

Diagnostischer Problemfall: Früherkennung von Nierenerkrankungen

Bericht von Barbara Welsch über das Projekt von Jens Raila, Potsdam

Gesunde Rüden scheiden ein Protein im Harn aus, das für eine relative Erhöhung des Proteinspiegels im Harn verantwortlich ist.

Einleitung

Nierenerkrankungen und Krankheiten der unteren Harnwege sind bei Hunden weit verbreitet. Gerade bei Nierenproblemen ist die frühzeitige Erkennung eines Schadens für den Erfolg der Behandlung entscheidend. Gleichzeitig ist die Früherkennung jedoch ausgerechnet bei Nierenschäden besonders schwierig. In der täglichen Praxis ist die Diagnose einer Nierenerkrankung im Frühstadium sogar meist unmöglich, weil die zur Verfügung stehenden Methoden für routinemäßige Vorsorgeuntersuchungen zu aufwändig und zu teuer sind.

Dr. Jens Raila von der Universität Potsdam hat sich mit der Unterstützung der GKF diesem Problem gewidmet. In seinem Projekt „Nachweis von spezifischen Markerproteinen im Harn von Hunden zur Früherkennung von Nierenerkrankungen“ ging es in erster Linie um Methoden zur Früherkennung von Niereninsuffizienzen (Nierenversagen) und Harnsteinerkrankungen (Urolithiasis) bei Hunden. Diese beiden Krankheiten sind von besonderer Relevanz, denn sie machen rund 60% aller Erkrankungen des Harnapparates bei Hunden aus.

Niereninsuffizienz – Aktuelle Situation

Die chronische Niereninsuffizienz, d.h. das schleichende und fortschreitende Versagen der Nieren, stellt eine der Haupttodesursachen bei Hunden dar. Man rechnet, dass um die 45% aller Hunde über acht Jahre von der Krankheit betroffen sind. Aber auch junge Hunde bleiben von der Erkrankung nicht verschont: Bis zu 10% aller Hunde unter 2 Jahren sollen - laut Literatur - unter einer Niereninsuffizienz leiden.

Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) ist nicht heilbar. Denn sie geht mit einer rasch fortschreitenden Zerstörung des Nierengewebes einher. Einmal zerstörtes Nierengewebe kann nicht wieder hergestellt werden. Es ist unwiederbringlich verloren. Mit geeigneten Therapiemaßnahmen kann man jedoch das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen. Je früher die Therapiemaßnahmen im Verlauf der Krankheit zum Einsatz kommen, desto besser sind die Ergebnisse der Behandlung. Am besten wäre es, wenn die Behandlung beginnen würde, noch bevor klinische Symptome auftreten würden. Mit einer rechtzeitigen Therapie könnte das gesunde Nierengewebe länger erhalten und damit auch die Funktion der Nieren länger aufrechterhalten werden. Nierenkranke Hunde würden nicht nur länger überleben, ihre Lebensqualität wäre auch deutlich erhöht.

Mit in der Praxis üblichen Methoden können Nierenfunktionsstörungen aber erst festgestellt werden, wenn die Erkrankung schon so weit fortgeschritten ist, dass der Hund bereits klinische Symptome zeigt.

Theoretisch gibt es zwar die Möglichkeit einen sensibleren Nierenfunktionstest, nämlich die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate einzusetzen, doch diese Methode ist für die tägliche Praxis zu aufwändig und zeitintensiv.

Anders als beim Hund sind beim Menschen so genannte Prädiktoren bekannt, mit deren Hilfe man Nierenschädigungen nicht nur frühzeitig feststellen, sondern auch deren Schweregrad und Lokalisation bestimmen kann. Jens Raila hatte sich im vorliegenden Projekt die Suche nach vergleichbaren Prädiktoren zur Aufgabe gemacht.

Eiweiße im Harn als Frühwarnsystem?

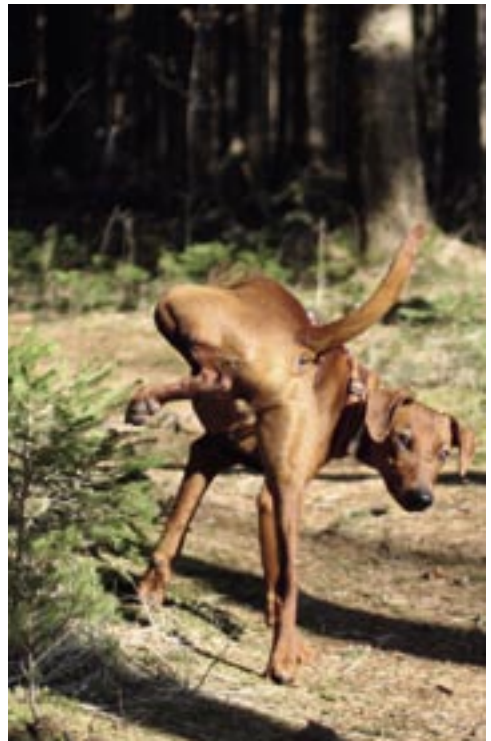
Ziel der Arbeit von Raila war es festzustellen, ob die Eiweiße Albumin und Retinol-Bindungsprotein (RBP) sowie das Gesamteiweiß im Harn von Hunden als Prädiktoren bzw. Anzeiger für eine beginnende Niereninsuffizienz dienen könnten. Darüber hinaus untersuchte Raila auch, ob andere potentielle Indikatoren, so genannte Markerproteine, für eine Nierenschädigung im Harn von Hunden gefunden werden könnten.

Hintergrund für die Fragestellung der Studie war die Tatsache, dass sich die Konzentration an Proteinen im Harn nierenkranker Hunde stark erhöht. Man spricht hierbei von einer Proteinurie. Zu dieser kommt es, weil die kranke Niere die Eiweißmoleküle nicht mehr im Blut zurückhalten kann bzw. sie auch nicht mehr in der Lage ist, die ausgeschwemmte Proteine aus dem Primärharn

zurück zu gewinnen. Die Eiweiße Albumin und Retinol-Bindungsprotein sind in diesem Zusammenhang besonders interessant, weil sie für jeweils unterschiedliche Orte der Nierenschädigung stehen:

Albumin, ein Bluteiweiß, stellt das Leitprotein für Schäden der Nierenglomerula dar. Die Nierenglomerula sind die erste Station der Harnbereitung. Grob vereinfacht kann man bei den Glomerula von „Blutfiltern“ sprechen. Bei der glomerulären Filtration bleiben nur Blutzellen, große Moleküle oder Teilchen mit negativer Ladung in den Blutgefäßen zurück. Wasser, kleine elektrisch neutrale oder positiv geladene Teilchen werden als so genannter Primärharn in das Röhrensystem (Tubuli) des Nephrons, der kleinsten Funktionseinheit der Niere, gepresst.

In den Tubuli findet die Rückresorption, also die Wiedergewinnung, von Flüssigkeit, Eiweißen, Mineralstoffen usw. aus dem Primärharn



statt. Gleichzeitig werden im Tubulussystem aber auch Stoffe aktiv aus dem Gewebe in den Harn abgegeben. Am Ende dieses Prozesses steht der konzentrierte Harn, der in der Blase gesammelt und schließlich ausgeschieden wird. Ein Indikator bzw. Marker für Schäden des Tubulussystems ist das **Retinol-Bindungsprotein (RBP)**.

Weitere Marker für Nierenschäden im Harn sind beispielsweise Immunglobuline sowie Transferrin für Erkrankungen im glomerulären Bereich und Vitamin-D-Bindungsprotein sowie N-Acetyl- β -D-Glukosaminodase, die auf Probleme im Tubulussystem hinweisen. Einen Sonderfall stellt das Tamm-Horsfall-Protein dar. Während bei allen anderen Proteinen eine erhöhte Konzentration im Harn auf eine Nierenerkrankung hindeutet, weist beim Tamm-Horsfall-Protein eine erniedrigte Konzentration im Harn auf Schäden in den letzten Abschnitten des Tubulussystems hin.

Urolithiasis

Darüber hinaus untersuchte Jens Raila auch neue Methoden der Diagnostik und Möglichkeiten der Vorbeugung von Rückfällen (Metaphylaxe) bei Urolithiasis (Harnsteinerkrankung). Etwa 21% der Hunde, die an einer Erkrankung der ableitenden Harnwege leiden, haben Harnsteine. Die Veranlagung zur Harnsteinbildung kann ererbt oder angeboren sein. Auch erworbene Krankheiten spielen eine Rolle bei der Harnsteinbildung. Harnsteine sind ganz unterschiedlich zusammengesetzt. Einen Teil der Steine kann man durch Medikamente auflösen, andere müssen chirurgisch entfernt werden. Bei allen Harnsteinen kommt es sehr häufig zu Rezidiven, d.h. die Rückfallquote nach der Entfernung des Steins ist extrem hoch. Daher wird intensiv nach zuverlässigen, schnellen und akku-

raten Möglichkeiten geforscht, die eine erneute Bildung von Harnsteinen verhindern. Tatsächlich findet eine Kristallisation von anorganischem und organischem Material im Harn auch bei völlig gesunden Individuen statt. Nicht die Harnsteinbildung an sich ist gesundheitlich problematisch, sondern die Größe, die die Steine erreichen. Beim Menschen konnte man so genannte Inhibitoren feststellen, die das Wachstum der Kristalle kontrollieren.

Ziel der Studie von Jens Raila war es im Harn und in den Steinen von Hunden mit Urolithiasis mögliche Inhibitoren für das Wachstum der Harnsteine zu finden. Raila orientierte sich hierbei an den Ergebnissen der Humanmedizinische Forschung bereits erbracht hatte.

Zum Ablauf der Studien

An der Studie zur Früherkennung von Niereninsuffizienzen und der „Harnsteinstudie“ nahmen insgesamt 111 Hunde aus dem Patientenstamm der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin teil. 15 der teilnehmenden Tiere waren zu Zeitpunkt der Studie nierengesund und stellten die Vergleichsgruppe oder Gruppe 1 dar. Die Nierenkranken Tiere (insgesamt 53) wurden je nach Schwere der Erkrankung in die Gruppen 2 und 3 eingeordnet und je nach vorherrschender Symptomatik nochmals in Untergruppen unterteilt.

Die Gruppe 4 mit 25 an Urolithiasis erkrankten Hunden wurde speziell für die „Harnsteinstudie“ gebildet. Für diese Studie stand außerdem eine besondere Kontrollgruppe mit 21 Tieren ohne Harnsteinproblematik zur Verfügung.

Alle Hunde wurden über einen Zeitraum von 90 Tagen hinsichtlich ihrer Nierengesundheit

beobachtet. Harn- und Blutproben wurden am Tag 0 und am Tag 90 der Studie gewonnen. Bei den Harnsteinpatienten gelangten darüber hinaus die chirurgisch entfernten Harnsteine zur Analyse.

Zum Nachweis von Albumin und Retinol-Bindungsprotein wurden immunologische Verfahren zur Bestimmung spezifischer Proteine eingesetzt. (Western Blot; ELISA). Um gegebenenfalls anderen Markerproteinen auf die Spur zu kommen, wurde eine Kombination von zwei effektiven Methoden, die der Chromatographie und der Massenspektrometrie genutzt. Diese Technik trägt den Namen: „Surface enhanced laser desorption/ionisation-time-of-flight“ Massenspektrometrie (SELDI-TOF-MS) und wurde im Rahmen dieser Studie erstmals zur Untersuchung von Harnproteinen beim Hund verwendet.

Ergebnisse

Die Studie brachte den Beweis, dass sich die Proteine Albumin und RBP sowie das Gesamteiweiß im Harn leider nicht als spezifische Prädiktoren für eine Früherkennung von Niereninsuffizienzen eignen. Denn beide Parameter sind erst dann im Harn erhöht, wenn ein Nierenschaden bereits weit fortgeschritten ist. Mittels SELDI-TOF-MS konnten jedoch verschiedene potentielle Marker im Harn entdeckt werden. Darüber hinaus konnte bei den Blutuntersuchungen bereits bei geringgradigen Einschränkungen der Nierenfunktion eine erhöhte Konzentration an C-reaktivem Protein (CRP) im Plasma nachgewiesen werden. Ein weiteres für die Diagnosepraxis interessantes Ergebnis der Studie ist, dass bei der Beurteilung der Gesamtproteinausscheidung im Harn das Geschlecht des Hundes beachtet werden muss. Denn Rüden scheiden ein Protein im Harn aus, das

für eine relative Erhöhung des Proteinspiegels im Harn verantwortlich ist. Im Rahmen der „Harnsteinstudie“ konnten bestimmte Harnproteine spezifischen Steinarten durch SELDI-TOF-MS zugeordnet werden. Darüber hinaus wurden bei Nierensteinen erhöhte Werte für das Retinol-Bindungsprotein gefunden, was auf Schädigungen im Tubulussystem hindeutet.

Fazit und Ausblick:

Leider konnten im Rahmen dieser Studie noch keine spezifischen Markerproteine zur Früherkennung von Niereninsuffizienzen beim Hund identifiziert werden. Doch mit Hilfe der SELDI-TOF-MS Technik konnten zumindest potentielle Marker entdeckt werden, die nun identifiziert und validiert werden sollten. Weitere Studien sollten darüber hinaus klären, ob sich die Bestimmung von CRP im Serum von Hunden als mögliches Frühwarnsystem für Nierenfunktionsstörungen eignet. Im Rahmen der „Harnsteinstudie“ konnten zwar keine Inhibitoren für das Wachstum der Steine gefunden werden, doch es konnten differenzierte Proteinprofile des Harns bei den verschiedenen Harnsteinarten erstellt werden.

Projekt:

„Nachweis von Spezifischen Markerproteinen im Harn von Hunden zur Früherkennung von Nierenerkrankungen“

Literatur bei:

*Dr. med. vet. Jens Raila
Universität Potsdam*

*Institut für Ernährungswissenschaft
Arthur-Scheunert-Allee 114 – 116*

14558 Nuthetal (Bergholz-Rehbrücke)

Tel: 033 200-88 532

Fax: 033 200 88 573