



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Das gastrointestinale Labor - Auffrischung zu Routineparametern in der Praxis

Kook, P H

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-98803>

Originally published at:

Kook, P H (2014). Das gastrointestinale Labor - Auffrischung zu Routineparametern in der Praxis. In:
29. VÖK Jahrestagung, Salzburg, A, 19 September 2014 - 21 September 2014.

Das gastrointestinale Labor – Auffrischung zu Routineparametern in der Praxis

Einleitung

Chronische gastrointestinale Erkrankungen sind häufig bei Hund und Katze und beinhalten adverse Futterreaktionen, idiopathisch entzündliche Darmerkrankungen („IBD“), antibiotika-responsive Enteropathien und Neoplasien (v.a. Lymphome; Katze > Hund). Auch wenn die definitive Diagnose oft eine histopathologische Beurteilung adäquater Darmbiopsien erfordert, können nicht-invasive Labortests diagnostisch nützlich sein und zT helfen den Verlauf der Erkrankung zu kontrollieren.

Cobalamin (Cbl) ist ein essentielles wasserlösliches B-Vitamin und wichtiger Co-Faktor für viele biochemische Reaktionen. Die Physiologie der intestinalen Cbl-Resorption ist komplex und erfordert eine ausreichende pankreatische (Katze > Hund) und gastrointestinale (ileale) Funktion. Cbl wird im terminalen Ileum Rezeptor-vermittelt aufgenommen, nachdem es sich vorher im proximalen Dünndarm mit dem sog. Intrinsic Factor (IF) verbunden hat. Dieser IF wird beim Hund von der Magenschleimhaut und dem Pankreas, bei der Katze hingegen exklusiv im Pankreas gebildet. Die herkömmlichen Futter beinhalten idR grosse Mengen Cbl und diätetische Hypocobalaminämien sind sehr selten. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass > 1 Jahr vegetarisch ernährte Katzen keinen Cbl-Mangel entwickelten.¹ Die wichtigsten mit einer gestörten Cbl-Aufnahme einhergehenden Erkrankungen sind die exokrine Pankreasinsuffizienz (Hund und Katze), diffuse oder distale (ileale) Dünndarmerkrankungen, sowie seltener ein mit bakterieller Dysbiose assoziierter exzessiver bakterieller Cbl-Verbrauch. Katzen mit gastrointestinalen Erkrankungen haben häufiger (ca. 40%)² tiefe Cbl-Konzentrationen im Serum im Vergleich zum Hund.³ Ein Grund ist die enterohepatobiliäre Zirkulation (und damit deutlich kürzere HWZ) des aufgenommenen Cbl bei dieser Spezies. Ein weiterer Grund mag das immer häufiger werdende sog. kleinzellige intestinale Lymphom bei der Katze sein, das sehr häufig v.a. im Ileum (Ort der Cbl-Aufnahme) sitzt und klinisch kaum von einer „IBD“ unterscheidbar ist. In eigenen Untersuchungen gingen Cbl-Werte unterhalb des Detektionslimits des Assays (< 150 ng/L) am häufigsten mit intestinalem Lymphom einher, gefolgt von entzündlichen Enteropathien und exokriner Pankreasinsuffizienz.² Auch wenn der zur Resorption wichtige IF bei der Katze nur im Pankreas gebildet wird, konnte kein Zusammenhang zwischen Spec fPL™- und Cbl-Konzentrationen (n=88) gezeigt werden.² Im Gegensatz zum Menschen geht ein Cbl-Mangel bei Katze und Hund nur sehr selten mit einer Makrozytose einher und das Routinelabor enthält keine sicheren Hinweise auf das Vorliegen eines Cbl-Mangels.² Die Relevanz der Cbl-Messung liegt vor allem darin, dass nicht adäquat supplementierte Hypocobalaminämien ein Ansprechen auf die eigentliche Therapie verzögern. Katzen und Hunde profitieren klinisch und biochemisch deutlich von der parenteralen Supplementation.⁴ Dazu konnte gezeigt werden, dass tiefe Cbl-Konzentrationen ein negativer Risikofaktor bei Hunden mit entzündlichen Darmerkrankungen sind.³ Ganz neue Daten haben erstmals gezeigt dass auch die perorale Cbl-Supplementation beim Hund mit chronischen Darmerkrankungen (Cyanocobalamin 1 mg/Tablette; Hd < 20 kg ¼ Tbl/10 kg tgl, Hd ≥ 20 kg 1 Tbl tgl) erfolgreich sein kann. Es ist meine Erfahrung, dass eine mehrwöchige Cbl-Supplementation mit ausreichenden Mengen ohne vorherige Messung/Dokumentation der Hypocobalaminämie in der Praxis nicht stattfindet.

Folsäure ist ein ebenfalls in grossen Mengen in herkömmlichen Diäten vorkommende wasserlösliches Vitamin, was einen diätetischen Mangel ausschliesst. Die Messung der Folsäure wird in der Regel in Kombination mit Cbl angeboten, da davon ausgegangen wird, dass hohe Folsäure- und tiefe Cbl Werte für eine bakterielle Dysbiose (small intestinal bacterial overgrowth „SIBO“) stehen. Dieses auf pathophysiologischen Vorstellung beruhende Konzept konnte bisher noch nicht klar bewiesen werden. Tiefe Folsäurewerte können hingegen ein Hinweis auf ein krankes proximales Duodenum sein, da dort die Folsäure rezeptor-mediert aufgenommen wird. Selten haben Katzen mit intestinalem Lymphom tiefe Folsäurewerte.

Protein / Albumin:

Viele Enteropathien gehen mit intestinalem Proteinverlust (PLE) einher und zur Beurteilung der Darmgesundheit wird routinemässig das (gesamt)Protein (Globuline und Albumin) gemessen. Es sollte immer das Albumin mitgemessen werden, um entscheiden zu können, ob wirklich der Darm der Ort des Proteinverlusts ist. Typischerweise gehen intestinale Proteinverluste mit einer **Panhypoproteinämie (tiefe Globuline und tiefes Albumin)** einher. Albumin ist deutlich kleiner (68kDa) als die Globuline und kann damit auch über die Niere verloren gehen (Hypalbuminämie und Proteinurie bei Glomerulopathie). Ein negativer Combur®-Teststreifen oder die Quantifizierung des Protein/Kreatinin Quotienten im Urin hilft einen renalen Proteinverlust auszuschliessen. Eine verminderte hepatische Albuminsynthese kann mit der Bestimmung der postprandialen Serumgallensäuren (Leberfunktionstest) ausgeschlossen werden. Die absolute Tiefe der Hypoproteinämie ist kein negatives prognostisches Zeichen bei einer PLE.

Aszites

Ein mit gastrointestinalen Erkrankungen einhergehender Aszites sollte immer punktiert werden. Ein reines Transsudat ist klarer Hinweis auf eine Hypalbuminämie (onkotisch bedingter Aszites beginnt idR so ab 12-13 g/L Serumalbumin). Modifizierte Transsudate sind schwieriger zu interpretieren und können zB auch bei akuter Pankreatitis vorliegen. Bei zellreichen Ergüssen (> 10.000 Zellen/ μ L) und Hinweisen auf ein primäres Darmproblem sollte immer zeitgleich die Glukose im Erguss und Serum gemessen werden. Tiefere Glukosekonzentrationen im Erguss (Differenz Erguss-Serum > 20 mg/dL) sind ein Hinweis auf einen septischen Erguss (evtl. bakterielle Translokation).

Harnstoff

Die Harnstoffkonzentration im Verhältnis zum Serumkreatinin kann Aufschluss über eine akute gastrointestinale Blutung geben. Hohe Urea/Kreatinin Quotienten sind typisch für Blutungen im Magen und vorderen Dünndarm.⁵ Das absorbierte proteinreiche Blut wird in der Leber zu Harnstoff umgebaut. Ein Blick auf das Harnspezifische Gewicht klärt schnell, ob es sich differentialdiagnostisch um eine prärenale Azotämie handeln könnte.

Bilirubin

Eine (milde) Hyperbilirubinämie bei normalem Hkt (keine Hämolyse) und zeitgleich klinische Zeichen einer Enteropathie kann Hinweis auf eine aufsteigende bakterielle Infektion sein (sekundäre Cholangiohepatitis beim Hund oder Cholangitis bei der Katze). Oft sind die Leberenzyme ebenfalls erhöht. Bei schlechtem Allgemeinzustand, tiefem Blutdruck (evtl. zusätzlich Leukopenie/Hypoglykämie) sollte

eine septische Cholestase differentialdiagnostisch bedacht werden. In diesen Fällen sind die Leberenzyme oft normal oder nur minimal erhöht.

Hämatologie

Chronische gastrointestinale Blutungen können klinisch durchaus ohne Meläna einhergehen. Typische labordiagnostische Befunde sind eine Mikrozytose. Bei nicht sofort untersuchten Blutproben kann das MCV nicht beurteilt werden, da es bei Lagerung zu präanalytischer Schwellung der Erythrozyten im Blutröhrchen kommen kann (was ebenfalls zu Fehlinterpretationen bzgl. einer makrozytären Anämie führen kann). Weitere Hinweise auf eine chronische gastrointestinale Blutung sind Thrombozytosen. Selten finden sich bei intestinal bedingten Blutverlustanämien Fragmentozyten (Schistozyten) im Blutausschlag. Sie entstehen infolge eines chronischen Eisenmangels. In der klinischen Chemie fallen dann Hypoproteinämie und seltener Hypalbuminämie auf. Interessanterweise kann die Leber bei chronischen gastrointestinalen Blutungen mittels aufregulierter Albuminsynthese relativ lange das Albumin im tiefnormalen/grenzwertig tiefen Bereich halten.

Auch beim Kleintier kann auf okkultes Blut getestet werden. Es sollte vorher aber 4-5 Tage fleischlos gefüttert (Kartoffel, weisser Fisch) gefüttert werden um falsch positive Resultate zu vermeiden.

Exokrine Pankreaserkrankungen

Das Serum-TLI (cTPLI / fTPLI gemessen im Nüchternzustand) testet spezifisch die exokrine pankreatische Funktion und ist damit der Test der Wahl um eine exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) zu diagnostizieren. Sog. „Kotausnutzungs“-Untersuchungen oder ähnliches sind keine validierten Tests um eine EPI zu diagnostizieren. Bei Verdacht auf eine EPI (Katze wie Hund) sollte immer das Cobalamin mitgemessen werden, da ca. 90% der EPI-Patienten tiefe bis sehr tiefe Cbl-Werte haben und nur ungenügend auf alleinige orale Enzymsupplementierung ansprechen, wenn der Cbl-Haushalt nicht aufgefüllt wird. Untersuchungen aus Zeiten, in denen die parenterale Supplementation mit Cobalamin nicht so rigoros durchgeführt wurde wie heute konnten zeigen, dass tiefe Cobalaminwerte ein klarer negativer prognostischer Faktor für das Ansprechen auf die Enzymsubstitutionstherapie war.⁶ Momentan gelten TLI-Werte < 8 µg/L (Katze) und < 2.5 µg/L als diagnostisch für eine EPI. Bei Werten im unteren Normalbereich sollte überlegt werden, ob es nicht eine andere Ursache für den Gewichtsverlust und Durchfall geben könnte, da die überwiegende Zahl der Patienten mit diesen „Graubereich“-Resultaten und chronischem Durchfall eher an einer primären Dünndarmerkrankung leiden und dementsprechend aufgearbeitet werden sollten. Im Zweifelsfall empfiehlt es sich den TLI-Test nach ein paar Monaten zu repetieren anstatt kostenintensive Enzyme (zB Lypex®) zu verordnen und die eigentliche Diagnose zu verpassen. Serum TLI misst hauptsächlich Trypsinogen, die einzige Form des Trypsins, die bei gesunden Tieren in der Zirkulation vorkommt. Wenn wie bei pankreatischen Azinusschäden zusätzliches freies Trypsin im Serum vorkommt, wird es zusammen mit an Proteaseinhibitoren gebundenem Trypsin in diesem Test erfasst und mitgemessen. Bei gesunden Tieren ist das Serumtrypsinogen sehr niedrig, da das in den pankreatischen Azinuszellen synthetisierte Trypsinogen

normalerweise direkt via Ductus pancreaticus in das Duodenum abgegeben wird. Bei einer akuten Pankreatitis werden erhöhte Mengen Trypsinogen und Trypsin freigesetzt, allerdings handelt es sich bei beiden Enzymen um sehr kleine Moleküle, die sehr schnell renal ausgeschieden werden. Zudem wird zirkulierendes Trypsin (das physiologischerweise erst im Dünndarm durch Abspaltung aus seiner Vorstufe Trypsinogen entsteht) schnell von Proteasehemmern (α 1-proteinase Inhibitoren und α 2-Makroglobuline) aus der Zirkulation entfernt. Dieser Hintergrund veranschaulicht, warum das TLI eine relativ kurze $t_{1/2}$ hat und ein gewisses Mass an Entzündung vorhanden sein muss, dass es zu einer messbaren Erhöhung kommt. Aus diesen Gründen ist das TLI bei beiden Spezies kein geeigneter Test für die Diagnose Pankreatitis. Sollte kein anderer Test zur Verfügung sein, gilt die Faustregel: Sehr hohe Werte im akuten Verlauf sind hochverdächtig für eine Pankreatitis und normale Werte schliessen eine Pankreatitis nicht aus. (Ein Update zur Pankreatisdiagnostik findet sich in einem zweiten Proceeding).

Referenzen:

1. Wakefield LA, Shofer FS, Michel KE. Evaluation of cats fed vegetarian diets and attitudes of their caregivers. J Am Vet Med Assoc. 2006;229(1):70-3.
2. Kook PH, Lutz S, Sewell AC, Bigler B, Reusch CE. Evaluation of serum cobalamin concentration in cats with clinical signs of gastrointestinal disease. [Article in German] Schweiz Arch Tierheilkd. 2012;154(11):479-86.
3. Allenspach K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. J Vet Intern Med. 2007;21(4):700-8.
4. Toresson L, Steiner JM, Suchodolski JS, Spillmann T. Oral cobalamin supplementation I dogs with chronic enteropathies and hypocobalaminemia. Proceedings ACVIM Forum Nashville, TN, S 1044 / J Vet Intern Med 2014;28:1044
5. Prause LC, Grauer GF. Association of gastrointestinal hemorrhage with increased blood urea nitrogen and BUN/creatinine ratio in dogs: a literature review and retrospective study. Vet Clin Pathol. 1998;27(4):107-111.
6. Batchelor DJ, Noble PJ, Taylor RH, Cripps PJ, German AJ. Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. J Vet Intern Med. 2007;21(1):54-60.