTER, 1997). HÖRAUF (1995) führt die Biopsie in der Regel unter Lokalanästhesie durch und benötigt nur bei sehr unruhigen Tieren eine Narkose.

Da lebensbedrohliche Nachblutungen auch bei Tieren mit normalen Gerinnungstests auftreten können, sollte das Abdomen nach der Biopsieentnahme zumindest sonographisch kontrolliert werden und Frischblut zur Verfügung stehen. Ikterische Patienten können 12-24 Std. vor dem Eingriff mit Vitamin K (5 mg/Katze) vorbehandelt werden (CENTER, 1997).

Laparoskopie

Mit Hilfe der Laparoskopie ist die optimale Betrachtung der Leber, der Gallenblase, des Ductus choledochus und anderer abdominaler Organe durch einen minimalen Zugang in die Bauchhöhle möglich. Die Entnahme von Biopstaten wird unter direkter Sichtkontrolle durchgeführt. Die biopsierten Stellen können kontrolliert und auftretende Komplikationen erkannt werden. Auch diese Untersuchung ist selbstverständlich nur in Allgemeinnarkose durchführbar. Von Nachteil ist die Notwendigkeit einer kosten- und materialintensiven Ausrüstung (DAY, 1994; CENTER, 1997).

Diagnostische Laparotomie

Die makroskopische Beurteilung der Leberoberfläche und die Entnahme von Biopsien sind auch im Rahmen einer diagnostischen Laparotomie möglich. Dieser invasive Eingriff ist ebenfalls nur in Allgemeinnarkose durchführbar. Er sollte in Anbetracht einer möglichen chirurgischen Therapie, wie z. B. beim Verdacht auf Gallengangverschluss, Gallensteine, Abszesse oder Zysten bevorzugt werden (DAY, 1994; CENTER, 1997). Während einer Laparotomie ist die Entnahme größerer Gewebestücke als bei der perkutanen Biopsiegewinnung möglich. Dadurch steht dem Pathologen mehr Gewebe zur Beurteilung zur Verfügung (ROTH und MEYER, 1995).

Der histologische Nachweis fibrotischer, regenerativer und degenerativer Veränderungen des Lebergewebes sowie die Art der Entzündungszellen geben über

die Dauer der Erkrankung Auskunft und sind bei der Einschätzung der Prognose sehr hilfreich. Einige histopathologische Veränderungen, wie metastatische Tumorzellen, sind ätiologisch spezifisch. Die meisten Befunde erlauben jedoch nur Vermutungen über die Ätiologie des pathologischen Prozesses, da die Leber nur über begrenzte Reaktionsmöglichkeiten auf die Vielzahl möglicher Schädigungen verfügt. So spricht z. B. ein hoher Anteil an neutrophilen Granulozyten für einen akuten, aktiven Krankheitsprozeß, dessen Ursache bakterielle Infektionen aber auch Hepatotoxine sein können (ROTH und MEYER, 1995).

Als Kontraindikationen für die Entnahme von Gewebeproben im Rahmen einer Laparotomie gelten Gerinnungsstörungen, Leberabszesse und -zysten, stark vaskularisierte Tumore sowie der Verschuß des Ductus hepaticus (DAY, 1994; CENTER, 1997).

2.1.3. Labordiagnostische Untersuchung des Blutes

Für die Diagnostik von Lebererkrankungen sind labordiagnostische Blutuntersuchungen außerordentlich wichtig. Sie sagen aus, ob die Leber erkrankt ist und welche Funktionen ausgefallen sind. Bei gravierenden Veränderungen geben sie Auskunft über den Grad der Ausfallerscheinungen und über den Krankheitsverlauf. Eine eindeutige morphologische Diagnose kann jedoch nur anhand weiterer diagnostischer Maßnahmen gestellt werden. Die labordiagnostisch erfaßbaren Leberparameter unterteilen sich in direkte und indirekte Leberparameter.

2.1.3.1. Direkte Leberparameter

Zu den direkten Leberparametern gehören die sogenannten **Leberenzyme**. Zu ihnen zählen die Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (AP), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Laktatdehydro-

genase (LDH) und gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), die als nützliche Indikatoren für hepatobiliäre Erkrankungen angesehen werden. Ihr Ursprungsort ist jedoch nicht allein das Leberparenchym. So kann ihre Aktivität im Blutplasma z.B. auch bei Enteropathien erhöht sein (DODURKA und KRAFT, 1995). Deshalb erreichen sie nur bei gleichzeitiger Aktivitätserhöhung im Blutplasma eine leberdiagnostische Bedeutung, wobei die Enzyme ALT, AP und GLDH besonders aussagekräftig sind.

Im Rahmen einer Hepatopathie wird ein Anstieg der Enzymaktivitäten im Blutplasma bedingt durch:

- Enzyminduktion
- reversible oder irreversible Veränderungen der zellulären Membran
- hepatozelluläre oder biliäre Schädigungen der Leber.

Enzymaktivitätserhöhungen treten vorrangig bei diffusen, schnell fortschreitenden, schweren Zellschädigungen der Leber auf. Erhöhte Enzymwerte sinken im Verlauf eines Heilungsprozesses oder aufgrund einer Erschöpfung der Hepatozyten. So findet man bei schweren hepatischen Dysfunktionen, wie Zirrhosen und portosystemische Anastomosen, oft keine Erhöhung der Enzymaktivität (NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995; CENTER, 1997).

Innerhalb der Hepatopathiediagnostik sind Referenzwertabweichungen der Enzymaktivitäten im Blutserum oder -plasma sehr sensitiv, aber unspezifisch. Sie geben keine Informationen über den Grad einer Leberparenchymschädigung, das Ausmaß von Funktionsstörungen oder die Fähigkeit des Organes zur Regeneration (DAY, 1994; CENTER, 1993; 1997).

Die **ALT** (GPT) ist das spezifischste Enzym für hepatobiliäre Erkrankungen bei der Katze (DAY, 1994). Sie ist im Zytosol lokalisiert und ihre Aktivität steigt im Serum bereits bei Permeabilitätsstörungen der Leberzellen an. Ebenso weist sie auf Leberparenchymschäden hin, wie sie durch Cholangitiden/Cholangiohepatitiden, feline infektiöse Peritonitis (FIP), Lymphosarkome der Leber, Zirrhosen, toxische Leberdegeneration, Traumata, Medikamenteneinfluß und Hypoxie verursacht werden. Erhöhte Werte sind auch noch möglich, wenn sich die Leber bereits

regeneriert hat. Normale ALT- Werte schließen eine Erkrankung der Leber jedoch nicht aus (NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995).

Die **AST** (GOT) ist vorwiegend in den Mitochondrien, aber auch im Zytosol lokalisiert. Im Vergleich zur ALT ist die Leberspezifität geringer. Deshalb beurteilen einige Autoren dieses Enzym für die Leberdiagnostik bei der Katze als nicht brauchbar (NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995). Im Zusammenhang mit den Aktivitäten anderer Leberenzyme kann die Messung der AST deren diagnostische Aussage jedoch komplettieren. Bei manchen Katzen ist die AST sogar ein empfindlicherer Indikator als die ALT. Deutliche Aktivitätserhöhungen sind z. B. bei Leberzellnekrose und vollständigem Gallengangsverschluß zu verzeichnen (CENTER et al. 1983; DAY, 1994; CENTER, 1997).

Die Aktivität der an den Zellmembranen lokalisierten **AP** hat bei der Katze eine geringere Aussagekraft (NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995), da ihre Halbwertszeit mit ca. 6 Std bedeutend kürzer ist als die des Hundes von 70 Std. (HOFFMAN et al., 1977; CENTER, 1995). Die erhebliche Altersabhängigkeit der AP verhindert die Angabe eines einheitlichen Referenzbereiches (KRAFT et al., 1995). So ist eine erhöhte Aktivität bei sich im Wachstum befindenden Tieren physiologisch. Bei hepatobiliären Erkrankungen der Katze wird die AP als ein spezifischer Indikator mit geringer Sensitivität betrachtet (CENTER et al., 1986; CENTER, 1993; DAY, 1994). Die deutlichsten Aktivitätssteigerungen werden bei Patienten mit komplettem Gallengangsverschluß verzeichnet. Die Enzymaktivität steigt auch bei intrahepatischer Cholestase (McLAIN et al., 1978; CENTER et al., 1983a).

Die **GLDH** hingegen ist bei der Katze leberspezifisch (NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995), da sie in den Mitochondrien der Hepatozyten in höherer Konzentration vorkommt als in anderen Geweben. Innerhalb des Leberläppchens findet sich die höchste Aktivität im zentrilobulären Bereich. Dies gilt als Ursache für die sehr empfindliche Reaktion der GLDH auf sekundäre Hepatopathien infolge von Hypoxämie, Herzinsuffizienz oder Vergiftungen mit hepatotoxischen Substanzen, bei

denen zuerst die zentrilobulären Hepatozyten geschädigt werden. Stärkere Aktivitätserhöhungen treten bei Leberzellnekrosen auf (KRAFT et. al., 1995).

Die Literaturangaben über die diagnostische Bewertung der γ -GT bei der Katze sind widersprüchlich. CENTER et al. (1986) schreiben der γ -GT eine gute Sensitivität für die Erkennung von Lebererkrankungen zu. Die Spezifität ist dagegen gering. DAY (1994) vertritt die Ansicht, daß die γ -GT ein empfindlicher Indikator für eine Cholestase ist. Hepatozelluläre Schäden werden jedoch nicht angezeigt. NOLTE und MEYER-LINDENBERG (1995) beurteilen die γ -GT bei der Katze als aussagekräftiger als beim Hund. Sie reagiert sensitiv auf hepatobiliäre Erkrankungen und zeigt vor allem bei durch Pankreatitiden verursachten Obstruktionen des Gallenganges erhöhte Werte. Andere Autoren messen diesem Enzym für die Katze keine Bedeutung zu, da es fast nie Aktivitätserhöhungen zeigt (KRAFT, 1987; KRAFT et. al., 1995).

Die **LDH** ist wegen ihrer geringen Spezifität für die Diagnostik von hepatobiliären Erkrankungen nicht nützlich (NOLTE und MEYER-LINDENBERG 1995; CENTER, 1993; 1997).

Insgesamt gesehen ermöglicht die gleichzeitige Bestimmung der Enzymaktivitäten von ALT, AST und GLDH bei der Katze eine sich gegenseitig ergänzende Aussage zum Vorkommen einer Hepatopathie (KRAFT et al., 1995).

Die Konzentration des **Bilirubins** im Serum wird durch das Gleichgewicht zwischen dem Abbau des Hämoglobins, der Aufnahme durch die Hepatozyten, der Konjugation mit Glukuronsäure und der Exkretion über die Galle bestimmt. Der Transport des konjugierten Bilirubins in die Kanalikuli erfolgt aktiv und ist der limitierende Schritt für die Bilirubinexkretion. Hyperbilirubinämie tritt bei erhöhtem Anfall von Hämoglobin infolge von Hämolyse (prähepatischer Ikterus), bei Störungen des Bilirubinstoffwechsels in der Leberzelle (hepatischer Ikterus) oder Abflußbehinderungen der Galle (posthepatischer Ikterus) auf. Die extrahepatischen Ursachen mindern die relativ hohe Spezifität der Bilirubinbestimmung zur Diagnostik hepatobiliärer Erkrankungen. Die Sensitivität der Bilirubinbestimmung im Plasma für

die Erkennung parenchymaler, cholestatischer oder hepatischer Perfusionsstörungen ist geringer als die Bestimmung der prä- und posthepatischen Gallensäurenkonzentration. Dies gilt für Mensch, Hund und in geringerem Umfang auch für die Katze, da ihre Leber besonders stark zu Cholestasen neigt (CENTER et al., 1986; CENTER, 1997).

Bilirubin I ist vorrangig bei prähepatischem und hepatischem Ikterus erhöht, Bilirubin II bei hepatischem und posthepatischem Ikterus. Die beiden Bilirubinformen können jedoch bei allen drei Ikterusarten erhöht sein (KRAFT et al., 1995; KRAFT, 1996). Daher betrachtet CENTER (1997) die Fraktionierung des Gesamtbilirubins in konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin als klinisch bedeutungslos.

Von zunehmender Bedeutung ist dagegen die Bestimmung der Blutserumkonzentration an **Gallensäuren**. Sie ist ein empfindlicher Indikator für Leber- und Gallengangserkrankungen bei Mensch, Hund und Katze (FERRARIS et al., 1983; CENTER et al., 1985b; JOHNSON et al., 1985; DAY, 1994; KRAFT et al., 1995; CENTER, 1997; RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998). Im Kapitel 2.3. wird ausführlich auf die Methoden der Bestimmung der Gallensäuren, ihre Ermittlung nach 12stündigem Fasten, die Bestimmung der prä- und postprandialen Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum sowie vor und nach Injektion cholezystokinetischer Substanzen eingegangen.

2.1.3.2. Indirekte Leberparameter

Zu den indirekten Leberparametern gehören die Plasmaproteine, Ammoniak, Blutharnstoff, die Plasmalipide und Glukose.

Die Leber synthetisiert den überwiegenden Teil der **Plasmaproteine**, d.h. die Albumine, α - und β -Globuline, sowie fast alle Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen. In schweren Fällen einer Hepatopathie ist diese Synthesefunktion gestört. Es erfolgt ein Abfall der Proteinkonzentration im Blutplasma. In Verbindung mit Entzündungen

erhöhen sich aber auch einzelne Proteinfractionen (NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995).

Albumin wird ausschließlich in der Leber gebildet. Die Synthesekapazität wird physiologisch nur zu ca. 30% genutzt, so daß eine Erniedrigung des Albumins im Blutplasma nur im Endstadium chronischer Lebererkrankungen verzeichnet werden kann, wenn ein Funktionsverlust von über 80% eingetreten ist. Eine Hypalbuminämie wird jedoch weit häufiger nicht durch eine Synthesestörung bedingt (KRAFT et al., 1995), sondern durch eine erhöhte Stoffwechselkapazität (z. B. bei Hyperthyreoidismus), langes Hungern, Malassimilation, sowie enteralen oder glomerulären Proteinverlust. Da die Albuminsynthese über den onkotischen Druck reguliert wird, führen auch Hyperglobulinämie und Dextraninfusionen zu einer verminderten Albuminsynthese (DAY, 1994). Die Sensitivität und Spezifität der Plasmaalbuminkonzentration für die Diagnostik hepatobiliärer Erkrankungen sind gering (CENTER, 1997).

α -Globuline werden zu 75-90%, **β -Globuline** zu 50% in der Leber synthetisiert (KUKRAL et al., 1963). Viele dieser Globuline sind akut-Phasen-Proteine, die bei Schädigung der Leber oder Entzündungen ansteigen. Da diese Reaktion nicht leberspezifisch ist, sind Globuline nicht als Maß der Lebersynthese geeignet, und ihre diagnostische Bedeutung ist somit gering (KRAFT et al., 1995; CENTER, 1997).

Die sich bei Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen entwickelnden Gerinnungsstörungen sind sehr komplex. Alle **Gerinnungsfaktoren** mit Ausnahme der Faktoren IV (= Kalzium) und VIII (antihämophiles Globulin) werden in der Leber synthetisiert. In Abhängigkeit von der Art einer hepatobiliären Erkrankung entwickeln sich sehr komplexe Gerinnungsstörungen. So kann bei einer akuten Pankreatitis eine Verbrauchskoagulopathie auftreten. Im Endstadium einer Leberzirrhose hingegen führt eine Syntheseinsuffizienz zum Absinken der Gerinnungsfaktoren mit nachfolgender Hämostasestörung (KRAFT et al., 1995). Auch komplette Gallengangverschlüsse können zu Gerinnungsstörungen führen, da die nachfolgende Malabsorption von Fetten eine verminderte Vitamin-K-Synthese verursacht, was insbesondere die Struktur und Funktion der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X

beeinflusst (KRAFT, 1996). HART und NOLTE (1991) berichten von einer Katze mit Hepatopathie, die eine verminderte Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten aufwies.

In der Tiermedizin spielt die Gerinnungsanalyse bei der Diagnostik von Lebererkrankungen keine Rolle, da derart späte Stadien einer Leberinsuffizienz kaum erreicht werden (KRAFT et al., 1995). Bei Hund und Katze ist der prozentuale Anteil der leberkranken Tiere mit verstärkter Blutungsneigung unbekannt (DAY, 1994; CENTER, 1997). Jedoch weisen DAY (1994) und CENTER (1997) darauf hin, daß vor dem Einsatz invasivdiagnostischer Methoden wie der Entnahme einer Leberbiopsie die Blutgerinnung überprüft werden muß. In der Humanmedizin besteht bei Patienten mit diagnostischer Indikation zur Leberbiopsie-Entnahme zu 22% eine Verlängerung der Blutungszeit (BOBERG et al., 1999).

Fibrinogen wird ausschließlich in der Leber synthetisiert. Da die Leber über eine große Reservekapazität verfügt, vermindert sich die Fibrinogensynthese erst bei schwersten Leberschäden. Fibrinogenmangel wird deshalb vorrangig durch einen erhöhten Verbrauch oder Verlust bedingt. Da Fibrinogen ein akut-Phasen-Protein ist, erhöhen Entzündungen, Infektionen und nekrotische Prozesse hepatischen und nicht-hepatischen Ursprunges die Fibrinogenkonzentration im Blut (MISCHKE, 1995; CENTER, 1997).

Ammoniak ist ein toxisches Stoffwechselprodukt des Proteinmetabolismus, das in der Leber zu Harnstoff entgiftet und dann über die Nieren ausgeschieden wird. Bei portosystemischen Shunts und bei generalisierten Hepatopathien kann die Entgiftungsfunktion der Leber nicht ausreichend erfüllt werden. Dies führt zu einer Erhöhung der Ammoniakkonzentration im Serum, die gemeinsam mit anderen neurotoxischen Stoffwechselprodukten Hepatoenzephalopathien auslöst (KRAFT et al., 1995). Bei der Katze steigt der Blutammoniakgehalt auch bei Anorexie an, da sie endogen kein Arginin als essentiellen Faktor im Harnstoffzyklus synthetisieren kann (MORRIS, 1985; ROGERS und VISEK, 1985). Die Bestimmung des Nüchtern-Ammoniaks ist eine spezifische Methode, schwerwiegende Lebererkrankungen zu diagnostizieren. Die Sensitivität ist jedoch gering. Die Korrelation zwischen der

Serum-Ammoniakkonzentration nüchterner Tiere und einer Hepatoenzephalopathie oder hepatobiliären Erkrankung ist variabel. Werte im Referenzbereich schließen eine Lebererkrankung nicht aus (DAY, 1994). Außerdem ist die Ermittlung der Ammoniakkonzentration im Blutplasma technisch aufwendig. Die Proben müssen gekühlt aufbewahrt, direkt nach der Entnahme abzentrifugiert und innerhalb einer Stunde gemessen werden. Der Versand der Proben per Post ist nicht möglich (CENTER, 1997; STERCZER et al., 1999).

Die alleinige Bestimmung des **Blutharnstoffs** als Stoffwechselfparameter der Leber ist von geringer Aussagekraft, obwohl ein niedriger Serum-Harnstoffgehalt Ausdruck einer verminderten Synthese durch die Leber sein kann. Die Harnstoffkonzentration im Blutplasma wird maßgeblich von der anflutenden Ammoniakmenge beeinflusst, die wiederum von der Futteraufnahme und -zusammensetzung, sowie von Digestion und Absorption bestimmt wird. Eine Proteinrestriktion in der Ernährung kann so ebenfalls zu niedrigen Blutharnstoffwerten führen (SCHWENDENWEIN, 1996). Die Harnstoffkonzentration im Blutplasma ist für die Diagnostik hepatobiliärer Erkrankungen ein Parameter geringer Sensitivität und Spezifität (CENTER, 1997).

In der Diagnostik von Lebererkrankungen spielen die **Plasmalipide** (z.B. Cholesterol, Triglyceride) nach KRAFT et al. (1995) eine untergeordnete Rolle. Der Fettstoffwechsel wird von vielen Faktoren, so auch von der Leberfunktion, beeinflusst. Portosystemische Anastomosen führen eher zu einer Erniedrigung, Hepatopathien zu einer Erhöhung des Cholesterols im Plasma (CENTER, 1997). Posthepatischer Ikterus bedingt bei Hund und Katze Hypercholesterinämie (QUARFORDT et al., 1973; CENTER et al., 1983a). Intrahepatische Cholestasen sind dagegen meist nicht mit Erhöhungen des Serumcholesterolspiegels verbunden (CENTER et al., 1993). Die bei gleicher Bestimmungsmethode ermittelten Referenzwerte weichen bei Hund und Katze erheblich voneinander ab, so daß geringe Veränderungen auch als Schwankungen der physiologischen Konzentrationen interpretiert werden können. Sensitivität und Spezifität sind gering (CENTER, 1997).

Die Leber ist auch für Stoffwechsel der Kohlenhydrate von Bedeutung und beeinflusst somit die Konzentration der **Glukose** im Blut. Hypoglykämie tritt jedoch bei Lebererkrankungen selten auf, da die Leber die Funktion der Glukoneogenese mit 30% ihrer normalen Parenchymmasse aufrechterhalten kann. Hepatogen bedingte Hypoglykämie ist als Zeichen schwerster Leberschäden zu werten. Die Glukosekonzentration im Blut ist ein unspezifischer und insensitiver Indikator der hepatobiliären Funktion. Insbesondere bei der Katze ist eine Hypoglykämie aufgrund von hepatobiliären Erkrankungen sehr ungewöhnlich (CENTER, 1997). Vielfältige Erkrankungen führen eher zur transienten Stresshyperglykämie bei Katzen (OPITZ, 1990).

2.1.4. Labordiagnostische Untersuchung des Urins

Bei Katzen ist die Ausscheidung von **Bilirubin** über den Urin im Gegensatz zum Hund stets ein pathologischer Befund, da die Nierenschwelle der Katze höher liegt und erst bei pathologischen Serumwerten überschritten werden kann. Die Bilirubinurie kann somit ein ergänzender Hinweis auf eine Bilirubinämie und damit auf eine Lebererkrankung sein (KRAFT, 1987).

Urobilinogen ist ein Produkt des Bilirubinstoffwechsels, das durch den bakteriellen Abbau von Bilirubin II im Darm entsteht. Es wird dort resorbiert und teilweise über die Nieren ausgeschieden. Somit ist der Nachweis von Urobilinogen im Urin möglich. Als pathologisch ist allein die Kombination einer Erhöhung des Serum-Bilirubin mit negativem Urin-Urobilinogen zu werten. Da Urobilinogen im Urin nur vorhanden ist, wenn Bilirubin über die Galle in den Darm ausgeschieden wird, deutet sein Fehlen auf einen posthepatischen Ikterus mit Gallengangsverschluß oder eine Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium hin (KRAFT et al., 1995; CENTER, 1997). Die Ausscheidung des Urobilinogens wird durch zahlreiche extrahepatobiliäre Faktoren, wie z.B. die Bakterienflora des Darmes oder den Urin-pH beeinflusst, was den diagnostischen Wert dieses Parameters mindert (CENTER, 1997).

2.1.5. Leberfunktionstests

Zur Diagnostik von Funktionsstörungen der Leber wurde eine Reihe von Tests entwickelt, bei denen die Fähigkeit der Leber zur Elimination exogen zugeführter oder endogener Substanzen aus dem Blutkreislauf ermittelt wird. Zu den exogenen Leberfunktionstests gehören der Ammoniumchlorid-Belastungstest, sowie der Bromsulfonphthalein (BSP) - und Indocyaningrün (ICG) - Test. Im endogenen Gallensäuren-Stimulationstest werden die prä- und postprandialen Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum bestimmt. Dabei erfolgt die Anregung des enterohepatischen Kreislaufes durch die Gabe von Nahrung.

Der **Ammoniumchlorid-Belastungstest** ist indiziert, wenn die Nüchternwerte der Ammoniakkonzentration im Blutplasma bei sonst normalen Leberparametern im oberen oder fraglichen Bereich liegen oder klinische Anzeichen eines hepatoenzephalen Syndroms bei erhöhten „Leberwerten“ bestehen (KRAFT et al., 1995). Obwohl der Test geeignet ist, portosystemische Shunts und Leberinsuffizienzen zu diagnostizieren, schränken folgende Nachteile die Anwendung ein:

- Da Ammoniak eine labile Substanz ist, muß das Blut spätestens 30 Minuten nach Entnahme abzentrifugiert, in luftarmen Gefäßen aufbewahrt und unverzüglich in gekühlter Form in ein Labor transportiert werden. Es treten häufig transport- und aufbewahrungsbedingte Meßungenauigkeiten auf. Der Transport per Post ist nicht möglich.
- Die iatrogen erhöhte Ammoniakbelastung kann Nebenwirkungen wie Vomitus und Verstärkung des hepatoenzephalen Syndroms bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen bedingen.

Deshalb ist der Ammoniumchlorid-Belastungstest für die Katze nicht zu empfehlen (DAY, 1994; CENTER, 1997).

Durch die intravenöse Injektion von Farbstoffen, wie **Bromsulfonphthalein (BSP)** und **Indocyaningrün (ICG)**, läßt sich die Leberfunktion und ihre Fähigkeit, Fremdsubstanzen auszuscheiden, untersuchen.

BSP wird in der Leber ähnlich wie die Gallensäuren an der kanalikulären Seite der Hepatozyten ausgeschieden. Ist diese Fähigkeit durch Lebererkrankungen oder portosystemische Shunts eingeschränkt, sind im Blut erhöhte Farbstoffkonzentrationen meßbar. Der BSP-Test ist nicht absolut leberspezifisch, da ein Teil der BSP-Ausscheidung extrahepatisch erfolgt und der Test durch den Albumingehalt im Blut beeinflußt wird. Auch erhöhte Bilirubinwerte verändern die Farbstoff-Ausscheidung. Bromsulfonphthalein ist aufgrund der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen und schwerer Gewebnekrosen bei paravenöser Injektion in Deutschland nicht mehr erhältlich (KRAFT, 1987; KRAFT et al., 1995).

ICG ist ein hydrophiler Farbstoff, der nach intravenöser Injektion fast vollständig über die Galle ausgeschieden wird. Im Blut wird der Farbstoff an Globuline gebunden transportiert, weshalb der Albumingehalt im Gegensatz zum BSP-Test keinen Einfluß auf die Testgenauigkeit ausübt. Indocyanin ist bei paravenöser Injektion gut gewebsverträglich. Beim Hund eignet sich der Test gut zur Information über die Sekretionsleistung der Hepatozyten und die Zirkulation des Blutes in der Leber. Gewichtige Nachteile des ICG-Testes sind der hohe Preis des Farbstoffes, seine geringe Haltbarkeit und die apparativ aufwendige Messung im Infrarotbereich (KRAFT, 1987; KRAFT et al., 1991; 1995).

Bei der Katze haben sowohl ICG als auch BSP im Gegensatz zum Hund eine geringere Halbwertszeit und eine raschere Eliminierungsrate. Der im BSP-Test eingesetzte Farbstoff wird bei dieser Spezies so rasch eliminiert, daß eine Ermittlung von Basalwerten gesunder Tiere nicht möglich ist (CENTER et al., 1983b, 1983c). Keiner der beiden Tests kann für die Katze empfohlen werden (DAY, 1994; CENTER, 1993; 1997).

Die Überprüfung der Eliminationskapazität der Leber mittels endogener Substanzen beruht auf der Bestimmung der Blutserumkonzentrationen an Gallensäuren vor und

nach Stimulation der Gallenblasenkontraktion (endogener Gallensäuren-Stimulationstest). Dieser Funktionstest ist eine sensitive und spezifische Methode, bei Mensch, Hund und Katze Lebererkrankungen zu diagnostizieren, die mit histopathologischen Veränderungen des Parenchyms oder beeinträchtigter hepatoportaler Zirkulation verbunden sind (CENTER et al., 1985a; CENTER et al. 1986; JENSEN, 1991a; CENTER et al. 1993; DAY, 1994; CENTER, 1993, 1997; RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998). Aufgrund ihrer Untersuchungen sind DAY (1994) und CENTER (1995, 1997) der Auffassung, daß bei der Katze der endogene Gallensäuren-Stimulationstest dem BSP- oder ICG-Test vorzuziehen ist.

2.2. Gallensäuren - Bildung und Funktion

Die Grundlage für das Verständnis endogener und exogener Gallensäuren-stimulationstests in der Leberfunktionsdiagnostik bildet die Kenntnis von Struktur, Synthese, Funktion und pathologischen Wirkungen der Gallensäuren. Insbesondere der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren und die ihn beeinflussenden Faktoren bedürfen in diesem Zusammenhang einer näheren Betrachtung.

2.2.1. Struktur und Synthese der Gallensäuren

Die Leber ist sowohl ein Stoffwechsel- wie Eliminationsorgan. Sie ist das größte innere Sekretionsorgan des Körpers (PETZINGER, 1996). Die Galle ist ein Sekret der Leber, das aus Wasser, Gallensäuren, Cholesterin, Fettsäuren, Lecithin, Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- und HCO_3^- -Ionen besteht. Die Gallensäuren bilden 85% der festen Bestandteile (CENTER, 1993). Sie sind organische Säuren, die als gemeinsame Struktur einen Steroidring mit einer Hydroxylgruppe in Position 3 besitzen, und sie werden als primäre Gallensäuren ausschließlich in der Leber aus Cholesterol synthetisiert. Bei Mensch, Hund und Katze sind dies überwiegend trihydroxylierte Cholsäure (CA) und dihydroxylierte Chenodeoxycholsäure (CDCA). Im Unterschied

zum Menschen, bei dem die Chenodeoxycholsäure dominiert, bildet bei Hund und Katze die Cholsäure den größten Anteil (WASHIZU et al. 1990; WASHIZU et al., 1991; CENTER, 1997).

Die Synthese der Gallensäuren aus Cholesterol findet mit Hilfe einer Enzymkaskade in den Mitochondrien, dem Zytosol, den Mikrosomen und Peroxysomen in den Hepatozyten statt. Der limitierende Faktor der Bildung von Gallensäuren ist das Enzym Cholesterol-7 α -Hydroxylase, welches die Bildung von 7 α -Hydroxycholesterol aus Cholesterol katalysiert. Die Aktivität dieses Enzymes unterliegt zahlreichen Einflüssen, so der Regulation durch die Anzahl und Art der zur Leber zurückkehrenden Gallensäuren, der Stimulation durch cholesterinhaltige Nahrung oder gesteigerte Cholesterin-Synthese, der hormonellen Kontrolle sowie tageszeitlichen Schwankungen (TAKEUCHI et al., 1974; DAVIS und KERN, 1976; HULCHER et al., 1978; HEUMANN et al., 1988; POOLER und DUANE, 1988; PAULETZKI et al., 1989; CENTER, 1997; VLAHCEVIC et al., 1999; XU et al., 1999).

Nach der Gallensäurensynthese werden diese bei ungestörter Leberfunktion fast vollständig (>99%) in der Leber konjugiert (DOWLING, 1972; VLAHCEVIC et al., 1991). Ein organischer Substituent, überwiegend Glyzin oder Taurin, wird an die Karboxylgruppe der Seitenkette oder an eine der Hydroxylgruppen der Ringstruktur gebunden. Dabei weist das Verhältnis der Konjugation von Glyzin zu Taurin tierartige Unterschiede auf. Beim Menschen erfolgt die Konjugation überwiegend mit Glyzin. Hunde und Katzen konjugieren die Gallensäuren dagegen hauptsächlich mit Taurin (WASHIZU et al.; 1990; WASHIZU et al.; 1991). Der Hund besitzt bei Taurinmangel die Fähigkeit, auf die Konjugation mit Glyzin auszuweichen. Bei der Katze dagegen ist die Konjugation mit Taurin obligatorisch (RABIN et al., 1976; SMALLWOOD und HOFFMANN, 1976). In der Galle von Katzen befinden sich unter physiologischen Bedingungen überwiegend Taurinkonjugate der Cholsäure (74,3%), Deoxycholsäure (13,5%) und Chenodeoxycholsäure (10,3%) (WASHIZU et al., 1990).

Nach der Abgabe von Galle in das Intestinum bilden anaerobe Mikroorganismen durch Dehydroxylierung die stärker hydrophoben sekundären Gallensäuren.

Cholsäure (CA) wird zu Deoxycholsäure (DCA) und Chenodeoxycholsäure (CDCA) zu Lithocholsäure (LCA) umgewandelt (VLAHCEVIC et al., 1991; CENTER, 1997).

Bei pathophysiologischen Prozessen werden Gallensäuren alternativ an Glucuronate oder Sulfate konjugiert. Physiologisch sind diese Reaktionen minimal (STIEHL et al, 1975; YOUSEF et al, 1992). Sie finden überwiegend in der Leber, die Sulfatierung teilweise in der Niere statt. Die zusätzlichen polaren Gruppen erhöhen die Wasserlöslichkeit, wodurch die renale Ausscheidung gesteigert und die intestinale Reabsorption vermindert wird. Zusätzlich wird der Gallefluß stimuliert, was dem Schutz gegen die schädigenden Wirkungen der Gallensäuren bei Cholestasen dient (STIEHL et al., 1978a; YOUSEF et al., 1992).

2.2.2. Funktion der Gallensäuren

Gallensäuren spielen als ionische Detergentien im intestinalen Geschehen von Absorption, Transport und Sekretion der Fette eine zentrale Rolle. Sie erfüllen nach CENTER (1997) folgende biologische Aufgaben:

- essentielle Substanz für die Verdauung und Absorption von Nahrungsfetten:
 - Bildung von Mizellen im Darm
 - Teilnahme an intraluminaler Lösung, Transport und Absorption von Cholesterol, lipophilen Vitaminen und anderen Fetten
 - Optimierung der Wirksamkeit verschiedener Lipasen
- Erhaltung des Galleflusses zur Exkretion von:
 - organischen Substanzen
 - mineralischen Stoffen
 - Medikamenten
 - endogenen Stoffwechselprodukten
- Cholesterolelimination durch Gallensäurensynthese und -sekretion

- direkte und indirekte Regulation der Synthese von Cholesterol über das Enzym Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme Q und über die Beeinflussung der intestinalen Cholesterol-Absorption
- Beeinflussung der Aufnahmerate von Cholesterol in die Leber
- Vermeidung der Bildung cholesterolhaltiger Gallensteine
- möglicherweise Transport von Kalzium und Eisen vom intestinalen Lumen zum Bürstensaum der Enterozyten.

2.2.3. Pathologische Wirkungen der Gallensäuren

Nach CENTER (1997, 1999), MEYER (1998), HOFMANN (1999) sowie SUNG und GO (1999) können Gallensäuren neben ihren physiologischen Aufgaben auch in pathologische Prozesse wie folgt eingebunden sein:

- Selbsterhaltung chronisch entzündlicher Prozesse durch die Retention von hepatotoxischen Gallensäuren in Serum, Gallengängen und Lebergewebe bei Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen, da einige hydrophobe Gallensäuren auf Zellmembranen zytolytisch wirken
- Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke durch hohe Konzentrationen im Blut zirkulierender Gallensäuren mit Eintritt von Noxen in das ZNS und Induktionserleichterung eines hepatoenzephalen Syndroms
- Bildung und Persistenz von Ulzera durch Rückfluß von Galle in Duodenum, Magen und /oder Oesophagus aufgrund der membranzerstörenden Eigenschaften der Gallensäuren
- Schädigung der Enterozyten mit Diarrhoefolge durch die Passage unkonjugierter Gallensäuren in distale Darmabschnitte
- Immunsuppressive Wirkung durch Hemmung der lymphozytären Antwort auf Mitogene und verminderte bakterizide Aktivität der Kupfferschen Zellen
- Reduktion der Thrombozytenaggregation.

2.2.4. Der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren

Der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren führt diese nach ihrer Sekretion in das Intestinum über das Pfortadersystem erneut der Leber zu, wo sie wieder verwendet werden. Er ist durch hohe Effektivität gekennzeichnet. Nur ein geringer Anteil von ca. 5%, der diesem Kreislauf über den Kot verlorengehenden Gallensäuren, werden in der Leber neu synthetisiert (CENTER, 1997).

Primäre Gallensäuren gelangen nach ihrer Konjugation in den Hepatozyten über die kanalikuläre Membran in das Gallengangssystem. In der Gallenblase, deren Mukosa gegen die zytolytischen Eigenschaften der Gallensäuren widerstandsfähig ist, wird Gallenflüssigkeit konzentriert und aufbewahrt. Nach der Aufnahme von Futter erfolgt vorwiegend durch Stimulation des Hormones Cholezystokin (CCK) die Entleerung der Gallenblase und die Sekretion ihres Inhaltes in das Duodenum (CENTER, 1997).

Die Konjugation der Gallensäuren mindert durch die Steigerung der Wasserlöslichkeit eine passive intestinale Absorption, so daß sie im Darmlumen verbleiben, bis sie im distalen Ileum mittels spezifischer Rezeptoren zu ca. 95% durch aktiven Na^+ -gekoppelten Transport absorbiert werden. Ein Teil der Gallensäuren wird durch die Aktivität enteraler Bakterien dekonjugiert, was eine rasche passive Absorption im gesamten Dünndarm ermöglicht. Gallensäuren, die nicht im Ileum absorbiert werden, gelangen bis in das Colon, wo sie bakteriell zu sekundären Gallensäuren umgewandelt werden. In dieser Form werden sie teils im Colon absorbiert oder im Kot ausgeschieden (KRAIG und PHILLIPS, 1974; CENTER, 1997; MEYER, 1998; WILLIAMS, 1998, HOFMANN, 1999).

Im Blut des Pfortadersystems sind die Gallensäuren an Albumin und zu geringem Teil an Lipoproteine gebunden. Ihre Wiederaufnahme in die Leber erfolgt vorwiegend in der periportal Zone an der sinusoidalen Plasmamembran der Hepatozyten. Na^+ -abhängige (SCHARSCHMIDT und STEPHENS, 1981; INOUE et al., 1982; SUCHY et al., 1983) und Na^+ -unabhängige Transportsysteme (BLITZER et al., 1986) arbeiten gegen Konzentrations- und elektrische Gradienten an. Die

Extraktionsrate der Leber liegt bei gesunden Tieren bei 75-90% (CENTER, 1997; MEYER, 1998).

Die aus dem Blut in die Hepatozyten wiederaufgenommenen Gallensäuren müssen von der sinusoidalen zur kanalikulären Membran befördert werden. Der Transport durch die Zelle wird durch Transferproteine gewährleistet. Insgesamt ist über diese Vorgänge bisher wenig bekannt. Es besteht eine Abhängigkeit von der Polarisierung der in den Membranen lokalisierten Transportmechanismen. Die vorliegenden Erkenntnisse favorisieren einen Carrier-vermittelten Transport wiederum entgegen Konzentrations- und elektrische Gradienten. Die Sekretion der Gallensäuren in die Kanalikuli wird durch Exozytose und über die Vermittlung von ATP-abhängigen Transportsystemen ermöglicht. Sie ist der limitierende Schritt der hepatischen Aufnahme von Gallensäuren aus dem Blut (BOYER et al., 1992; WOLTERS et al., 1992; PETZINGER, 1994; AZER und STACEY, 1996).

In postprandialen Intervallen übersteigt die Gallensäuren-Konzentration im Portalblut die Clearance-Kapazität der Leber. Gallensäuren gelangen in das systemische Blut, wo bei gesunden Individuen ein geringer Anstieg zu verzeichnen ist. Die Gallensäurenkonzentration im systemischen Blutkreislauf steigt umso deutlicher, je höher die Konzentration der Gallensäuren im Pfortaderblut ist. Unter physiologischen Bedingungen wird die Konzentration der Gallensäuren im Serum vor und nach Futteraufnahme hauptsächlich durch die Rate ihrer intestinalen Absorption bestimmt (LA RUSSO et al, 1974; BARBARA et al, 1976; CENTER, 1997). Bei Hund und Katze erreicht die Serumkonzentration der Gallensäuren zwei Stunden postprandial maximale Werte (JENSEN, 1991b; CENTER et al., 1991, CENTER 1993).

2.2.5. Einflußfaktoren auf den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren

Die Dynamik des enterohepatischen Kreislaufes wird hepatobiliär und extrahepatisch beeinflusst und führt somit zu Änderungen der

Gallensäurenkonzentrationen im systemischen Blutkreislauf. Dies hat auch Folgen für die Sensitivität und Spezifität der Messung dieser Gallensäuren vor und nach Stimulation der Gallenblasenkontraktion als Test für die Erkennung von hepatobiliären Funktionsstörungen.

2.2.5.1. Hepatobiliäre Einflüsse

Bei Erkrankungen der Leber und/oder der Gallenwege ist der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren beeinträchtigt. Diese Störungen können die Synthese und Konjugation der Gallensäuren, die hepatozelluläre Aufnahme, den transzellulären Transport, die Exkretion der Gallensäuren in die Kanalikuli, ihren Transport zur Gallenblase sowie die Aufbewahrung und Abgabe der Gallensäuren in das Duodenum umfassen.

Bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen kann die Synthese der Gallensäuren deutlich vermindert sein. VLAHECEVIC et al. (1972) wiesen bei Patienten mit Leberzirrhose die Reduktion der Cholsäure-Synthese um 75% und der Chenodeoxycholsäure um 30% gegenüber gesunden Menschen nach. Die Gallensäurenkonzentration im systemischen Blutkreislauf ist dennoch erhöht, da sich die Effektivität des enterohepatischen Kreislaufes verringert. Die Ursachen dafür sind portosystemische Anastomosen, reduzierte hepatische Extraktion und/oder cholestatisch bedingte Regurgitation von Gallensäuren (CENTER, 1997).

Die Cholestase ist sowohl eine extra- als auch intrahepatisch bedingte Minderung des Galleflusses, die zu einer Retention der Gallensäuren mit verstärkter Ansammlung im peripheren Blut führt. WASHIZU et al. (1994) fanden nach experimenteller Ligatur des Ductus choledochus bei Hunden eine Veränderung des prozentualen Anteiles einzelner Gallensäuren in der Galle. Diese Zusammensetzung stimmte mit der im Serum überein. Somit kann eine Regurgitation der Gallensäuren von der Galle in das Blut angenommen werden.

Intrahepatische Cholestasen treten bei primären und sekundären Hepatopathien auf (CENTER, 1997). So wiesen TABAODA und MEYER (1989) beim Hund intrahepatische Cholestasen nach, die bei einer Sepsis durch Endotoxine verursacht wurden, ohne daß sich die Keime selbst im Lebergewebe ansiedelt hatten. Beim Menschen führen bakteriell bedingte Cholangitiden zu einer Stimulation der Zellen der Gallengänge und somit zu erhöhtem Gallevolumen bei gleichzeitiger Hemmung des Transportes der Gallensäuren durch die Hepatozyten (NISHIDA et al., 1999). Auch zahlreiche Medikamente können tiefgreifende Leberschäden mit Cholestasen verursachen (CENTER, 1997; GHEORGHIU, 1997). Die für die Entstehung von Cholestasen verantwortlichen Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt (CENTER, 1997; MEYER, 1998). Sie sind mit verschiedenen adaptiven Veränderungen verbunden, die vermutlich dem Schutz der Parenchymzellen vor einer Akkumulation der Gallensäuren bis zu schädigenden Konzentrationen dienen (AZER und STACEY, 1996).

Ein weiterer biliärer Einfluß ist die Stärke der Gallenblasenkontraktion. Sie wird von der aufgenommenen Nahrungsmenge (CENTER, 1994, 1997) und deren Zusammensetzung beeinflusst (KIRK et al., 1994; BACKUS et al. 1995, 1997). Im Gegensatz dazu stehen die Erkenntnisse von LEISNER et al. (1980). Der Fettgehalt der an Katzen verfütterten Mahlzeit zeigte weder Einfluß auf die Latenzzeit der Gallenblasenkontraktion noch auf deren Amplitude. KIRK et al. (1994) bestimmten bei Katzen die Konzentration von Cholezystokinin (CCK) im Blut nach der Gabe von frischem Futter mit variierenden Proteinen und verschieden aufbereitetem Fertigfutter. Das Ergebnis zeigte signifikante Unterschiede. Kasein, Molken-Protein und Maisöl erhöhen bei der Katze die cck-like-immunoreactivity (CCK-IL) signifikant. Dieser Effekt war abhängig von der Dosis der verabreichten Stimuli (BACKUS et al., 1995). Desweiteren korreliert die CCK-IL positiv mit der Hydrophobie der verabreichten Aminosäuren (BACKUS et al.; 1997).

Humanmedizinische Patienten, bei denen eine Cholezystektomie vorgenommen wurde, zeigen im nüchternen Zustand eine erhöhte Frequenz des enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäuren. Die Gallensäurenkonzentrationen vor einer Mahlzeit sind leicht erhöht, der postprandiale Anstieg erfolgt zeitiger, flacher und insgesamt

geringer (TURNBERG und GRAHAME, 1970; LA RUSSO et al., 1974; SCHALM et al, 1978).

Beim Menschen konnten Einflüsse auf den enterohepatischen Kreislauf während der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Bei schwangeren Frauen ist das nüchterne Gallenblasenvolumen und das nach Kontraktion verbleibende Restvolumen signifikant erhöht (RADBERG et al., 1989).

2.2.5.2. Extrahepatische Einflüsse

Veränderungen des Ingestatransportes in Magen und Darm, der intestinalen Reabsorption der Gallensäuren, sowie ihres Transportes zur Leber sind extrahepatische Einflußfaktoren auf den enterohepatischen Kreislauf.

Da die Motorik des Magens und des Darmes je nach Art und Menge des aufgenommenen Futters angeregt wird, ändert sich jeweils die Transportzeit der Ingesta, was sich auf den Zeitraum zwischen Futteraufnahme, Gallesekretion, Absorption der Gallensäuren und postprandialem Anstieg der Gallensäuren im Blut auswirkt und somit im fütterungsabhängigen Gallensäuren-Stimulationstest den Zeitpunkt der maximalen Stimulation beeinflusst (CENTER,1997; LEWIS und HEATON, 1999).

Intestinale Erkrankungen können mit Dysbakterien einhergehen, die die Absorptionsrate der Gallensäuren beeinflussen. Bei Menschen mit bakterieller Überbesiedlung wurde eine erhöhte Dekonjugation festgestellt, die eine schnelle Absorption der freien Gallensäuren im proximalen Jejunum verursachte. Diese Störung führt zu Maldigestion und Steatorrhoe (GORBACH und TABAQCHALI, 1969; SETCHELL et al, 1985; HOFMANN, 1999). Bei Menschen mit Dysbakterien sind die unkonjugierten Nüchtern-Gallensäuren im Serum prä- und postprandial deutlich erhöht. Konjugierte Formen der Cholsäure sind dagegen erniedrigt, ein postprandialer Anstieg findet nicht statt (SETCHELL et al, 1985).

Bei gesunden Hunden ist die Konzentration unkonjugierter Gallensäuren wie beim Menschen sehr gering, wohingegen diese bei Tieren mit bakterieller Überbesiedlung des Dünndarmes deutlich erhöht sind. Die Gesamtgallensäurenkonzentration der erkrankten Hunde zeigte im Vergleich zu den gesunden Tiere keinen Unterschied (WILLIAMS, 1998).

MUIR et al. (1992) fanden bei 3 von 9 untersuchten Katzen mit chronischer Diarrhoe, Vomitus und Gewichtsverlust ebenfalls erhöhte unkonjugierte Serum-Gallensäuren. Die beim Menschen gewonnenen Erkenntnisse gelten wahrscheinlich auch für die Katze. Die Gallensäuren-Gesamtkonzentrationen vor und nach Stimulation sind in diesen Fällen variabel (CENTER, 1994).

Der Funktionsverlust des terminalen Ileums durch entzündliche Prozesse oder Resektion vermindert entscheidend die Absorption der Gallensäuren und erhöht ihr Angebot im Colon (MEIHOFF und KERN, 1968). Dies führt wiederum zu Diarrhoe und/oder Steatorrhoe, da die Sekretion von Wasser und Elektrolyten in das Colon gesteigert wird und die erhöhte Gallensäurenkonzentration wahrscheinlich Ursache von Colitiden ist (WOODBURY und KERN, 1971; HOFFMANN und POLEY, 1972; UNG, 2000). Die Länge des erkrankten oder resezierten Ileums korreliert positiv mit der Stärke der Malabsorption der Gallensäuren (WOODBURY und KERN, 1971). Bei Patienten mit Diarrhoe ohne ileale Dysfunktion konnte dagegen keine Malabsorption der Gallensäuren nachgewiesen werden (FROMM et al., 1973). Bei Patienten mit erhöhtem enteralen Verlust von Gallensäuren ist deren Konzentration im Serum erniedrigt. Nach Stimulation der Gallesekretion erfolgt kein oder ein verminderter Anstieg der Gallensäuren im Serum (LA RUSSO et al., 1974; SCHALM et al, 1978; SETCHELL et al., 1985; CENTER, 1994). Die Erhöhung der Synthese von Gallensäuren in der Leber ist in der kurzen Zeit zwischen den Tagesmahlzeiten nicht fähig, den Gallensäuren-Pool auf das Maß Gesunder aufzufüllen (WOODBURY und KERN, 1971; HOFMANN und POLEY, 1972). Außerdem ist die Steigerung der Gallensäure-Synthese bei Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes limitiert. Bei Rhesusaffen konnte durch experimentelle Umleitung von mehr als 33% der Gallensäuren dieser Verlust nicht durch eine Erhöhung der

Synthese ausgeglichen werden. Die Gallensäuren-Sekretion in das Duodenum war erniedrigt (DOWLING et al., 1970).

Chronische Erkrankungen des Duodenums, die mit schwerer Schädigung der Mukosa einhergehen, können die Synthese und Abgabe des Entero hormons Cholezystokin in behindern. Nach Futteraufnahme findet eine ungenügende Abgabe von Galle in das Duodenum statt. Die postprandialen Gallensäurenkonzentrationen sind erniedrigt und führen bei hepatobiliären Erkrankungen möglicherweise zu falsch negativen Befunden (CENTER, 1997).

2.3. Gallensäuren in der Leberfunktionsdiagnostik

Die Diagnostik von Lebererkrankungen durch Nachweis der Gallensäurenkonzentration im Blutserum kann entweder als Einmalbestimmung nach mindestens 12stündigem Fasten oder als Stimulationstest mit einer Messung vor und nach Anregung der Gallesekretion erfolgen. In der veterinärmedizinischen klinischen Praxis erlangten die Stimulation durch Nahrungsaufnahme und durch Applikation von Ceruletid Bedeutung (CENTER et al., 1985a, 1986; 1991, 1995; GARTRELL et al. 1992; RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998).

Im folgenden werden die Erfahrungen der experimentellen und klinischen Anwendung der Bestimmung der Gallensäurenkonzentration im Blutserum zur Erkennung von Lebererkrankungen vorgestellt.

2.3.1. Methoden zur Bestimmung der Gallensäurenkonzentration im Blutserum

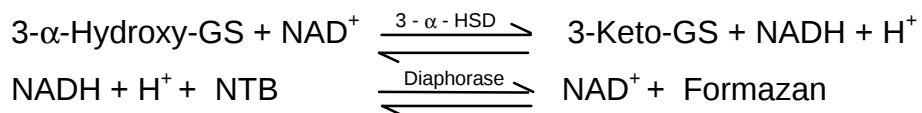
Gallensäuren sind über längere Zeit in Serum oder Plasma stabil, so daß sie per Post zur Analyse versandt werden können (CENTER, 1997). Bei Temperaturen zwischen +2 und +8 °C sind sie 1 Woche haltbar (Produktinformation Merckotest;

Merck®) bei Raumtemperatur im Serum 2 Tage (CENTER, 1993). Für ihre labordiagnostische Bestimmung im Blutserum sind folgende Methoden am gebräuchlichsten: ein Radioimmunoassay (RIA) zum Nachweis konjugierter Gallensäuren, die direkte enzymatische, spektrophotometrische Messung aller 3alpha-hydroxylierten Gallensäuren sowie die Auftrennung und Quantifizierung verschiedener Gallensäuren mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (BUNCH et al, 1984; COUNSELL und LUMSDEN, 1988; HÖNES-WALDSCHMIDT, 1992; CENTER, 1997; WILLIAMS, 1998).

Bei Hund und Katze werden im RIA die nichtsulfierten, konjugierten, primären Gallensäuren gemessen (BUNCH et al, 1984), wobei dieser Kit für Seren von Hund und Katze validiert wurde. Seine untere Nachweisgrenze liegt bei 0,2 µmol/l. Ein linearer Verlauf ist nur bis zu einer Gallensäuren-Konzentration von 50,0 µmol/l gegeben. Für die Bestimmung höherer Werte müssen die Proben verdünnt und erneut gemessen werden. COUNSELL und LUMSDEN (1988) sowie CENTER (1997) weisen darauf hin, daß für den RIA keine vergleichenden klinischen Studien über sinnvolle Grenzwerte bei Tieren mit hepatobiliären Erkrankungen existieren. Außerdem sind die mit der enzymatischen Bestimmungsmethoden gewonnenen Erkenntnisse nicht auf die RIA-Messung übertragbar.

Die enzymatische Bestimmung der Gallensäuren ist als diagnostischer Test zur Erkennung von Lebererkrankungen bei Hund und Katze klinisch validiert worden (CENTER et al, 1991; CENTER et al, 1985a; CENTER et al 1985b; CENTER et al, 1986; AGUILERA-TEJERO et al, 1988a; CENTER et al, 1995). Im Gegensatz zum RIA werden sowohl die konjugierten als auch die unkonjugierten 3alpha-hydroxilierten Gallensäuren nachgewiesen, so daß die Werte der enzymatischen Bestimmung deshalb über denen des RIA liegen. Da die überwiegende Anzahl der Gallensäuren eine 3alpha-Hydroxylgruppe besitzt, spiegelt die enzymatische Messung einen repräsentativen Wert der tatsächlich vorhandenen Quantität der Gallensäuren wieder. Dies ist der Fall bei gesunden und an hepatobiliären Erkrankungen leidenden Patienten. Nicht erfaßt werden neben den nicht 3alpha-hydroxilierten Gallensäuren jene, die an der 3er Position verestert oder sulfatiert sind (CENTER, 1997).

Die enzymatische Bestimmung der Gallensäuren basiert darauf, daß 3alpha-Hydroxy-Gallensäuren in Anwesenheit von Nicotinadenindiphosphat (NAD^+) unter Katalyse von 3alpha-Hydroxysteroid-Dehydrogenase ($3\text{-}\alpha\text{-HSD}$) zu 3-Keto-Gallensäuren und Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) umgesetzt werden. NADH reagiert mit Nitrotetrazolin-Blau (NTB) unter katalytischer Wirkung des Enzymes Diaphorase zu einem blauen Formazan-Derivat. Letzteres wird spektrophotometrisch bei 540nm gemessen (CENTER et al, 1984).



Nach COUNSELL und LUMSDEN (1988) verläuft die direkte enzymatische Methode der Gallensäuren-Analyse bis 100 $\mu\text{mol/l}$, nach CENTER (1997) sogar bis 250 $\mu\text{mol/l}$ linear. Die exakte Bestimmung höher liegender Werte birgt keinen diagnostischen Nutzen (CENTER, 1997).

Die Testgenauigkeit der Labormethode kann durch folgende Einflußfaktoren gemindert werden:

- Das Serum von Hunden und Katzen enthält unspezifische Dehydrogenasen. Diese müssen vor Beginn der Reaktion z.B. durch Zugabe von Natrium-Pyruvat inaktiviert werden, da sie in das Reaktionsgeschehen eingreifen und die Meßergebnisse verfälschen (MASHIGE, 1981; CENTER et al, 1984).
- Die Bestimmung des Absorptions-Endpunktes wird durch hämolytisches und lipämisches Serum aufgrund spektrophotometrischer Überlagerungen beeinflusst (CENTER et al., 1984). Lipämisches Serum kann durch 20 minütige Zentrifugation in einer Kühlzentrifuge gereinigt werden (SOLTER et al., 1992).

Die HPLC-Analytik wurde für den Hund etabliert, da sich die Dünnschichtchromatographie zum Nachweis der einzelnen Serumgallensäuren bei dieser Tierart als unzureichend erwies. Diese Methode erlaubt insbesondere bei konjugierten Gallensäuren eine quantifizierbare Trennung (HÖNES-WALDSCHMIDT, 1992).

2.3.2. Ermittlung der Gallensäurenkonzentration nach 12stündigem Fasten

Experimentelle Studien belegen, daß bei Tieren mit toxisch, medikamentell oder chirurgisch induzierten Hepatopathien die Konzentration der Gallensäuren im Blutserum signifikant ansteigt.

ANWER et al. (1976) setzten bei 5 gesunden Hunden durch Gabe von Tetrachlorkohlenstoff Leberschäden. Im Gegensatz zur Bilirubinkonzentration konnten eine signifikante Steigerung der Gallensäurenkonzentrationen und der ALT-Aktivität im Blutserum nachgewiesen werden. Die Bestimmung der Gallensäuren ist somit für diese toxisch bedingte Leberschädigung sensitiver als die des Bilirubins. RUTGERS et al. (1988) bestätigten diese Ergebnisse, indem sie nach Gabe von Dimethylnitrosamin die Leber von 6 Hunden schädigten und weiteren 6 gesunden Hunden experimentell den Ductus choledochus ligierten. Bei diesen Tieren lagen die Gallensäurenkonzentrationen im Serum deutlich über den Werten, der mit Dimethylnitrosamin geschädigten Hunde. In beiden Gruppe unterschieden sich die Gallensäurenkonzentrationen jedoch signifikant von gesunden Kontrolltieren. Desweiteren korrelierten die Gallensäurenkonzentrationen positiv mit den Leberparametern Bilirubin, AP, ALT, Cholesterin sowie mit den histologischen Befunden der Cholestasen und Gallengangsproliferationen.

Bei 5 gesunden Hunden, denen hohe Dosen Dexamethason (3 mg/kg KM i.v. über 12 Tage) verabreicht wurden, stiegen die Nüchtern-Gallensäurenkonzentrationen im Serum ebenso wie bei 5 Hunden, denen experimentell die Gallengänge unterbunden wurden. In beiden Gruppen erhöhten sich auch die Enzyme AP, ALT und γ -GT (DE NOVO und PRASSE, 1983). Im Gegensatz dazu erhöhen sich die Gallensäurenkonzentrationen nach der Gabe von Prednison (4 mg/kg KM i.m. über 10 Tage) bei gesunden Hunden nicht, sehr wohl aber die AP-Aktivität im Blutplasma (SOLTER et al., 1994).

Auch Katzen entwickeln nach experimenteller Obstruktion des Gallenganges deutlich erhöhte Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum (CENTER et al., 1983a).

Die experimentellen Ergebnisse konnten in der klinischen Anwendung bestätigt und erweitert werden. CENTER et al. (1985b) untersuchten 150 Hunde, bei denen eine Erkrankung der Leber vermutet wurde. Die Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen erwies sich als empfindliche und spezifische Methode. Schwere Hepatopathien wurden besser erkannt als leichte Lebererkrankungen. Die Gallensäurenkonzentrationen korrelierten wiederum positiv mit den Leberparametern AP, ALT und Bilirubin. Zur Steigerung der Empfindlichkeit für die Erkennung von Lebererkrankungen wird die kombinierte Bestimmung der Gallensäuren mit anderen Leberparametern empfohlen. Eine Ausnahme bildet die Diagnostik portosystemischer Shunts. Hier ist die alleinige Bestimmung der Gallensäurenkonzentration sensitiver und spezifischer als die Kombination labordiagnostischer Methoden. Unterschiedliche Lebererkrankungen können anhand der Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen nicht unterschieden werden (CENTER et al. 1995; RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998).

Die beim Hund gewonnenen Erkenntnisse stimmen weitgehend mit den klinischen Erfahrungen bei Katzen überein. CENTER et al. (1986) prüften die Nützlichkeit der Messung von Gallensäuren bei 80 Katzen mit Verdacht auf eine Hepatopathie. Die einmalige Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen nach 12stündigem Fasten erwies sich für die Erkennung von Lebererkrankungen als sehr spezifisch und empfindlich. Mit Ausnahme der Patienten, bei denen portosystemische Anastomosen bestanden, korrelierten die Gallensäuren-Werte signifikant ($p < 0,05$) mit der Gesamtbilirubinkonzentration. Die Sensitivität der Gallensäuren für die Erkennung cholestatischer Zustände übersteigt jedoch die Empfindlichkeit der Bilirubin-Bestimmung (CENTER, 1993).

Auch in der Humanmedizin stellt die alleinige Nüchternwertbestimmung der Gallensäuren eine sensitive und spezifische Methode zur Erkennung von Lebererkrankungen dar (SKREDE et al. 1978; TOBIASSON und BOERYD, 1980; PARE et al., 1981; JONES et al., 1981; LINNET und KELBAECK, 1982; FERRARIS et al., 1983; JOELSSON et al., 1983). So schreiben z. B. SKREDE et al. (1978) der einmaligen Gallensäuren-Bestimmung als Indikator der Leberfunktion des Menschen

eine höhere Empfindlichkeit als den Leberenzymen zu. Für die Erkennung leichter Formen hepatobiliärer Erkrankungen erwies sich die AST-Aktivität als ebenso geeignet wie die Bestimmung der Serumgallensäuren. Für die Diagnostik schwerwiegender Lebererkrankungen gelten die Gallensäuren jedoch als empfindlichster Indikator (FERRARIS et al., 1983). Allerdings sind RICKERS et al. (1982) der Auffassung, daß die Bestimmung der Serumgallensäuren beim Menschen gegenüber der Messung von Bilirubin, AP sowie AST keine zusätzliche diagnostische Aussage trifft.

Die einmalige Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen nüchterner Patienten enthält diagnostische Unsicherheiten, da nach spontanen Gallenblasenentleerungen innerhalb der interdigestiven Phasen falsch positive Werte auftreten können. Des weiteren ist die Extraktion der Gallensäuren durch die Hepatozyten über einen längeren Zeitraum auch bei beeinträchtigter Leberfunktion möglich (CENTER, 1997).

2.3.3. Ermittlung prä- und postprandialer Gallensäurenkonzentrationen

Die Unzulänglichkeiten der einmaligen Nüchternwertbestimmung führten in der Humanmedizin frühzeitig zu der Empfehlung, die Gallensäurenkonzentration vor und 2 Stunden nach einer Testmahlzeit zu ermitteln, damit die Empfindlichkeit der Untersuchungsmethode gesteigert wird (KAPLOWITZ et al., 1973; SCHWARZ et al., 1975; BARNES et al., 1975; STIEHL et al., 1978b; DOUGLAS et al., 1981; MANNES et al., 1982; GREENFIELD et al., 1986; NIKOPOULOS et al., 1992; DE ALMEIDA et al., 1998).

So untersuchten KAPLOWITZ et al. (1973) 26 leberkranke Patienten, die alle erhöhte postprandiale Gallensäurenkonzentrationen hatten. Nur bei 10 Erkrankten lagen bereits die Nüchternwerte oberhalb des Referenzbereiches. Die postprandiale Messung erwies sich gegenüber dem BSP-Test sowie der Bestimmung von Bilirubin und der Leberenzyme als sensitivste Methode.

Bei Hepatopathien, die weder mit Ikterus noch mit einer deutlichen Steigerung der Leberenzymaktivitäten einhergehen, empfehlen DOUGLAS et al. (1981) die Bestimmung der prä- und postprandialen Gallensäurenkonzentrationen, um wertvolle diagnostische Informationen über die Leberfunktion zu gewinnen. Während 11 von insgesamt 20 Patienten erhöhte postprandiale Gallensäurenkonzentrationen zeigten, lag der präprandiale Wert nur bei 8 Erkrankten oberhalb des Referenzbereiches. Diese Studie bestätigt außerdem erneut, daß beim Menschen die Bestimmung der Gallensäuren im Vergleich zur Messung des Gesamtbilirubins die sensitivere Methode ist. MANNES et al. (1982) ermittelten für die Diagnostik von Leberzirrhosen sowohl bei prä- als auch postprandialer Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen eine Sensitivität von 93%. Eine Kombination der Messungen vor und nach Aufnahme einer Mahlzeit führte zu einer Steigerung der Empfindlichkeit auf 97%. DE ALMEIDA et al. (1998) weisen insbesondere den postprandialen Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum des Menschen einen hohen Wert für die Diagnostik chronischer Hepatitiden zu.

Andere Autoren vertreten die Meinung, daß die postprandiale Gallensäuren-Bestimmung gegenüber der alleinigen Nüchternwertbestimmung beim Menschen keine Vorteile bringt (FESTI et al., 1983; VAN BLANKENSTEIN et al., 1983).

FESTI et al. (1983) führten eine Untersuchung bei 324 Patienten mit Hepatopathien durch. Sie betrachten die Bestimmung der Gallensäuren als eine wertvolle Ergänzung zu den herkömmlichen Leberparametern, die zu einer Steigerung der Sensitivität von 75,4% auf 79,6% führt. Jedoch lag die Empfindlichkeit der postprandialen Werte stets unter denen der präprandialen. VAN BLANKENSTEIN (1983) ermittelte Nüchtern- und postprandiale Werte von konjugierten Gallensäuren bei 231 Hepatopathiepatienten. Bilirubin und die Leberenzyme wurden gemessen und mit den Gallensäurenkonzentrationen verglichen. Es konnten nicht alle durch histologische Befunde von Lebergewebe erkannten Erkrankungen labordiagnostisch aufgedeckt werden. Die postprandiale Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen erwies sich der alleinigen Nüchternwertbestimmung nicht überlegen.

Auch für den Hund wird die Frage, ob die postprandiale Gallensäuren-Bestimmung diagnostisch sinnvoll ist, kontrovers diskutiert. AGUILERA-TEJERO et al. (1988b) schädigten experimentell die Leber von 15 gesunden Hunden durch die Gabe von Tetrachlorkohlenstoff und bestimmten u.a. die Gallensäurenkonzentrationen vor und 2 Stunden nach der Gabe von Futter. Die postprandialen Werte verbesserten die diagnostische Kapazität gegenüber der alleinigen Nüchternwertbestimmung der Gallensäuren und dem BSP-Test nicht. Im Gegensatz dazu vertreten CENTER et al. (1991) die Ansicht, daß die Bestimmung postprandialer Gallensäurenkonzentrationen aussagekräftiger als eine alleinige Messung des Nüchternwertes ist. Ihre Erfahrungen beruhen auf den Ergebnissen einer klinischen Studie, in die 170 Hunden mit Verdacht auf Hepatopathie einbezogen wurden.

Bei der Katze ist die Bestimmung der postprandialen Gallensäurenkonzentrationen spezifischer und sensitiver als die einmalige Nüchternwertbestimmung (GARTRELL et al., 1992; CENTER et al., 1993, 1995).

GARTRELL et al. (1992) untersuchten 50 leberkranke Katzen. Es wurden präprandiale und 2-stündige postprandiale Gallensäurenkonzentrationen bestimmt. Die Sensitivität für die Aufdeckung von Lebererkrankungen beträgt für die Gallensäuren-Bestimmung vor und nach Stimulation der Gallesekretion 94% bzw. 100%, die Spezifität liegt bei 41% bzw. 59%, der positive prädiktive Wert bei 47% bzw. 59%, der negative prädiktive Wert bei 93% bzw. 100%. Somit ist für die Katze die Bestimmung der postprandialen Werte sensitiver und spezifischer als die Nüchternwertbestimmung. In einer weiteren Studie wurden 9 Katzen mit schwerer hepatischer Lipidose untersucht. Nur 72% zeigten erhöhte präprandiale, jedoch 100% erhöhte postprandiale Gallensäurenkonzentrationen im Serum (CENTER et al. 1993). CENTER et al. (1995) führten weitere Untersuchungen mit 108 Katzen durch, bei denen eine Lebererkrankung vermutet wurde. Bei allen Patienten konnte eine exakte Diagnose anhand histologischer Befunde von Lebergewebe erhoben werden. Die Konzentration der Gallensäuren vor und 2 Stunden nach Futteraufnahme wurden enzymatisch bestimmt und mit anderen biochemischen Leberparametern verglichen. Der Auswertung der Gallensäurenkonzentrationen lagen Referenzbereiche unter 15,0 $\mu\text{mol/l}$ für die präprandialen, unter 20,0 $\mu\text{mol/l}$ für die

postprandialen Werte zugrunde. Für die Erkennung von Lebererkrankungen wurden für die prä- bzw. postprandialen Gallensäurenkonzentrationen eine Spezifität von 96% bzw. 100% und eine Sensitivität von 54% bzw. 81% ermittelt. Betrachtet man nur die leberkranken Patienten, die nicht an einem portosystemischen Shunt leiden, liegt die Sensitivität bei 52% bzw. 72%. Die Effektivität der Gallensäuren-Bestimmung 2 Stunden nach Fütterung wird von keinem anderen labordiagnostischen Leberparameter übertroffen.

Sowohl bei der Katze, als auch beim Hund sind postprandiale Werte bei angeborenen oder erworbenen portosystemischen Shunts und Zirrhosen diagnostisch wertvoll, da die Nüchternwerte der Gallensäurenkonzentrationen und anderer Leberparameter dieser Tiere innerhalb der Referenzbereiche liegen können (CENTER et al., 1985a; MEYER, 1986; JENSEN, 1991a; CENTER, 1995). Katzen mit kongenitalen portosystemischen Shunts zeigten zu 95% erhöhte präprandiale, zu 100% erhöhte postprandiale Gallensäurenkonzentrationen im Serum. Die Durchführung der BSP-Retention ergab nur zu 85%, die Bestimmung der Ammoniakkonzentration nüchterner Tiere nur zu 89% positive Befunde (LEVY und BUNCH, 1992).

Die Ergänzung der prä- durch die postprandialen Gallensäuren-Werte sowie die Kombination mit anderen labordiagnostischen Leberparametern ermöglicht weder beim Menschen noch beim Tier eine Differenzierung zwischen unterschiedlichen Lebererkrankungen, da sich die Werte zu stark überschneiden (SCHWARZ et al., 1975; SKREDE et al., 1978; RICKERS et al., 1982; FERRARIS et al., 1983; CENTER et al., 1985a; JENSEN, 1991a; CENTER, 1997; RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998).

Bei Hund und Katze ist die Beurteilung der Schwere oder des Umfanges von Leberschäden nach CENTER (1997) anhand der Gallensäuren-Werte nicht möglich. Veränderungen der Abweichungen von Referenzbereichen sind kein Indikator für Verschlechterung oder Besserung. In der Humanmedizin wird diese Meinung auch von PARÉ et al. (1981) vertreten. Im Gegensatz dazu zeigten in der von FESTI et al. (1983) beim Menschen durchgeführten Studie die Gallensäurenkonzentrationen

schwer erkrankter Patienten signifikant höhere Werte als derjenigen mit leichten Hepatopathien. SIMKO und MICHAEL (1986) schlußfolgern ebenfalls für den Menschen, daß bei leichten Lebererkrankungen die Serumgallensäuren nur geringgradig erhöht sind, da die hepatozelluläre Aufnahme der Gallensäuren nur leicht beeinträchtigt ist. In fortgeschrittenen Stadien der Hepatopathie entstehen zunehmend intra- und extrahepatische Anastomosen, die einen stärkeren Anstieg der Gallensäuren im Blut bewirken. RUFER (1998) ermittelte bei Hunden mit schweren Hepatopathienformen tendenziell höhere Konzentrationen der Serumgallensäuren als bei leichteren Formen von Lebererkrankungen.

Die Stimulation der Gallesekretion durch die Gabe von Futter wird von zahlreichen Faktoren beeinflußt. Sie führen unter folgenden Bedingungen zu falsch negativen Ergebnissen: Eine intestinale Malassimilation und die beschleunigte Darmpassage vermindern die Absorption der Gallensäuren im Darm. Des weiteren führt die Aufnahme ungenügender Futtermengen oder einer ungeeigneten Diät zu einer unzureichenden Stimulation der Cholezystokinin-Sekretion und somit des enterohepatischen Kreislaufes. Erkrankte Tiere leiden zudem häufig an Inappetenz, Anorexie und Vomitus. Die Fütterung eines eiweißhaltigen Standardfutters ist bei Tieren mit angeborenen portosystemischen Shunts und schweren neurologischen Symptomen sogar kontraindiziert. Eine verzögerte Magenentleerung bedingt eine unzureichende Stimulation der Gallenblasenkontraktion und eine verzögerte Darmpassage verschiebt den optimalen Zeitpunkt der postprandialen Gallensäuren-Bestimmung. Gelegentlich übersteigen die präprandialen die postprandialen Werte. Erklärungen liegen in spontanen Gallenblasenentleerungen ohne Futteraufnahme, verzögerter Magenentleerung und intestinaler Transportzeit, Abweichungen der Cholezystokinin-Ausschüttung oder Veränderungen der Magen-Darm-Flora (JENSEN, 1991b; CENTER, 1997).

2.3.4. Ermittlung der Gallensäurenkonzentration vor und nach Injektion cholezystokinetischer Substanzen

Die Induktion des enterohepatischen Kreislaufs erfolgt durch die im folgenden in ihrer Struktur und Wirkung beschriebenen cholezystokinetischen Substanzen, die im Rahmen der Leberfunktionsdiagnostik Anwendung finden können.

2.3.4.1. Cholezystokinin / Caerulein - Struktur und Wirkung

Das Hormon Cholezystokinin (CCK) gehört zur Gastrin-Familie und ist ein aus 33 Aminosäuren aufgebautes Polypeptid. Gastrin hingegen besteht nur aus 17 Aminosäuren. Die 5 C-terminalen Aminosäuren beider Hormone sind identisch. Für die biologische Aktivität benötigt CCK im Unterschied zu Gastrin ein sulfatiertes Tyrosin in der 7. Position vom C-terminalen Ende (siehe Abb. 1). Die Desulfatierung führt zum Verlust der Wirkungsstärke (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

CCK wird in der Mukosa des Duodenums synthetisiert. Seine Halbwertszeit liegt bei etwa 3,5 Minuten (EDDELAND und WEHLIN, 1979), wobei es in Leber und Niere metabolisiert und hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Ein weiterer Vertreter der Gastrin-Familie ist das Caerulein. Es wurde zuerst aus Methanolextrakten der Haut des australischen Frosches *Hyla caerulea* isoliert und ist ein Dekapeptid, dessen C-terminales Ende in den letzten 5 Aminosäuren mit CCK- und Gastrin II übereinstimmt (siehe Abb. 1). Caerulein besitzt wie CCK ein sulfatiertes Tyrosin in Position 7 des C-Terminals (ESPARMER, 1981).

Caerulein wird mittlerweile als Ceruletid strukturidentisch künstlich synthetisiert und unter dem Handelsnamen Takus® (Pharmazia/Upjohn) vertrieben.

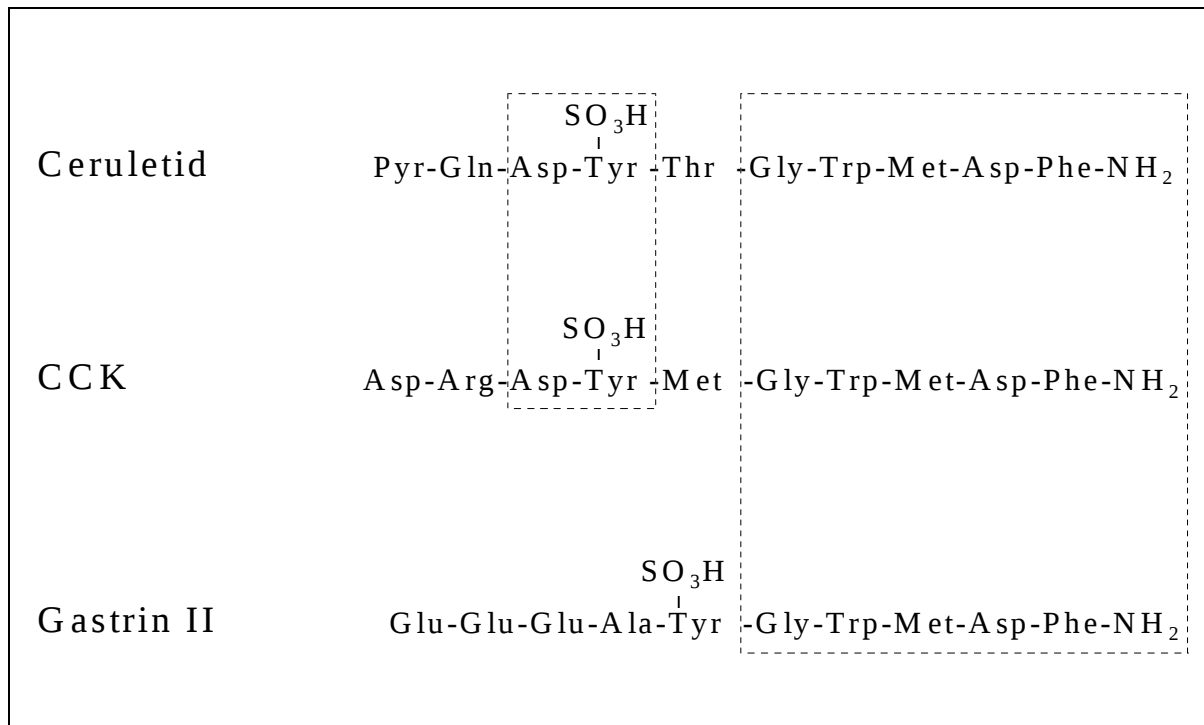


Abb. 1: Strukturformel von Ceruletid, Cholezystokinin (CCK) und Gastrin II (TAKUS-PRODUKTINFORMATION)

Ceruletid wird wie CCK hauptsächlich über Leber und Niere metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. Versuche bei Ratten und Kaninchen zeigten, daß nach intramuskulärer Injektion maximale Blutspiegel nach 5-15 Minuten erreicht werden. Der anschließende Abfall des Blutspiegels erfolgt rasch (TOKIWA et al., 1975). Aus Untersuchungen beim Hund ist zu schließen, daß die biologische Halbwertszeit bei etwa 5 Minuten liegt (DE CARO und IMPROTA, 1972).

Der Wirkung des CCK liegt sowohl eine hormonelle Induktion an CCK-Rezeptoren als auch die Funktion als Neurotransmitter zugrunde. Es befindet sich in Zellen der intestinalen Mukosa und in den Neuronen des Nervensystems (WILLIAMS, 1982).

CCK ist das hauptverantwortliche Hormon für die Stimulation der Gallenblasenkontraktion (FRIED et al., 1983; SHIRATORI et al., 1986; MANGEL et al., 1989; HILDEBRAND et al., 1990; NIEWIAROWSKI et al., 1990). Beim Menschen konnte nach Injektion des Hormones eine linear verlaufende, dosisabhängige Entleerungsrate der Gallenblase nachgewiesen werden (SPELLMAN et al., 1979). Die Injektion des Cholezystokinin-Antagonisten Loxiglumid senkte bei gesunden

Menschen die durch eine Mahlzeit stimulierte Gallesekretion signifikant (HILDEBRAND et al. 1990).

FRIED et al. (1983) ermittelten für den Hund eine signifikante Korrelation zwischen der CCK-Plasmakonzentration und dem Gallenblasendruck. SHIRATORI et al. (1986) zogen aus ihren Studien beim Hund die Schlußfolgerung, daß die Entleerung der Gallenblase nach Verabreichung von Fett durch den Anstieg des im Blut zirkulierenden CCK stimuliert wird. Die Höhe des Anstieges von CCK und die Stärke der Gallenblasenkontraktion sind abhängig von der Menge des zugeführten Fettes. Diese Beziehungen korrelieren signifikant miteinander.

Durch in-vitro-Untersuchungen wurde auch bei der Katze eine hohe Potenz des Cholezystokininoctapeptids (CCK-8) zur Induktion der Gallenblasenkontraktion nachgewiesen (CHOWDHURY et al., 1975). Die Stärke der Gallenblasenkontraktion nach Injektion von CCK-8 ist bei Mensch, Hund und Katze dosisabhängig (NIEWIAROWSKI et al., 1990).

Die Sekretion von CCK wird bei gesunden Hunden und Katzen durch die Aufnahme von fett- und proteinhaltiger Nahrung stimuliert (CENTER, 1993). Die CCK-Konzentration im Blutserum von Menschen stieg nach Einnahme einer Mahlzeit bei gesunden Testpersonen signifikant. Maximale Werte wurden nach 20 Minuten erreicht (KOOP et al., 1991).

CCK-8 ist potenter als Cholezystokinin. YAU et al. (1973) beschrieben nach einer in vitro-Messung der Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur von Meerschweinchen eine 10fach stärkere Potenz des Cholezystokininoctapeptids gegenüber Cholezystokinin. Beim Hund erwies sich die durch Injektion von Cholezystokininoctapeptid ausgelöste Gallenblasenkontraktion im Vergleich zur Stimulation durch Futter als effektiver und besser vorhersagbar (ROTHUIZEN et al., 1990).

Neben der Gallesekretion erzielt CCK folgende Wirkungen:

- Sekretionsförderung von Pankreasenzymen
- Steigerung der Magensäuresekretion
- Verzögerung der Magenentleerung
- Stimulation der Motilität des Pylorus, Jejunums und proximalen Colons
- Hemmung der Motilität von Ileum und Duodenum
- Förderung der Insulin- und Glukagonabgabe (MANGEL et al., 1989; STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Der Wirkungsmechanismus von Ceruletid beruht analog zum CCK auf der hormonell induzierten gesteigerten Freisetzung von Acetylcholin an den Zellen mit Cholezystokinin-Rezeptoren (Gallenblase, Pankreas, Intestinum). Außerdem besitzt Ceruletid eine direkte Wirkung auf die Dünndarmmuskulatur und wirkt dort als Neurotransmitter (TAKUS-PRODUKTINGFORMATION).

Sowohl die Gallengänge als auch der Sphincter Oddi scheinen gegenüber Cholezystokinin und demnach auch gegenüber Ceruletid zwei Typen von Rezeptoren zu besitzen: einen Rezeptor in der Muskulatur (kontraktionsfördernd) und einen Rezeptor in nicht-adrenergen, nicht-cholineren Neuronen (erschlauffungsfördernd). In der Gallenblase würden demnach die muskulären Rezeptoren stark überwiegen, im Sphincter Oddi die neuronalen Rezeptoren. Diese Erkenntnisse beruhen auf Untersuchungen an Katzen (BEHAR und BIANCINI, 1980).

Ceruletid übt bei Meerschwein, Hund und Mensch eine starke spasmogene Wirkung auf die Gallenblasenmuskulatur aus (YAU, 1973; JONES und GROSSMANN, 1970; GOLDBERG, 1981; SCHINDLER, 1981; SIMKO und MICHAEL, 1986; NITSCHKE et al., 1998). Auch bei Katzen konnte die steigernde Wirkung auf den Gallefluß nach Injektion von Ceruletid nachgewiesen werden. Im Gegensatz zum alimentären Reiz war die Entleerungsrate höher und trat der Entleerungsbeginn bereits nach 7 und nicht erst nach 16 Minuten ein (LEISNER et al, 1980).

Bei der Katze ist die unter Ceruletid sezernierte Galle reich an Gallensäuren (ANGELUCCI et al.; 1974), beim Hund steigen lediglich die HCO_3^- und Cl^- Konzentrationen mit dem Gallefluß an (JONES und GROSSMANN, 1970).

JONES und GROSSMANN (1970) wiesen beim Hund eine höhere choleretische Potenz des Ceruletid gegenüber CCK nach. YAU et al (1973) konnten durch in vitro-Versuche am Meerschweinchen eine 2fach stärkere Wirkung auf die Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur durch Ceruletid gegenüber Cholezystokinin messen. GOLDBERG et al. (1981) und SCHINDLER (1981) verglichen beim Menschen den cholezystokinetischen Effekt von Ceruletid (0,3 µg/kg bzw. 0,4 µg/kg KM i.m.) mit der Gabe einer fettreichen Mahlzeit. Der Median der prozentualen Verkleinerung der Gallenblase beträgt 78% für Ceruletid und nur 43% für die Reizmahlzeit (GOLDBERG et al., 1981). Ceruletid gewährleistet einen adäquaten Reiz für die Entleerung der Gallenblase nach bereits 15-20 Minuten. Nach der oralen Reizmahlzeit verkleinert sich die Gallenblase erst nach über 40 Minuten (SCHINDLER, 1981). NITSCHKE et al. (1998) führten für den gesunden Menschen den Vergleich der Gallenblasenkontraktion nach Injektion von Ceruletid (0,3 µg/kg KM, i.m.) und der oralen Aufnahme von 330 ml Kakao. Nach 30 Minuten verkleinerte sich die Gallenblase nach Ceruletid-Injektion um 72% ±5%, nach der Gabe von Kakao ebenfalls bereits nach 30 Minuten um 63% ±7%.

Die Wirkungen des Ceruletid auf Intestinum und Pankreas entsprechen qualitativ den durch Cholezystokinin ausgelösten Reaktionen. Sie bedingen folgende beim Menschen beobachteten Nebenwirkungen:

Die Dosierung von 0,3 µg/kg KM i.m. führte zu leichtem Brechreiz (6%) und Bauchbeschwerden (3%). Die Dosierung von 0,4 µg/kg KM verursachte bei 19% der Patienten Übelkeit und bei 16% abdominale Schmerzen, sowie eine nicht schmerzhaft vermehrte Dünndarmperistaltik (24%), Schwindel (8%), Hitzegefühl (7%) und Erbrechen (3%). Aufgrund der kurzen Wirkungsdauer des Ceruletids benötigten die aufgetretenen Nebenwirkungen beider Studien keine Therapie (SCHINDLER, 1981; GOLDBERG et al., 1981).

Zusätzlich führt Ceruletid bei Mensch, Ratte, Hund und Katze zum Blutdruckabfall. Die hypotone Reaktion kann mit Bradykardie einhergehen (BERTACCINI et al., 1968; WISNIEWSKA, 1997; TAKUS-PRODUKTINFORMATION). Für den Hund lagen die Schwellendosen bei intravenöser Bolus-Injektion bei 10-100 ng/kg KM.

Dosierungen bis zu 100-1000 µg/kg KM konnten bei vollständiger Erholung nach 3-9 Std. toleriert werden. Nach der Injektion geringer bis mittlerer Dosen kehrte der Blutdruck nach 2-15 Minuten zum Ausgangswert zurück. Die Schwellendosis bei subkutaner Injektion lag bei 5-10 µg/kg KM. Bei der Katze führt Ceruletid ab einer Schwellendosis von 0,1-0,2 µg/kg KM als Bolus i.v. appliziert zu hypotonen Reaktionen (BERTACCINI et al., 1968). Daher ist eine i.v. Bolus-Injektion nicht anzuraten. Die langsame Infusion oder i.m. Injektionen sind zu bevorzugen (TAKUS-PRODUKTINFORMATION).

Aufgrund der zahlreichen Wirkungen von Ceruletid ist die Anwendung durch folgende Kontraindikationen begrenzt:

- obstruktiver Ileus, akute Pankreatitis und Cholelithiasis
- hypotone Zustände
- Frühschwangerschaft (TAKUS-KURZINFORMATION).

SARGENT und HALLS (1981) berichteten außerdem über lokale Nebenwirkungen. Bei Menschen traten an der intramuskulären Injektionsstelle leichte bis schwere Schmerzen auf. Lokale Reizerscheinungen während der intramuskulären Injektion von Ceruletid sind aufgrund eigener Erfahrungen auch beim Hund zu beobachten.

2.3.4.2. Leberfunktionsüberprüfung anhand CCK-, CCK-8- und Ceruletid-stimulierter Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum

Erste klinische Erfahrungen, den exogenen Gallensäuren-Stimulationstest durch die standardisierte Gabe cholezystokinetisch wirkender Substanzen, wie Cholezystokinin und Ceruletid zu verbessern, stammen aus der Humanmedizin.

IWAMURA (1980) verglich bei 10 gesunden Menschen und 78 Patienten mit verschiedenen Hepatopathien die Nüchternwerte der Gallensäuren im Blutserum mit den Werten nach fettreicher Mahlzeit, nach Gabe von Eigelb und nach Injektion von

Ceruletid (20 µg/Person, i.m.). Er empfiehlt sowohl die Stimulation der Gallesekretion durch Nahrungsaufnahme, als auch durch Injektion von Ceruletid als „endogenen Gallensäuren-Toleranztest“. Die Testdauer verkürzte sich in dieser Untersuchung durch die Injektion von Ceruletid nicht.

SIMKO und MICHAEL (1986) stimulierten die Gallenblasenkontraktion bei gesunden Menschen und solchen, die an einer milden Form von Lebererkrankung litten durch die Gabe von Ceruletid (0,3 µg/kg KM, i.m.). Bei den Gesunden zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Gallensäurenkonzentrationen innerhalb von 180 Minuten. Dieser Anstieg konnte in einer Placebo-Gruppe nicht festgestellt werden. Bei den Patienten erwiesen sich die Gallensäuren des 0-Wertes im Vergleich mit anderen Leberparametern als die empfindlichste Methode der Diagnostik von Hepatopathien. Die Stimulation mit Ceruletid steigerte die Sensitivität nicht.

KAELBAECK et al. (1984) führten eine Studie mit 13 an Leberzirrhose erkrankten Patienten durch. Sie verglichen prä- und postprandiale Gallensäurenkonzentrationen mit Werten nach Gabe von Cholezystokinin. Beide Methoden erzielten gute Ergebnisse. Durch die Gabe von Cholezystokinin konnte die Testdauer von 2 Stunden auf 30 Minuten verkürzt werden. Die postprandiale Messung hielten die Autoren jedoch für praxisrelevanter. Allerdings zeigen Patienten, die an einer Zirrhose leiden, einen ähnlichen Verlauf der Gallensäuren vor und nach Stimulation wie Menschen, bei denen die Gallenblase entfernt wurde. Die Nüchtern-Werte im Serum sind erhöht und der postprandiale oder durch Cholezystokinin stimulierte Anstieg ist gering. Eine mögliche Ursache ist die Beeinträchtigung der Gallenblasenfunktion bei Zirrhose (TURNBERG und GRAHAME, 1970; BODE et al., 1971).

DAY et al. (1992) belegten bei gesunden Katzen cholezytographisch eine Gallenblasenkontraktion nach Injektion von Cholezystokinin-Oktapeptid. Die Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum vor und nach Stimulation wurden mit prä- und postprandialen Werten verglichen. Die Gallensäurenkonzentrationen im Serum stiegen nach Injektion von Cholezystokinin-Oktapeptid an. Maximale Werte

wurden früher erreicht, jedoch lagen diese signifikant tiefer als nach der Gabe von Futter.

RUFER (1998) etablierte für den Hund einen exogenen Gallensäuren-Stimulationstest. Sie bestimmte die Konzentration der Gallensäuren vor und nach Stimulation mit Ceruletid (0,3 µg/kg KM i.m.) bei gesunden Hunden und Patienten mit Hepatopathien oder anderen nichtleberassoziierten Grunderkrankungen. Da bei gesunden Hunden die höchsten Konzentrationen der Gallensäuren 20 und 40 Minuten nach Stimulation auftraten, wurden diese Meßzeitpunkte gemeinsam mit dem Ausgangswert (0-Wert) für den Gallensäuren-Stimulationstest mit Ceruletid festgelegt. Die durchschnittliche Änderung der enzymatisch ermittelten Gallensäurenkonzentrationen über den Zeitverlauf war hochsignifikant ($p < 0,001$). Die ermittelten Referenzbereiche der Gallensäuren lagen unter 2,0 µmol/l für den 0-Wert und bei unter 20,0 µmol/l für beide Stimulationswerte. Bei der klinischen Anwendung des Gallensäuren-Stimulationstests bei 92 Hunden mit Hepatopathie überstiegen die Gallensäurenkonzentrationen nach 20 bzw. 40 Minuten stets den Referenzbereich. 52 Hunde einer Vergleichsgruppe erkrankter, aber lebergesunder Tiere zeigten dagegen keine Erhöhung der Stimulationswerte. Dies entspricht einer Sensitivität und Spezifität von annähernd 100 % und zeigt, daß der Gallensäuren-Stimulationstest mit Ceruletid beim Hund Lebererkrankungen mit großer Sicherheit diagnostizieren bzw. ausschließen kann. Eine Differenzierung der Lebererkrankungen ist aufgrund des Testes und der Bestimmung direkter und indirekter labordiagnostischer Leberparameter allein nicht möglich.

Die Untersuchungsergebnisse des Einsatzes einer Stimulation mit Ceruletid belegen, daß dieser Test zur Diagnostik von Leberfunktionsstörungen beim Hund geeignet und anderen verfügbaren Verfahren überlegen ist, da der Ceruletid-Test leberspezifisch, problemlos durchführbar, risikolos und störunanfällig ist. Die Testdauer konnte von 2 Stunden auf 40 Minuten verkürzt werden. Somit ist der Ceruletid-Test eine sinnvolle Ergänzung der klinischen, labordiagnostischen und physikalischen Untersuchungsmethoden zur Hepatopathiediagnostik beim Hund (RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998).

Da Ceruletid auch bei der Katze die Sekretion von Galle auslöst (LEISNER et al., 1980), erscheint es sinnvoll, den exogen induzierten Gallensäuren-Toleranztest auch für diese Tierart zu validieren.

3. MATERIAL UND METHODEN

In Auswertung der Literatur galt die standardisierte Durchführung der im folgenden dargestellten Untersuchungen der Beantwortung der Frage, ob der für den Hund etablierte exogene Gallensäurenstimulationstest (Ceruletid-Test) auch bei der Katze diagnostisch verwertbare Ergebnisse erbringt.

3.1. Probandenauswahl

Zuerst wurden an klinisch unauffälligen Katzen klinische, physikalische und labordiagnostische Voruntersuchungen durchgeführt, um anhand der Ergebnisse des Ceruletid-Tests bei nachweislich lebergesunden Tieren Referenzbereiche und optimale Untersuchungszeiten zu bestimmen. Anschließend erfolgten die gleichen Voruntersuchungen bei kranken Katzen zur Verifizierung des klinischen Verdachtes auf eine Hepatopathie. Die Auswahl der Probanden basierte auf den Befunden der Voruntersuchungen als Grundlage für die Einteilung der Tiere in die Gruppen 1 (gesunde Katzen) und 2 (Katzen mit Hepatopathie).

3.1.1. Voruntersuchung: gesunde Katzen

Bei 11 klinisch unauffälligen adulten Katzen der Rassen Europäisch Kurzhaar und Kartäuser-Mix beiderlei Geschlechtes wurden folgende Untersuchungen durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Tiere gesund sind und um insbesondere auszuschließen, daß diese Tiere an einer Hepatopathie erkrankt waren.

1. allgemeine und spezielle klinische Untersuchung
2. labordiagnostische Untersuchungen

Alle Tiere lebten als Blutspender in der MVK I und unterlagen regelmäßigen tierärztlichen Kontrollen. Die Tests wurden im Rahmen eines vom Regierungspräsidium Gießen genehmigten Tierversuchsvorhabens durchgeführt (Geschäftszeichen 17a-19c20-15(1)-10/96/Gi18/13-1/96-).

Die klinischen Untersuchungen erfolgten nach den Regeln der inneren Medizin, die labordiagnostischen Untersuchungen umfassten (siehe Tab. 1):

1. Blutuntersuchung

- Blutbild: Zahl der roten und weißen Blutzellen, Hämatokritwert (PCV), Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten, Differentialblutbild
- Leberparameter: Blutplasmaaktivitäten von ALT, AST, GLDH, AP; Blutplasmakonzentrationen von: Gesamtbilirubin, Bilirubin I und II, Gesamteiweiß, Albumin-/Globulinfraction, Fibrinogen, Blutzucker, Harnstoff, Cholesterin, NH_3
- Nieren-Retentionsparameter: Blutplasmakonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin
- Serologie: Nachweis von Antikörpern gegen das feline Coronavirus (FCoV-Titer) und feline Immundefizienzvirus (FIV) sowie von Antigen des feline Leukosevirus (FeLV).

2. Urinuntersuchung

- Spezifisches Gewicht, Combur[®]-Test, Sedimentanalyse

3. Funktionstests

- Fettbelastungstest
- endogener Gallensäuren-Stimulationstest (CENTER et al., 1993)

4. physikalische Untersuchungsmethode:

- Röntgen (Panoramaaufnahme im laterolateralen Strahlengang)

Die Leberfunktion wurde mit Hilfe des fütterungsbedingten endogenen Gallensäure-Stimulationstestes überprüft (CENTER et al., 1993), wobei die Konzentrationen der Gallensäuren vor und 2 Stunden nach Gabe einer Reizmahlzeit gemessen wurden. Die Durchführung des Fettbelastungstestes (2,0 ml Maiskeimöl/kg KM per os) diente der Überprüfung einer ungestörten Fettassimilation.

3.1.2. Voruntersuchung: Katzen mit Hepatopathie (Patienten)

In die Untersuchung wurden 43 Katzen unterschiedlichen Alters, Geschlechtes sowie verschiedener Rassen einbezogen, bei denen aufgrund der allgemeinen und speziellen klinischen Untersuchung sowie der weiterführenden Untersuchungen der Verdacht auf eine Erkrankung der Leber bestand.

Zur Verifizierung der Diagnose „Hepatopathie“ und zu ihrer differentialdiagnostischen Absicherung wurden bei diesen Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Anamneseerhebung
- allgemeine und spezielle klinische Untersuchung
- labordiagnostische Untersuchungen (siehe Tab. 1):
 1. Blutuntersuchung
 - Blutbild: Zahl der roten und weißen Blutzellen, Hämatokritwert (PCV), Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten, Differentialblutbild
 - Leberparameter: Blutplasmaaktivitäten von ALT, AST, GLDH, AP; Blutplasmakonzentrationen von Gesamtbilirubin, Bilirubin I und II, Gesamteiweiß, Albumin-/Globulinfraction, Fibrinogen, Blutzucker, Harnstoff, Cholesterin, NH_3 ; Gerinnungszeiten: PT, PTT
 - Nieren-Retentionsparameter: Blutplasmakonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin
 - Serologie: Nachweis von Antikörpern des felineen Coronavirus (FeCoV-Titer) und felineen Immundefizienzvirus (FIV), sowie von Antigen des felineen Leukosevirus (FeLV)
 2. Urinuntersuchung
 - Spezifisches Gewicht, Combur[®]-Test, Sedimentanalyse
 3. physikalische Untersuchungen (ggf. Röntgen, Sonographie, Endoskopie, Computertomographie)
 4. invasivdiagnostische Methoden (ggf. perkutane Entnahme von Leberbiopsien, Laparoskopie, Laparotomie)
 5. ggf. Sektion

Der zu erwartende Nutzen der klinischen, labordiagnostischen, physikalischen und invasivdiagnostischen Untersuchungen wurde in jedem Fall unter aufklärender Einbeziehung der Tierbesitzer gegen die für den Patienten entstehenden Belastungen und Risiken abgewogen.

Alle orientierenden Untersuchungen wurden im Rahmen der üblichen Diagnostik von den Tierärztinnen und Tierärzten der MVK I vorgenommen. Die Durchführung der sonographischen Untersuchungen und Laparotomien erfolgte durch Tierärztinnen/ Tierärzte der Chirurgischen Veterinärklinik, Kleintierchirurgie (Prof. Dr. E. Schimke). Sektionen und die Erhebung histologisch-pathologischer Befunde des Lebergewebes realisierten die Tierärztinnen/Tierärzte des Instituts für Veterinär-Pathologie (Prof. Dr. M. Reinacher).

Der Umfang und die einzelnen Parameter der labordiagnostischen Voruntersuchung, die bei den gesunden Katzen und Katzen mit Hepatopathie angewendet wurden, gehen aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1: Umfang und einzelne Parameter der labordiagnostischen Voruntersuchungen von gesunden Katzen und Katzen mit Hepatopathie mit Angabe der Maßeinheiten und Referenzbereiche*

Parameter		Maßeinheiten	Referenzbereiche
Rotes und weißes Blutbild			
Hämatokrit	PCV	l/l	0,25-0,45
Erythrozyten-Zahl	RBC	10 ¹² /l	5,0-10,0
Hämoglobin	Hb	mmol/l	5,0-10,6
Leukozytenzahl	WBC	10 ⁹ /l	6-11
Monozyten	Mon.	%	0-5
Lymphozyten	Lym.	%	15-30
Stabkernige neutrophile Granulozyten	Stab.	%	0-4
Segmentkernige neutrophile Granulozyten	Segm.	%	60-75
Eosinophile Granulozyten	Eos.	%	0-4
Undifferenzierte Zellen	Undiff.	%	0
Gerinnungsparameter			
Prothrombinzeit	PT	sec	7-12
Partielle Thromboplastinzeit	PTT	sec	12-22
Fibrinogen		g/l	1,2-3,0
Organparameter			
Bilirubin gesamt		µmol/l	-3,4
Bilirubin direkt		µmol/l	-
Aspartat-Amino-Transferase	AST	U/l	-40
Alanin-Amino-Transferase	ALT	U/l	-50
Alkalische Phosphatase	AP	U/l	-70
Glutamat-Dehydrogenase	GLDH	U/l	-6
Harnstoff		mmol/l	3,3-10,8
Kreatinin		µmol/l	-141
Stoffwechselparameter			
Ammoniak		µmol/l	-59
Glukose		mmol/l	3,05-5,60
Protein gesamt		g/l	60-80
Albumin		g/l	21-33
Cholesterin gesamt		mmol/l	1,8-3,9
Gallensäuren präprandial**	GS-präprandial	µmol/l	< 15
Gallensäuren 2 Std. postprandial**	GS-2Std. postprandial	µmol/l	< 20

*Referenzbereiche nach KRAFT und DÜRR (1997) in Anpassung an die Gegebenheiten der MVK I, **CENTER et al. (1995)

Mit Hilfe der klinischen und weiterführenden Untersuchungen, insbesondere mit der in Tabelle 1 aufgeführten labordiagnostischen Untersuchungsparametern, konnten die in Frage kommenden Katzen in zwei Gruppen, „gesunde Katzen“ und „Katzen mit Hepatopathie“ eingeteilt werden.

Die Diagnose Hepatopathie wurde bei Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien gestellt:

1. labordiagnostische Veränderungen von mindestens drei Leberparametern (siehe 3.1.1. und 3.1.2.)
2. pathologische Befunde der sonographischen Untersuchung und labordiagnostische Veränderungen mindestens eines Leberparameter (AST, ALT, AP, GLDH, Bilirubin)
3. pathohistologische Veränderungen von Gewebeproben der Leber.

3.2. Einteilung der Katzen in Gruppen

Gesunde Katzen wurden der Gruppe 1 „gesunde Katzen“ (9 Tiere) und leberkranke Patienten der Gruppe 2 „Katzen mit Hepatopathie“ (43 Tiere) zugeordnet.

In der folgenden Tabelle 2 sind Rasse, Alter und Geschlecht der gesunden Katzen (Gruppe 1) aufgeführt.

Tabelle 2: Signalement der gesunden Katzen (Gruppe 1, n=9)

<u>Nr.</u> (Name)	<u>Alter</u> (in Jahren)	<u>Rasse</u>	<u>Geschlecht</u>
1 (Freya)	n.b. (adult)	EKH	W
2 (Stups)	> 8	Kartäuser-Mix	WK
3 (Köpfchen)	> 8	Kartäuser-Mix	WK
4 (Hexe)	8	EKH	WK
5 (Schulter)	> 8	Kartäuser-Mix	WK
8 (Moppel)	6	EKH	W
9 (Stummel)	7	EKH	W
10 (Katerchen)	6	EKH	MK
11 (Prinzessin)	7	EKH	W

In die vorliegenden Untersuchungen wurden zunächst 11 klinisch unauffällige Katzen der Rassen Europäisch Kurzhaar (n = 8) und Kartäuser-Mix (n = 3) im Alter von 6 bis ca. 8 Jahren einbezogen. Zu den getesteten Tieren gehörten ein kastrierter Kater und 10 weibliche Katzen, von denen 6 ovarioektomiert waren. Zwei Katzen, Nr. 6 (Frieda, adult, EKH, WK) und Nr. 7 (Mäuschen, 7 Jahre, EKH, WK), erwiesen sich aufgrund der Voruntersuchungen als nicht gesund und konnten deshalb nicht in die Gruppe 1 aufgenommen werden.

In der folgenden Tabelle 3 sind Rasse, Alter und Geschlecht der Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) aufgeführt.

Tabelle 3: Signalement der Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2, n=43)

<u>Nr.</u> (Name)	<u>Alter</u> (in Jahren)	<u>Rasse</u>	<u>Geschlecht</u>
1 (Asterix)	6	EKH	MK
2 (Mohrle)	3	EKH	MK
3 (Willie)	8	EKH	MK
4 (Katarina)	1	Siam	W
5 (Sebastian)	2	EKH	M
6 (Micky)	8	Perser	MK
7 (Pussy)	10	EKH	WK
8 (Jimmy)	13	EKH	MK
9 (Angelo)	n.b. (adult)	EKH	MK
10 (Pinkie)	13	EKH	WK
11 (Rocky)	12	EKH	MK
12 (Cara)	7	Norweg. Waldkatze.	WK
13 (Quincy)	5	Kartäuser	MK
14 (Linus)	9	EKH	MK
15 (Fritz)	n.b. (adult)	EKH	M
16 (Linus)	1	EKH	W
17 (Bärly)	3	EKH	WK
18 (Sandy)	3	EKH	WK
19 (Cleo)	18	EKH	WK
20 (Peppone)	8	EKH	WK
21 (Pippet)	n.b. (adult)	EKH	WK
22 (Smokey)	2	Perser	W
23 (Feli)	1	EKH	WK
24 (Mausi)	15	EKH	W
25 (Nicki)	1	EKH	MK
26 (Micky)	18	EKH	MK
27 (Mikesch)	15	Siam	MK
28 (Nicki)	13	EKH	MK
29 (Minka)	n.b. (adult)	EKH	WK
30 (Micki)	8	EKH	MK
31 (Lizzy)	8	EKH	WK
32 (Antonia)	1	EKH	W
33 (Maunz)	7	EKH	WK

Fortsetzung Tabelle 3

<u>Nr.</u> (Name)	<u>Alter</u> (in Jahren)	<u>Rasse</u>	<u>Geschlecht</u>
34 (Micki)	10	EKH	MK
35 (Salmi)	13	EKH	WK
36 (Bömmel)	6	Mischling	MK
37 (Aladin)	14	Perser	MK
38 (Clemens)	5	Kartäuser	MK
39 (Dark Cloud)	2	Main Coon	WK
40 (Heaven)	1	Main Coon	M
41 (Micki)	n.b. (adult)	EKH	M
42 (Maus)	15	EKH	WK
43 (Felix)	0,8	Mischling	M

Wie in Tabelle 3 dargestellt, gehörten die Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) unterschiedlichen Rassen an und hatten zur Zeit der Untersuchungen ein Alter von 0,8 bis 18 Jahren. Bei 5 Tieren war das Alter nicht bekannt, es handelte sich jedoch ausschließlich um adulte Tiere.

Alle Befunde der Voruntersuchungen der einzelnen Tiere beider Gruppen sind im Anhang in den Tabellen 8.1., 8.2., 8.3., 8.4. und 8.5. aufgeführt.

3.3. Durchführung des Ceruletid-Tests bei gesunden Katzen und Katzen mit Hepatopathie

Der Ceruletid-Test wurde bei neun für gesund befundenen Katzen (Gruppe 1) und bei 43 Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) durchgeführt. Dabei erfolgten in der Gruppe 1 Verlaufsuntersuchungen der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum anhand mehrfacher Blutentnahmen nach Ceruletid-Applikation zur Ermittlung der Referenzwerte und des Zeitpunktes der maximalen Gallensäurenkonzentration (siehe 4a). In der Gruppe 2 wurde in Auswertung der Ergebnisse der

Referenzwertuntersuchungen nur noch eine Blutentnahme post stimulationem durchgeführt (siehe 4b).

Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

1. 12stündige Nüchternphase (Gruppe 1 und 2)
2. Blutentnahme zur Bestimmung des 0-Wertes der Gallensäurenkonzentration im Blutserum (Gruppe 1 und 2)
3. Injektion von 0,3 µg/kg KM Ceruletid (Takus[®], Pharmazia/Upjohn) + 0,5 mg/kg KM Lidocain 2%ig intramuskulär in den Musculus biceps femoris (Gruppe 1 und 2)
- 4a. Blutentnahmen zur Bestimmung der Stimulationswerte der Gallensäurenkonzentrationen 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten nach Injektion von Ceruletid (Gruppe 1)
- 4b. Blutentnahmen zur Bestimmung der Stimulationswerte der Gallensäurenkonzentrationen 40 Minuten nach Injektion von Ceruletid.

3.4. Blutentnahmen und Probenaufbereitung

Für die Blutprobenentnahme wurde den **gesunden Katzen** eine Vigonyle[®] (Vigon) in die Vena femoralis und durch diese ein zentraler Venenkatheter bis in die Vena cava caudalis gelegt. Die Entnahme des Blutes erfolgte durch Aspiration mit einer 2,0 ml Spritze über den zentralen Venenkatheter. Bei den **Katzen mit Hepatopathie** erfolgte die Gewinnung der Blutproben durch Punktion der Vena cephalica antebrachii, der Vena femoralis oder der Vena jugularis mit einer Kanüle (0,9 x 40 mm). Das Blut wurde je nach vorgesehenem Untersuchungsverfahren in heparinisierten, zitrathaltigen, EDTA-haltigen oder in Eppendorf-Gefäßen, die nicht mit einem Stabilisator beschichtet waren, aufgefangen. Nach unverzüglicher Zentrifugation im Labor der MVK I über 10 Minuten bei 3000 U/min konnten Serum sowie Plasma für die am gleichen Tag stattfindenden Analysen gewonnen werden.

Die Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen erfolgte bis zu einem Tag nach der Serumgewinnung oder nach Lagerung bei -20°C durchschnittlich nach 1 Woche.

Die Serumproben für die Untersuchung auf Antikörper/Antigen der Virusinfektionen FIV und FeLV, sowie die Bestimmung des feline Corona-Virus-Antikörper-Titers wurden im Rahmen der Routinediagnostik postalisch an das Untersuchungslabor „biocontrol Mainz“ gesandt.

3.5. Labordiagnostische Untersuchungsverfahren

Die Untersuchung der entnommenen Blutproben erfolgte im Labor der MVK I. Zur Zellzählung der Erythrozyten und Leukozyten sowie zur Bestimmung des Hämoglobinwertes wurde der Microcellcounter F-800, Sysmex verwendet. Die Erstellung der Differentialblutbilder erfolgte manuell, während zur Messung der Blutplasmakonzentrationen bzw. -aktivitäten der Leber- und Nierenparameter der Autoanalyser Cobas Mira-S (Hofmann LaRoche) zum Einsatz kam. Der Blutgerinnungsstatus wurde mit dem Coagulometer KC4A (Amelung) ermittelt.

Die Bestimmung der Blutserumkonzentrationen der Gallensäuren erfolgte unter Verwendung der vollenzymatischen Farbtestmethode (Merckotest[®], Merck) ebenfalls auf dem Autoanalyser Cobas Mira-S. Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit von Meßwerten dieses Testsystems im Katzenserum wurde in Blutserumproben von 4 zufällig aus den Patienten ausgewählten Katzen mit Hepatopathieverdacht die Gallensäurenkonzentrationen bestimmt und die Intra- sowie Interassayvarianz ermittelt. Dabei kamen die Proben 1 und 2 im gleichen Testansatz 6mal zum Einsatz. Die Proben 3 und 4 wurden jeweils einmalig in 6 verschiedenen Testansätzen gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4: Die Bestimmung der Intra- und Interassayvarianz für die Messung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum von 4 Katzen mit Hepatopathieverdacht mit dem Merckotest® (Merck) im Autoanalyser Cobas Mira-S

Anzahl der Messungen	<u>GS-Konzentrationen (µmol/l)</u> <u>eines Testansatzes</u>		<u>GS-Konzentrationen (µmol/l)</u> <u>verschiedener Testansätze</u>	
	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
1	12,1	31,7	16,2	11,3
2	12,8	32,6	15,6	12,0
3	12,7	32,0	15,7	10,8
4	11,0	31,9	15,8	10,7
5	11,4	31,0	16,0	11,1
6	11,6	32,9	15,8	10,5
$\bar{x}$	11,9	32,0	15,85	11,1
$\bar{x} / x_{\max}$	7,3 %	2,8 %	2,2 %	8,4 %
$\bar{x} / x_{\min}$	7,8 %	3,2 %	1,6 %	5,1 %

Die Intraassayvarianz für die Messung der Gallensäurenkonzentration im Blutserum von Katzen mittels Merckotest® (Merck) betrug 2,8-7,8% und die Interassayvarianz 1,6-8,4%.

3.6. Statistische Methoden

Die Datenhaltung und -auswertung fand unter Nutzung der Rechner im lokalen Rechnernetz (LAN) der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung (Leiter: AOR Dr. K. Failing) im Institut für Veterinärphysiologie des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität statt. Die statistischen Auswertungen erfolgten unter Verwendung des Statistikprogrammpaketes BMDP/Dynamic, Release 7.0 (DIXON, 1993). Wegen der rechtsschiefen Verteilung der Gallensäuren-Werte wurden diese in der statistischen Auswertung logarithmisch transformiert und geometrische Mittelwerte ($\bar{x}_g$) sowie Streufaktoren (SF) berechnet. Für die Gruppe der gesunden Tiere kamen zur Prüfung des Zeiteinflusses eine einfaktorielle

Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor „Zeit“ und anschließend der paarweise Vergleich der basalen geometrischen Mittelwerte $\bar{x}_g$ mit den Werten 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten nach Stimulation im Dunett-Test zur Anwendung. Die statistische Prüfung des Gruppen- und Zeitunterschiedes zwischen Patienten und gesunden Kontrolltieren auf Signifikanz wurde im vereinfachten Ceruletid-Test durch zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung im Faktor „Zeit“ mit dem Programm BMDP2V vorgenommen. Diese Berechnungen galten der Fragestellung, ob auch anhand der Ergebnisse des Ceruletid-Tests eine Differenzierung zwischen den Gruppen getroffen werden kann.

Bei der Benennung der Signifikanzen wurden folgende Bezeichnungen verwendet:

- $p \leq 0,001$: hochsignifikant (***)
- $p \leq 0,01$: signifikant (**)
- $p \leq 0,05$: schwach signifikant (*)
- $p > 0,05$: nicht signifikant (n.s.)

In die Berechnung der Sensitivität der Gallensäuren und der einzelnen Leberparameter gingen die Werte der leberkranken Tiere ein.

Die erhobenen Befunde der Leberparameter ALT, AST, GLDH, AP, Gesamtbilirubin, Ammoniak sowie die Gallensäurenkonzentration vor und nach Stimulation mit Ceruletid galten bei Überschreitung der Referenzbereiche (siehe Tab. 1) als pathologisch. Bei der Auswertung der Cholesterinbefunde galten Patienten mit erhöhten und erniedrigten Werten als positiv, für die Bestimmung der Sensitivität der Fibrinogen-, Albumin- und Harnstoffbefunde wurden nur Tiere herangezogen, deren Werte unterhalb der Referenzbereiche lagen. Für die Gerinnungsparameter PT und PTT wurden die Katzen als positiv gewertet, die verlängerte Zeiten aufwiesen.

Die Berechnung der Sensitivität erfolgte nach folgender Formel und diente der Ermittlung des prozentualen Anteiles der leberkranken Tiere, bei denen die einzelnen Leberparameter, wie soeben erläutert, vom Referenzwert abwichen:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl richtig positiver Tiere}}{\text{Anzahl aller tatsächlich positiven Tiere}} \times 100\%$$

Dabei stellt die Menge „Anzahl aller tatsächlich positiven Tiere“ die Gesamtheit der Katzen dar, bei denen anhand der Voruntersuchungen eine Hepatopathie nachgewiesen und der entsprechende Leberparameter bestimmt wurde. Die „Anzahl der richtig positiven Tiere“ umfaßt die leberkranken Katzen, bei denen der jeweilige Leberparameter wie beschrieben vom Referenzbereich abwich.

Die Sensitivität ist das Maß für die Empfindlichkeit von Parametern. In der vorliegenden Untersuchung beantwortet sie die Frage, zu welchem Prozentsatz eine Erkrankung der Leber anhand der labordiagnostischen Bestimmung einzelner Leberparameter diagnostiziert worden wäre. Die Sensitivitäten der Gallensäurenkonzentrationen vor und nach Stimulation mit Ceruletid werden mit den herkömmlichen Leberparametern und den Angaben der Literatur verglichen.

4. ERGEBNISSE

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Voruntersuchungen und des Ceruletid-Tests bei gesunden Katzen (Gruppe 1) und bei Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) vorgestellt und ausgewertet. Es erfolgt ein statistischer Vergleich zwischen den Gruppen sowie die Berechnung der Sensitivität aller Leberparameter für die Erkennung von Hepatopathien.

4.1. Ergebnisse der Untersuchungen in der Gruppe 1 „gesunde Katzen“

Bei den klinisch unauffälligen Probanden der Gruppe 1 wurden weiterführende Untersuchungen zur Verifizierung der Gesundheit der Tiere durchgeführt. Nur Katzen, die in diesen Untersuchungen unauffällige Befunde zeigten, wurden zur Referenzwertermittlung für den Ceruletid-Test herangezogen.

4.1.1. Ergebnisse der klinischen und weiterführenden Voruntersuchungen (Gruppe 1)

Alle Tiere zeigten vor und während des Untersuchungszeitraumes ein ungestörtes Allgemeinbefinden mit unauffälligen Vitalfunktionen. Aufgrund der klinischen, physikalischen und labordiagnostischen Befunde wurden 9 Katzen als gesund befunden (siehe Tabelle 8.1.). Insbesondere bei den blutchemischen Untersuchungen zeigten diese Tiere keine Abweichungen von den Referenzbereichen.

Im fütterungsabhängigen endogenen Gallensäuren-Stimulationstest wiesen 2 Tiere (Katze 6 und 7) erhöhte postprandiale Gallensäurenkonzentrationen auf, so daß sie verdächtig für eine Hepatopathie waren. Katze Nr. 6 zeigte außerdem erhöhte

Nierenparameter. Beide Tiere wurden daher nicht in die Referenzwertermittlung für den Ceruletid-Test mit einbezogen. Alle Katzen zeigten einen erhöhten Coronavirus-Titer, der bei einer Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten deutlich gesunken war. Keine der Katzen erkrankte an der Feline Infektiösen Peritonitis innerhalb von 2 Jahren nach Durchführung der Untersuchungen. Tests auf FeLV-Antigen und FIV-Antikörper mittels ELISA verliefen bei allen Tieren mit negativem Ergebnis.

Die klinischen und labordiagnostischen Befunde der Einzeltiere und die Ergebnisse des endogenen Gallensäurenstimulationstests sowie des Fettbelastungstests sind in den Tabellen 8.1., 8.2. und 8.3. aufgeführt.

4.1.2. Ergebnisse des Ceruletid-Tests (Gruppe 1)

Der experimentelle Abschnitt der vorliegenden Untersuchung umfaßte die Durchführung des Ceruletid-Testes bei gesunden Katzen mit statistischer Auswertung der Befunde und Ermittlung von Referenzbereichen.

Da die Katzen 6 und 7 schon nach der Voruntersuchung eindeutig als nicht gesund betrachtet werden konnten, erfolgten bei insgesamt 9 Katzen Blutentnahmen zur Bestimmung der Gallensäurenkonzentration im Blutserum nach 12stündigem Fasten (0-Wert), sowie 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten post injectionem von Ceruletid (0,3 µg/kg KM+ 0,5 mg/kg KM Lidocain 2%ig) in den M. biceps femoris. Nebenwirkungen während und nach der gemeinsamen Applikation von Ceruletid und Lidocain wurden bei keinem der Tiere beobachtet.

Die ermittelten Blutserumkonzentrationen der Gallensäuren sind als Einzelwerte mit geometrischen Mittelwerten ($\bar{x}_g$) und Streufaktoren (SF) in der Tabelle 5 und ihr zeitlicher Verlauf über 50 Minuten in den Abbildungen 1 und 2 angegeben.

Tabelle 5: Blutserumkonzentrationen der Gallensäuren vor sowie 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten post injectionem von 0,3 µg/kg KM Ceruletid bei 9 gesunden Katzen mit Angabe der geometrischen Mittelwerte ($\bar{x}_g$) und Streufaktoren (SF)

Katze Nr.	Gallensäuren in µmol/l					
	Zeit in min					
	0	10	20	30	40	50
1	8,50	10,20	12,80	11,20	14,60	12,50
2	9,78	9,52	11,07	16,91	22,02	16,40
3	8,30	8,00	11,40	17,60	26,60	33,10
4	20,23	19,05	20,81	17,92	19,56	19,09
5	14,41	13,35	13,64	12,12	12,40	11,56
8	8,57	12,69	12,35	12,65	15,81	16,31
9	6,78	9,13	10,66	10,34	8,42	8,99
10	5,33	12,77	15,32	13,71	8,74	8,50
11	9,60	11,80	10,80	9,70	7,20	7,40
$\bar{x}_g$	9,44	11,47	12,91	13,25	13,73	13,39
SF	1,18	1,29	1,24	1,26	1,58	1,60

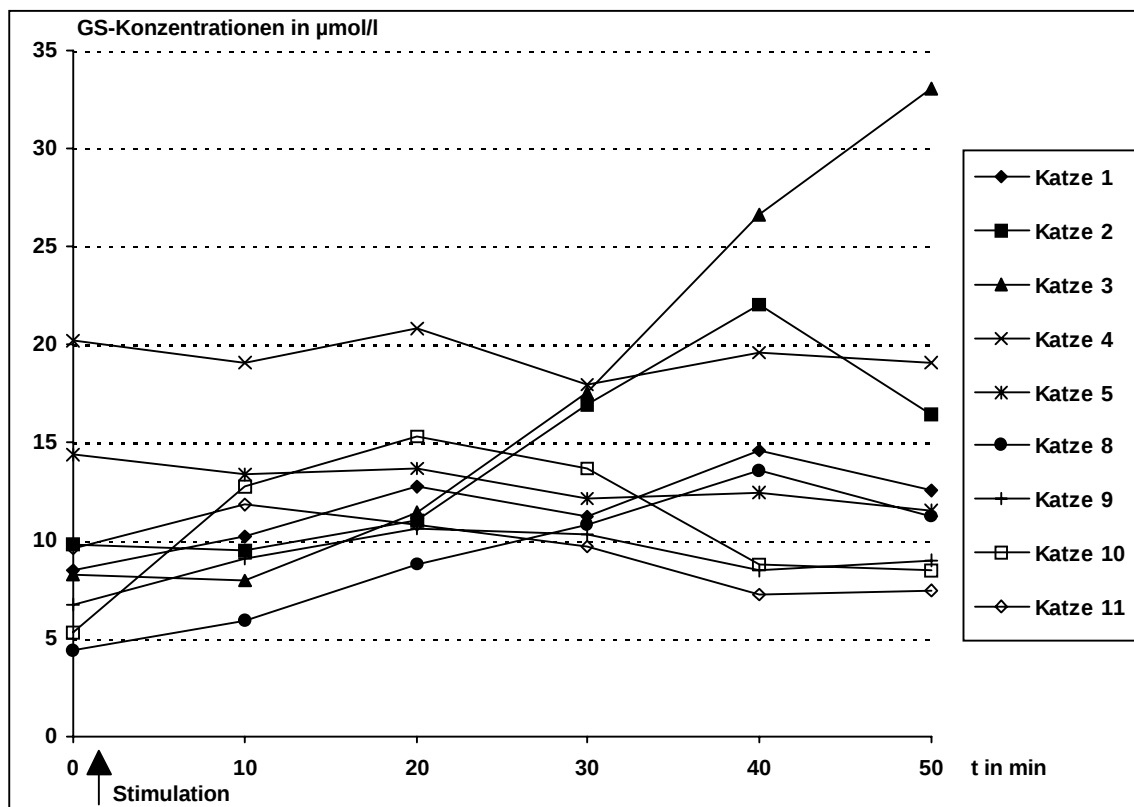


Abb. 1: Ceruletid-Test bei 9 gesunden Katzen (Gruppe 1)

Zeitlicher Verlauf der Gallensäurenkonzentration im Blutserum über 50 min

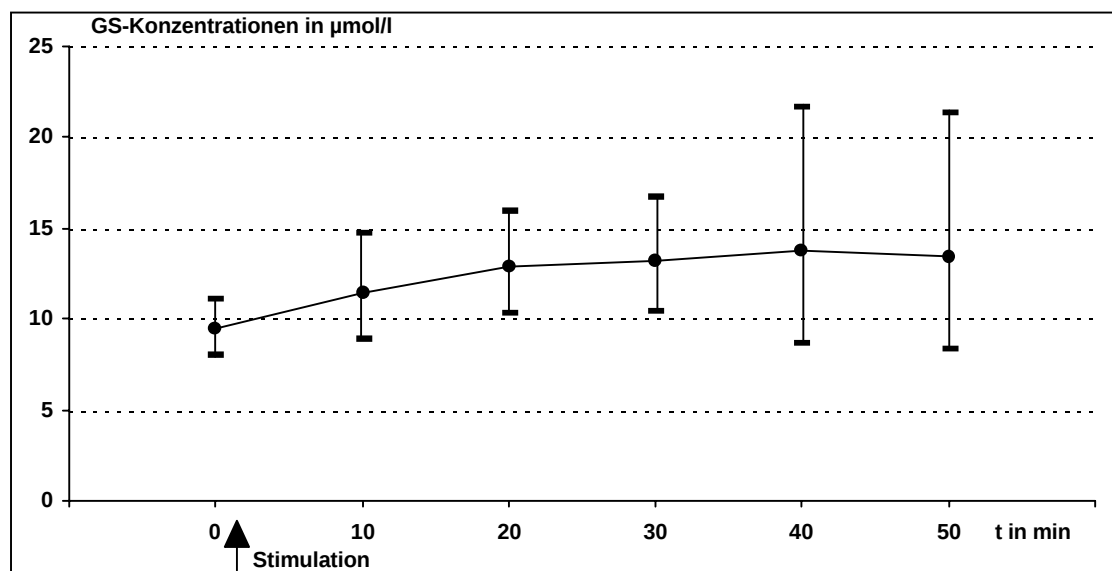


Abb. 2: Ceruletid-Test bei 9 gesunden Katzen (Gruppe 1)

Zeitlicher Verlauf der Gallensäurenkonzentration im Blutserum in µmol/l im geometrischen Mittelwert ($\bar{x}_g$) mit Streufaktoren (SF) als $\bar{x}_g \cdot SF^{\pm 1}$ über 50 min

Wie die Tabelle 5 verdeutlicht, lagen die basalen Gallensäurenkonzentrationen bei allen Tieren mit Ausnahme von Katze Nr. 4, bei der die basale Gallensäurekonzentration 20,23 $\mu\text{mol/l}$ betrug, unter 15,0 $\mu\text{mol/l}$. Die Katze Nr. 10 zeigte mit 5,0 $\mu\text{mol/l}$ den niedrigsten 0-Wert.

Nach der Applikation von Ceruletid war bei 7 Tieren die Tendenz eines kontinuierlichen Anstieges der Gallensäurenkonzentration bis auf ein Maximum zu verzeichnen (siehe Tab. 5 und Abb. 1). Dabei erreichten 3 Probanden (Katzen Nr. 1, 2, 8) maximale Werte nach 40 Minuten. Bei der Katze Nr. 3 stieg die Gallensäurenkonzentration kontinuierlich über 50 Minuten an. Die Katzen Nr. 9 und 10 zeigten bereits nach 20 Minuten, das Tier Nr. 11 sogar nach 10 Minuten maximale Gallensäurenkonzentrationen. Bei 2 Katzen (Nr. 4 und 5), die die höchsten 0-Wert aufwiesen, sanken die Konzentrationen nach Stimulation kontinuierlich über den gesamten Zeitraum (siehe Tab. 5).

Die Veränderung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum nach Ceruletid-Stimulation waren insgesamt als gering einzustufen. Jedoch stiegen die geometrischen Mittelwerte aller 9 Katzen (siehe Tab. 5 und Abb. 2) in der einfachen Varianzanalyse mit Meßwiederholung im Faktor „Zeit“ tendenziell an. Eine Signifikanz wurde knapp verfehlt ($p=0,056$). Die geometrischen Mittelwerte der 9 Katzen erreichten im Durchschnitt ihr Maximum nach 40 Minuten. Die Konzentrationen der einzelnen Tiere lagen zu diesem Zeitpunkt bei 7 Tieren unter 20,0 $\mu\text{mol/l}$. Ausnahmen bildeten die Katzen Nr. 2 und 3 mit 22,02 $\mu\text{mol/l}$ und 26,6 $\mu\text{mol/l}$. Die Differenz zu den Werten der Zeitpunkte 20 und 50 Minuten ist als gering zu beurteilen. Eine Signifikanz besteht nicht.

Der basale geometrische Mittelwert $\bar{x}_g$ vor Stimulation befindet sich bei 9,44 $\mu\text{mol/l}$. Unter Einbeziehung des Streufaktors von 1,18 ergibt sich analog zur zweifachen Standardabweichung ein Wertbereich von 6,78 $\mu\text{mol/l}$ bis 13,14 $\mu\text{mol/l}$. Der geometrische Mittelwert $\bar{x}_g$ zum Zeitpunkt 40 Minuten beträgt 13,73 $\mu\text{mol/l}$, der entsprechende Wertbereich liegt zwischen 5,49 $\mu\text{mol/l}$ und 34,13 $\mu\text{mol/l}$.

4.2. Ergebnisse der Untersuchungen in der Gruppe 2 „Katzen mit Hepatopathie,,

Zur Verifizierung einer Hepatopathie wurden 43 Katzen mit entsprechendem klinischen Verdacht weiterführenden Untersuchungen unterzogen, bevor bei ihnen der Ceruletid-Test zur Anwendung kam.

4.2.1. Ergebnisse der klinischen und weiterführenden Voruntersuchungen (Gruppe 2)

Bei 43 Katzen wurde der klinische Verdacht einer Hepatopathie labordiagnostisch bestätigt und diese bei 25 Tieren anhand histopathologischer Leberbefunde (Biopsie- und Sektionsuntersuchung) näher differenziert. 10 dieser 25 Patienten zeigten ausschließlich entzündliche Veränderungen des Lebergewebes (Nr. 7, 9, 14, 16, 19, 21, 29, 38, 39, 40). Diese wurde in 3 Fällen (Nr. 9, 16, 40) durch eine Feline Infektiöse Peritonitis hervorgerufen. Bei 4 Tieren (Nr. 12, 18, 26, 32) bestand neben einer Entzündung eine hepatische Lipidose, 4 Katzen (Nr. 11, 13, 17, 35) wiesen gleichzeitig Entzündung, Verfettung und Cholestase auf. Bei einem Patienten (Nr. 31) wurde zusätzlich die Speicherung von Glykogen pathohistologisch nachgewiesen. Ein Tier (Nr. 36) zeigte Verfettung der Leber mit Cholestase, Katze Nr. 24 Entzündung, Verfettung sowie Speicherung von Hämosiderin. Patient Nr. 25 litt ausschließlich unter Lipidose. Eine Tumorse lag bei einem Tier (Nr. 28) vor. Bei 2 Katzen (Nr. 22 und 23) standen die morphologisch unauffälligen Befunde im Widerspruch zu den eine Hepatopathie anzeigenden labordiagnostischen Resultaten. Bei einem Patienten wurde sonographisch ein portosystemischer Shunt diagnostiziert (Nr. 43). Eine weitere Unterteilung der leberkranken Patienten in repräsentative Gruppen war aufgrund der Vielfältigkeit der Diagnosen nicht möglich.

Die Befunde der Einzeltiere sind im Anhang in den Tabellen 8.4. und 8.5. dargestellt.

4.2.2. Ergebnisse der Untersuchungen zum Ceruletid-Test (Gruppe 2)

Nebenwirkungen während oder nach der Applikation von Ceruletid konnten bei keinem der erkrankten Tiere beobachtet werden.

In der folgenden Tabelle 6 sind die Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum der 43 Katzen mit Hepatopathie innerhalb des Ceruletid-Tests aufgeführt. Blutproben wurden vor (0-Wert) und 40 Minuten post injectionem von Ceruletid entnommen.

Tabelle 6: Blutserumkonzentrationen der Gallensäuren vor und 40 Minuten nach Injektion von Ceruletid bei 43 Katzen mit Hepatopathie

Patient-Nr.	GS-Konzentration ($\mu\text{mol/l}$) zum Zeitpunkt 0	GS-Konzentration ($\mu\text{mol/l}$) zum Zeitpunkt 40 min
1	5,9	5,9
2	246,0	482,5
3	41,9	113,0
4	23,6	52,0
5	15,6	23,5
6	8,0	10,6
7	871,0	927,0
8	21,8	25,4
9	29,9	83,1
10	19,9	18,1
11	6,9	7,4
12	237,0	218,1
13	12,0	13,6
14	34,8	41,6
15	11,5	93,0
16	16,8	33,4
17	9,0	9,4
18	42,7	121,5
19	6,1	20,4
20	123,0	248,5
21	44,8	93,4
22	17,4	42,9
23	38,0	40,3
24	13,8	35,8
25	137,4	187,2
26	18,9	32,0
27	24,2	30,4
28	15,9	12,2
29	5,9	7,7
30	40,8	127,5
31	10,1	17,6
32	42,1	46,7
33	130,5	169,5
34	55,1	33,8
35	3,7	57,3
36	740	760
37	9,7	10,7
38	17,5	16,4
39	5,4	5,2
40	79,1	68,8
41	10,4	20,8
42	11,6	9,0
43	12,3	36,6

Die Blutserumkonzentrationen der Gallensäuren der 43 Katzen mit Hepatopathie weisen erhebliche Unterschiede auf. Es gibt sowohl Tiere, deren Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum zu beiden Zeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches lagen, als auch Katzen, die vor und nach Stimulation mit Ceruletid erhöhte Werte aufwiesen. Die weitaus höchsten Werte wurden bei der Katze Nr. 7 mit 871 und 927 $\mu\text{mol/l}$ gemessen.

Bei 4 Katzen (Patient Nr. 1, 11, 17, und 39) unterschieden sich die Gallensäurenkonzentrationen zu den Zeitpunkten 0 und 40 Minuten nur geringfügig um maximal 0,5 $\mu\text{mol/l}$, bei 7 Tieren (Patient Nr. 10, 12, 28, 34, 38, 40 und 42) sanken die Stimulationwerte sogar unter die 0-Werte.

Bemerkenswert ist, daß nur 4 Katzen mit Hepatopathie (Patient Nr. 15, 24, 35 und 43) Gallensäurenkonzentrationen vor Stimulation mit Ceruletid innerhalb und 40 Minuten post injectionem oberhalb der Referenzbereiche zeigten.

Die folgende Abbildung 3 verdeutlicht graphisch die prozentualen Anteile der 43 Katzen mit Hepatopathie, deren Gallensäurenkonzentrationen jeweils vor und nach Stimulation mit Ceruletid innerhalb oder oberhalb des Referenzbereiches lagen.

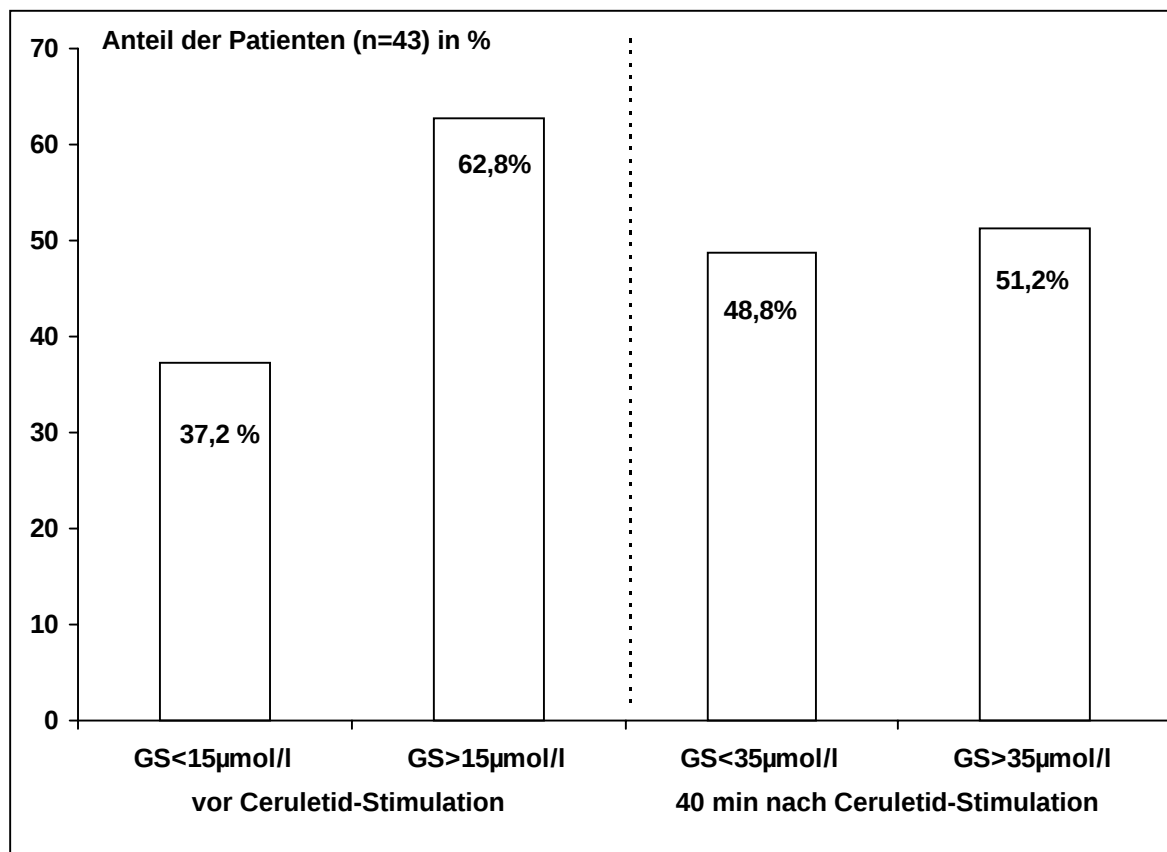


Abb.3: prozentuale Verteilung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum im Ceruletid-Test bei 43 Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2)

Wie aus der Tabelle 6 und der Abbildung 3 hervorgeht, lag in Gruppe 2 der Gallensäuren-Basalwert in 62,8% der Fälle (n=27) über 15,0 µmol/l und der 40-Minuten-Wert in 51,2% der Fälle (n=22) über dem ermittelten Referenzbereich von <35,0 µmol/l. Einen Anstieg der Gallensäuren-Werte aus dem Referenzbereich heraus wiesen 9,3% der Tiere (n=4) auf. Ein Konzentrationsabfall war bei 16,3% (n=7) zu verzeichnen. Eine Konzentrationsänderung der Gallensäuren von kleiner/gleich 0,5 µmol/l konnten bei 9,3% (n=4) der Katzen nachgewiesen werden.

4.3. Statistischer Gruppenvergleich zur Gallensäurenkonzentration im Blutserum

Die Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum der Katzen der Gruppen 1 und 2 (siehe Tab. 5 und 6) werden vergleichend in der Abbildung 4 gegenübergestellt. Die Werte der leberkranken Katzen Nr. 2 ($GS_{0min} = 246,0 \mu\text{mol/l}$; $GS_{40min} = 482,5 \mu\text{mol/l}$) und Nr. 7 ($GS_{0min} = 871,0 \mu\text{mol/l}$; $GS_{40min} = 927,0 \mu\text{mol/l}$) sind zu Gunsten der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

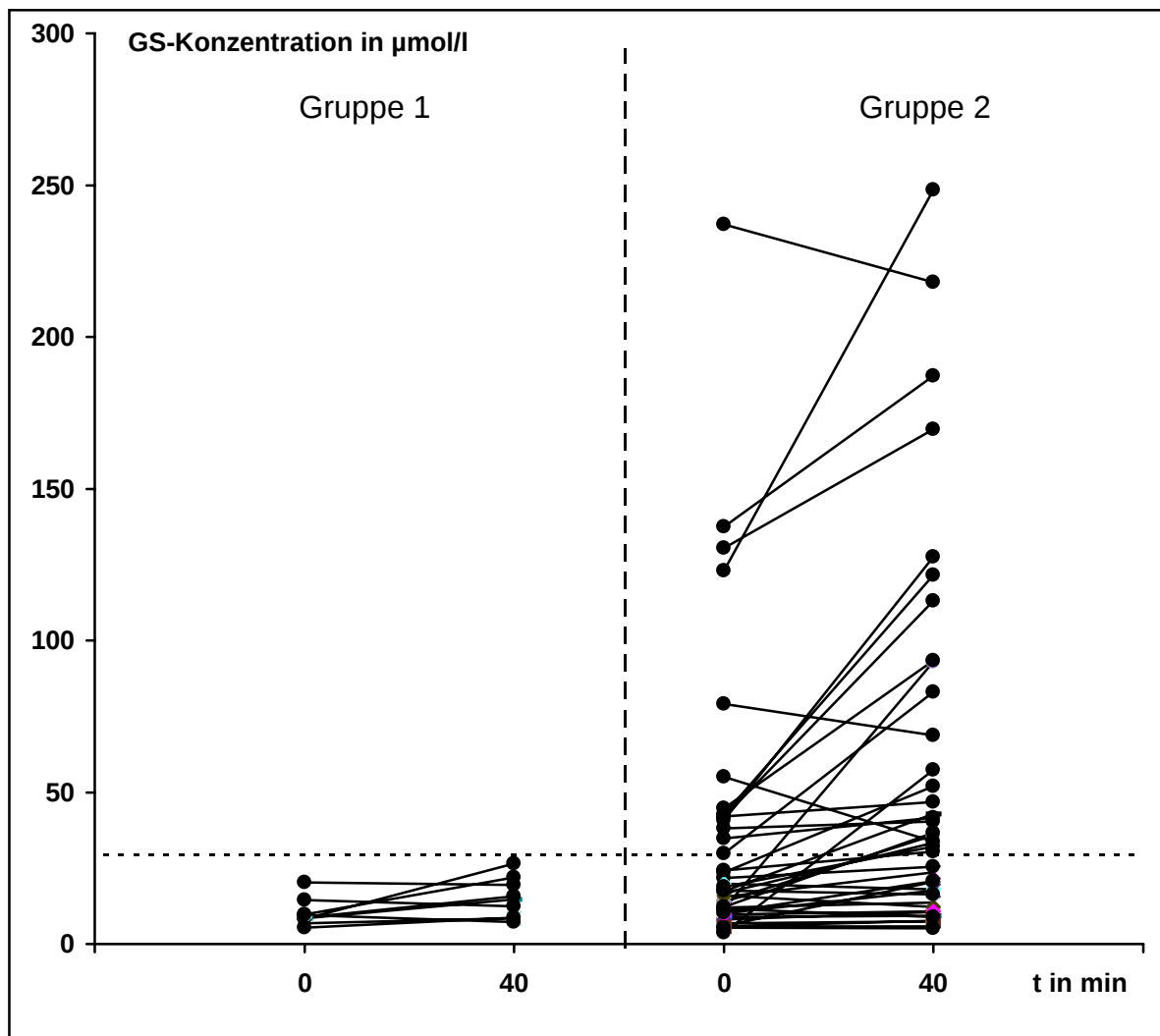


Abb. 4: Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum bei 9 gesunden Katzen (Gruppe 1) und 41 Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) vor und 40 Minuten nach Stimulation mit Ceruletid

Die Abbildung 4 verdeutlicht im Vergleich zu den gesunden Katzen (Gruppe 1) die Anzahl der Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2), deren Gallensäurenkonzentrationen den Referenzwert post stimulationem von 35,0 $\mu\text{mol/l}$ überschritten haben. Sie veranschaulicht auch, daß sich die Gallensäurenkonzentrationen eines erheblichen Anteiles der Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) im gleichen Bereich (Referenzbereich) wie bei den gesunden Katzen (Gruppe 1) befanden. Bei diesen Tieren war eine Diagnostik der Hepatopathie allein anhand der Gallensäurenkonzentrationen nicht möglich.

In der Tabelle 7 sind die geometrischen Mittelwerte ($\bar{x}_g$) der Gallensäurenkonzentrationen und die Streufaktoren (SF) der beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 0 und 40 Minuten zusammengefaßt.

Tabelle 7: Geometrische Mittelwerte ($\bar{x}_g$) der Gallensäurenkonzentrationen und Streufaktoren (SF) der gesunden Katzen (Gruppe 1) und Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2)

<u>Zeitpunkt</u> (min)	<u>Gruppe 1</u>		<u>Gruppe 2</u>	
	$\bar{x}_g$	SF	$\bar{x}_g$	SF
0	9,44	1,18	21,82	3,42
40	13,73	1,58	33,26	3,54

Wie aus der Tabelle 7 ersichtlich, sind die geometrischen Mittelwerte der Gallensäurenkonzentrationen bei den gesunden Katzen (Gruppe 1) sowohl zum Zeitpunkt 0 als auch 40 Minuten nach Stimulation mit Ceruletid geringer als bei den Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2). So zeigte die Untersuchung des Gruppeneinflusses einen hochsignifikanten Unterschied in der Höhe der Gallensäuren-Werte zwischen den Gruppen ($p < 0,001$).

Auch die Streufaktoren sind in Gruppe 2 zu beiden Meßzeitpunkten höher als in Gruppe 1, d.h. die Differenz der Gallensäurenkonzentrationen einzelner Tiere zum geometrischen Mittelwert ist bei den Tieren mit Hepatopathie (Gruppe 2) größer als bei den gesunden Katzen (Gruppe 1). Bemerkenswert ist der geometrische Mittelwert der Gruppe 2 zum Zeitpunkt 40 Minuten, der, obwohl er mit 33,26 $\mu\text{mol/l}$

deutlich größer ist als in Gruppe 1 (13,73 $\mu\text{mol/l}$), innerhalb des Referenzbereiches von 35,0 $\mu\text{mol/l}$ liegt.

In der folgenden Abbildung 5 werden die in der Tabelle 7 aufgeführten geometrischen Mittelwerte sowie die Streufaktoren der Gruppen 1 und 2 vergleichend in Bezug zu den Referenzbereichen graphisch dargestellt.

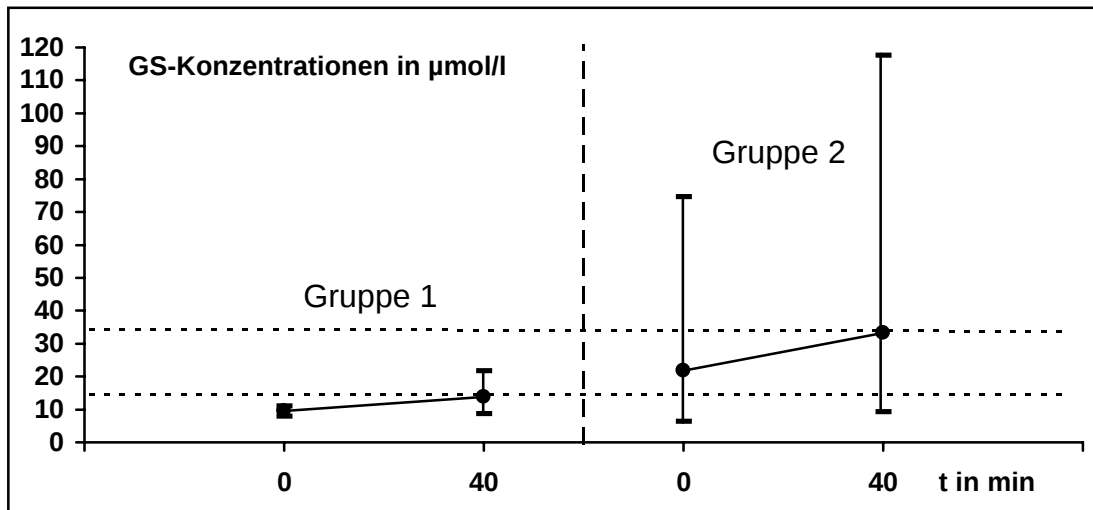


Abb. 5: Zeitliche Verläufe der Gallensäurenkonzentrationen in geometrischen Mittelwerten ($\bar{x}_g$) mit Streufaktoren (SF) als $\bar{x}_g \bullet \text{SF}^{\pm 1}$ bei 43 gesunden Katzen (Gruppe 1) und 9 Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) vor und 40 Minuten nach Ceruletid-Stimulation

Die Abbildung 5 zeigt deutlich, daß in beiden Gruppen die geometrischen Mittelwerte zwischen den Zeitpunkten 0 und 40 Minuten ansteigen. Der Anstieg der Gallensäuren-Werte nach Stimulation mit Ceruletid war im Mittel über die Gruppen hochsignifikant ($p < 0,001$). Die zeitlichen Verläufe innerhalb der Gruppen weichen nicht signifikant von der Parallelität ab. Bei den Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) befindet sich der geometrische Mittelwert vor Stimulation oberhalb, nach Stimulation mit Ceruletid innerhalb des mit Hilfe der Gallensäurenkonzentrationen der gesunden Katzen (Gruppe 1) ermittelten Referenzbereichs. Abbildung 5 verdeutlicht die erheblichen Unterschiede der Streufaktoren zwischen den Gruppen 1 und 2.

Zusammenfassend erbrachte der statistische Vergleich der 9 gesunden Katzen (Gruppe 1) mit den 43 Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$) in der Höhe der Gallensäuren-Werte zwischen den Gruppen. Der Anstieg der GS-Werte nach Stimulation mit Ceruletid war im Mittel über die Gruppen ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$).

4.4. Sensitivität der Leberparameter für die Erkennung von Hepatopathien

Für die direkten und indirekten Leberparameter und für die Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum vor und nach Stimulation mit Ceruletid wurde die Sensitivität für die Erkennung von Lebererkrankungen unter Verwendung der Befunde der Gruppe 2 (Katzen mit Hepatopathie) berechnet und in der Tabelle 9 sowie in der Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 9: Sensitivität labordiagnostischer Blutserum/-plasma-Parameter für die Diagnostik von Hepatopathien bei der Katze

Leberparameter	Sensitivität (%)
ALT	67,4
Bilirubin, gesamt	63,4
Gallensäuren, nüchtern	62,8
Gallensäuren, nach Ceruletid-Stimulation	51,2
AST	50,0
GLDH	44,2
Cholesterin	42,1
AP	41,9
Ammoniak	37,0
PTT	35,3
PT	17,6
Fibrinogen	14,3
Albumin	9,3
Harnstoff	2,3

In der folgenden Abbildung 6 werden die Sensitivitäten der Leberparameter und der Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen vor und nach Stimulation mit Ceruletid graphisch veranschaulicht.

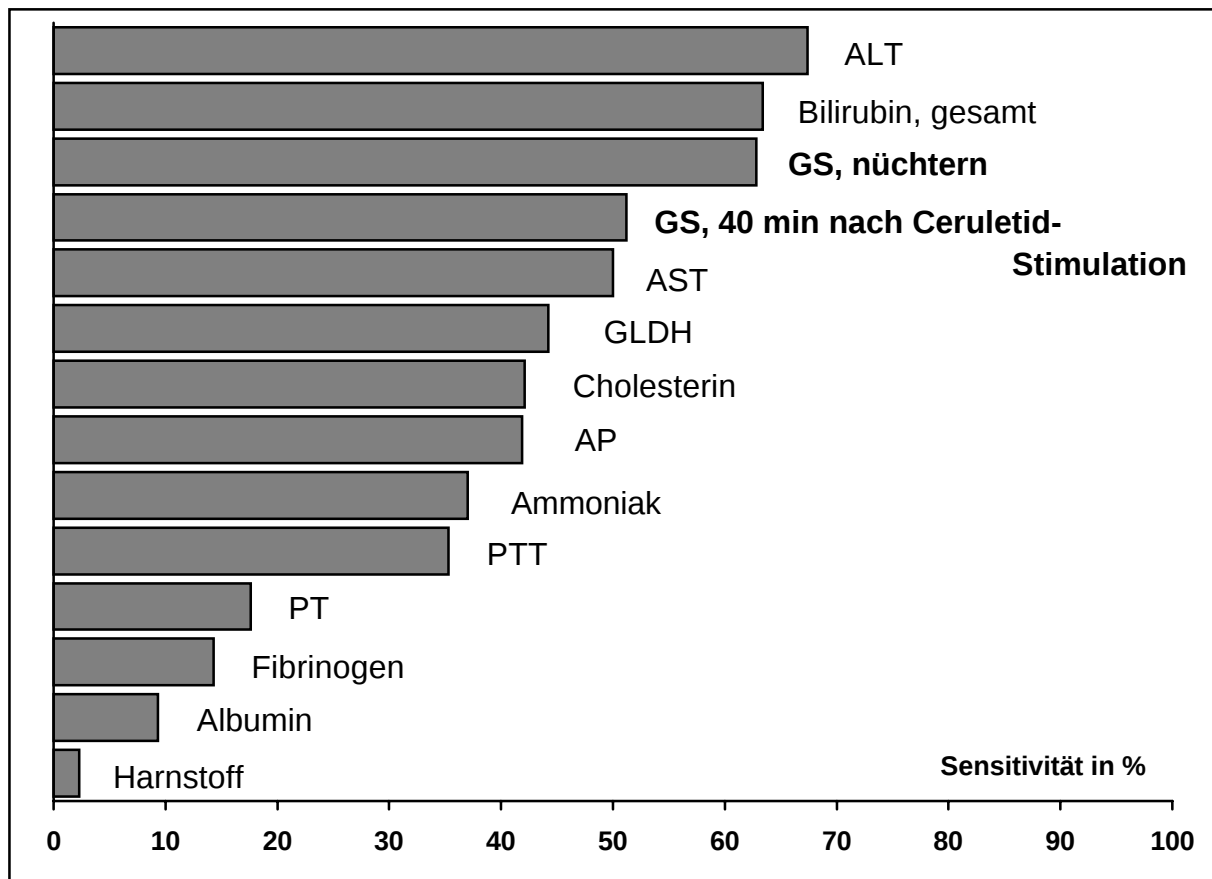


Abb. 6: Sensitivität der Leberparameter in % für die Diagnostik von Hepatopathien

Die höchsten Empfindlichkeiten zeigte das Enzym ALT mit 67,4%. Die Sensitivität für die Bestimmung des Gesamtbilirubins folgt mit 63,4%, die Konzentrationen der Nüchtern gallensäuren mit 62,8%. Des weiteren sind die Gallensäurenkonzentrationen nach Ceruletid-Applikation mit 51,2%, die Enzyme AST mit 50,0% und GLDH mit 44,2%, das Cholesterin mit 42,1%, das Enzym AP mit 41,9%, die Ammoniakkonzentration mit 37,0% und der Gerinnungsparameter PTT mit 35,3% vertreten. Die geringsten Empfindlichkeiten weisen die PT mit 17,6%, das Fibrinogen mit 14,3% sowie die Albumin- und Harnstoffkonzentrationen mit 9,3% und 2,3% auf.

Zusammenfassend sei hervorgehoben, daß die Sensitivität der Nüchtern-gallensäurenkonzentrationen im Blutserum für die Erkennung von Hepatopathien größer ist als die Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen nach Stimulation mit Ceruletid.

5. DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen dienten der Etablierung des Gallensäuren-Stimulationstests mit Ceruletid zur Überprüfung der Leberfunktion bei Katzen. Der Ceruletid-Test wurde zuerst bei gesunden Katzen und anschließend bei Patienten mit klinisch und labordiagnostisch begründetem Hepatopathieverdacht durchgeführt. Im folgenden werden die testbeeinflussenden Faktoren und die Ergebnisse der experimentellen und klinischen Untersuchungen diskutiert. Es folgt eine Gegenüberstellung der Aussagekraft des Ceruletid-Tests und der konventionellen Möglichkeiten der Diagnostik von Erkrankungen und Funktionsstörungen der Leber. Abschließend werden die gewonnenen Erkenntnisse mit den Erfahrungen der Anwendung des Ceruletid-Tests beim Hund verglichen.

5.1. Testbeeinflussende Faktoren

Als testbeeinflussende Faktoren müssen im Rahmen der Referenzwertermittlung für den Ceruletid-Test die Auswahl der gesunden Probanden (Gruppe 1), der Fütterungseinfluß auf den futterstimulierten endogenen Gallensäurentest, die Art und Menge der Ceruletid-Applikation, die Blutprobengewinnung und -aufbereitung sowie das labordiagnostische Untersuchungsverfahren zur Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum diskutiert werden.

5.1.1. Auswahl der Probanden für die Referenzwertermittlung (Gruppe 1)

Für die Referenzwertuntersuchungen wurden 11 klinisch unauffällige Katzen auf ihre Lebergesundheit überprüft (siehe Tab. 1; 8.1.) um auszuschließen, daß subklinisch erkrankte Tiere mit in die Studie einbezogen werden. Katze Nr. 6 schied aufgrund erhöhter Nierenparameter und erhöhter postprandialer Gallensäurenkonzentrationen für die Erstellung von Referenzwerten im Ceruletid-Test aus. Bei Katze Nr. 7 lagen

ebenfalls erhöhte Gallensäurenkonzentrationen nach der Fütterung vor. Auch sie wurde nicht für die Referenzwertberechnung berücksichtigt.

Die verbleibenden 9 Probanden wurden weiterhin klinisch und labordiagnostisch untersucht, um auch gastrointestinale Störungen auszuschließen. Dies diente insbesondere dem Ziel, extrahepatische Einflüsse auf den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren und somit eine Verfälschung der Ergebnisse des Ceruletid-Tests vermeintlich gesunder Probanden zu vermeiden. Bei lebergesunden Tieren wird der Anstieg der Gallensäurenkonzentration im Blutserum vom Grad der intestinalen Resorption bestimmt, so daß bei Absorptionsstörungen verminderte Gallensäurenkonzentrationen auftreten können (LA RUSSO et al, 1974; BARBARA et al, 1976; CENTER, 1997).

Die Futteraufnahme war bei den 9 Probanden ungestört, der Kot geformt. Im Fettbelastungstest erfolgte eine physiologische Resorption von Triglyceriden (siehe Tab. 8.3.). Deshalb kann davon ausgegangen werden, daß zum Zeitpunkt der experimentellen Untersuchungen keine enteralen Dysfunktionen bestanden.

Nach der Voruntersuchung konnten 9 Katzen als gesund befunden und der Gruppe 1 zugeordnet werden. Bei ihnen wurde der Ceruletid-Test zur Referenzwertermittlung durchgeführt.

5.1.2. Art und Menge der Ceruletidapplikation

Eine standardisierte Stimulation der Gallenblase wird durch die Berechnung der Dosierung des Ceruletid pro kg KM gewährleistet. Die sich bei der gewählten Dosierung von 0,3 µg/kg KM ergebenden geringen Ceruletid- (Takus®) Volumina können in 1 ml Spritzen exakt abgemessen und problemlos intramuskulär injiziert werden.

In einer humanmedizinischen Studie wurden ebenfalls 0,3 µg/kg KM Ceruletid intramuskulär appliziert. Dies bewirkte eine Verkleinerung der Gallenblase um 78% (GOLDBERG et al., 1981). Untersuchungen von SCHINDLER et al. (1981), bei denen für den Menschen eine höhere Dosierung von 0,4 µg/kg KM (i.m.) gewählt wurde, führten zu deutlich vermehrt und verstärkt auftretenden Nebenwirkungen. Die Applikation von 0,3 µg/kg KM (i.m.) Ceruletid verursachte leichten Brechreiz bei 6% und Bauchbeschwerden bei 3% der Patienten. Die Dosierung von 0,4 µg/kg KM (i.m.) führte dagegen bei 19% der Personen zu Übelkeit und bei 16% zu abdominalen Schmerzen, sowie zu nicht schmerzhafter vermehrter Dünndarmperistaltik (24%), Schwindel (8%), Hitzegefühl (7%) und Erbrechen (3%).

BERTACCINI et al. (1968) berichten von hypotonen Reaktionen bei der Katze nach intravenöser Bolusinjektion von bereits 0,1-0,2 µg/kg KM Ceruletid. Die intramuskuläre Applikation von 0,3 µg/kg KM Ceruletid bei den eigenen Probanden führte bei den gesunden Katzen und bei den Katzen mit Hepatopathie zu keinen klinisch sichtbaren Nebenwirkungen während oder nach der Applikation von Ceruletid (eine Blutdruckmessung erfolgte nicht).

Auch beim Hund wurde die Dosierung von 0,3 µg/kg KM (i.m.) im Ceruletid-Test zur Überprüfung der Leberfunktion angewandt. Sie bewirkte einen signifikanten Anstieg der Konzentration der Gallensäuren bei gesunden und leberkranken Tieren. Nebenwirkungen wurden in dieser Dosierung nicht beobachtet (RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998).

Bezüglich der lokalen Verträglichkeit von TAKUS® (Pharmazia/Upjohn) konnten beim Menschen Reizerscheinungen an der Injektionsstelle beobachtet werden (SARGENT und HALLS, 1981). Gleiches bestätigen klinikinterne Erfahrungen beim Hund (RUFER und GRÜNBAUM, 1997). Durch die gleichzeitige Applikation von 0,5 mg/kg KM Lidocain 2%ig und 0,3 µg/kg KM Takus® in einer Mischspritze konnten diese Reizerscheinungen bei der Katze vollständig unterbunden werden. Die therapeutische Dosis von Lidocain 2%ig zur Therapie von kardialen Arrhythmien beträgt für Katzen 0,25-1,0 mg/kg KM intravenös. Lidocain wirkt gering kardiodepressiv und negativ inotrop, beeinflusst die normale Herzfunktion jedoch

kaum (ETTINGER, 1995). Bei der intramuskulären Anwendung tritt die Wirkung gegenüber der intravenösen Applikation verzögert ein. Es ist dennoch darauf hinzuweisen, daß insbesondere durch verzögerte Metabolisierung im Rahmen von Leberfunktionsstörungen kardiale und zentralnervöse Nebenwirkungen auftreten können. Deshalb ist bei nicht ausgewachsenen oder abgemagerten Katzen die Reduzierung der Menge des 2%igen Lidocains auf 0,25 mg/kg KM anzuraten. In der vorliegenden Untersuchung traten bei insgesamt 52 Katzen keine Lidocain induzierten Nebenwirkungen auf.

Der Ceruletid-Test für die Diagnostik von Leberfunktionsstörungen bei Katzen soll die Patienten so gering wie möglich belasten. Die intramuskuläre Applikation von 0,3 µg/kg KM Ceruletid + 0,5 mg/kg KM Lidocain 2%ig erfüllt diese Forderungen.

5.1.4. Probengewinnung und -aufbereitung

Ein weiterer Einflußfaktor war die zeitlich exakte Entnahme der Blutproben von den Katzen der Gruppe 1 vor und nach der Applikation von Ceruletid als Voraussetzung für eine genaue Ermittlung des Zeitpunktes der maximalen Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum und der sich daraus ergebenden Referenzbereiche. Dies war durch eine Blutprobenentnahme über zentrale Venenkatheter möglich.

Ein Vorteil bei der labordiagnostischen Untersuchung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum ist ihre Stabilität über 2 Tage in Serum bei Raumtemperatur, so daß Blutproben per Post zur Analyse versandt werden können (CENTER, 1993, 1997; Produktinformation Merckotest; Merck®). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Gallensäuren-Blutserumkonzentrationen im eigenen Kliniklabor unter Kontrolle der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (siehe Kapitel 3.6.) untersucht, so daß negative Einflüsse oder Transport ausgeschlossen waren.

5.1.5. Untersuchungsverfahren zur Ermittlung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum der Katze

Die Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen erfolgte durch direkte enzymatische, spektrophotometrische Messung im Blutserum der Probanden. Da die überwiegende Anzahl der Gallensäuren eine 3alpha-Hydroxylgruppe besitzt, spiegeln die gewonnenen Ergebnisse repräsentativ die Quantität der Gesamtgallensäuren wieder. Dies ist sowohl bei gesunden als auch bei an hepatobiliären Erkrankungen leidenden Tieren zutreffend. Die angewandte Methode ist klinisch als diagnostischer Test zur Erkennung von Lebererkrankungen bei Hund und Katze validiert (CENTER et al, 1985; CENTER et al 1985; CENTER et al, 1986; AGUILERA-TEJERO et al, 1988a; CENTER et al, 1991; CENTER et al, in 1995).

Da der Ceruletid-Test bei Tieren im nüchternen Zustand durchgeführt wird, ist die Beeinflussung der Messung durch Lipidämie im Vergleich zur postprandialen Bestimmung der Gallensäurenkonzentration von untergeordneter Bedeutung. Die aufwendige Reinigung des Serums durch gekühlte Zentrifugation (SOLTER et al., 1992) ist in der Regel nicht erforderlich.

Der Absorptions-Endpunkt kann eventuell durch hämolytisches Serum aufgrund spektrophotometrischer Überlagerungen beeinflusst werden (CENTER et al., 1984). Dies trat bei keinem der gesunden Katzen auf. Bei erkrankten Tieren ist vor jeder Messung darauf zu achten, ob das Serum hämolytisch ist. In einem solchen Fall muß die Genauigkeit der spektrophotometrischen Bestimmung der Gallensäurenkonzentration angezweifelt und durch Kontrollmessungen überprüft werden.

Die im Serum von Hunden und Katzen enthaltenen unspezifische Dehydrogenasen können in das Reaktionsgeschehen der enzymatischen Messung eingreifen (MASHIGE, 1981; CENTER et al, 1984). Das wird bei der verwendeten Reaktionslösung des Merckotest® (Merck) durch Inaktivatoren für NADH-produzierende Enzyme verhindert.

5.2. Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen zum Ceruletid-Test

Die experimentellen Untersuchungen zum Ceruletid-Test bei gesunden Katzen dienten der Ermittlung der optimalen Dosierung von Ceruletid, des Zeitpunktes der maximalen Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum, der Festlegung von Referenzbereichen sowie der Beobachtung möglicher Nebenwirkungen.

Nach der Aufnahme von Futter wird die Entleerung der Gallenblase vorwiegend über das Enterohormon Cholezystokinin stimuliert. Gallensäuren werden in den Darm sezerniert und ermöglichen dort die intraluminale Lösung und Absorption von Nahrungsfetten. Untersuchungen mit parenteral appliziertem CCK-8 zeigten auch bei der Katze eine hohe, fütterungsunabhängige aber dosisabhängige Potenz zur Induktion der Gallenblasenkontraktion (CHOWDHURY et al., 1975; NIEWIAROWSKI et al., 1990; DAY et al., 1992). Die steigernde Wirkung von Ceruletid auf den Gallefluß bei Katzen wurde von LEISNER et al. (1980) nachgewiesen.

Die in den vorliegenden Untersuchungen verwendete Dosierung von 0,3 µg/kg KM Ceruletid (Takus[®]) führte bei intramuskulärer Injektion zu einem tendenziellen Anstieg der Gallensäuren im Blutserum bei den gesunden Probanden (Gruppe 1). Dies bestätigt, daß Ceruletid auch bei der Katze eine Sekretion von Galle bedingt und somit den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren induziert. Die gewählte Dosierung ist dazu ausreichend, obwohl im Gegensatz zum Hund nur eine geringe Differenz zwischen basalen und stimulierten Gallensäurenkonzentrationen erzielt wird. Ursache dafür ist bei gesunden Tieren die hohe Extraktionsrate der Leber von ca. 90%. In postprandialen Intervallen übersteigt die Gallensäurenkonzentration im Portalblut die Clearance-Kapazität der Leber und die Gallensäuren gelangen in das systemische Blut. Bei gesunden Individuen ist nur ein geringer Anstieg zu verzeichnen (CENTER, 1997).

Beim Menschen verkleinert sich die Gallenblase nach einer oralen Reizmahlzeit nach über 40 Minuten, während Ceruletid einen adäquaten Reiz für die Entleerung der Gallenblase bereits nach 15-20 Minuten gewährleistet (SCHINDLER, 1980).

Bei Katzen trat der Entleerungsbeginn nach einem alimentären Reiz nach 16 Minuten, nach der Applikation von Ceruletid bereits nach 7 Minuten ein (LEISNER et al., 1980).

Die vorliegenden Ergebnisse der Untersuchungen zum Ceruletid-Test bei gesunden Katzen (Gruppe 1) spiegeln diese Tatsache wider. Die geometrischen Mittelwerte $\bar{x}_g$ der Gallensäurenkonzentrationen stiegen von 9,44 $\mu\text{mol/l}$ auf maximal 13,73 $\mu\text{mol/l}$ nach 40 Minuten an. Die entsprechenden Werte nach 30 und 50 Minuten wichen mit 13,25 und 13,39 $\mu\text{mol/l}$ nur geringfügig vom Maximum ab. Die Notwendigkeit der Messung der Werte über 50 Minuten hinaus war aufgrund folgender Erkenntnisse nicht gegeben:

- Ceruletid wird wie Cholezystokinin hauptsächlich über Leber und Niere metabolisiert, die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Niere. Versuche an Ratten und Kaninchen zeigten, daß nach intramuskulärer Injektion maximale Blutspiegel nach 5-15 Minuten erreicht werden. Der anschließende Abfall des Blutspiegels erfolgt rasch (TOKIWA et al., 1975).
- Aus Untersuchungen beim Hund ist zu schließen, daß die biologische Halbwertszeit von Ceruletid bei etwa 5 Minuten liegt (DE CARO und IMPROTA, 1972).
- Der Entleerungsbeginn der Gallenblase erfolgt bei Katzen 7 Minuten nach Applikation von Ceruletid (LEISNER et al., 1980).
- Innerhalb des Ceruletid-Tests tritt beim Hund nach 40 Minuten ein deutlicher Abfall der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum auf (RUFER, 1998).

In Auswertung der Untersuchung bei gesunden Katzen (Gruppe 1) wurde die Entnahme der 2. Blutprobe auf 40 Minuten post injectionem von Ceruletid festgelegt, da zu diesem Zeitpunkt der geometrische Mittelwert der Gallensäurenkonzentration im Blutserum maximal anstieg. Die Differenz zu den geometrischen Mittelwerten 30 und 50 Minuten nach Stimulation mit Ceruletid war gering und nicht signifikant. Es erschien jedoch sinnvoll, die Durchführung des Ceruletid Tests von Hund und Katze zur Vereinfachung der klinischen Routine in der Kleintierpraxis anzugleichen.

Nach der Futteraufnahme erreichen die Serumkonzentrationen der Gallensäuren bei Hund und Katze maximale Werte erst nach 2 Stunden (JENSEN, 1991b; CENTER, 1991, 1995). Durch die Applikation von Ceruletid konnte die Testdauer beim Hund im Vergleich mit der prä- und postprandialen Bestimmung der Gallensäuren von 2 Stunden auf 40 Minuten verkürzt werden. Dadurch werden für den Patienten Streßbelastungen aufgrund von Zwangsfütterung und langer Wartezeiten sowie der zeitliche Aufwand für den Tierbesitzer vermindert (RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998). Diese Vorteile gelten auch für die Durchführung des Ceruletid-Tests bei der Katze.

Als Besonderheit ist die Katze Nr. 5 hervorzuheben, da die Gallensäurenkonzentrationen nach Ceruletid-Stimulation bei diesem Tier kontinuierlich abfielen. Dieses Phänomen wurde bereits mehrfach in der klinischen Routine beobachtet und ist möglicherweise durch spontane, in interdigestiven Phasen stattfindende Entleerungen der Gallenblase zu erklären (NALLY et al., 1987; ITOH und TAKAHASHI, 1981; TRAYNOR et al., 1984; CENTER, 1997). Dadurch wird eventuell eine verminderte Gallesekretion nach Ceruletid-Applikation im Anschluß an 12stündiges Fasten verursacht.

Für die Bestimmung der Referenzbereiche wurden die nicht unerheblichen Streufaktoren berücksichtigt. Die basalen Gallensäurenkonzentrationen lagen bei allen Tieren mit Ausnahme von Katze Nr. 4, bei der die Gallensäurekonzentration 20,23 $\mu\text{mol/l}$ betrug, unter 15,0 $\mu\text{mol/l}$. CENTER et al. (1995) verwendeten in ihrer Studie auch die spektrophotometrisch-enzymatische Bestimmung der Gallensäurenkonzentration im Blutserum und ermittelten ebenfalls einen Grenzwert von 15,0 $\mu\text{mol/l}$ für nüchterne Katzen. 40 Minuten nach der Stimulation lagen die Gallensäurenkonzentrationen in vorliegender Studie mit Ausnahme von Katze Nr. 3 mit 26,6 $\mu\text{mol/l}$ unter 25,0 $\mu\text{mol/l}$. Bei 8 Tieren unterschritten die Werte sogar 20,0 $\mu\text{mol/l}$.

In der klinischen Anwendung des Ceruletid-Tests sollten aufgrund der Befunde in der Gruppe 1 Basalwerte < 15,0 $\mu\text{mol/l}$ gelten. 40 Minuten nach Stimulation mit Ceruletid wurde aufgrund des höheren Streufaktors die zweifache Standard-

abweichung als Berechnungsgrundlage gewählt. Somit gelten für diesen Zeitpunkt Werte $< 35,0 \mu\text{mol/l}$ als physiologisch. Dies übersteigt den von CENTER et al. (1995) empfohlenen zweistündigen postprandialen Referenzbereich von $< 20,0 \mu\text{mol/l}$.

Die Gallensäurenkonzentrationen gesunder Hunde liegen tiefer als die gesunder Katzen. RUFER (1998) ermittelte für den Hund mit derselben Bestimmungsmethode, die in der vorliegenden Untersuchung eingesetzt wurde, Basalwerte $< 2,0 \mu\text{mol/l}$ und nach Stimulation von $< 20,0 \mu\text{mol/l}$. Eine mögliche Erklärung dafür sind tierartliche Unterschiede in der prozentualen Zusammensetzung der Galle und ihres Gehaltes an den einzelnen Gallensäuren. So ist bekannt, daß beim Hund nach der Ceruletid-Gabe lediglich die HCO_3^- und Cl^- -Konzentrationen mit dem Gallefluß ansteigen (JONES und GROSSMANN, 1970). Bei der Katze ist die unter Ceruletid sezernierte Galle reich an Gallensäuren (ANGELUCCI et al., 1974).

Die unteren Grenzen der Referenzbereiche sind klinisch ohne Bedeutung, da die Gallensäurenkonzentrationen bei Lebererkrankungen im Blut ansteigen. Auch bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen mit deutlich verminderter Synthese der Gallensäuren in der Leber (VLAHECEVIC et al., 1972) sind die Gallensäurenkonzentrationen im systemischen Blutkreislauf erhöht, da sich die Effektivität des enterohepatischen Kreislaufes verringert (CENTER, 1997).

Die vorliegenden Untersuchungen an gesunden Katzen (Gruppe 1) haben ergeben, daß im Rahmen des Ceruletid-Tests bei der Katze nach 12stündigem Fasten $0,3 \mu\text{g/kg KM} + 0,5 \text{ mg/kg KM}$ Lidocain 2%ig in einer Mischspritze i.m. appliziert werden und neben der Basalwertbestimmung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum eine zweite nach 40 Minuten erfolgen sollte.

5.3. Ergebnisse des Ceruletid-Tests bei Patienten mit Hepatopathie

Der Ceruletid-Test kam in der klinischen Phase der Untersuchungen bei 43 Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) zur Anwendung. In Auswertung der experimentellen Studie (Gruppe 1) erfolgten Blutprobenentnahmen vor und 40 Minuten nach der Applikation von Ceruletid.

Anhand der klinischen und labordiagnostischen Voruntersuchung, insbesondere aber anhand der Veränderungen der direkten und indirekten Leberparameter im Blut, der physikalischen und invasivdiagnostischen Untersuchungsergebnisse, wie der histopathologischen Untersuchung von Leberbiopsien, konnten bei 43 Tieren eine Hepatopathie eindeutig nachgewiesen werden. Histopathologisch lagen entzündliche Veränderungen, Verfettung, Cholestasen, Hämosiderin- und Glykogenspeicherung sowie maligne Neoplasien des Lebergewebes vor. Bei einer Katze wurde die Diagnose portosystemischer Shunt anhand labordiagnostischer Untersuchungen und mittels Sonographie verifiziert.

Die 43 Katzen mit Hepatopathie wurden nicht in Gruppen unterteilt, da sich bei der überwiegenden Anzahl der Patienten mehrere histologische Diagnosen ergaben und somit die Zuordnung zu einer Erkrankung unkorrekt wäre. Außerdem war eine Differenzierung zwischen einzelnen Lebererkrankungen auch durch die Kombination des Ceruletid-Tests mit anderen labordiagnostischen Untersuchungsverfahren nicht zu erwarten (SCHWARZ et al., 1975; SKREDE et al., 1978; RICKERS et al., 1982; FERRARIS et al., 1983; CENTER et al., 1985a; JENSEN, 1991a; CENTER, 1997; RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998).

Zwölf Patienten, bei denen eine Lebererkrankung nachgewiesen wurde, zeigten weder vor noch nach der Stimulation mit Ceruletid erhöhte Gallensäurenkonzentrationen. Aufgrund der großen Reservekapazität der Leber ist dieses Organ bedingt fähig, trotz Gewebsschädigung seine Funktionsfähigkeit aufrecht zu erhalten. Entscheidend dafür sind Art und Ausmaß der Lebererkrankung. Histopathologische und sonographische Veränderungen des Lebergewebes sind für eine Hepatopathie, nicht aber für eine Leberinsuffizienz beweisend. Die Problematik

der vorliegenden Untersuchung besteht darin, daß es für die qualitative und quantitative Beeinträchtigung der Leberfunktion bisher kein standardisiertes Maß gibt. Bei den Patienten mit nachgewiesener Hepatopathie aber normalen Gallensäuren-konzentrationen nach Ceruletid-Stimulation muß davon ausgegangen werden, daß die Reservekapazität der Leber nicht ausgeschöpft und die Funktionsleistung noch nicht vermindert war. Da das parallele Auftreten von Leber- und Darmerkrankungen zu falsch negativen Befunden des Gallensäuren-Stimulationstests führen kann, sind differentialdiagnostisch auch Enteropathien, die eventuell zu einer verminderten Reabsorption der Gallensäuren im Darm führen, in Betracht zu ziehen (GORBACH und TABAQCHALI, 1969; LA RUSSO et al., 1974; SCHALM et al., 1978; SETCHELL et al., 1985; MUIR et al., 1992; CENTER, 1993).

Bei 4 der 43 leberkranken Patienten lagen die 0-Werte innerhalb, die 40-Minuten-Werte oberhalb des Referenzbereiches. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von nur 9,3%. 18 Tiere (41,9%) zeigten sowohl vor als auch nach Ceruletid-Stimulation Gallensäurenkonzentrationen oberhalb der ermittelten Referenzbereiche. Bei 9 Patienten (20,9%) waren die basalen Gallensäurenkonzentrationen erhöht, befanden sich jedoch nach der Stimulation innerhalb des für diese Reaktion ermittelten physiologischen Bereiches.

Die Sensitivität für die Erkennung von Lebererkrankungen betrug für die einmalige Nüchternwertbestimmung 62,8%, für die Messung der Gallensäurenkonzentration nach Applikation von Ceruletid bei einem Grenzwert von 35,0 $\mu\text{mol/l}$ nur 51,2%. Es muß deshalb die Frage diskutiert werden, ob die alleinige Bestimmung der Nüchternwerte aussagekräftiger ist als die Durchführung des Ceruletid-Tests. In Auswertung vorliegender Untersuchungen ist zu postulieren, daß es keiner Stimulation des enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäuren durch Ceruletid bedarf, wenn deren Blutserumkonzentrationen schon bei 0-Wertbestimmung deutlich erhöht ist. In diesen Fällen kann allein aufgrund der basalen Gallensäurenkonzentrationen eine Leberfunktionsstörung diagnostiziert werden.

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Untersuchung bei Katzen mit Hepatopathie durch die Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum

nach Ceruletid-Stimulation zusätzliche, diagnostisch wertvolle Informationen bei nur 9,3% der Probanden gewonnen werden. Die alleinige Bestimmung der Nüchternwerte ist somit aussagekräftiger als die Durchführung des Ceruletid-Tests.

Erfahrungen mit dem Ceruletid-Test bei der Diagnostik von portosystemischen Shunts und Zirrhosen konnten in die vorliegende Untersuchung nur in geringem Umfang eingehen. Bei einem Patienten (Nr. 43) bestand ein portosystemischer Shunt. Zirrhosen wurden bei keinem der Patienten diagnostiziert. Die Stimulation des Galleflusses soll bei diesen Tieren besonders wichtig sein, da die Basalwerte oft im Normbereich liegen (CENTER et al., 1985a; MEYER, 1986; JENSEN, 1991a; LEVY und BUNCH, 1992; CENTER, 1995). Dies trifft auch für das in die vorliegende Studie eingehende Tier (Nr. 43) zu.

Die vorliegenden Erkenntnisse aus den Untersuchungen zum Ceruletid-Test bei der Katze stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von GARTRELL et al. (1992) und CENTER et al. (1993), die von einer höheren Sensitivität der Bestimmung postprandialer Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum für die Diagnostik von Hepatopathien bei Katzen berichten. Eine Differenzierung zwischen Lebererkrankung und Leberfunktionsstörung wird durch die Autoren nicht vorgenommen. GARTRELL et al. (1992) ermittelten eine Sensitivität von 94% bei nüchternen Tieren, von 100% 2 Stunden nach der Fütterung. CENTER et al. (1993) bestimmten für Katzen mit schwerer hepatischer Lipidose Sensitivitäten von 72% prä- und von 100% postprandial. Unter Einbeziehung von Hepatopathien verschiedener Art und Stärke reduzieren sich die Sensitivitäten auf 52% prä- und 72% postprandial (CENTER et al., 1995). Patienten mit portosystemischen Shunts wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Die Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum erfolgte ebenfalls spektrophotometrisch.

Auch in der Humanmedizin vertreten einige Autoren die Ansicht, daß die postprandiale Bestimmung der Gallensäuren gegenüber der alleinigen Nüchternwertbestimmung keine Vorteile bringt, da die Sensitivität durch Stimulation nicht gesteigert werden konnte (FESTI et al., 1983; VAN BLANKENSTEIN et. al., 1983).

Aufgrund der Untersuchungen bei Hunden vertreten AGUILERA-TEJERO et. al. (1988b) die Ansicht, daß die diagnostische Effektivität durch eine zusätzliche Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen nach der Fütterung nicht gesteigert wird.

Die von RUFER (1998) für den Hund ermittelte Sensitivität des Ceruletid-Tests von 100% für die Diagnostik von Lebererkrankungen wird in der vorliegenden Untersuchung für die Katze bei weitem nicht erreicht. Im Gegensatz zum Hund ist die Aussagekraft des Ceruletid-Tests in der angewandten Form für Katzen ungenügend. Mögliche Ursachen sind eine zu geringe Kontraktionsreaktion der Gallenblase auf Ceruletid in der verwendeten Dosierung oder Unterschiede im Gallensäurenstoffwechsel zwischen Hund und Katze.

Die histologischen Befunde belegen bis auf zwei Ausnahmen, daß alle Katzen mit erhöhten Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum an einer Hepatopathie litten. Bei den Tieren Nr. 22 und 23 wurden transkutane Leberbiopsien entnommen. Die unauffälligen Gewebeproben stehen im Widerspruch zu den Resultaten der labordiagnostischen und physikalischen Untersuchungen. Eine Verfehlung von pathologischem Gewebe bei der Probengewinnung ist eine mögliche und keinesfalls auszuschließende Ursache (BARR, 1995).

Die Sensitivität für die Erfassung von Lebererkrankungen wurde in vorliegender Arbeit auch für die direkten und indirekten Leberparameter errechnet. Die höchste Empfindlichkeit zeigte das Enzym ALT mit 67,4%. Nach DAY (1994) ist es das spezifischste Enzym für hepatobiliäre Erkrankungen bei der Katze. Die in der vorliegenden Untersuchung berechnete Sensitivität entspricht weitgehend der von CENTER et al. (1995) in einer vergleichbaren Studie ermittelten Empfindlichkeit von 64%.

Die Sensitivität für die Bestimmung der Blutplasmakonzentrationen des Gesamtbilirubins ist mit 63,4% größer als die Sensitivität der Messung von Nüchtern gallensäurenkonzentrationen mit 62,8%. Dies widerspricht den Angaben der Literatur, wo die Sensitivität der Bilirubinbestimmung im Blutplasma für die

Diagnostik parenchymaler, cholestatischer oder hepatischer Perfusionsstörungen geringer einstuft wird als die Bestimmung der präprandialen Gallensäuren. Der bestehende Unterschied von 0,6% ist jedoch als sehr gering anzusehen. Da die Spezifität der Bilirubinbestimmung für die Diagnostik von Leberkrankheiten durch deren extrahepatische Ursache, den prähepatischen Ikterus, gemindert wird (CENTER, 1997), kann die Ergänzung der Bilirubinbestimmung durch die Messung der Gallensäurenkonzentrationen als sinnvoll angesehen werden.

Im Gegensatz zu den Resultaten der vorliegenden Untersuchung stuften CENTER et al. (1986) und CENTER (1997) die Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum nach fütterungsbedingter Stimulation für aussagekräftiger ein als die Untersuchung des Gallensäuren-Basalwertes und der Bilirubinkonzentration. Dies soll für Mensch, Hund und Katze gelten. In der vorliegenden Studie war die Sensitivität der Gallensäurenkonzentration bei Katzen nach Stimulation mit Ceruletid mit 51,2% geringer als die Empfindlichkeit für die Parameter ALT, Nüchtern gallensäuren und Bilirubin.

Alle weiteren Leberparameter unterliegen in ihrem diagnostischen Wert der Gallensäuren-Bestimmung vor und nach Ceruletid-Stimulation. Für die Enzyme AST, GLDH und AP wurden Sensitivitäten von 50,0%, 44,2%, und 41,9% berechnet. Bei der Katze wird die AST als empfindlicherer Indikator im Vergleich zur ALT beschrieben (CENTER et al. 1983; DAY, 1994; CENTER, 1997). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, bei der die Sensitivität der AST mit 50,0% weit geringer als die der ALT mit 67,4% war. Die GLDH gilt bei der Katze als leberspezifisch (NOLTE und MEYER-LINDENBERG, 1995), sie reagiert aufgrund ihrer intramitochondralen Lokalisation erst bei Schädigung der Hepatozyten. Die AP wird bei hepatobiliären Erkrankungen der Katze ebenfalls als spezifischer, aber insensitiver Indikator genannt (CENTER et al., 1986; CENTER, 1992; DAY, 1994).

Für den Parameter Cholesterinkonzentration im Blutplasma betrug die Empfindlichkeit 42,1%. Hepatopathien tendieren zwar zu einer Erhöhung des

Cholesterols im Blutplasma, jedoch sind sowohl Sensitivität als auch Spezifität gering (CENTER, 1997).

Noch geringere Empfindlichkeiten erreichten die Gerinnungsparameter PTT und PT mit 35,3% und 17,6%. Sie sind für Lebererkrankungen unspezifisch. Erst im Endstadium der Leberzirrhose führt die eingetretene Syntheseinsuffizienz zu einem Absinken der Gerinnungsfaktoren und damit zu einer Hämostasesstörung. Bei akuter Hepatitis tritt eine gesteigerte Blutungsneigung durch Verbrauchskoagulopathie auf. Die Gerinnungsanalyse spielt deshalb in der Tiermedizin zur Diagnostik von Lebererkrankungen keine bedeutende Rolle (KRAFT et al., 1995).

Auch die Blutplasmakonzentrationen von Ammoniak, Fibrinogen, Albumin und Harnstoff sind aufgrund ihrer geringen Sensitivität für die Hepatopathiediagnostik bei der Katze ohne Bedeutung (MISCHKE, 1995; CENTER, 1997). Dies wurde in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Eine Auswertung der Blutglukosekonzentrationen erfolgte nicht, da insbesondere bei der Katze eine Hypoglykämie aufgrund von hepatobiliären Erkrankungen sehr ungewöhnlich ist (CENTER, 1997).

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten und voranstehend diskutierten Sensitivitäten der einzelnen Leberparameter für die Erkennung von Hepatopathien sind in der folgenden Abbildung 7 den Ergebnissen von CENTER et al. (1993) vergleichend gegenübergestellt.

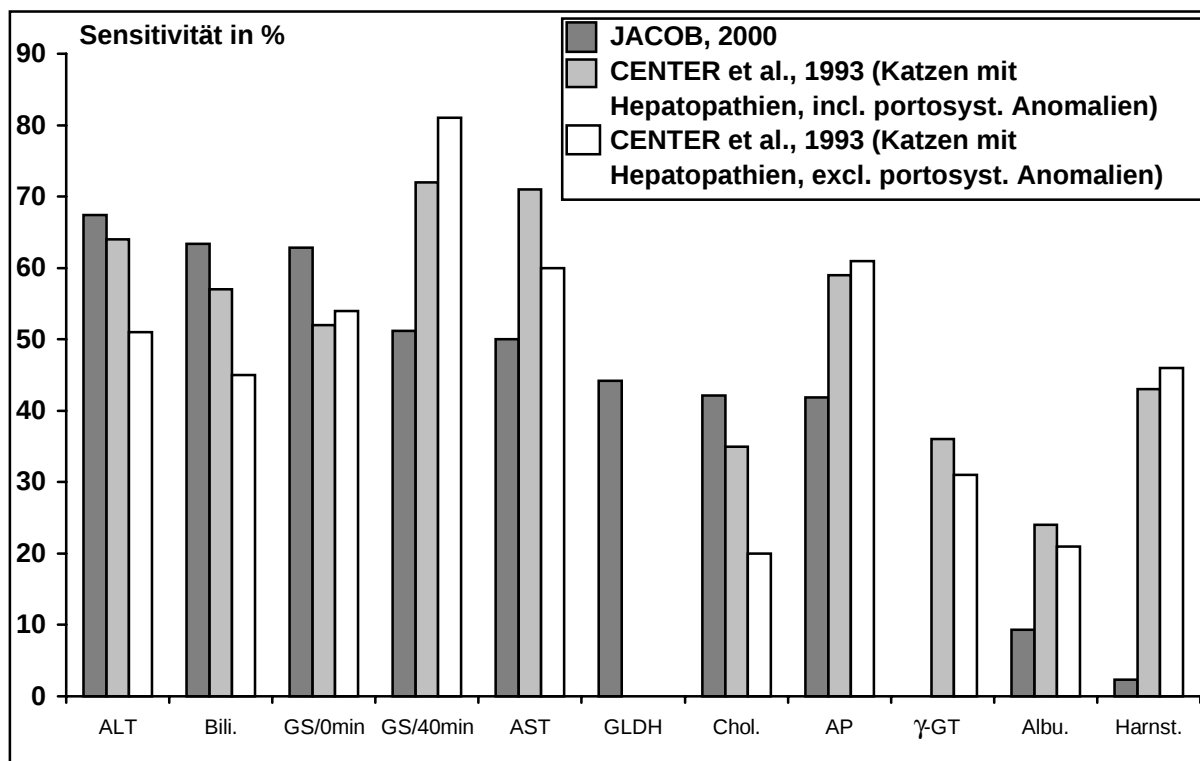


Abb. 7: Vergleich der Sensitivitäten labordiagnostischer Parameter für die Diagnostik von Hepatopathien anhand der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit der von CENTER et al. (1993)

5.4. Vergleich der Gruppen untereinander

Der grundsätzliche Unterschied zwischen den gesunden Katzen (Gruppe 1) und den Katzen mit Hepatopathie (Gruppe 2) besteht in der Höhe der gemessenen Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum. Ein Unterschied zwischen den gesunden und den leberkranken Katzen konnte im statistischen Gruppenvergleich nachgewiesen werden. Beide Gruppen differierten in der zweifaktoriellen Varianzanalyse in der Höhe der Gallensäuren-Werte hochsignifikant. Der basale geometrische Mittelwert lag für Gruppe 1 (gesunde Katzen) mit $\bar{x}_g = 9,44$ mol/l innerhalb des Referenzbereiches, für Gruppe 2 (Katzen mit Hepatopathie) mit $\bar{x}_g = 22,82$ mol/l oberhalb des physiologischen Bereichs. Es ist bemerkenswert, daß sich die geometrischen Mittelwerte nach Stimulation mit Ceruletid in beiden Gruppen innerhalb des Referenzbereichs (Gruppe 1: $\bar{x}_g = 13,73$ mol/l; Gruppe 2: $\bar{x}_g = 33,26$

mol/l) befanden. Dies unterstützt die Aussage, daß die einmalige Nüchternbestimmung der Gallensäuren für die Überprüfung der Leberfunktion bei der Katze ausreicht.

Die Katzen mit Hepatopathie zeigten eine deutlich größere Streuung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum (Gruppe 1: SF = 1,18 bzw. 1,58; Gruppe 2: SF = 3,42 bzw. 3,54) als die gesunden Tiere. In der Patientengruppe wurden sowohl physiologische als auch stark erhöhte Gallensäurenkonzentrationen gemessen. Dies zeigt, daß die Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum trotz einer Erkrankung der Leber unauffällig sein können. Im Einzelfall kann somit der Unterschied zwischen lebergesund und -krank anhand der Gallensäurenkonzentrationen nur bei erhöhten Werten getroffen werden.

Im Ceruletid-Test war der Zeiteinfluß auf die Änderung der Gallensäuren-Werte gemittelt über die Gruppen hochsignifikant, obwohl in Gruppe 1 nur ein tendenzieller Anstieg der Gallensäurenkonzentrationen nach Ceruletid-Applikation auftrat. Dies zeigt, daß die Ceruletidmenge von 0,3 µg/kg KM ausreicht, um den enterohepatischen Kreislauf zu stimulieren.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die Durchführung des Ceruletid-Tests bei der Katze analog zum Hund erfolgen kann, die diskutierten Vorteile dieses Tests jedoch nicht den geringen diagnostischen Wert der Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen nach Stimulation mit Ceruletid aufwiegen. Im Gegensatz zum Hund ist bei nüchternen Katzen die einmalige Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum als aussagekräftiger Parameter zur Diagnostik von Hepatopathien gegenüber dem Ceruletid-Test zu bevorzugen.

5.5. Ausblick

Von besonderem Interesse ist die weitere Anwendung des Ceruletid-Tests bei Tieren mit portosystemischen Shunts und Leberzirrhosen, da bei diesen

Erkrankungen andere labordiagnostische Parameter häufig im Referenzbereich liegen. Für diese Erkrankungen ist eine Erhöhung der Sensitivität des Tests im Vergleich zu den Werten der vorliegenden Untersuchung zu erwarten.

Desweiteren sollte der Frage nachgegangen werden, ob die Stimulation der Gallenblasenkontraktion durch eine erhöhte Ceruletidmenge pro kg KM eventuell zu einer Steigerung der Empfindlichkeit führt. Dabei muß aber die Möglichkeit vermehrt auftretender Nebenwirkungen gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden.

Die Bestimmung der Spezifität des Ceruletid-Tests für Katzen ist wünschenswert, um die Aussagen über die diagnostische Wertigkeit zu vervollständigen. Anhand von Verlaufsuntersuchungen sollte eruiert werden, ob die Höhe der Gallensäurenkonzentration mit der Schwere der Erkrankung korreliert.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Symptome für Lebererkrankungen sind bei der Katze vielgestaltig und unspezifisch, so daß labordiagnostische Untersuchungen zwingend erforderlich sind. Da die Leber über eine große funktionelle Reservekapazität verfügt, ist die Durchführung von Funktionstests von großer Bedeutung. Dabei hat sich die Bestimmung der prä- und postprandialen Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum im Rahmen des endogenen Gallensäuren-Stimulationstests als eine aussagekräftige und praktikable Methode zur Überprüfung der Leberfunktion bei der Katze bewährt (GARTRELL et al., 1992; DAY, 1994; CENTER et al., 1995; CENTER, 1997). Die Anwendbarkeit dieses Testes wird jedoch erheblich eingeschränkt, wenn erkrankte Tiere in den überwiegenden Fällen unter Inappetenz, Vomitus und Anorexie leiden oder in Streßsituationen die Futteraufnahme verweigern. Des weiteren ist die Stärke der Stimulation von der Futterzusammensetzung und der Aufnahme einer definierten Futtermenge in kurzer Zeit abhängig (KIRK et al., 1994; CENTER, 1997). Um diese Unsicherheiten auszuschließen, haben RUFER und GRÜNBAUM (1997) für den Hund einen Funktionstest (Ceruletid-Test) entwickelt, bei dem die Stimulation der Gallesekretion durch das synthetische Cholezystokinin-Analogon Ceruletid (Takus[®], Pharmazia/ Upjohn) streßarm und sehr effizient erfolgt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Etablierung des Ceruletid-Tests zur Überprüfung der Leberfunktion bei Katzen.

Experimentell wurde der Ceruletid-Test bei 9 gesunden Katzen mit Blutprobenentnahmen vor sowie 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten nach Ceruletid-Stimulation (0,3 µg/kg KM, i.m.) durchgeführt. Die gleichzeitige Injektion von 0,5 mg/kg KM 2%igem Lidocain verhinderte lokale Reizerscheinungen. Die Bestimmung der Gallensäurenkonzentrationen im Blutserum erfolgte mittels der voll-enzymatischen Farbtestmethode Merckotest[®] (Merck) im Autoanalyser Cobas Mira-S (Hofmann-La Roche). Die Gallensäurenkonzentrationen zeigten in den geometrischen Mittelwerten einen tendenziellen Anstieg über die Zeit mit einem Maximum nach 40 Minuten. Der Referenzbereich für Gallensäurenkonzentrationen

nüchterner Tiere umfaßt $< 15,0 \mu\text{mol/l}$ (0-Wert) bis $< 35,0 \mu\text{mol/l}$ 40 Minuten nach Stimulation mit Ceruletid.

In der klinischen Anwendung wurde der Ceruletid-Test bei 43 Katzen mit nachgewiesenen Lebererkrankungen neben klinischen, labordiagnostischen, physikalischen und invasiven Untersuchungen durchgeführt. Die Sensitivität für die Bestimmung der Basalwerte betrug 62,8%, für die Stimulationswerte jedoch nur 51,2%. Die Vorteile des Ceruletid-Tests wiegen die geringe Aussagekraft der Stimulationswerte gegenüber der alleinigen Nüchternwertbestimmung nicht auf. Der Ceruletid-Test ist nach den Erkenntnissen der vorliegenden Untersuchung der alleinigen Bestimmung basaler Gallensäurenkonzentrationen nicht überlegen. Nebenwirkungen während oder nach der Applikation von Ceruletid wurden weder bei den gesunden, noch bei den kranken Katzen beobachtet.

Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Erfahrungen mit dem Ceruletid-Test beim Hund (RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998) und der Bestimmung prä- und postprandialer Gallensäurenkonzentrationen bei der Katze (CENTER et al., 1993). Mit Ausnahme von 2 Katzen konnte aber gezeigt werden, daß Tiere mit erhöhten Gallensäurenkonzentrationen an Hepatopathien leiden. Deshalb empfiehlt sich, bei Patienten mit klinischem Verdacht einer Lebererkrankung und erhöhten Gallensäurenkonzentrationen zur Verifizierung einer Hepatopathie labordiagnostisch die Leberparameter im Blutserum/-plasma zu bestimmen sowie verlaufsmäßig zu kontrollieren und sonographische Leberuntersuchungen mit Biopsieentnahmen und pathohistologischen Gewebsuntersuchungen durchzuführen.

Die höchste Sensitivität für die Diagnostik von Hepatopathien zeigte das Enzym ALT mit 67,4%. Als Parameter der Leberfunktion liegt die Empfindlichkeit der Bilirubinbestimmung mit 63,4% geringgradig über der Ermittlung der Nüchterngallensäurenkonzentration von 62,8%. Dieser folgt die Sensitivität der Gallensäurenkonzentration im Blutserum nach Stimulation mit Ceruletid von 51,2%.

Summary

The historical and physical signs of liver disease in cats are often inconsistent and nonspecific, requiring further laboratory diagnostic tests. Hepatic function tests are very important because of the enormous functional reserve of the liver. Of these, the evaluation of fasting and postprandial serum bile acids has proven clinically the most useful and reliable for the determination of liver function of cats (GARTRELL et al., 1992; DAY, 1994; CENTER et al., 1995; CENTER, 1997). However, the use of these tests is limited in cats with hepatobiliary disease that are anorexic, are vomiting or refuse to eat in stress situations. Furthermore, the power of stimulation is dependent on the food ingredients and the amount eaten by the cat in a short time (KIRK et al., 1994; CENTER, 1997). To exclude these elements of uncertainty RUFER and GRÜNBAUM (1997) have investigated a function test for dogs (ceruletide test) where the synthetic cholecystokinine analogon ceruletide (Takus[®], Pharmazia/Upjohn) stimulates bile secretion efficiently and with minimal stress.

The aim of the following study was to investigate the use of the ceruletide test for the detection of hepatobiliary diseases in cats.

Nine healthy cats received a single IM injection of ceruletide (0.3 µg/kg body weight). To prevent local irritation, 2% solution of lidocaine (0.5 mg/kg body weight) was injected simultaneously. Blood was collected before and 10, 20, 30, 40 and 50 minutes after administration of ceruletide and lidocaine. Serum bile acid concentration was established by enzymatic measurement using Merckotest[®] (Merck) with the autoanalyser Cobas Mira-S (Hofmann La Roche). The geometric means of serum bile acid concentrations increased slightly over the time with a maximum after 40 minutes. The reference range of serum bile acid concentrations of fasting cats is < 15 µmol/l and < 35 µmol/l 40 minutes after stimulation with ceruletide.

The ceruletide test was used in 43 cats with proved hepatopathy besides other clinical examinations. The sensitivity for detection of fasting serum bile acids reached 62.8%, but was only 51.2 % after 40 minutes following stimulation with ceruletide. The advantages of the ceruletide test are less important in comparison to the low post-

stimulation sensitivity. In conclusion, based on the results obtained in the present study, the diagnostic efficacy of the determination of fasting serum bile acids is better in cats than that of the ceruletid test. Side effects after administration of ceruletid and lidocaine were recognized neither in healthy cats nor in patients with hepatopathy.

The results are contrary to the experiences with the ceruletid test in dogs (RUFER und GRÜNBAUM, 1997; RUFER, 1998) and with the pre- and postprandial measurement of serum bile acids in cats (CENTER et al., 1993). Yet with exception of two cats it could be shown that all patients with increased serum bile acids were suffering from hepatobiliary disorders. Thus, if the patient is suspected of having liver disease and the serum bile acids exceed the reference range, it is advisable to determine serum liver parameters, to examine the liver by ultrasound and to take biopsies for histopathology.

The enzyme ALT showed the highest sensitivity for the diagnosis of a hepatopathy with 67.4%. The sensitivity of bilirubin as a parameter of liver function (63.4%) was slightly higher than the detection of fasting serum bile acids (62.8%). The concentration of serum bile acids after ceruletid-stimulation showed the next lowest sensitivity (51.2%).

7. LITERATUR

AGUILERA-TEJERO, E.; MAYER-VALOR, R.; GOMEZ-CARDENAS, G. (1988a):
Quantification of plasma bile acids in the dog with a direct spectrophotometric method.

Journal of Small Animal Practice 29, 705-710

AGUILERA-TEJERO, E.; MAYER-VALOR, R.; GOMEZ-CARDENAS, G. (1988b):
Plasma bile acids, lactate dehydrogenase and sulphobromophthalein retention test in canine carbon tetrachloride intoxication.

Journal of Small Animal Practice 29, 711-717

ANGELUCCI, L.; LINARI, G.; BALDIERI, M. (1974):

Features of the choleric action of caerulein.

European Journal of Pharmacology 25, 296-301

ANWER, M.S.; ENGELKING, L.R.; GRONWALL, R.; KLENTZ, R.D. (1976):

Plasma bile acid elevation following CCl₄ induced liver damage in dogs, sheep, calves and ponies.

Research in Veterinary Science 20, 127-130

AZER; S.A.; STACEY, N.H. (1996):

Current concepts of hepatic uptake, intracellular transport and biliary secretion of bile acids: Physiological basis and pathophysiological changes in cholestatic liver dysfunction.

Journal of Gastroenterology and Hepatology 11, 396-407

BACKUS, R.C.; HOWARD, K.A.; ROGERS, Q.R. (1997):

The potency of dietary amino acids in elevating plasma cholecystokinin immunoreactivity in cats is related to amino acid hydrophobicity.

Regulatory Peptides 72, 31-40

BACKUS, R.C.; ROSENQUIST, G.L.; ROGERS, Q.R.; CALAM, J.; MORRIS, J.G. (1995):

Elevation of plasma cholecystokinin (CCK) immunoreactivity by fat, protein, and amino acids in the cat, a carnivore.

Regulatory Peptides, My 30; 57, 123-131

BARBARA, L.; RODA, A.; RODA, E.; ALDINI, R.; MAZZELLA, G.; FESTI, D.; SAMA, C. (1976):

Diurnal variations of serum primary bile acids in healthy subjects and hepatobiliary disease patients.

Rendic. Gastroenterol. 8, 194-198

BARNES, S.; GALLO, A.; TRASH, D.B.; MORRIS, J.S. (1975):

Diagnostic value of serum bile acid estimations in liver disease.

Journal of Clinical Pathology 28, 506-509

- BARR, F.(1992):
Die Leber.
In: Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena,
1. Auflage, 21-38
- BARR, F. (1995):
Percutaneous biopsy of abdominal organs under ultrasound guidance.
Journal of Small Animal Practice 36, 105-113
- BEHAR, J.; BIANCINI, P. (1980):
Effect of the octapeptide of cholecystokinin on the sphincter of Oddi and gallbladder
of the cat.
Regulatory Peptides (Suppl. I), 10-14
- BERTACCINI G.; DE CARO, G.; ENDEAN, R.; ERSPARMER, V.; IMPICCIATORE,
M. (1968):
The action of caerulein on the systemic arterial blood pressure of some experimental
animals.
British Journal of Pharmacology and Chemotherapy 33, 59-71
- BLITZER, B.L.; TERZAKIS, C.; SCOTT, K.A. (1986):
Hydroxyl/bile acid exchange. A new mechanism for the uphill transport of cholate by
basolateral plasma membrane vesicles.
Journal of Biology and Chemistry 261, 12042-12046
- BOBERG, K.M.; BROSSTAD, F.; EGELAND, T.; EGGE, T.; SCHRUMPF, E. (1999):
Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after
liver biopsy?
Thromb Haemost 81, 378-381
- BODE, C.; GOEBELL, H.; KEHL, W. (1971):
Effect of cholecystokinin-pancreozymin on bile salt secretion into the duodenal juice
in patients with liver cirrhosis.
Klinische Wochenschau 49, 881-883
- BOYER, J.L.; GRAF, J.; MEIER, P.J. (1992):
Hepatic transport systems regulating pH, cell volume, and bile secretion.
Annual Review of Physiology 54, 415-438
- BUNCH, S.E.; CENTER, S.A.; BALDWIN, B.H.; REIMERS, T.J.; BALAZS, T.;
TENNANT, B.C. (1984):
Radioimmuniassay of conjugated bile acids in canine and feline sera.
American Journal of Veterinary Research 45, 2051-2054
- CENTER, S.A. (1993):
Serum bile acids in the companion animal medicine.
Gastroenterology 23, 625-657

- CENTER, S.A. (1995):
Pathophysiology and laboratory diagnosis of hepatobiliary disorders.
In: Ettinger, Feldmann. Textbook of Veterinary Internal Medicine, Verlag W.B. Saunders Philadelphia, 4. Aufl., 1261-1312
- CENTER, S.A. (1997):
Diagnostic procedures for evaluation of hepatic disease.
In: Guilford, Center, Strombeck, Williams, Meyer. Strombeck's small animal gastroenterology, Verlag W.B.Saunders Philadelphia, 3. Aufl., 130-188
- CENTER, S.A. (1999):
Chronic liver disease: current concepts of disease mechanisms.
Journal of Small Animal Practice 40, 106-114
- CENTER, S.A.; CRAWFORD, M.A.; GUIDA, L.; ERB, H.N.; KING, J. (1993):
3-alpha hydroxylated bile acid profiles in clinically normal cats, cats with severe hepatic lipidosis and cats with complete extrahepatic bile duct occlusion.
American Journal of Veterinary Research 5, 681-688
- CENTER, S.A.; BALDWIN, B.H.; DE LAHUNTA, A.; DIETZE, A.E. (1985a):
Evaluation of serum bile acid concentrations for the diagnosis of portosystemic venous anomalies in the dog and cat.
Journal of Veterinary Medical Association 186, 1090-1094
- CENTER, S.A.; BALDWIN, B.E.; DILLINGHAM, S.; ERB, H.N.; TENNANT, B.C. (1992):
Diagnostic value of serum γ -glutamyl transferase and alkaline phosphatase in hepatobiliary diseases in the cat.
Journal of Veterinary Medical Association 188, 507-510
- CENTER, S.A.; BALDWIN, B.H.; ERB, H.N.; TENNANT, B.C. (1985b):
Bile acid concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in the dog.
Journal of Veterinary Medical Association 187, 935-940
- CENTER, S.A.; BALDWIN, B.H.; ERB, H.N.; TENNANT, B.C (1986):
Bile acid concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in the cat.
Journal of Veterinary Medical Association 189, 891-896
- CENTER, S.A.; BALDWIN, B.E.; KING, J.M.; TENNANT, B.C. (1983a):
Hematologic and biochemical abnormalities associated with induced extrahepatic bile duct obstruction in the cat.
American Journal of Veterinary Research 44, 1822-1829
- CENTER, S.A.; BUNCH, S.E.; BALDWIN, B.H.; HORNBUCKLE, W.E.; TENNANT, B.C. (1983b):
Comparison of sulphobromophthalein and indocyanin green clearance in the cat
American Journal of Veterinary Research 44, 727-730

CENTER, S.A.; BUNCH, S.E.; BALDWIN, B.H.; HORNBUCKLE, W.E.; TENNANT, B.C. (1983c):

Comparison of sulphobromophthalein and indocyanin green clearance in the dog.
American Journal of Veterinary Research 44, 722-726

CENTER, S.A.; ERB, H.N.; JOSEPH, S.A. (1995):

Measurement of serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in cats.

Journal of American Veterinary Medical Association 207, 1048-1054

CENTER, S.A.; LEVEILLE, C.R.; BALDWIN, B.H.; TENNANT, B.C. (1984):

Direct spectrometric determination of serum bile acids in the dog and cat
American Journal of Veterinary Research 45, 2043-2050

CENTER, S.A.; MAN WARREN, T.; SLATER, M.R.; WILENTZ, E. (1991):

Evaluation of twelve-hour preprandial and two hour postprandial serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in dogs.

Journal of American Veterinary Medical Association 199, 217-226

CHOWDHURY, J.R.; BERKOWITZ, J.M.; PRAISSIMANS, M.; FORA, J.W. (1975):

Interaction between octapeptide-cholecystokinin, gastrin and secretin on cat gallbladder in vitro.

American Journal of Physiology 229, 1311-1315

COUNSELL, L.J.; LUMSDEN, J.H. (1988):

Serum bile acids: reference values in healthy dogs and comparison of two kit methods.

Veterinary Clinical Pathology 17, 71-74

DAVIS, R.A.; KERN, F. (1976):

Effects of estradiol and phenobarbital on bile acid synthesis and biliary bile acid and cholesterol excretion.

Gastroenterology 70, 1130-1135

DAY, D.G.; JOHNSON, S.E.; BAILEY, M.Q.; WEISBRODE, S.E. (1992):

Serum bile acids in cats after a meal and after exogenous administration of cholecystokinin octapeptide.

Journal of Veterinary Internal Medicine 6, 127

DAY, D.G. (1994):

Diseases of the liver.

In: Sherding, R.G.: The cat-Diseases and clinical management, 2. Auflage, Churchill Livingstone New York, 2. Aufl., 1297-1340

DE ALMEIDA, J.M.; LEITE-MOR, M.M.; PARISE, E.R. (1998):

Serum concentration of bile acids in the diagnosis of chronic liver disease and in the functional staging.

Arq. Gastroenterol. 35, 81-88

DE CARO, G.; IMPROTA, G (1972):

Disappearance of caerulein from circulating blood and its inactivation in vitro by tissue homogenates and blood in dogs and rats.

Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 197, 166-174

DE NOVO, R.C., PRASSE, K.W. (1983):

Comparison of serum biochemical and hepatic functional alterations in dogs treated with corticosteroids and hepatic duct ligation

American Journal of Veterinary Research 44, 1703-1709

DE MARCO, J.; CENTER, S.A.; DYKES, N.; YEAGER, A.E.; KORNREICH, B.; GSCHREY, E.; CREDILE, K.A.; GUFFROY, M.; DEL PIERO, F.; VALENTINE, B.A. (1998):

A syndrome resembling idiopathic noncirrhotic portal hypertension in 4 young Doberman pinschers.

Journal of Veterinary Internal Medicine 12, 147-156

DIXON, W.J. (CHIEF EDITOR) (1993):

BPD Statistical Software Manual, Volume 1 and 2. University of California Press, Berkeley

DODURKA, T.; KRAFT, W. (1995):

ALT, AST, GLDH, AP, GGT bei Darmerkrankungen des Hundes

Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 108, 244-248

DOO, E.; KRISHNAMURTHY, G.T.EKLEM, M.J.; GILBERT, S.; BROWN, P.H. (1991):

Quantification of hepatobiliary function as an integral part of imaging with technetium-99m-mebrofenin in health and disease.

Journal of Nuclear Medicine 32, 48-57

DOUGLAS, J.G.; BECKETT, G.J.; NIMMO, I.A.; FINLAYSON, N.D.C.; PERCY-ROBB, I.W. (1981):

Clinical value of bile salt tests in anicteric liver disease.

Gut 22, 141-148

DOWLING, R.H. (1972):

The enterohepatic circulation.

Gastroenterology 62, 122-139

DOWLING, R.H.; MACK, E.; SMALL, D.M.; PICOTT, J. (1970):

Effects of controlled interruption of the enterohepatic circulation of bile salts by biliary diversion and by ileal resection on bile salt secretion, and pool size in the rhesus monkey.

Journal of Clinical Investigation 49, 232-242

EDDELAND, A.; WEHLIN, L. (1978):

Secretin/cholecystokinin-stimulated secretion of trypsinogen and trypsin inhibitor in pure pancreatic juice collected by endoscopic retrograde catheterization.

Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie 359, 1653-1658

ERSPAMER, V. (1981):

Cärulein aus Amphibienhaut - ein Analogon des Säugetiercholezystokinin.

Therapiewoche 31, 2690-2705

FERRARIS, R.; COLOMBATTI, G.; FIORENTINI, M.T.; CAROSSO, R.; AROSSA, W.; DE LA PIERRE (1983):

Diagnostic value of serum bile acids and routine liver function tests in hepatobiliary diseases.

Digestive Diseases and Science 28, 129-136

FESTI, D.; LABATE, A.M.M.; RODA, A.; BAZZOLI, F.; FRABBONI, R.; RUCCI, P.; TARONI, F.; ALDINI, R.; RODA, E.; BARBARA, L. (1983):

Diagnostic effectiveness of serum bile acids in liver diseases as evaluated by multivariate statistical methods.

Hepatology 3, 707-713

FRIED, G.M.; OGDEN, W.D.; SWIERCZEK, J. GREELEY, G.H.; RAYFORD, P.L.; THOMPSON, J.C. (1983):

Release of cholecystokinin in conscious dogs: correlation with simultaneous measurements of gallbladder pressure and pancreatic protein secretion.

Gastroenterology 85, 1113-1119

FRITSCH, R.; GERWING, M. (1993):

Leber.

In: Sonographie bei Hund und Katze, Enke Verlag Stuttgart, 1. Aufl., 125-127

FROMM, H.; THOMAS, P.J.; HOFMANN, A.F. (1973):

Sensitivity and specificity in tests of distal ileal function: prospective comparison of bile acid and vitamin B₁₂ absorption in ileal resection patients.

Gastroenterology 64, 1077-1090

GARTELL, C.L.; JOHNSON, C.A.; REFSAL, K.R.; NACHREINER, R.F.; MULLANEY, T.P. (1992):

Evaluation of fasting and postprandial bile acids as a diagnostic aid in detecting feline hepatic disease.

Journal of Veterinary Internal Medicine 2, 127

GHEORGHIU, TH (1997):

Medikamentöse Leberschäden-Grundlagen und diagnostisch-therapeutische Hinweise.

Die Medizinische Welt 48, 409-418

GOLDBERG, S.J.; TRAFOROS, E.D.; BUNDE, C.A. (1981):

Vergleich des cholezystokinetischen Effektes von Ceruletid mit einer Reizmahlzeit, Sincalid und Placebo.

Therapiewoche 31, 2732-2737

GORBACH, S.L.; TABAQCHALI, S. (1969):

Bacteria, bile and the small bowel.

Gut 10, 963-972

GREENFIELD, S.M.; SOLOWAY, R.D.; CARITHERS, J.R.; CARITHERS, R.L.; SOPER, K.; DE BARROS, S.G.S.; BALISTRERI, W. (1986):
Evaluation of postprandial serum bile acid response as a test of hepatic function.
Digestive Diseases and Science 31, 785-791

GREVEL, V.; SCHMIDT, S.; LETTOW, E.; SUTER, P.F.; SCHMIDT, G.U. (1987a):
Der angeborene portosystemische Shunt bei Hund und Katze. Teil 1.
Tierärztliche Praxis 15, 77-92

GREVEL, V.; SCHMIDT, S.; LETTOW, E.; SUTER, P.F.; SCHMIDT, G.U. (1987b):
Der angeborene portosystemische Shunt bei Hund und Katze. Teil 2.
Tierärztliche Praxis 15, 185-194

HART, S.; NOLTE, I. (1991):
Zur Thrombozytenaggregation bei der Katze.
Tierärztliche Praxis 19, 413-418

HAUGE, J.G.; ABDELKADER, S.V (1984):
Serum bile acids as an indicator of liver disease in dogs.
Acta Veterinaria Scandinavica 25, 495-503

HEUMANND.M.; VLAHCEVIC, Z.R.; BAILEY, M.L.; HYLEMON, P.B. (1988):
Regulation of bile acid synthesis. II. Effect of bile acid feeding on enzymes
regulating hepatic cholesterol and bile acid synthesis in the rat.
Hepatology 8, 892-897

HILDEBRAND, P.; BEGLINGER, C.; GYR, K.; JANSEN, J.M.B.J.; ROVATI, L.C.;
ZÜRCHER, M. LAMERS, C.B.H.W.; SETNIKAR, I.; STADLER, G.A. (1990):
Effects of a cholecystokinin receptor antagonist on intestinal phase of pancreatic
and biliary responses in man.
Journal of Clinical Investigation 85, 640-646

HOFFMANN, W.E.; RENEGAR, W.E.; DORNER, J.L. (1977):
Serum half life of intravenously injected intestinal and hepatic alkaline phosphatase
isoenzymes in the cat.
American Journal of Veterinary Research 38, 1637-1639

HOFMANN, A.F. (1999):
The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease.
Arch Intern Med 159, 2647-2658

HOFMANN, A.F.; POLEY, R. (1972):
Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in
patients with ileal resection.
Gastroenterology 62, 918-919

HÖNES-WALDSCHMIDT, U. (1992):
Bestimmung der Serumgallensäuren des Hundes mittels High Performance Liquid
Chromatography (HPLC) als ein Verfahren in der Leberdiagnostik.
Veterinärmedizinische Dissertation, Giessen

- HÖRAUF, A. (1995):
Leberbiopsie - Indikation, -Technik, -Risiken.
Der praktische Tierarzt 3, 223-226
- HULCHER, F.H.; MARGOLIS, R.D.; BOWMAN, D.J (1978):
Circadian rhythm of cholesterol 7 α -hydroxylase and cortisol in African green monkey (*cercopithicus aethiops*).
Biochimica et Biophysica Acta 529, 409-418
- INOUE, M.; KINNE, R.; TRAN, T.; ARIAS, I.M. (1982):
Taurocholate transport by rat liver sinusoidal membrane vesicles: Evidence of sodium cotransport.
Hepatology 2, 572-579
- ITOH, Z.; TAKAHASHI, I. (1981):
Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state.
American Journal of Physiology 240, 183-189
- IWAMURA, K. (1980):
Endogenous bile acid tolerance test and its clinical significance-series of total bile acid levels in plasma before and after contraction of the gallbladder in patients with chronic liver disease.
Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine 5, 113-129
- JENSEN, A.L. (1991a):
Evaluation of fasting and postprandial total serum bile acid concentration in dogs with hepatobiliary disorders.
Journal of Veterinary Medicine 38, 247-254
- JENSEN, A.L. (1991b):
Variations in total bile acid concentration in serum of dogs after a test meal.
Journal of Veterinary Medicine 38, 241-246
- JOELSSON, B.; HULTBERG, B.; ALWMARK, A.; GULLSTRAND, P.; BENGMARK, S. (1983):
Total serum bile acids, GGT, prealbumin, and tyrosine: sensitive serum markers of hepatic dysfunction in alcoholic liver cirrhosis.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 18, 497-501
- JOHNSON, S.E.; ROGERS, W.A.; BONAGURA, J.D.; CALDWELL, J.H. (1985):
Determination of serum bile acids in fasting dogs with hepatobiliary disease.
American Journal of Veterinary Research 46, 2048-2053
- JONES, M.B.; WEINSTOCK, S.; KORETZ, R.L.; LEWIN, K.L.; HIGGINS, J.; GITNICK, G.L. (1981):
Clinical value of serum bile acid levels in chronic hepatitis.
Digestive Diseases and Science 26, 978-983

- JONES, R.S.; GROSSMAN, M.I. (1970):
Choleretic effects of cholecystikinin, gastrin II, and caerulein in the dog.
American Journal of Physiology 219, 1014-1018
- KAPLOWITZ, N.; KOK, E.; JAVITT, N.B. (1973):
Postprandial serum bile acids for the detection of hepatobiliary disease.
Journal of American Medical Association 16, 292-293
- KELBAEK, H.; LINNET, K.; STIMPEL, H.; GLENTHOJ, J.; THOMSEN, H.F. (1984):
Cholecystikinin-stimulated and postprandial serum concentrations of bile acids in
alcoholic liver cirrhosis.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 19, 655-660
- KIRK, C.A.; BEVERLY, J.L.; RITTER, R.C.; STRIEKER, M.J.; BRENNER, L.;
MORRIS, J.G.; ROGERS, Q.R. (1994):
Diet-induced cholecystikinin release in cats.
Journal of Nutrition 124, 2670S-2671S
- KNEISSL, S.; PROBST, A.; HENNINGER, W.; KÜNZEL, W. (1997):
Computertomographische Differenzierung der Leberlappen des Hundes.
Wiener Tierärztliche Monatsschrift 84, 162-170
- KOOP, I.; DORN, S.; KOOP, H.; WITZLEB, S.; BEGLINGER, C.; SCHAFMEYER, A.;
ARNOLD, R. (1991):
Dissociation of cholecystikinin and pancreaticobiliary response to intraduodenal bile
acids and cholestyramin in humans.
Digestive Diseases and Science 36, 1625-1632
- KRAFT, W. (1987):
Diagnostik von Leberkrankheiten bei Hund, Katze und Pferd.
Tierärztliche Praxis 15, 343-347
- KRAFT, W.; LECHNER, J.; VOLLMAR, A.M.; REUSCH, C.; WARMBIER, M.;
LOHSS, E. (1991):
Indozyaningrüntest beim Hund.
Tierärztliche Praxis 19, 439-464
- KRAFT, W. (1996):
Krankheiten der Leber.
In: KRAFT, W.; DÜRR, U.M.: Katzen-Krankheiten, Verlag M. & H. Schaper Alfeld-
Hannover, 4. Aufl., 543-566
- KRAFT, W.; GHERMAI, A.K.; WINZINGER, H.; KNOLL, L. (1983):
Vergleich der Serumaktivitäten von AST, ALT, GLDH, AP und GGT in der Diagnostik
von Lebererkrankungen des Hundes.
Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 96, 421-431
- KRAFT, K.; DÜRR, U.; KLEE, W.; BOSTEDT, H.; HEINRITZI, K. (1995):
Leber.
In: Kraft, W.; Dürr, U.: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 3. Aufl., 104-120

- KRAG, E.; PHILLIPS, S.F. (1974):
Active and passive bile acid absorption in man. Perfusion studies of the ileum and jejunum.
Journal of Clinical Investigation 53, 1686-1694
- KUKRAL, J.C.; SPORN, J.; LOUCH, J.; WINZLER, J. (1963):
Synthesis of alpha- and beta-globulins in normel and liverless dog.
American Journal of Physiology 204, 262-264
- KUNI, C.C.; ENGELER, C.M.; NAKHLEH, R.E.; et al. (1991):
Correletion of technetium-99m-DISIDA hepatobiliary studies with biopsies in liver transplant patients.
Journal of Nuclear Medicine 32, 1545-1547
- LAMB, C.R. (1991):
Ultrasonography of the liver and biliary tract.
Problems of Veterinary Medicine 3, 555-573
- LA RUSSO, N.F.; KORMANN, M.G.; HOFFMAN, N.E.; HOFMANN, A.F. (1974):
Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids - postprandial serum concentrations of conjugates of cholic acid in health, cholecystectomized patients, and patients with bile acid malabsorption.
The New England Journal of Medicine 291, 659-692
- LEES, G.E.; HARDY, R.M., STEVENS, J.B., et al. (1984):
Clinical implications of feline bilirubinuria.
Journal of American Hospital Association 20, 765-771
- LEISNER, B.; BRÜCKNER, W.L.; MAYER, B.; REISER, S. (1980):
Experimentelle Untersuchungen zur nichtinvasiven Messung des duodenogastralen Refluxes vor und nach Pylorusplastik.
Langenbecks Archiv Chirurgie 351, Suppl. 201-204
- LETTOW, E. (1963):
Die blinde Leberpunktion nach Menghini beim Hund.
Berliner-Münchner Tierärztliche Wochenschrift 76, 273-275
- LETTOW, E. (1974):
Lebererkrankungen beim Hund. Ein Überblick aus klinischer Sicht.
Tierärztliche Praxis 2, 321-324
- LÉVEILLÉ, R.; BILLER, D.S.; SHIROMA, J.T. (1996):
Sonographic evaluation of the common bile duct in cats.
Journal of Veterinary Internal Medicine 10, 296-299
- LEVY, J.K.; BUNCH, S.E. (1992):
Congenital portosystemic vascular shunts in cats.
Journal of Veterinary Internal Medicine 2, 126

- LEWIS, S.J.; HEATON, K.W. (1999):
The metabolic consequences of slow colonic transit.
American Journal of Gastroenterology 94, 2010-2016
- LINNET, K.; KELBAEK, H. (1982):
The patterns of glycine and taurine conjugates of bile acids in serum in hepatobiliary disease.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 17, 919-924
- MAEDA, H. et al (1988):
Facilitatory effects of caerulein on hypothalamic defensive attack in cats.
Brain Research 459/2, 351-355
- MAKINO, I.; HASHIMOTO, H.; SHINOZAKI, K.; YOSHINO, K.; NAKAGAWA, S. (1975):
Sulfated and nonsulfated bile acids in urine, serum, and bile of patients with hepatobiliary diseases.
Gastroenterology 68, 545-553
- MALLECZEK, D. (1996):
Bildgebende Untersuchungsverfahren bei Lebererkrankungen.
Wiener Tierärztliche Monatsschrift 83, 324-328
- MANGEL, A.W.; SANDERS, K.M.; JEVSEVAR, D.; GOULD, R.J.; PINEO, S.V.; WIESE, S.; GILLIS, R.A. (1989):
Exaggeration of cholecystokinin-induced motor response in the cat gastrointestinal tract.
Digestion 43, 196-203
- MANNES, G.A.; STELLAARD, F.; PAUMGARTNER, G. (1982):
Increased serum bile acids in cirrhosis with normal transaminases.
Digestion 25, 217-221
- MASHIGE, F.; TANAKA, N.; MAKI, A.; KAMEI, S.; YAMANAKA, M. (1981):
Direct spectrophotometric method of total bile acids in serum.
Clinical Chemistry 27, 1352-1356
- MC LAIN, D.L.; NAGODE, L.A.; WILSON, G.P.; KOCIBA, G.J. (1978):
Alkaline phosphatase and its isoenzyme in normal cats and in cats with biliary obstruction.
Journal of American Animal Hospital Association 14, 94-99
- MEIHOFF, W.E.; KERN, F. (1968):
Bile salt malabsorption in regional ileitis, ileal resection, and mannitol-induced diarrhea.
Journal of Clinical Investigation 47, 261-267

- MEYER, D.J. (1986):
Liver function tests in dogs with portosystemic shunts: measurement of serum bile acid concentration
Journal of Veterinary Medical Association 188, 168-169
- MEYER, D.J. (1998):
The pathophysiology of retained bile acids.
Gastroenterology 3, 5-11
- MEYER, D.J.; THOMPSON, M.B.; SENIOR, D.F. (1997):
Use of ursodeoxycholic acid in a dog with chronic hepatitis: effects on serum hepatic tests and endogenous bile acid composition.
Journal of Veterinary Internal Medicine 11, 195-197
- MISCHKE, R. (1995):
Hämostase.
In: Kraft, W.; Dürr, U.: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 3. Aufl., Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 84-103
- MORRIS, J.G (1985):
Nutritional and metabolic responses to arginine deficiency in carnivores.
Journal of Nutrition 115, 524-531
- MUIR, P; GRUFFYDD-JONES, T.J.; HARBOUR, D.A. (1992):
A preliminary assessment of post prandial unconjugated bile acids in serum of cats with chronic diarrhoea and vomiting.
Veterinary Record 8, 119-121
- NALLY, C.V.; MC MULLIN L.J.; CLANACHAN, A.S.; et al. (1987):
Periodic gallbladder contraction maintains bile acid circulation during the fasting period: A canine study.
British Journal of Surgery 74, 1134-1138
- NEWELL, S.M.; SELCER, B.A.; MAHAFFEY, M.B.; GRAY, M.L.; JAMESON, P.H.; CORNELIUS, L.M.; DOWNS, M.O. (1996):
Hepatobiliary scintigraphy in the evaluation of feline liver disease.
Journal of Veterinary Internal Medicine 10, 308-315
- NIEWIAROWSKI, T.; MAURER, A.H.; FISHER, R.S.; KREVSKY, B. (1990):
Feline cholescintigraphy. Studies on role of cholecystokinin in regulation of gallbladder function.
Digestive Diseases and Sciences 35, 1098-1104
- NIKOPOULOS, A.; GIANNOULIS, E.; DOUTSOS, I.; GRAMMATICOS, P.; TOURKANTONIS, A.; ARVANITAKIS, C. (1992):
Evaluation of (¹⁴C)aminopyrine breath test, peripheral clearance of (^{99m}Tc)EHIDA, and serum bile acid levels in liver function and disease.
Digestive Diseases and Sciences 37, 1655-1660

NISHIDA, T.; NAKAHARA, M.; NAKAO, K.; MATSUDA, H. (1999):
Biliary bacterial infection decreased the secretion of bile acids and bilirubin into bile.
American Journal of Surgery 177, 38-41

NITSCHKE, R.; HINRICHSSEN, H.; HERZIG, K.H.; HOPFNER, M.; NUSTEDEL, R.;
FOLSCH, U.R. (1998):
Evaluation of a cacao drink as a simple oral stimulus to assess gallbladder
contraction.
Zeitschrift für Gastroenterologie 36, 135-141

NOLTE, I., MEYER-LINDENBERG, A. (1995):
Lebererkrankungen bei der Katze.
Kleintierpraxis 40, 131-142

OPITZ, M. (1990):
Zur Stresshyperglykämie bei Katzen.
Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift 103, 151-158

PARÉ, P.; HOEFS, J.C.; ASHCAVAI, M. (1981):
Determinants of serum bile acids in chronic liver disease.
Gastroenterology 81, 959-964

PARTINGTON, B.P.; BILLER, D.S. (1995):
Hepatic imaging with radiology and ultrasound.
Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice 25, 305-335

PAULETZKI, J.; STELAARD, F. PAUMGARTNER, G. (1989):
Bile acid metabolism in human hyperthyroidism.
Hepatology 9, 852-855

PETZINGER, E. (1994):
Transport of organic anions in the liver.
Review of Physiology, Biochemistry and Pharmacology 123, 47-211

PETZINGER, E. (1996):
Pharmakologie der Verdauung.
In: Frey, H.-H.; Löscher, W.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die
Veterinärmedizin, 1. Auflage, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart, 287-342

POOLER, P.A.; DUANE, W.C. (1988):
Effects of bile acid administration on bile acid synthesis and its circadian rhythm.
Hepatology 8, 1140-1146

QUARFORDT, S.H.; OELSCHLAEGGER, H.; KRIGBAUM, W.R.; JAKOI, L.; DAVIS, R.
(1973):
Effect of biliary obstruction on canine plasma and biliary lipids.
Lipids 8, 522-530

- RABIN, B.; NICOLosi, R.J.; HAYES; K.C. (1976):
Dietary influence on bile acid conjugation in the cat.
Journal of Nutrition 106, 1241-1246
- RÅDBERG, G.; ASZTÉLY, M.; CANTOR, P.; REHFELD, J.F.; JÄRNFELDT-SAMSIOE, A.; SVANVIK, J. (1989):
Gastric and gallbladder emptying in relation to the secretion of cholecystokinin after a meal in late pregnancy.
Digestion 42, 174-180
- RICKERS, H.; CHRISTENSEN, M.; ARNFRED, T.; DIGE, U.; THAYSEN, E.H. (1982):
The diagnostic value of fasting serum total bile acid concentration in patients with suspected liver disease.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 17, 565-570
- ROGERS; Q.R.; VISEK, W.J. (1985):
Metabolic role of urea cycle intermediates: Nutritional and clinical aspects.
Journal of Nutrition 115, 505-508
- ROTH, L.; MEYER, D.J. (1995):
Interpretation of liver biopsies.
Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 25, 293-303
- ROTHUIZEN, J.; VAN PAPENDRECHT, R.; VAN DEN BROM, W.E. (1990):
Postprandial and cholecystokinin-induced emptying of the gall bladder in dogs.
Veterinary Record 126, 505-507
- RUFER, M.; GRÜNBAUM, E.-G. (1997):
Der Gallensäuren-Stimulationstest mit Ceruletid.
Tierärztliche Praxis 25, 1-5
- RUFER, M.R. (1998):
Der Gallensäure-Stimulationstest beim Hund.
Veterinärmedizinische Dissertation, Gießen
- RUTGERS, H.C.; STRADLEY, R.P.; JOHNSON, S.E. (1988):
Serum bile acid analysis in dogs with experimentally induced cholestatic jaundice.
American Journal of Veterinary Research 49, 317-320
- SARGENT, E.N.; HALLS, J.M (1981):
Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ceruletid bei der röntgenologischen Untersuchung des Dünndarmes.
Therapiewoche 31, 2709-2715
- SCHALM, S.W.; LA RUSSO, N.F.; HOFMANN, A.F.; HOFFMAN, N.E.; VAN BERGHE-NEGOUWEN, G.P.; KORMAN, M.G. (1978):
Diurnal serum levels of primary conjugated bile acids.
Gut 19, 1006-1014

- SCHARSCHMIDT, B.F.; STEPHENS, J.E. (1981):
Transport of sodium, chloride, and taurocholate by cultured rat hepatocytes.
Proceedings of National Academy of Science USA 78, 986-990
- SCHINDLER, G (1981):
Gallenblasenfunktionsprüfung mit Ceruletid.
Therapiewoche 31, 2716-2722
- SCHWENDENWEIN, I. (1996):
Lebererkrankungen der Katze.
Wiener Tierärztliche Monatsschrift 83, 312-315
- SCHWARZ, H.P.; PAUMGARTNER, G.; PREISIG, R. (1975):
Diagnostische Bedeutung der Serumgallensäuren.
Schweizer Medizinische Wochenschrift 105, 533-535
- SETCHELL, K.D.R.; HARRISON, D.L.; GILBERT, J.M.; MUPHY, G.M. (1985):
Serum unconjugated bile acids: qualitative and quantitative profiles in ileal resection and bacterial overgrowth.
Clinica Chimica Acta 152, 297-306
- SHIRATORI, K.; WATANABE, S.; CHEY, W.Y.; LEE, K.Y.; CHANG, T.-M. (1986):
Endogenous cholecystokinin drives gallbladder emptying in dogs.
American Journal of Physiology 251, 553-558
- SIMKO, V.; MICHAEL, S. (1986):
Bile acid levels in diagnosing mild liver disease.
Archives of Internal Medicine 146, 695-697
- SKREDE, S.; SOLBERG, H.E.; BLOMHOFF, J.P.; GJONE, E. (1978):
Bile acids measured in serum during fasting as a test for liver disease.
Clinica Chimica Acta 13, 207-211
- SMALLWOOD, R.A.; HOFFMAN, N.E. (1976):
Bile acid structure and biliary secretion of cholesterol and phospholipid in the cat.
Gastroenterology 71, 1064-1066
- SOLTER, P.F.; HOFFMANN, W.E.; HOFFMAN, J.W. (1992):
Evaluation of an automated serum bile acids assay and the effect of bilirubin, hemoglobin, and lipid on the apparent bile acid yield.
Veterinary Clinical Pathology 21, 114-118
- SOLTER, P.F.; HOFFMANN, W.E.; CHAMBERS, M.D.; SCHAEFFER, D.J.;
KUHLENSCHMIDT, M.S. (1994):
Hepatic total 3 α -hydroxy bile acids concentration and enzyme activities in prednisone-treated dogs.
American Journal of Veterinary Research 55, 1086-1092

SPELLMANN, S.J.; SHAFFER, E.A.; ROSENTHALL, L. (1979):

Gallbladder emptying in response to cholecystokinin.

Gastroenterology 77, 115-120

STERCZER, A.; MEYER, H.P.; BOSWIJK, H.C.; ROTHUIZEN, J. (1999):

Evaluation of ammonia measurement in dogs with two analysers for use in veterinary practice.

Veterinary Record 144, 523-526

STIEHL, A.; AST, E.; CZYGAN, P.; FRÖHLING, W.; RAEDSCH, R.; KOMMERELL, B. (1978a):

Pool size, synthesis and turnover of sulfated and nonsulfated cholic acid and chenodeoxycholic acid in patients with cirrhosis of the liver.

Gastroenterology 74, 572-577

STIEHL, L.; AST, E.; CZYGAN, P.; FRÖHLING, W.; RAEDSCH, R.; STIEHL, A.; KOMMERELL, B. (1978b):

Die Gallensäuren bei Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen: Ein empfindlicher Indikator eines Leberparenchymschadens oder einer Cholestase.

Innere Medizin 5, 14-21

STIEHL, A.; EARNEST, D.L.; ADMIRAND, W.H. (1975):

Sulfation and renal excretion of bile salts in patients with cirrhosis of the liver.

Gastroenterology 68, 534-544

STOCKHAUS, C.; TESKE, E. (1997):

Klinische Anwendbarkeit der Leberzytologie bei Hund und Katze.

Kleintierpraxis 42, 683-774

STROMBECK, D.R.; GUILFORD, W.G. (1997):

Plasma bile acids.

In: Small animal gastroenterology, Verlag W.B. Saunders Philadelphia, 3. Aufl., 541-542

SUCHY, F.J.; BALISTRERI, W.F.; HUNG, J.; MILLER, P.; GARFIELD, S.A. (1983):

Intracellular bile acid transport in rat liver as visualized by electron microscope autoradiography using a bile acid analogue.

American Journal of Physiology 246, 681-689

SUNG, J.J.; GO, M.Y. (1999):

Reversible Kupffer cell suppression in biliary obstruction is caused by hydrophobic bile acids.

Journal of Hepatology 30, 413-418

TABOADA, J.; MEYER, D.J. (1989):

Cholestasis associated with extrahepatic bacterial infection in five dogs.

Journal of Veterinary Internal Medicine 3, 216-221

TAKUS (CERULTID) (ohne Jahresangabe):
Produktinformation der Farmitalia Carlo Erba GmbH, Erbamont Gruppe, Merzhauser
Straße 112, 79100 Freiburg

TAKEUCHI, N.; ITO, M.; YAMAMURA, Y. (1974):
Regulation of cholesterol 7 α -hydroxylation by cholesterol synthesis in rat liver.
Atherosclerosis 20, 481-494

TOBIASSON, P.; BOERYD, B. (1980):
Serum cholic and chenodeoxycholic acid conjugates and standard liver function
tests in various morphological stages of alcoholic liver disease.
Scandinavian Journal of Gastroenterology 15, 657-663

TOKIWA, T.; UEMURA, I.; MURAKAMI, H.; TSURUOKA, H.; KANEKO, M.; OGAWA,
K.; MANZAI, T. (1975):
Studies on caerulein (FI 6934): absorption, distribution, metabolism and excretion of
caerulein.
Japanese Journal of Pharmacology 25, 747-762

TRAYNOR, O.J.; DOZOIS, R.R.; DI MAGNO, E.P. (1984):
Canine interdigestive and postprandial gallbladder motility and emptying.
American Journal of Physiology 246, G426-432

TURNBERG, L.A.; GRAHAME, G. (1970):
Bile salt secretion in cirrhosis of the liver.
Gut, 11, 126-133

UNG, K.A. (2000):
Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis.
Gut 46, 170-175

VAN BLANKENSTEIN, M.; FRENKEL, M.; VAN DEN BERG, J.W.O.; TEN KATE,
F.J.W.; BOSMAN-JACOBS, E.P.; TOUW-BLOMMESTEYN, A.C. (1983):
Endogenous bile acid tolerance test for liver function.
Digestive Diseases and Science 28, 137-145

VLAHCEVIC, Z.R.; HEUMAN, D.M.; HYLEMON, P.B. (1991):
Regulation of bile acid synthesis.
Hepatology 13, 590-600

VLAHCEVIC, Z.R.; JUTTIJUDATA, P.; BELL, C.C.; SWELL, L. (1972):
Bile acid metabolism in patients with cirrhosis - cholic and chenodesoxycholic acid
metabolism.
Gastroenterology 62, 1174-1181

VLAHCEVIC, Z.R.; PANDAK, W.M.; STRAVITZ, R.T. (1999):
Regulation of bile acid biosynthesis.
Gastroenterol. Clinics of North America 28, 1-25

- WASHIZU, T.; IKENAGA, H.; WASHIZU, M.; ISHIDA, T.; TOMODA, I.; KANEKO, J.J. (1990):
Bile acid composition of dog and cat gall-bladder bile.
Japanese Journal of of Veterinary Science 52, 423-425
- WASHIZU, T.; ISHIDA, T.; WASHIZU, M.; TOMODA, I.; KANEKO, J.J. (1994):
Changes in bile acid composition of serum and gallbladder bile in bile duct ligated dogs.
Journal of Veterinary Medical Science 56, 299-303
- WASHIZU, T.; TOMODA, I.; KANEKO, J.J. (1991):
Serum bile acid composition of dog, cow, horse, and human.
Japanese Journal of Veterinary Science 53, 81-86
- WILLIAMS, J.A. (1982):
Cholecystokinin: a hormone and a neurotransmitter.
Biomedical Research 3, 107-121
- WILLIAMS, D.A. (1998):
Diagnostic application of serum bile acid measurement in dogs and cats.
ESVIM-proceedings, Wien, 1-4
- WISNIEWSKA, R.J. (1997):
Effects of cholecystokinin, caerulein and pentagastrin on arterial blood pressure and plasma renin activity in rats.
Polnish Journal of Pharmacology 49, 419-423
- WOLTERS, H.; KUIPERS, F.; SLOOF, M.J.H.; VONK, R.J. (1992):
Adenosine triphosphate-dependent taurocholate transport in human liver plasma membranes.
Journal of Clinical Investigation 90, 2321-2326
- WOODBURY, J.F.; KERN, F. (1971):
Fecal excretion of bile acids: a new technique for studying bile acid kinetics in patients with ileal resection.
Journal of Clinical Investigation 50, 2531-2540
- XU, G.; SALEN, G.; SHEFER, S.; TINT, G.S.; NGUYEN, L.B.; CHEN, T.S.; GREENBLATT, D. (1999):
Increasing dietary cholesterol induces different regulation of classic and alternative bile acid synthesis.
Journal of Clinical Investigations 103, 89-95
- YAU, W.M.; MAKHLOUF, G.M.; EDWARDS, L.E.; FARRAR, J.T. (1973):
Mode of action of cholecystokinin and related peptides on gallbladder muscle.
Gastroenterology 65, 451-456

YOUSEF, I.; MIGNAULT, D.; TUCHWEBER, B. (1992):
Effect of complete sulfation of bile acids on bile formation: role of conjugation and
number of sulfate groups.
Hepatology 15, 233-241

8. ANHANG

Tabelle 8.1.: Klinische, röntgenologische und labordiagnostische Einzeltierbefunde von 11 Katzen zur Auswahl gesunder Katzen (Gruppe 1)

Nr.	1	2	3	4	5	6*
Name	Freya	Stups	Köpfchen	Hexe	Schulter	Frieda
Rasse	EKH	Kartäuser-Mix	Kartäuser-Mix	EKH	Kartäuser-Mix	EKH
Alter	n.b.	> 8 Jahre	> 8 Jahre	8 Jahre	> 8 Jahre	n.b.
Geschlecht	W	WK	WK	WK	WK	WK
Klinische Untersuchung	Zahnstein	Haarkleid stumpf	Haarkleid stumpf	o.b.B.	Zahnstein	Zahnstein, Hepatomegalie
Röntgen-Untersuchung	o.b.B.	Herz breit aufliegend, rechter Vorhof erweitert	Herz breit aufliegend, Vorhöfe erweitert, perilobulär interstitiell verschattet, ggr. Hepatomegalie	Trachea angehoben und geknickt, Kardiomegalie, ggr.-mgr. Hepatomegalie	o.b.B.	Herz breit aufliegend, ggr. Hepatomegalie
PCV(l/l)	0,37	0,39	0,39	0,38	0,39	0,38
RBC($10^{12}/l$)	8,65	12,15	11,82	9,58	10,62	9,46
Hb(mmol/l)	7,7	7,9	8,1	7,6	8,1	8,3
WBC($10^9/l$)	7,3	8,7	7,2	6,8	9,2	9,7
Mon.(%)	0	0	0	0	0	0
Lym.(%)	48	37	30	68	43	22
Stab.(%)	4	0	0	0	0	0
Segm.(%)	50	61	59	28	0	71
Eos.(%)	2	2	1	4	44	7
Undiff(%)	0	0	0	0	13	0
Protein gesamt (g/l)	78,3	78,6	70,7	62,1	0	65,2
Albumin (g/l)	36,9	34,2	27,6	29,8	68,0	30,6
Globulin (g/l)	41,4	44,4	43,1	32,3	32,5	34,6
Harnst(mmol/l)	8,8	7,4	6,6	6,2	35,5	13,4
Kreat.(μ mol/l)	183,6	147,1	126,8	103,3	9,2	145,3
AST(U/l)	17	9	10	6	157,7	20
ALT(U/l)	55	28	23	16	13	31
AP(U/l)	93	55	54	58	33	44
GLDH(U/l)	1,9	1,3	1,0	0,5	47	1,5
Bili.gesamt (μ mol/l)	1,5	1,5	2,0	1,5	1,0	1,2
Bili.direkt (μ mol/l)	0	0,2	0	0	1,2	0
Gluk.(mmol/l)	5,7	4,3	4,4	5,1	0	5,0
Chol.(mmol/l)	5,7	4,7	5,3	4,9	4,8	3,7
PT(sec.)	10,5	9,0	12,8	9,6	9,4	9,8
PTT(sec.)	16,6	16,9	20,2	15,2	16,6	17,6
Fibrinogen(g/l)	1,40	1,58	1,34	2,5	1,62	1,92
FeLV-ELISA, FIV-Test	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
FCoV-Titer	1:400	1:400	1:100	1:400	1:100	1:100
Kot-PU	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Urin	alk.	alk., Hb+++	alk.,EW+, Hb+	neutral, EW+	alk., EW+, Hb++	alk., EW+, Hb+++
Sediment	o.b.B.	RBC+++	Plattenepith., RBC++,WBC+	Plattenepith., RBC++,WBC+	Plattenepith.+ RBC+,WBC+	RBC+++ , WBC+

* Katze wurde nicht in die Referenzwertermittlung einbezogen

Fortsetzung Tabelle 8.1.

Nr.	7*	8	9	10	11
Name	Mäuschen	Moppel	Stummel	Katerchen	Prinzessin
Rasse	EKH	EKH	EKH	EKH	EKH
Alter	7 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	6 Jahre	7 Jahre
Geschlecht	WK	W	W	MK	W
Klinische Untersuchung	Zahnstein	Zahnstein, mgr.	Zahnstein, Lnn. mandd. erbsen-groß	Zahnstein	Zahnstein
Röntgen-Untersuchung	ggr. Kardio-megalie	o.b.B.	Herz breit aufliegend, Lunge vermehrt Rundschatten	Herz ggr. breit aufliegend, Herzachse nach cran. verlagert, ggr. Hepatomegalie	rechter Vorhof erweitert, ggr. Hepatomegalie
PCV(l/l)	0,4	0,39	0,37	0,39	0,40
RBC($10^{12}/l$)	10,4	9,41	7,94	8,93	9,89
Hb(mmol/l)	8,1	7,9	7,9	8,0	8,3
WBC($10^9/l$)	10,4	7,8	7,8	8,4	12,5
Mon.(%)	1	0	0	2	0
Lym.(%)	42	38	19	35	32
Stab.(%)	0	0	1	0	1
Segm.(%)	50	52	70	56	63
Eos.(%)	7	10	9	7	4
Undiff (%)	0	0	1	0	0
Protein gesamt (g/l)	69,0	78,3	78,0	69,9	76,4
Albumin(g/l)	30,2	34,9	32,0	34,1	38,4
Globulin(g/l)	38,8	43,4	46,0	35,8	38,0
Harnst(mmol/l)	7,7	7,5	8,6	8,7	9,3
Kreat.(μ mol/l)	148,4	149,5	136,0	174,4	160,0
AST (U/l)	11	9	7	8	9
ALT(U/l)	35	27	26	25	34
AP(U/l)	45	85	49	77	67
GLDH(U/l)	1,7	0,5	0,8	0,6	1,4
Bili. gesamt (μ mol/l)	2,2	1,5	1,5	1,4	1,4
Bili. direkt (μ mol/l)	0	0	0	0,2	0
Gluk. (mmol/l)	5,0	7,9	6,2	5,7	6,8
Chol.(mmol/l)	2,6	3,2	4,4	6,5	5,4
PT(sec.)	9,6	9,3	n.d.	10,2	1,27
PTT(sec.)	14,9	15,2	n.d.	14,7	5,5
Fibrinogen(g/l)	1,76	1,86	1,54	1,4	12,9
FeLV-ELISA, FIV-Test	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
FCoV-Titer	1:100	1:1600	1:100	1:100	1:100
Kot-PU	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Urin	alk., EW+, Hb++	alk., EW+	alk.	alk., Hb+	alk., Hb++
Sediment	Plattenepith. +++, RBC++, WBC+	Plattenepith. ++, RBC++, WBC+	WBC+, Salze: PO_3^-	RBC++, Salze: PO_3^-	RBC+, WBC++

* Katze wurde nicht in die Referenzwertermittlung einbezogen

Tabelle 8.2.: Blutserumkonzentrationen der Gallensäuren im endogenen Gallensäuren-Stimulationstest, d.h. vor und 2 Stunden nach Fütterung bei 11 Katzen zur Überprüfung der Leberfunktion

Katze Nr.	<u>Konzentration der Gallensäuren (µmol/l)</u>	
	<u>präprandial</u>	<u>2 Std. postprandial</u>
1	8,20	16,70
2	6,43	6,61
3	10,68	18,68
4	8,27	10,04
5	11,40	14,72
6*	9,88	93,79
7*	4,90	37,70
8	10,07	15,21
9	4,98	7,92
10	10,85	20,61
11	10,50	13,70

*Katzen wurden nicht in die Referenzwertermittlung einbezogen

Tabelle 8.3.: Blutserum-Triglyceridkonzentration im Fettbelastungstest innerhalb von 4 Stunden zur Überprüfung der intestinalen Resorption bei 11 Katzen

Katze- Nummer	Triglyceride in mmol/l				
	Zeit in Std.				
	0	1	2	3	4
1	0,38	0,60	1,42	0,70	0,80
2	0,38	0,36	0,53	1,14	0,83
3	0,57	0,47	0,85	0,62	1,27
4	0,36	0,47	0,59	0,55	0,57
5	0,40	0,44	0,55	0,72	0,85
6*	0,56	0,50	0,62	0,64	0,72
7*	0,59	0,51	1,01	0,85	0,63
8	0,66	0,76	1,14	0,83	0,89
9	0,57	0,65	0,57	0,81	0,30
10	0,51	0,56	0,67	0,72	0,90
11	0,67	0,66	0,70	0,78	0,46

*Katzen wurden nicht in die Referenzwertermittlung einbezogen

Tabelle 8.4.: Einzeltierbefunde klinischer, physikalischer, labordiagnostischer und invasiver Untersuchungen der Patienten mit Hepatopathie (n=43)

Patient-Nr.	1	2	3	4
Name	Asterix	Mohrle	Willie	Katarina
Rasse	EKH	EKH	EKH	Siam
Alter	6 Jahre	3 Jahre	8 Jahre	1 Jahr
Geschlecht	MK	MK	MK	W
Diagnose	Hepatopathie, Diabetes mellitus	FeLV	Hepatopathie	FeLV
Anamnese	Polyphagie, Inappetenz, Vomitus, Apathie	Gewichtsverlust, Anorexie, Ikterus	Inappetenz, Anorexie, Vomitus, Mattigkeit	Anorexie, Gewichtsverlust, blasse SH
Klinische Untersuchung	Apathie, Kachexie, Hepatomegalie	stumpfes Fell, Exsikkose, Ikterus, blasse SH	Adipositas, blasse SH	EZ mager, Apathie, blasse SH, vergrößerte Lnn., Zubildung im mittleren Abd.
Röntgen-Untersuchung	MDT stark mit Futter gefüllt	Trachea angehoben, sonst o.b.B.	Hepatomegalie, Adipositas	ggr. Hepatomegalie
Sonographie des Abdomens	Leber groß, mgr. reflexreich, homogen; Gallenblase groß; Milz o.b.B.	Leber mgr. vergrößert, Ränder abgerundet, mgr.- hgr. reflexreich, homogen, restliches Abd. o.b.B.	Leber ggr.-mgr. reflexreich, homogen	n.d.
Endoskopie:	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endoskopie: BU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PCV(l/l)	0,3	0,24	0,23	0,5
RBC($10^{12}/l$)	6,45	6,83	5,84	1,16
Hb(mmol/l)	6,6	4,4	4,7	1,3
WBC($10^9/l$)	6,1	3,9	14,8	14,0
Mon.(%)	5	0	1	6
Lym.(%)	20	68	13	23
Stab.(%)	4	0	2	1
Segm.(%)	66	32	79	70
Eos.(%)	5	0	5	0
Undiff. (%)	0	0	0	0
PT(sec)	10,3	12,8	9,5	21,2
PTT(sec)	14,4	16,8	39,5	29,6
Fibrinogen(g/l)	3,74	1,12	4,67	1,39
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	5,2	100,5	103,1	5,1
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	1,6	55,6	77,2	0,7
Harnstoff(mmol/l)	3,7	2,6	3,6	12,2
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	36,6	69,5	79,0	55,8
Glukose(mmol/l)	15,9	16,6	9,6	6,4
Protein gesamt(g/l)	69,9	61,6	64,9	64,1
Albumin(g/l)	38,1	25,8	29,4	31,7
Chol.(mmol/l)	8,7	9,0	6,9	n.d.
AST(U/l)	88	22	142	475
ALT(U/l)	176	97	246	908
AP(U/l)	59	643	947	23
GLDH(U/l)	36,3	1	24,1	156,3
NH ₃ (mmol/l)	161	52	29	n.d.
Serologie	FCoV-Titer <1:25, FeLV neg., FIV neg.	FCoV-Titer 1:25, FeLV pos., FIV neg.	FCoV-Titer 1: 100, FeLV neg., FIV neg.	FCoV-Titer 1:1600, FeLV pos., FIV neg.
Kot-BU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	neg.	n.d.	n.d.	neg.
Urin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Weitere Befunde	FBT : o.b.B.; endogener. GS- Stimulations-Test: 0-Wert: 9,8 $\mu\text{mol/l}$, 2 Std.: 17,83 $\mu\text{mol/l}$	Coombs-Test: neg.	endogener GS- Stimulations-Test: 0-Wert: 106 $\mu\text{mol/l}$; 2 Std.: 682,5 $\mu\text{mol/l}$	
Sektion/Biopsie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	5	6	7	8
Name	Sebastian	Micky	Pussy	Jimmy
Rasse	EKH	Perser	EKH	EKH
Alter	2 Jahre	8 Jahre	10 Jahre	13 Jahre
Geschlecht	M	MK	WK	MK
Diagnose	Hepatopathie	Hepatopathie Aorentrombose, hypertrophe Kardiomyopathie,	FeLV	Hepatopathie
Anamnese	Vomitus, Anorexie, Exsikkose, Mattigkeit	Lähmung der Hinterhand, Anurie, Inappetenz	Anorexie, Ikterus	Diarrhoe, Anorexie, Fieber, Gewichts- verlust
Klinische Untersuchung	Mattigkeit, Exsikkose, Abd. schmerzhaft	Paralyse der Hintergliedmaßen, Apathie, Exsikkose, Puls bds. nicht fühlbar, systolisches HG II. Grades	Kachexie, , Ikterus, Abd. verspannt, Hepatomegalie	EZ mager, Apathie, stumpfes Fell, Exsikkose, Ikterus, Abd. schmerzhaft
Röntgen- Untersuchung	Hepatomegalie	Herz verbreitert, Hepatomegalie	Hepatomegalie	Hepatomegalie, Herz etwas verbreitert
Sonographie des Abdomens	Lnn.vergrößert, Leber groß, stark marmoriert, homo- gen, ggr. Gallen- blasensludge	n.d.	Leber groß, ggr.-mgr. reflexreich, ggr. in- homogen mit einzel- nen reflexärmeren Rundherden, Gallen- blasenwand doppelt lamelliert	Leber mgr.-hgr. reflexreich, homo- gen, Milz reflexreiche Stippchen
Endoskopie:	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PCV(l/l)	0,53	0,31	0,34	0,35
RBC($10^{12}/l$)	9,34	8,14	7,05	8,16
Hb(mmoll/l)	9,9	6,5	7,1	8,3
WBC($10^9/l$)	50,4	9,2	16,6	11,4
Mon.(%)	0	1	3	1
Lym.(%)	16	22	42	3
Stab.(%)	0	0	0	0
Segm.(%)	66	77	55	94
Eos.(%)	16	0	0	1
Undiff. (%)	0	0	0	1
PT(sec)	9,3	10 (Heparin-Gabe)	11,0	12,4
PTT(sec)	14,5	22,8 (Heparin-Gabe)	18,0	12,5
Fibrinogen(g/l)	0,88	n.d.	1,73	2,07
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	1,7	1,6	213,9	n.d.
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	n.d.	0	139,8	n.d.
Harnstoff(mmoll/l)	7,8	16,3	9,0	16,3
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	88,9	212,0	101,9	82,2
Glukose(mmoll/l)	7,6	9,1	9,5	17,3
Protein gesamt(g/l)	72,7	81,1	65,2	90,9
Albumin(g/l)	41,6	34,8	24,0	39,8
Chol.(mmoll/l)	2,7	3,4	11,1	10,2
AST(U/l)	18	149	38	111
ALT(U/l)	236	220	167	204
AP(U/l)	63	30	1126	174
GLDH(U/l)	18,5	18,5	6,3	154
NH ₃ (mmoll/l)	n.d.	n.d.	188	55
Serologie	FCoV-Titer 1:100, FeLV neg., FIV neg.	n.d.	FCoV-Titer 1:400, FeLV neg.	FeCoV-Titer 1:25, FeLV neg., FIV neg.
Kot-BU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	neg.	n.d.
Urin	n.d.	n.d.	Hb+++, Bilirubin++, Nierenepithelien+,	Glukose 10g/l, Keton++, Urate
Weitere Befunde	n.d.	Sono: hypertrophe Kardiomyopathie	n.d.	n.d.
Sektion/Biopsie	nein	nein	Sektion	nein

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	9	10	11	12
Name	Angelo	Pinkie	Rocky	Cara
Rasse	EKH	EKH	EKH	Norwegische Waldkatze
Alter	n.b.	13 Jahre	12 Jahre	7 Jahre
Geschlecht	MK	WK	MK	WK
<u>Diagnose</u>	FIP	Hepatopathie, Diabetes mellitus	Hepatopathie, Malassimilations- syndrom	Leberverfettung
Anamnese	Inappetenz, Apathie	PD/PU, hgr. Abma- gerung, Polyphagie	chron. Diarrhoe, Vomitus, Poly- phagie	Mattigkeit, Inappetenz, Vomitus
Klinische Untersuchung	EZ mager; Ikterus; Augen getrübt; der- be Gebilde im Abd.	Exsikkose, Kachexie, Azidose	EZ schlecht, Mattigkeit, Darm fleischig verdickt	Adipositas, Mattigkeit, Ikterus, Hepatomegalie
Röntgen- Untersuchung	Hepatomegalie	n.d.	o.b.B.	hgr. Hepato- megalie, mgr. Fetteinlagerung
Sonographie des Abdomens	n.d.	Leber vergrößert, homogen, reflexreich	n.d.	Leber mgr. reflex- reich, homogen; restl. Abd. O.b.B.
Endoskopie:Histo- logie-Magen(M), Duodenum(D)	n.d.	n.d.	M, D: hgr. diffuse Infiltration mit Lymphozyten	n.d.
Endoskopie: BU	n.d.	n.d.	M: Acinetobacter, D: E. coli	n.d.
PCV(l/l)	0,19	0,35	0,38	0,45
RBC($10^{12}/l$)	3,83	8,07	8,33	10,65
Hb(mmol/l)	3,7	7,4	7,3	9,3
WBC($10^9/l$)	24,0	9,4	13,2	5,8
Mon.(%)	1	7	0	0
Lym.(%)	7	12	42	7
Stab.(%)	1	0	0	0
Segm.(%)	91	76	57	93
Eos.(%)	0	5	1	0
Undiff. (%)	0	0	0	0
PT(sec)	9,2	10,5	8,3	13,6
PTT(sec)	47,9	12,7	16,9	26,6
Fibrinogen(g/l)	1,68	2,88	2,47	6,47
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	47,1	0,7	n.d.	122,3
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	32,0	0	n.d.	103,7
Harnstoff(mmol/l)	9,6	9,1	7,0	5,6
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	86,8	63,5	104,1	84,1
Glukose(mmol/l)	4,6	21,5	6,2	12,5
Protein gesamt(g/l)	109,5	74,5	58,5	64,5
Albumin(g/l)	24,3	37,8	33,3	28,0
Chol.(mmol/l)	4,3	3,6	2,6	2,0
AST(U/l)	46	52	39	77
ALT(U/l)	55	133	99	115
AP(U/l)	53	73	49	305
GLDH(U/l)	2,7	6,6	5,9	126,8
NH ₃ (mmol/l)	49	58	63	207
Serologie	n.d.	n.d.	FCoV 1:25, FeLV neg., FIV neg.	FCoV-Titer 1:100, FeLV neg., FIV neg.
Kot-BU	n.d.	n.d.	E. coli haem., g- häm. Scc., Cl.perfr.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	neg.	n.d.
Urin	n.d.	n.d.	o.b.B.	Glukose 3g/l, Bili.+++, Gallenfarbstoffe++,
Weitere Befunde	n.d.	n.d.	Leber marmoriert (Laparoskopie)	n.d.
Sektion/Biopsie	Sektion	n.d.	Biopsie	Sektion

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	13	14	15	16
Name	Quincy	Linus	Fritz	Linus
Rasse	Kartäuser	EKH	EKH	EKH
Alter	5 Jahre	9 Jahre	n.b.	1 Jahr
Geschlecht	MK	MK	M	W
Diagnose	Horner-Syndrom, FIV	FIP	FIV, FeLV	FIP
Anamnese	Vomitus, Augenausfluß, Kopfschiefhaltung, Zittern	Apathie; Inappetenz; harter, blutiger Kot; Vomitus, Gewichtsverlust	Inappetenz, Gewichtsverlust, dicker Bauch	Entwicklungsrückstand, Diarrhoe, Vomitus, Mattigkeit
Klinische Untersuchung	Augenausfluß, Anisokorie, Nystagmus horizontalis, zentrale Ataxie	EZ: mager, Mattigkeit, stumpfes Fell, Exsikkose, SH blaß, Fieber	Kachexie, Apathie, stumpfes Fell, blasse SH, ggr. Dyspnoe, Aszites	EZ mager, Apathie, Hypothermie, stumpfes Fell, Exsikkose, blasse SH
Röntgen-Untersuchung	o.b.B.	Hepatomegalie, Abd.verwaschen	Abd. verwaschen	Abd. verwaschen
Sonographie des Abdomens	n.d.	freie Flüssigkeit im Abd., Gekröse und Netz sehr reflexreich, Leber o.b.B.	Leber sehr groß, mgr. reflexreich, ggr.-mgr. inhomogen, mgr. freie Flüssigkeit im Abd.	Leber recht grobkörnig, ggr. freie Flüssigkeit, beide Nieren groß, verwaschen
Endoskopie:	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PCV(l/l)	0,41	0,29	0,24	0,09
RBC($10^{12}/l$)	9,83	6,66	5,73	1,74
Hb(mmol/l)	8,6	5,9	4,8	2,7
WBC($10^9/l$)	17,9	14,2	11,0	3,7
Mon.(%)	0	1	0	4
Lym.(%)	14	0	14	4
Stab.(%)	0	9	2	24
Segm.(%)	86	90	81	44
Eos.(%)	0	0	2	0
Undiff. (%)	0	0	1	0
PT(sec)	10,10	9,2	n.d.	n.d.
PTT(sec)	20,4	19,9	n.d.	n.d.
Fibrinogen(g/l)	3,9	5,72	1,09	n.d.
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	3,8	17,7	10,2	6,5
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	0	14,2	8,4	3,0
Harnstoff(mmol/l)	5,8	8,0	7,8	15,1
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	115,7	95,4	98,6	68,3
Glukose(mmol/l)	6,7	10,6	4,7	4,3
Protein gesamt(g/l)	87,1	70,3	60,3	143,2
Albumin(g/l)	37,0	27,0	32,7	19,2
Chol.(mmol/l)	4,5	3,5	2,8	2,2
AST(U/l)	12	58	n.d.	35
ALT(U/l)	14	22	16	66
AP(U/l)	38	34	7	118
GLDH(U/l)	0,7	0	0,7	1,3
NH ₃ (mmol/l)	n.d.	51,5	n.d.	n.d.
Serologie	FCoV-Titer 1:400, FeLV neg., FIV pos.	n.d.	FCoV neg., FeLV pos., FIV pos.	n.d.
Kot-BU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Urin	n.d.	EW++, Hb+++, Bili. ++, Gallenfarbstoff, Fett++	o.b.B.	RBC ++, Bakterien +++
Weitere Befunde	n.d.	Punktat: Exsudat	Punktat: Exsudat; Zytologie: (Monozyten, Granulozyten, Lymphozyten)	Punktat: Exsudat
Sektion/Biopsie	Leberbiopsie	Sektion	n.d.	Sektion

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	17	18	19	20
Name	Bärly	Sandy	Cleo	Peppone
Rasse	EKH	EKH	EKH	EKH
Alter	3 Jahre	3 Jahre	18 Jahre	8 Jahre
Geschlecht	WK	WK	WK	WK
Diagnose	Hepatopathie, abdominale Zyste	Leberverfettung, Pankreatitis	FIP	Hepatopathie, NI
Anamnese	zunehmender Bauchumfang, Anorexie	Apathie, Gewichtsverlust, Inappetenz, Gelbsucht	chron. Hautprobleme, Mattigkeit, PD/PU, Durchfall, Massenkot	schlechtes Allgemeinbefinden, Anorexie, PD
Klinische Untersuchung	Mattigkeit, Hypothermie, kugeliges Abd., Fluktuation des Abd.	Apathie, EZ mager, Ikterus, Exsikkose	Mattigkeit, EZ mager, Alopecia areata, Ekzem, SH blaß, Abd. eingefallen	Mattigkeit, Ikterus
Röntgen-Untersuchung	Magen nach dors., Darm nach caud. verlagert, 2-3 Gebilde	o.b.B.	ggr. Hepatomegalie, verdickte Darmwände	n.d.
Sonographie des Abdomens	Leber o.b.B., flüssigkeitsgefülltes Gebilde mit hgr. korpuskulären Bestandteilen, nicht von Leber abgrenzbar	Leber hgr. reflexreich, homogen, Gallenblasenwandödem, ggr. verbackenes Gekröse	n.d.	Leber groß mit multiplen reflexärmeren, unklar begrenzten Arealen, Milz ggr. inhomogen, Nieren bds. plump
Endoskopie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PCV(l/l)	0,2	0,36	0,4	0,37
RBC($10^{12}/l$)	4,13	8,68	8,26	7,89
Hb(mmol/l)	4,1	7,6	8,5	8,0
WBC($10^9/l$)	11,7	5,7	6,3	20,4
Mon.(%)	n.d.	1	1	26
Lym.(%)	n.d.	70	26	10
Stab.(%)	n.d.	0	3	2
Segm.(%)	n.d.	26	68	40
Eos.(%)	n.d.	3	2	0
Undiff. (%)	n.d.	0	0	22
PT(sec)	n.d.	n.d.	10,2	10,4
PTT(sec)	n.d.	n.d.	21,2	51,3
Fibrinogen(g/l)	n.d.	n.d.	4,3	1,54
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	1,6	165,3	1,5	81,1
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	0	105,5	n.d.	70,1
Harnstoff(mmol/l)	11,0	5,1	11,7	23,2
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	114,2	72,9	90,5	202,0
Glukose(mmol/l)	12,5	16,0	5,8	8,4
Protein gesamt(g/l)	58,7	64,4	69,9	62,6
Albumin(g/l)	29,8	30,8	36,5	28,1
Chol.(mmol/l)	3,5	6,5	3,1	2,9
AST(U/l)	13	40	17	16
ALT(U/l)	49	144	78	47
AP(U/l)	26	460	190	61
GLDH(U/l)	5,4	4,5	3,4	1,7
NH ₃ (mmol/l)	n.d.	54	43	49
Serologie	FCoV-Titer 1:400, FeLV neg., FIV neg.	FCoV-Titer 1:100, FeLV neg., FIV neg.	n.d.	n.d.
Kot-BU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Urin	o.b.B.	n.d.	n.d.	n.d.
Weitere Befunde	n.d.	OP: Leber sehr derb und gelb, rechter Pankreasschenkel mgr. entzündet	n.d.	n.d.
Sektion/Biopsie	Leberbiopsie	Leberbiopsie	Sektion	nein

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	21	22	23	24
Name	Pippet	Smokey	Feli	Mausi
Rasse	EKH	Perser	EKH	EKH
Alter	n.b.	2 Jahre	1 Jahr	15 Jahre
Geschlecht	WK	W	WK	W
Diagnose	FIP	unklare Genese	NI	Hepatopathie, Liquidothorax, Adipositas, Arthrosen
Anamnese	Anorexie, Apathie, Ikterus, Blässe	Speicheln, Augenausfluß, Aggressivität, Seitenlage, blutet leicht aus Maul	Vomitus, Diarrhoe, Anorexie	Dyspnoe
Klinische Untersuchung	Mattigkeit, EZ mager, Exsikkose, SH blaß-ikterisch	Seitenlage, Somnolenz, SH gerötet, Gingivitis, Puls kaum fühlbar, KRZ 3 sec	Apathie, Seitenlage, EZ mager, SH gerötet, Hypothermie, Exsikkose,	Apathie, Adipositas, stumpfes Fell, schwacher Puls, mgr. gemischte Dyspnoe
Röntgen-Untersuchung	n.d.	linke Niere erscheint plump	o.b.B.	Thoraxerguß, Weichteilverschattung im Bereich der linken Niere
Sonographie des Abdomens	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endoskopie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PCV(l/l)	0,09	0,45	0,29	0,47
RBC($10^{12}/l$)	2,09	11,27	7,41	10,09
Hb(mmol/l)	1,8	9,2	5,9	9,4
WBC($10^9/l$)	11,6	17,2	28,1	21,9
Mon.(%)	0	1	1	5
Lym.(%)	21	6	1	5
Stab.(%)	0	1	7	0
Segm.(%)	76	92	90	90
Eos.(%)	3	0	1	0
Undiff. (%)	0	0	0	0
PT(sec)	9,2	8,9	n.d.	8,3
PTT(sec)	25,1	21,0	65,80	17,4
Fibrinogen(g/l)	3,6	n.d.	5,51	2,88
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	21,2	1,2	52,3	3,9
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	19,5	0	44,3	n.d.
Harnstoff(mmol/l)	12,0	4,0	71,6	9,2
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	167,5	65,3	856,9	189,3
Glukose(mmol/l)	7,7	4,2	13,5	11,1
Protein gesamt(g/l)	79,5	73,8	71,9	77,3
Albumin(g/l)	24,4	32,7	26,7	35,6
Chol.(mmol/l)	3,2	2,1	3,4	2,9
AST(U/l)	25	146	98	32
ALT(U/l)	25	130	88	20
AP(U/l)	10	44	18	27
GLDH(U/l)	1,3	8,2	3,1	1,4
NH ₃ (mmol/l)	36	100	n.d.	60
Serologie	n.d.	FCoV-Titer 1:1600, FeLV neg., FIV neg.	FeCoV-Titer <1:25, FeLV neg., FIV neg.	n.d.
Kot-BU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Urin	Gallenfarbstoff, Hb ++	n.d.	n.d.	Nierenepith. (+), RBC (+), Zylinder ++
Weitere Befunde	n.d.		n.d.	Herz-Sono: o.b.B., Thorax-Punktat: Exsudat, WBC ++
Sektion/Biopsie	Sektion	Leber histologisch o.b.B.	Leberbiopsie o.b.B.	Sektion

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	25	26	27	28
Name	Nicki	Micky	Mikesch	Nicki
Rasse	EKH	EKH	Siam	EKH
Alter	1 Jahr	18 Jahre	15 Jahre	13 Jahre
Geschlecht	MK	MK	MK	MK
Diagnose	eitrig-nekrotisierende herdf. Pneumonie, Leberverfettung	chron. eitrige Pericholangitis, chron. dekompensierte NI	Leberverfettung, chron. Gastroenteritis	malignes Hämangioendotheliom
Anamnese	Ataxie der Hintergliedmaßen, Vomitus, Inappetenz, Fieber	rezidivierende Hämaturie, Gewichtsverlust, Vomitus	chron. Vomitus, Anorexie, Gewichtsverlust	Inappetenz, Mattigkeit
Klinische Untersuchung	matt, Puls klein und schwach	matt, EZ mager, Hepatomegalie	matt, EZ mager, Exsikkose, SH blaß	Apathie, EZ mager, SH porzellanweiß, Abd. kugelig
Röntgen-Untersuchung	Leberränder stumpf, Meteorismus	obB	verdickte Darmwände, Meteorismus	ggr. Hepatomegalie, Darmschlingen verbacken
Sonographie des Abdomens	Leber ggr. Reflexreich, feinkörnig, homogen; Gallenblase groß, Gallengänge gestaut	Leber groß, mgr. reflexreich, homogen, Gallenblase groß; rechte Niere kleiner als linke	Leber: o.b.B., Nieren: beide plump	3mm reflexarmer Herd in der Leber, rechter Leberbereich ggr. inhomogen, Gallenblase groß, -gänge gestaut
Endoskopie: Histologie- Magen (M), Duodenum (D)	n.d.	n.d.	M/D: neutrophile und eosinophile Granulozyten	n.d.
PCV(l/l)	0,45	0,25	0,3	0,13
RBC($10^{12}/l$)	10,10	5,82	7,37	2,98
Hb(mmol/l)	9,3	4,8	5,9	2,3
WBC($10^9/l$)	4,1	9,2	46,7	5,8
Mon.(%)	0	0	0	0
Lym.(%)	9	10	5	23
Stab.(%)	2	0	0	0
Segm.(%)	89	88	94	77
Eos.(%)	0	2	10	0
Undiff. (%)	0	0	0	0
PT(sec)	9,2	9,6	7,8	10,4
PTT(sec)	15,2	15,2	19,5	19,5
Fibrinogen(g/l)	3,03	2,51	4,42	1,03
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	36,1	1,8	3,5	2,9
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	29,1	0	0,5	1,3
Harnstoff(mmol/l)	13,1	19,3	7,9	15,4
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	53,8	177,3	167,10	125,9
Glukose(mmol/l)	23,4	8,3	10,2	7,3
Protein gesamt(g/l)	59,1	77,1	61,0	60,5
Albumin(g/l)	32,4	30,1	29,1	26,7
Chol.(mmol/l)	11,7	11,9	4,6	4,1
AST(U/l)	263	48	71	17
ALT(U/l)	384	182	107	20
AP(U/l)	90	163	34	19
GLDH(U/l)	53,6	10,6	13,9	0
NH ₃ (mmol/l)	105	101	31	19
Serologie	FCoV-Titer 1:25, FeLV neg., FIV neg.	FCoV-Titer, FIV, FeLV neg.	FCoV-Titer 1:100, FeLV neg., FIV neg.	FeLV/FIV snap-test neg.
Kot-BU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	Spulwürmer	n.d.	n.d.	n.d.
Urin	Hb+++, Glukose 10g/l, Bilirubin+, Keton++, einige RBC und WBC	Nierenepithelien ++, WBC +++, RBC +	Glukose 10 g/l	Glukose 10g/l, Nierenepith.+
Weitere Befunde	n.d.	n.d.	Cholinesterase 1303 U/l	n.d.
Sektion/Biopsie	Sektion	Sektion	Leberbiopsie	Sektion

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	29	30	31	32
Name	Minka	Micki	Lizzy	Antonia
Rasse	EKH	Perser	EKH	EKH
Alter	n.b.	5 Jahre	8 Jahre	1 Jahr
Geschlecht	WK	MK	WK	W
Diagnose	Hepatopathie	Hepatopathie	Hepatopathie	FIP, Cholangiohepatitis
Anamnese	chron. Durchfall, dicker Bauch, Vomitus	Inappetenz, Gewichtsverlust, Apathie	Anorexie, Apathie, Lahmheit	Inappetenz, PD/PU, Mattigkeit, Gewichtsverlust
Klinische Untersuchung	matt, Kachexie, systolisches HG II.Grades, Darmwände verdickt	Apathie, EZ mager, Ikterus, Nieren höckrig	EZ: adipös, Puls mäßig, Abdomen verspannt	EZ: mager, Mattigkeit, SH ikterisch-verwaschen, Abd. schmerzhaft
Röntgen-Untersuchung	Abd. verminderte Detailerkennbarkeit	Leber verkleinert, verminderte Detailerkennbarkeit, caud. des Magens Weichteilverhärtung	Leber mgr. vergrößert, unklare diffuse Verschattung im cran Abd.	Leber ggr. vergrößert
Sonographie des Abdomens	Leber: ggr. reflexreich, homogen, Gallenblasenwandödem, abd. Lnn. vergrößert	Leber grobhöckrig, Darmwand und abd. Lnn. verdickt; freie Flüssigkeit	Leber mgr. vergrößert, ggr.reflexreich, Abd. sonst o.b.B.	n.d.
Endoskopie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PCV(l/l)	0,35	0,37	0,45	0,28
RBC($10^{12}/l$)	7,5	8,91	10,23	6,75
Hb(mmoll/l)	7,2	7,6	9	5,3
WBC($10^9/l$)	17,2	11,9	13,9	12,9
Mon.(%)	0	2	2	7
Lym.(%)	40	5	7	14
Stab.(%)	0	0	2	3
Segm.(%)	58	93	87	70
Eos.(%)	2	0	2	0
Undiff. (%)	0	0	0	0
PT(sec)	26,8	9,6	9,1	21,1
PTT(sec)	19,8	36,0	18	79,4
Fibrinogen(g/l)	4,27	1,34	3,7	1,89
Bili. gesamt(μ mol/l)	1,9	172,0	1,8	32,3
Bili. direkt(μ mol/l)	0	153,9	0	31,2
Harnstoff(mmoll/l)	13,3	4,4	7,2	5,3
Kreatinin(μ mol/l)	96,7	58,3	146,3	70,8
Glukose(mmoll/l)	4	11,9	8,2	7,5
Protein gesamt(g/l)	64,9	67,7	78,9	109
Albumin(g/l)	26,4	27,9	31,4	13,8
Chol.(mmoll/l)	2,6	10,4	3,7	1,1
AST(U/l)	22	41	44	72
ALT(U/l)	27	186	107	77
AP(U/l)	29	343	44	91
GLDH(U/l)	1,7	20,4	0,9	24,7
NH ₃ (mmoll/l)	n.d.	90	50	n.d.
Serologie	FeLV neg., FIV neg., FCoV-Titer 1:100	FCoV-Titer <1:25, FeLV neg., FIV neg.	FeLV neg., FIV neg., FCoV-Titer 1:25	n.d.
Kot-BU	E. coli ++, Cl. Perfr. ++, E. coli haem. +, α -haem. Scc. +	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Urin	Glukose 10g/l,	n.d.	Glukose 0,5g/l	n.d.
Weitere Befunde	n.d.	Punktat Abd.: spez. Gew. 1015, EW: 9,7g/l, RBC+++, WBC ++, Rivalta neg.	n.d.	n.d.
Sektion/Biopsie	Sektion	n.d.	Leberbiopsie	Sektion

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	33	34	35	36
Name	Maunz	Micki	Salmi	Bömmel
Rasse	EKH	EKH	EKH	Mischling
Alter	7 Jahre	10 Jahre	13 Jahre	6 Jahre
Geschlecht	WK	MK	WK	MK
Diagnose	T-Zellen-Leukose	Hepatopathie	Hepatopathie, NI	Hepatopathie
Anamnese	Anorexie, dicker, schmerzhafter Bauch, Apathie	Inappetenz, keine WA	chron. Diarrhoe	chron. Hautprobleme, ikterische SH
Klinische Untersuchung	EZ mager, Apathie, SH blaß-ikterisch, Dyspnoe	Zahnstein	SH gerötet, Gingivitis, verschärft broncho-vesikuläre Atmung	EZ mager, Erosionen der Haut, SH ikterisch, Zahnstein, im cran. Abd. derbe Gebilde,
Röntgen-Untersuchung	hgr. Hepatomegalie, hgr. Splenomegalie, Thorax: Erguß	Darmwände ggr. verdickt	Spondylosen, Colon erweitert und aufgegaßt	Leber hgr. vergrößert, Ränder stumpf, Milz mgr. vergrößert
Sonographie des Abdomens	n.d.	n.d.	n.d.	Leber: reflexreich, flüssigkeitsgefüllte Gebilde im Bereich der Gallenblase mit verdickter Wand, korpuskuläre Bestandteile, gestaute Gallengänge,
Endoskopie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PCV(l/l)	0,20	0,39	0,33	0,4
RBC($10^{12}/l$)	2,48	9,21	7,12	7,79
Hb(mmol/l)	2,5	8,4	6,3	8
WBC($10^9/l$)	4,8	4,3	10,2	8,8
Mon.(%)	11	0	1	n.d.
Lym.(%)	34	53	31	n.d.
Stab.(%)	12	0	0	n.d.
Segm.(%)	36	41	61	n.d.
Eos.(%)	2	6	7	n.d.
Undiff. (%)	0	0	0	n.d.
PT(sec)	37,6	9,9	9,9	9,1
PTT(sec)	300	18,5	18	14,3
Fibrinogen(g/l)	n.d.	0,86	1,36	3,67
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	144	5	2,7	77,5
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	114,3	0,3	0	59,6
Harnstoff(mmol/l)	16,3	5,3	20,4	8,6
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	82,2	170,3	164,5	91,9
Glukose(mmol/l)	8,4	8,9	6,5	6,5
Protein gesamt(g/l)	59,2	70,2	68,4	87,6
Albumin(g/l)	28,1	36,1	31,3	34,3
Chol.(mmol/l)	1,3	3,1	3,4	3,2
AST(U/l)	13	84	33	25
ALT(U/l)	50	400	184	148
AP(U/l)	158	196	27	95
GLDH(U/l)	2,6	19,8	5,7	11,5
NH ₃ (mmol/l)	25	49	31	80
Serologie	n.d.	FeLV neg., FIV neg., FCoV-Titer <1:25	FCoV-Titer: 1:100	FeLV neg., FIV neg., FCoV-Titer 1:25
Kot-BU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Urin	EW +, Bilirubin +++, Hb ++, RBC+,	alk., Glukose 10g/l	Nierenepithelien(+) Spez. Gew.: 1015	n.d.
Weitere Befunde	Punktat-Thorax: Exsudat	n.d.	CT: o.b.B.; Laparoskopie: Leber: sehr hell, diffus feinflekkig, Ränder stumpf	n.d.
Sektion/Biopsie	Sektion	n.d.	Leberbiopsie	Leberbiopsie

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	37	38	39	40
Name	Aladin	Clemens	Dark Cloud	Heaven
Rasse	Perser	Kartäuser	Main Coon	Maine Coon
Alter	14 Jahre	5 Jahre	2 Jahre	1 Jahr
Geschlecht	MK	MK	WK	M
Diagnose	Hepatopathie	FIP	Pericholangitis, Gastroenteritis, Pankreatitis	FIP
Anamnese	Anorexie, Vomitus	dicker Bauch	chron. Diarrhoe, Polydipsie	Inappetenz, Fieber schlechter EZ
Klinische Untersuchung	Mattigkeit, Haarkleid stumpf, Abd. verspannt	EZ mager, Apathie, verschärft bronchio- vesikuläre Atmung, NA, Niesen, Abd. mit Fluktuation	Alopecia areata, Dermatitis, Darm verdickt	EZ kachektisch, Apathie, SH blaß und trocken, Abd. birnen- förmig und fluktuierend, Nieren grobhöckrig
Röntgen- Untersuchung	Leber ggr. vergrößert	Thorax: Erguß, Abd.: Aszites	n.d.	Abd.: Aszites
Sonographie des Abdomens	Leber: ein 4x5mm großes reflexreich- es Areal, V.a. Gallenblasensteine	n.d.	Leber: deutlich ver- breiterte Gefäße, Uferbefestigungen reflexreich;abd.Lnn. vergrößert, Darm- wände verdickt	Leber o.b.B.,Nieren bds. Mit reflexreichem Doppelsaum, Gekröse und Netz verquollen und reflexreich
Endoskopie: Histologie Magen (M), Duodenum(D)	n.d.	n.d.	M: follikuläre Gastritis, D: ggr. lymphoplasmazellu- läre Enteritis mit einzelnen Eos.	n.d.
PCV(l/l)	n.d.	0,2	0,39	0,26
RBC($10^{12}/l$)	n.d.	5,45	7,15	6,2
Hb(mmoll/l)	n.d.	3,9	8,7	4,6
WBC($10^9/l$)	n.d.	15,9	19,5	33,2
Mon.(%)	n.d.	4	1	2
Lym.(%)	n.d.	9	21	0
Stab.(%)	n.sd.	0	0	0
Segm.(%)	n.d.	87	74	98
Eos.(%)	n.d.	0	4	0
Undiff. (%)	n.d.	0	0	0
PT(sec)	9,2	8,3	10,4	9,5
PTT(sec)	21,2	28,2	15,2	42,3
Fibrinogen(g/l)	n.d.	5,25	1,74	2,1
Bili. gesamt(μ mol/l)	1,6	34,4	1,8	84,3
Bili. direkt(μ mol/l)	0	28,5	0	59
Harnstoff(mmoll/l)	7,3	7,7	8,2	7,3
Kreatinin(μ mol/l)	142,6	82,1	149,1	42,8
Glukose(mmoll/l)	n.d.	7	3,7	6,1
Protein gesamt(g/l)	63,6	62,5	86	51,3
Albumin(g/l)	22,9	19,2	35,5	16,6
Chol.(mmoll/l)	3,3	4,5	3,2	n.d.
AST(U/l)	13	17	8	216
ALT(U/l)	45	10	20	52
AP(U/l)	106	1	18	32
GLDH(U/l)	2,7	1,2	0,8	6,1
NH ₃ (mmoll/l)	44	n.d.	n.d.	n.d.
Serologie	FeLV neg.,FIV neg., FCoV-Titer 1:400	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-BU	n.d.	n.d.	E. coli, Cl. perfr.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Urin	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Weitere Befunde	n.d.	Punktat-Abd.: Exsudat	Laparoskopie: Verklebungen Pankreas/ Leber	n.d.
Sektion/Biopsie	n.d.	Sektion	Leberbiopsie	Sektion

Fortsetzung Tabelle 8.4.

Patient-Nr.	41	42	43
Name	Mickie	Maus	Felix
Rasse	EKH	EKH	Mischling
Alter	n.b.	15 Jahre	¾ Jahr
Geschlecht	M	WK	M
Diagnose	Urolithiasis, Hepatopathie	Hepatopathie	Portosystemisch-er Shunt
Anamnese	Inappetenz, Mattigkeit	Inappetenz, Vomitus, Apathie	Apathie bis Koma, PD
Klinische Untersuchung	EZ mager, Apathie, Hautturgor aufgehoben, eitriger Augenausfluß, Episkleralgefäße verwaschen, Nasenausfluß, Husten	EZ schlecht, Seitenlage, Haarkleid stumpf, SH blaß, Abd. eingefallen, 2 Umfangsvermehrungen im Abd., Nieren höckrig	o.B.
Röntgen-Untersuchung	Hepatomegalie	Herz breit aufliegend, Spondylosen, Leber nicht eindeutig abgrenzbar, Nieren etwas klein, Darm ggr. verdickt, Detailerkennbarkeit im Abd. vermindert	Leber klein
Sonographie des Abdomens	Leber grobhöckrig, Blase: Konglomeratstein	Leber nicht einsehbar, Netz erscheint verquollen	Intrahepatischer Shunt ca. 5mm breit, Leber klein, kaum Gefäße
Endoskopie:	n.d.	n.d.	n.d.
PCV(l/l)	0,29	0,27	0,3
RBC($10^{12}/l$)	7,46	6,09	7,99
Hb(mmoll)	5,9	5,4	5,9
WBC($10^9/l$)	6,4	37,2	5,4
Mon.(%)	0	2	2
Lym.(%)	54	7	54
Stab.(%)	2	0	0
Segm.(%)	44	10	36
Eos.(%)	0	81	8
Undiff. (%)	0	0	0
PT(sec)	n.d.	n.d.	10,6
PTT(sec)	n.d.	n.d.	13,3
Fibrinogen(g/l)	2,52	3,45	1,36
Bili. gesamt($\mu\text{mol/l}$)	3,9	30,4	n.d.
Bili. direkt($\mu\text{mol/l}$)	1,2	25,2	n.d.
Harnstoff(mmoll)	6,3	6,1	7,1
Kreatinin($\mu\text{mol/l}$)	88,9	102,2	97,2
Glukose(mmoll)	7,1	5,6	16,6
Protein gesamt(g/l)	69,4	50,3	58,3
Albumin(g/l)	29,2	22,3	32,1
Chol.(mmoll)	n.d.	n.d.	2,9
AST(U/l)	87	143	35
ALT(U/l)	306	51	85
AP(U/l)	207	22	186
GLDH(U/l)	18,5	80,5	4,7
NH ₃ (mmoll)	n.d.	n.d.	88
Serologie	FeLV neg., FIV neg., FCoV-Titer1:100	n.d.	n.d.
Kot-BU	n.d.	n.d.	n.d.
Kot-PU	n.d.	n.d.	n.d.
Urin	n.d.	n.d.	EW+
Weitere Befunde	n.d.	n.d.	n.d.
Sektion/Biopsie	n.d.	n.d.	n.d.

Tabelle 8.5.: Pathohistologische Befunde von Leberbiopsien von 25 Katzen der Gruppe 2 mit Hepatopathie

Nr.	pathohistologische Befunde der Leber	Diagnose
7	herdförmige lymphozytäre Infiltrate	entzündliche Veränderung
9	granulomatöse Veränderungen	entzündliche Veränderung (FIP)
11	Verfettung, Gallepigment in Hepatozyten, sowie dezente periportale mononukleäre Infiltrate	Verfettung, Cholestase, entzündliche Veränderung
12	hgr. diffuse Verfettung und dezente periportale Infiltrate	Verfettung, entzündliche Veränderung
13	gemischtropfige Verfettung und ausgeprägter Leberzellikterus, herdförmige mononukleäre Infiltration	Verfettung, Cholestase, entzündliche Veränderung
14	vereinzelt herdförmige lymphoplasmazelluläre Parenchyminfiltrate, fibrinös-nekrotisierende Serositis	entzündliche Veränderung
16	pyogranulomatöse Veränderungen	entzündliche Veränderung (FIP)
17	mgr. Verfettung, mäßiger Gallestau, intralobuläre und periportale ggr. Fibrose, sowie dezente mononukleäre Infiltrate	Verfettung, Cholestase, entzündliche Veränderung
18	hgr. Verfettung, ggr. lymphoplasmazelluläre Infiltration	Verfettung, entzündliche Veränderung
19	vereinzelt herdförmige lymphoplasmazelluläre Parenchyminfiltrate	entzündliche Veränderung
21	dezente periportale plasmazelluläre Infiltrate	entzündliche Veränderung
22	o.b.B.	o.b.B.
23	o.b.B.	o.b.B.
24	Itozellverfettung, herdförmige Verfettung von Hepatozyten mit Pigmentablagerung, periportal ggr. mononukleäre Infiltrate	Verfettung, Hämosiderinspeicherung, entzündliche Veränderung
25	Itozellverfettung, gemischtropfige Verfettung,	Verfettung
26	herdförmige Verfettung, hgr. chron.-eitrig Pericholangitis	Verfettung, entzündliche Veränderung
27	deutliche Itozellverfettung der Propria und herdförmige, vorwiegend zentrolobuläre ggr. Hämosiderose der Hepatozyten und Kupfferschen Sternzellen	Hämosiderinspeicherung, Lipidose
28	Metastasen malignes Hämangioendotheliom	maligne Neoplasie
29	einzelne kleine gemischtzellige, teils mononukleäre Parenchyminfiltrate, sowie einzelne kleine Leberzysten, FeLV-PAP negativ	entzündliche Veränderung
31	mäßige gemischtropfige Verfettung von Hepatozyten sowie stellenweise hgr. Glykogengehalt von Hepatozytengruppen, daneben in zahlreichen Hepatozyten Gallepigmentstau, in einigen Lokalisationen kleine mononukleäre interstitielle Infiltrate	Verfettung, Glykogenspeicherung, Cholestase, entzündliche Veränderung
32	neben größeren pyogranulomatösen Herden deutliche chronische lymphoplasmazelluläre Cholangiohepatitis mit ausgeprägter Gallengangsproliferation und gemischtropfiger Verfettung	Verfettung, entzündliche Veränderung
33	monolymphatisch-leukotische Infiltrate	maligne Neoplasie
35	mäßig diffuse gemischtropfige Verfettung von Hepatozyten und ggr. herdförmige gemischtzellige interstitielle Infiltrate sowie herdförmig Gallepigment in den Hepatozyten	Verfettung, Cholestase, entzündliche Veränderung
36	Leberzellikterus und dezente Verfettung	Verfettung, Cholestase
38	periportal im Parenchym gemischtzellige Infiltrate (fibrinös-lymphoplasmazellulär) und Fibroblastenproliferation	entzündliche Veränderung
39	ggr.-mgr. lymphohistiozytäre Pericholangitis	entzündliche Veränderung
40	pyogranulomatöse Veränderungen	entzündliche Veränderung (FIP)

Danksagungen

Bei all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. E.-G. Grünbaum danke ich für die Überlassung des interessanten Themas.

Herrn Dr. Spillmann danke ich besonders für die hervorragende fachliche Betreuung meiner Arbeit, seine stete Hilfsbereitschaft und menschliche Unterstützung.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des Labors unserer Klinik, Frau Klein, Frau Weiß, Frau Schulte und Frau Bender, sowie den Tierpflegerinnen und Tierpflegern um Herrn Velte möchte ich für ihre Einsatzbereitschaft und ihr Verständnis danken.

Ein herzlicher Dank soll auch an alle Kolleginnen und Kollegen der MVK I gehen, die mich mit freundlicher Hilfsbereitschaft insbesondere bei der Durchführung des praktischen Teiles der Arbeit unterstützten.

Herrn Dr. Failing und Herrn Heiter danke ich für die Auswertung, sowie die geduldige Beratung und Betreuung der statistischen Fragestellungen.

Diese Arbeit wurde mir durch die zweijährige finanzielle Unterstützung der Evangelischen Studienstiftung e.V. Villigst ermöglicht. Dafür möchte ich mich besonders herzlich bedanken.