

Aus der Medizinischen Kleintierklinik
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Angefertigt unter der Leitung von: Prof. Dr. Katrin Hartmann

**Sensitivität und Spezifität von Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren zur
Diagnose portosystemischer Shunts bei Hunden und Katzen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Kristina Ruland
aus Ahrweiler

München 2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. J. Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. K. Hartmann

Koreferent: PD Dr. H. Kaltner

Tag der Promotion: 17. Juli 2009

Meiner Familie und meinem Verlobten

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT.....	2
1.	Definition.....	2
2.	Einteilung der Portosystemischen Shunts.....	3
2.1.	Angeborene Shunts	3
2.1.1.	Intrahepatische Shunts	3
2.1.2.	Extrahepatische Shunts	3
2.2.	Erworbene Shunts	4
3.	Prävalenz.....	6
4.	Prädispositionen	6
4.1.	Rasseprädispositionen.....	6
4.1.1.	Hunde	6
4.1.2.	Katzen	7
4.2.	Geschlechtsprädispositionen	8
4.3.	Altersprädispositionen.....	9
5.	Klinische Symptome.....	9
5.1.	Hepatoenzepales Syndrom	10
5.1.1.	Einteilung des Hepatoenzepalen Syndroms	10
5.1.2.	Pathophysiologie des Hepatoenzepalen Syndroms	11
5.1.2.1.	Ammoniak-Hypothese	13
5.1.2.2.	Gamma-Aminobuttersäure/Benzodiazepin-Hypothese.....	15
5.1.2.3.	Falsche-Neurotransmitter-Hypothese	16
5.1.3.	Begünstigende Faktoren.....	18
5.1.3.1.	Proteinzufuhr	18
5.1.3.2.	Störungen des Elektrolytgleichgewichts	18
5.1.3.3.	Infektionen	19
5.1.3.4.	Sedativa	19
5.2.	Gastrointestinale Symptome	19
5.2.1.	Vomitus	20
5.2.2.	Diarrhoe.....	20
5.3.	Symptome durch Veränderungen des Harntraktes.....	20

5.3.1.	Harnsteine	20
5.3.2.	Polydipsie/Polyurie	21
5.3.3.	Renomegalie.....	22
5.4.	Weitere Symptome	22
6.	Laborveränderungen	23
6.1.	Hämatologie	24
6.1.1.	Anämie	24
6.1.2.	Mikrozytose.....	25
6.1.3.	Poikilozytose	25
6.1.4.	Targetzellen.....	25
6.2.	Serumchemie	25
6.2.1.	Hypoalbuminämie	26
6.2.2.	Veränderungen der Cholesterolkonzentration.....	26
6.2.3.	Hypoglykämie	27
6.2.4.	Erniedrigte Harnstoffkonzentration	27
6.2.5.	Veränderung der Globulinkonzentration.....	28
6.2.6.	Anstieg der Leberenzymaktivitäten	28
6.2.7.	Veränderungen von Leberfunktionstests.....	28
6.2.7.1.	Ammoniak.....	28
6.2.7.1.1.	Messung des Serum-Ammoniaks.....	31
6.2.7.2.	Serum-Gallensäuren	32
6.2.7.2.1.	Messung der Serum-Gallensäuren	33
6.3.	Urinanalyse	34
III.	KAPITEL I: SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF FASTED AMMONIA AND SERUM BILE ACIDS IN THE DIAGNOSIS OF PORTOSYSTEMIC SHUNTS IN DOGS AND CATS.....	35
IV.	KAPITEL II: PORTOSYSTEMIC SHUNTS IN CATS – EVALUATION OF SIX CASES AND A REVIEW OF THE LITERATURE	57
V.	DISKUSSION	78
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	92
VII.	SUMMARY.....	94
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	96

IX.	LEBENS LAUF	117
X.	DANKSAGUNG	118

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADH	antidiuretisches Hormon
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
AS	Aminosäuren
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	Area under the curve
Cl ⁻	Chloridion
Dipl. ACVIM	Diplomate, American College of Veterinary Internal Medicine
Dipl. ECVIM-CA	Diplomate, European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals
Dipl. ECVN	Diplomate, European College of Veterinary Neurology
Dipl. ECVS	Diplomate, European College of Veterinary Surgery
Dr. med. vet.	Doktor der Veterinärmedizin
EHD	Extrahepatic disease (Extrahepatische Krankheit)
et al.	et alii, et aliae (und andere)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
g	Gramm
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
habil.	habilitiert
H ⁺	Proton
HES	Hepatoenzepales Syndrom
HMD	Hepatische mikrovaskuläre Dysplasie
kg	Kilogramm

l	Liter
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
mg	Milligramm
n	number of samples (Anzahl der Proben)
NH ₃	Ammoniak
NH ₄ ⁺	Ammoniumion
p	Wahrscheinlichkeit
PD	Privatdozent
PHD	Parenchymal hepatic disease (Krankheit des Leberparenchyms)
p(NH ₃)	Ammoniak-Partialdruck
pp	pages (Seiten)
Prof.	Professor
PSS	Portosystemischer Shunt
ROC curve	Receiver-operating characteristic Kurve
SBA	Serum Bile Acids (Serum-Gallensäuren)
μmol	Mikromol
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association
z. B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

In der Veterinärmedizin sind portosystemische Shunts (PSS) die häufigste Ursache für eine Hepatoenzephalopathie (TABOADA & DIMSKI, 1995). Die Diagnosestellung ist schwierig, da das klinische Bild mannigfaltig und das Routinelabor meist unauffällig ist. Die beiden Laborparameter Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren geben erste Anhaltspunkte für einen PSS; von ihren Ergebnissen hängt der weitere Weg in der Diagnostik ab. Die Spezifität von Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren zur Diagnose des PSS beim Hund wurde kürzlich untersucht (GERRITZEN-BRUNING, et al., 2006), eine entsprechende Studie bei Katzen und der Vergleich der Aussagekraft von Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren als diagnostische Parameter für PSS zwischen Hunden und Katzen fehlen bislang.

Ziel der Studie war daher, die Sensitivität und Spezifität („overall diagnostic accuracy“) der beiden Laborparameter Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren im Nachweis eines PSS zu bestimmen. Zudem sollten die beiden Parameter zwischen Hund und Katze verglichen und jeweils ein optimaler Cut-off-Wert, der die höchste Sensitivität und Spezifität erzielt, ermittelt werden. Dafür wurden alle Messungen von Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren, die in einem Zeitraum von zehn Jahren (1996 bis 2006) in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München bei Hunden und Katzen durchgeführt wurden, retrospektiv ausgewertet.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde eine deskriptive Analyse von Katzen mit PSS durchgeführt, da die letzte Fallbeschreibung von PSS bei Katzen mit medizinischem Fokus in Europa 20 Jahre zurückliegt (BLAXTER, et al., 1988). Die analysierten Daten des zweiten Teils umfassten Signalement, klinische Symptome, Laborwerte, bildgebende Diagnostik, Therapie und Verlauf.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Definition

PSS sind abnormale, kollaterale vaskuläre Verbindungen zwischen dem portalen und systemischen venösen Gefäßsystem (PAYNE, et al., 1990). Zwei bedeutende Konsequenzen resultieren aus diesen Shunt-Verbindungen: zum einen wird aus dem Verdauungstrakt stammendes Blut um die Leber herumgeführt und direkt in den systemischen Kreislauf geleitet. Dadurch entgehen im Darm produzierte Toxine (z. B. Ammoniak und andere Enzephalotoxine, intestinale Bakterien, Endotoxine) der Entgiftung durch die Leber (Umgehung des first-pass effects) und führen durch ihre Exposition im zentralen Nervensystem zum Krankheitsbild des hepatoenzephalen Syndroms (HES). Zum anderen kommt es zu einer Minderversorgung der Leber durch hepatotrophe Faktoren (Insulin und Insulin like growth Factor aus Darm und Pankreas) und Sauerstoff, mit dem die Leber vom Portalblut üblicherweise zu 50 % versorgt wird. Mikrohepatie und Leberfunktionsstörungen sind die Folge (PAYNE, et al., 1990).

Zum ersten Mal fanden HICKMANN und Mitarbeiter (HICKMAN, et al., 1949) 1949 zufällig einen portoazygalen Shunt während der Obduktion eines infolge einer Brochopneumonie gestorbenen, zehn Monate alten Hunde-Mischlings. Die ersten Berichte über klinische Symptome, Laborveränderungen, bildgebende Diagnostik und pathologische Veränderungen bei Hund und Katze wurden darauf folgend in den 70er und 80er Jahren veröffentlicht (KHAN & VITUMS, 1971; EWING, et al., 1974; BARRETT, et al., 1976; MEYER, et al., 1978; VULGAMOTT, 1979; LEVESQUE, et al., 1982; ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a; KOBLIK & HORNOF, 1983; CENTER, et al., 1985a; JOHNSON, et al., 1985; VULGAMOTT, 1985; BERGER, et al., 1986; CENTER, et al., 1986; MEYER, 1986; SCAVELLI, et al., 1986; WRIGLEY, et al., 1987a). Auch bei anderen Säugern wie Pferd, Fohlen, Kalb und Alpac Cria gibt es Beschreibungen von Anomalien der Portalvene (BEECH, et al., 1977; BUONANNO, 1988; REIMER, et al., 1988; HILLYER, et al., 1993; FORTIER, et al., 1996; IVANY, et al., 2002).

2. Einteilung der Portosystemischen Shunts

Portosystemische Shunts werden in angeboren/erworben und singular/multipel unterschieden. Abhängig von ihrer Lokalisation innerhalb oder außerhalb des Leberparenchyms werden sie zusätzlich in intra- und extrahepatisch klassifiziert (PAYNE, et al., 1990; CULLEN, et al., 2006) (Abb. 1).

2.1. Angeborene Shunts

Angeborene Shunts können sowohl intra- als auch extrahepatisch vorliegen. Sie sind in der Regel singular (PAYNE, et al., 1990, SZATMARI & ROTHUIZEN, 2006).

2.1.1. Intrahepatische Shunts

Intrahepatische Shunts resultieren aus einem fehlenden Schluss des *Ductus venosus* in den ersten zwei bis drei Lebenstagen. Daher sind sie meist im linken Leberlappen lokalisiert, können jedoch auch zentral (*Lobus hepatis dexter medialis, Lobus quadratus*) und in den rechtsseitigen Leberlappen (*Processus caudatus, Lobus hepatis dexter lateralis*) vorkommen (ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a; PAYNE, et al., 1990; LAMB, et al., 1996; WHITE & BURTON, 2000). Bei 6 bis 39 % der Hunde sind intrahepatische Shunts beschrieben. Meist sind große Rassen betroffen (VULGAMOTT, 1985; JOHNSON, et al., 1987; CENTER & MAGNE, 1990; HUNT, 2004). Intrahepatische Shunts sind bei der Katze selten. Sie sind bei etwa 10 bis 22 % der Katzen mit PSS beschrieben (ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a; BIRCHARD & SHERDING, 1992; LEVY, et al., 1995; WHITE, et al., 1996; HUNT, 2004).

2.1.2. Extrahepatische Shunts

Angeborene extrahepatische Shunts stellen Verbindungen zwischen der Portalvene oder einem ihrer Zuflüsse (*Vena gastrica sinistra, Vena lienalis, Vena mesenterica cranialis und caudalis, Vena gastroduodenalis*) und der *Vena cava caudalis, Vena thoracica interna* oder der *Vena azygos* (PAYNE, et al., 1990). Beim Hund entspringen extrahepatische Shunts meist aus der *Vena lienalis* oder *Vena gastrica sinistra*, bei Katzen besteht eine große Variabilität der verschiedenen Shuntverbindungen. Von extrahepatischen Shunts sind vornehmlich kleine Hunderassen betroffen, außerdem sind sie bei Hunden

häufiger als bei Katzen zu finden (SZATMARI & ROTHUIZEN, 2006).

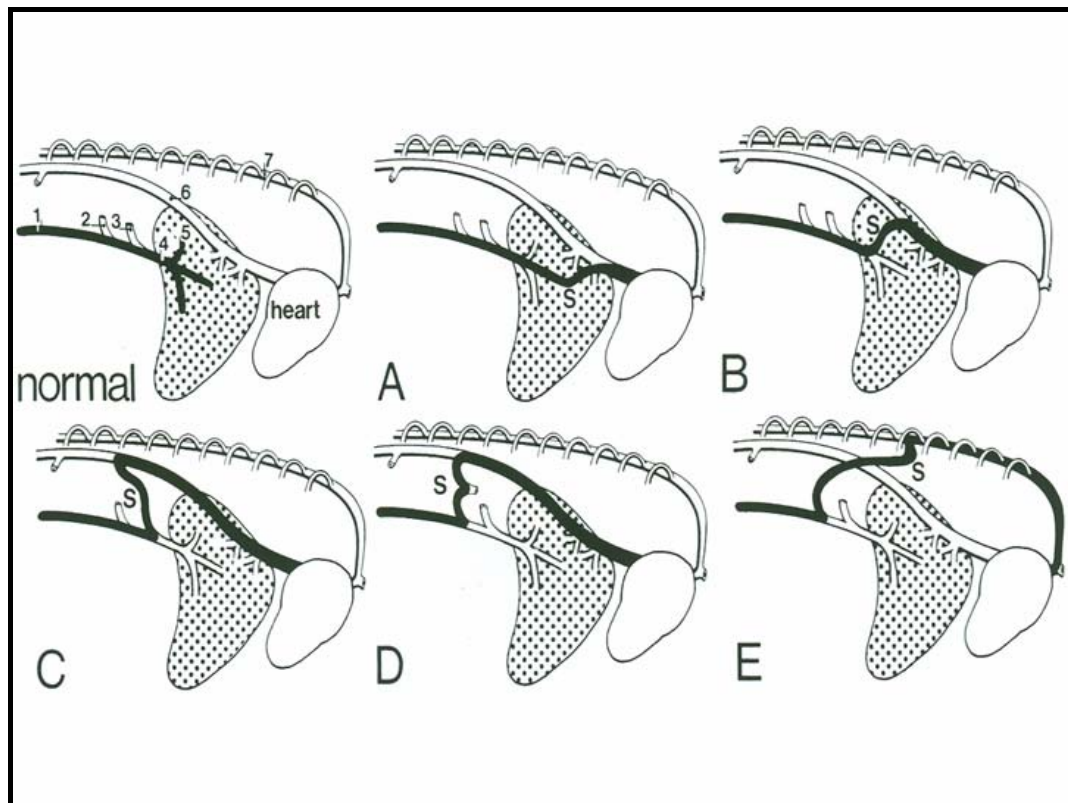


Abb. 1. Shunt-Typen des Hundes (ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a). 1. *Vena mesenterialis cranialis*, 2. *Vena gastrosplenica*, 3. *Vena gastroduodenalis*, 4. *Vena portae*, 5. linker Ast der *Vena portae*, 6. *Vena cava cranialis*, 7. *Vena azygos*. A = intrahepatischer rechter bestehender *Ductus venosus*, B = intrahepatischer linker bestehender *Ductus venosus*, C = portocavaler Shunt via *Vena gastroduodenalis*, D = portocavaler Shunt via *Vena gastrosplenica*, E = *portoazygaler Shunt*. S = Shuntgefäß.

2.2. Erworbene Shunts

Erworbene Kollateralgefäße sind immer extrahepatisch. Sie sind als multiple, krumme Gefäße (1) im Mediastinum an der Kardia entspringend entlang des Oesophagus laufend (cardiooesophageale Anastomose), (2) kranial der linken Niere im Omentum zwischen Milz und Bauchwand (splenorenale Anastomose) und (3) im Mesokolon und Mesorektum (mesenterische Anastomose) zu finden. Erworbene PSS sind beim Hund häufig, bei der Katze selten zu finden (CULLEN, et al., 2006; SZATMARI & ROTHUIZEN, 2006).

Erworbene Shunts entstehen durch die Reperfusion ehemals rudimentärer, nicht funktioneller Anastomosen zwischen dem portalen und systemischen, venösen Gefäßsystem. Ursächlich für diese Reperfusion ist eine portale Hypertension und der daraus entstehende Druckgradient zwischen der Portalvene und der systemischen, venösen Zirkulation. Erworbene Shunts sind daher beim Hund häufig mit Aszites verbunden. Portale Hypertension wird in prä-, intra- und posthepatische Hypertension eingeteilt. Posthepatische portale Hypertension infolge rechtsseitigen, kongenitiven Herzversagens ist jedoch nie mit der Bildung von Kollateralgefäßen assoziiert, da in diesem Fall kein Druckgradient zwischen der Portalvene und der *Vena cava caudalis* besteht, sondern sich der Druck in beiden Gefäßen erhöht. Prähepatische portale Hypertension kann sich infolge einer Kompression (durch eine Neoplasie oder eine Zyste) oder Obstruktion (durch einen Thrombus, einen Abszess oder eine Neoplasie) der Portalvene entwickeln. Intrahepatische portale Hypertension kann durch parenchymale, hepatische Erkrankungen (chronische Hepatitis, makro- oder mikronoduläre Zirrhose, biliäre Fibrose, portale Fibrose) oder durch eine primäre Hypoplasie der Portalvene verursacht werden. Die primäre Hypoplasie der Portalvene ist kongenital und kann sowohl intra- als auch extrahepatische Anteile der *Vena portae* betreffen. Ihre Diagnose basiert auf einer histologischen Untersuchung (CULLEN, et al., 2006; SZATMARI & ROTHUIZEN, 2006). Es wurde beobachtet, dass die portale Hypoplasie häufig mit arteriovenösen Fisteln vergesellschaftet ist. Diese stellen kongenitale, intrahepatische Verbindungen zwischen der *Arteria hepatica* und der *Vena portae* und führen zu retrogradem Blutfluss in die Portalvene. Sie sind sowohl beim Hund als auch bei der Katze beschrieben (LEGENDRE, et al., 1976; MOORE & WHITING, 1986).

Die hepatische mikrovaskuläre Dysplasie (HMD) wurde lange als Sonderform des kongenitalen intrahepatischen Shunts betrachtet (BAER, et al., 1991; ALLEN, et al., 1999). Da sie das identische histologische Bild einer portalen Hypoperfusion zeigt, wurde dieses Krankheitsbild 2006 von der internationalen „Liver Standardization Group“ in Kooperation mit der World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) in „primäre portale Hypoplasie der Portalvene“ umbenannt (CULLEN, et al., 2006). Sie ist sowohl beim Hund als auch bei der Katze beschrieben, kommt aber selten vor (BAER, et al., 1991; SCHERMERHORN, et al., 1996; ALLEN, et al., 1999; CHRISTIANSEN, et al.,

2000; D'ANJOU, et al., 2004).

3. Prävalenz

Die aussagekräftigsten Daten zur Prävalenz von PSS bei Hunden und Katzen stammen aus zwei Multicenter-Studien mit Daten aus nordamerikanischen Tierkliniken (LEVY, et al., 1995; TOBIAS & ROHRBACH, 2003).

Die Prävalenz von 2,5/10000 ist bei Katzen mit PSS (LEVY, et al., 1995) weitaus niedriger als bei Hunden mit 18/10000 (TOBIAS & ROHRBACH, 2003). Allerdings wird diese Krankheit seit den 80er Jahren mit Zunahme ihrer Kenntnis und Verbesserungen der diagnostischen Möglichkeiten (Ultraschall) öfter diagnostiziert (die Veterinary Medical Database of North American teaching hospitals verzeichnete einen Anstieg der Prävalenz von : 1/2000 im Jahr 1980 auf 1/200 im Jahr 2001) (TOBIAS & ROHRBACH, 2003).

4. Prädispositionen

Die Rasse- und Geschlechtsprädispositionen wurden bei Hunden und Katzen untersucht. Eine tatsächliche genetische Ätiologie wurde bislang weder bei Hunden noch bei Katzen festgestellt (MARTIN, 1993; TOBIAS & ROHRBACH, 2003; HUNT, 2004).

4.1. Rasseprädispositionen

Rasseprädispositionen sind bei Hunden zahlreich beschrieben (ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a; VULGAMOTT, 1985; JOHNSON, et al., 1987; BOSTWICK & TWEDT, 1995; VAN DEN INGH, et al., 1995; WOLSCHRIJN, et al., 2000) und in zwei groß angelegten Studien bei insgesamt über 2600 Hunden untersucht worden (TOBIAS & ROHRBACH, 2003; HUNT, 2004). Bei Katzen konnte keine Rasseprädisposition gesichert werden (MARTIN, 1993).

4.1.1. Hunde

In den Vereinigten Staaten wurde eine Prävalenz von PSS bei Hunden von $\geq 0,5\%$ bei folgenden Hunderassen festgestellt: Havanese, Yorkshire Terrier, Malteser, Dandie Dinmont Terrier, Mops, Zwergschnauzer, Shi Tzu, Berner

Sennenhund, Bichon Frise, Cairn Terrier, Irischer Wolfshund und Langhaardackel (Tab. 1) (TOBIAS & ROHRBACH, 2003). In Australien wurde von einer Prädisposition bei Maltesern und bei Australian cattle dogs berichtet (MADDISON, 1992; TISDALL, et al., 1994). Von kongenitalen extrahepatischen Shunts sind typischerweise kleine Rassen betroffen, während kongenitale intrahepatische Shunts hingegen vorwiegend bei größeren Hunden zu finden sind. Eine jährlich ansteigende Prävalenz und familiäre Tendenzen von PSS wurde bei Yorkshire Terriern (TOBIAS, 2003), Irischen Wolfshunden (UBBINK, et al., 1989; MEYER, et al., 1995; UBBINK, et al., 1998), Cocker Spaniels (RAND, et al., 1988) und Cairn Terriern (VAN STRATEN, et al., 2005) beobachtet.

4.1.2. Katzen

Bei Katzen kommen PSS zu 70 % bei Europäischen Kurzhaarkatzen vor (MARTIN, 1993), eine tatsächliche Prädisposition bei Europäischen Kurzhaarkatzen konnte jedoch nicht bewiesen werden (BLAXTER, et al., 1988; CENTER & MAGNE, 1990; HOLT, et al., 1995; LEVY, et al., 1995; LAMB, et al., 1996; HAVIG & TOBIAS, 2002; TILLSON & WINKLER, 2002; TOBIAS & ROHRBACH, 2003; HUNT, 2004). Zu den Rassekatzen, bei denen ein PSS beschrieben wurde, gehören Perser-, Himalaya-, Siam-, Burma- und Havannah-Katzen (BERGER, et al., 1986; SCAVELLI, et al., 1986; HOLT, et al., 1995; WHITE, et al., 1996; HUNT, 2004). HUNT (2004) berichtet von einer signifikanten Überrepräsentation von Himalaya Katzen, während in einer Studie von LEVY und BUNCH (1992) Himalaya- und Perserkatzen mit je 23 % der Rassekatzen mit PSS am häufigsten vertreten waren. Bei Katzen sind die Gefäßanomalien zumeist angeboren, extrahepatisch und singulär. Erworbene Shunts sind beschrieben, aber viel seltener als bei Hunden (LANGDON, et al., 2002).

Tab. 1. Rasseverteilung von Hunden mit kongenitalen, portosystemischen Shunts (modifiziert nach TOBIAS (2003), Veterinary Medical Database of North American Teaching Hospitals von 1/1980 bis 2/2002).

(n = Anzahl der Hunde).

Rasse	Klinikpopulation (n)	Tiere mit PSS (n)	Tiere mit PSS (%)
Havanese	187	6	3,20
Yorkshire Terrier	16538	438	2,90
Maltese	6231	100	1,60
Dandie Dinmont Terrier	251	4	1,60
Mops	5681	75	1,30
Zwergschnauzer	24411	244	1,00
Schnauzer	4404	36	0,82
Shi Tzu	15274	119	0,78
Berner Sennenhund	1825	14	0,76
Bichon Frise	4747	32	0,67
Cairn Terrier	4990	27	0,54
Irischer Wolfshund	2594	13	0,50
Langhaardackel	1602	8	0,50
Jack Russel Terrier	3025	13	0,43
Pekinese	9116	33	0,36
Zwergpinscher	1964	7	0,36
West Highland White Terrier	8163	25	0,31
Pomeranian	9411	27	0,29
Lhasa Apso	13359	37	0,28
Altenglischer Schäferhund	7189	19	0,26
Schottischer Schäferhund	22348	59	0,26
Chihuahua	10041	25	0,25
Schottischer Terrier	6207	14	0,23
Zwergdackel	8699	17	0,20
Pudel	12645	22	0,17
Zwergpudel	20833	33	0,16
Beagle	17328	27	0,16
Samoyede	9476	14	0,15
Golden Retriever	63466	86	0,14
Cocker Spaniel	55165	75	0,14
Dobermann Pinscher	38428	53	0,14
Sibirischer Husky	14084	18	0,13
Labrador Retriever	90902	87	0,10
Mischling	331234	169	0,05

4.2. Geschlechtsprädispositionen

Eine gesicherte Geschlechtsprädisposition konnte weder bei Hunden noch bei Katzen festgestellt werden. Bei Hunden mit PSS allerdings überwiegen weibliche Tiere (WHITE, et al., 1998; TOBIAS & ROHRBACH, 2003), während bei

Katzen die männlichen Tiere häufiger betroffen sind (SCAVELLI, et al., 1986; BLAXTER, et al., 1988; BIRCHARD & SHERDING, 1992; HOLT, et al., 1995; WHITE, et al., 1996). In drei Publikationen jedoch wird von einer Geschlechter-Proportion von sieben Katzen *versus* vier Katern (HOLT, et al., 1995), zwölf Katzen *versus* elf Katern (KYLES, et al., 2002) und fünf Katzen *versus* vier Katern (HUNT, 2004) berichtet.

4.3. Altersprädispositionen

Die meisten Tiere mit einer Gefäßanomalie sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch Welpen oder Jungadulte. Hunde sind bei Vorstellung in der Regel jünger als zwei Jahre (JOHNSON, et al., 1987; CENTER & MAGNE, 1990; KOMTEBEDDE, et al., 1991; BOSTWICK & TWEDT, 1995; WHITE, et al., 1998; WINKLER, et al., 2003), während die meisten Katzen jünger als ein Jahr sind (BIRCHARD & SHERDING, 1992, LEVY, et al., 1995). Die klinischen Symptome beginnen jedoch meist schon deutlich früher (CENTER & MAGNE, 1990). Von Hunden und Katzen mit kongenitalem PSS, die erst im Erwachsenenalter vorgestellt wurden, ist ebenfalls berichtet (VULGAMOTT, 1985; BERGER, et al., 1986; SCAVELLI, et al., 1986; BOSTWICK & TWEDT, 1995; HOLT, et al., 1995; VAN DEN INGH, et al., 1995; LAMB, et al., 1996; SCHUNK, 1997), einige Tiere waren bei Vorstellung sogar schon zehn Jahre alt und älter (BLAXTER, et al., 1988; JOHNSON, et al., 1989; TOBIAS & ROHRBACH, 2003).

5. Klinische Symptome

Symptome, die Tiere mit PSS zeigen können, sind neurologischen, gastrointestinalen und urologischen Ursprungs und resultieren aus der Leberinsuffizienz. Die Symptome der Hepatoenzephalopathie überwiegen. Häufig kümmern die Tiere und sind infolge reduzierter Futteraufnahme und gastrointestinaler Malabsorption kachektisch (WEBSTER, 2005). Vor allem die neurologischen Symptome kommen intermittierend vor und verschlimmern sich häufig nach den Aufnahme von Nahrung, besonders nach proteinreicher Nahrung (MARTIN, 1993).

5.1. Hepatoenzephalales Syndrom

Das hepatoenzephalale Syndrom (HES) ist eine neuropsychiatrische Störung infolge fehlender Entgiftung toxischer Metaboliten durch die Leber (MADDISON, 1992). Diese toxischen Metaboliten kommen vor allem aus dem Gastrointestinaltrakt. Zwei Hauptmechanismen führen zu dieser Exposition durch Neurotoxine; hochgradiges Leberversagen und die Umleitung portalen Blutes in den systemischen Kreislauf ohne hepatische Detoxifikation (PSS) (HÄUSSINGER, et al., 2000; CORDOBA & BLEI, 2003). Das HES äußert sich klinisch in Anfallsleiden, Ataxie, Bewusstseinstörung (Somnolenz, Stupor, Koma), Wesensänderung (Depression, Kläffen, starrer Blick, Fliegenschnappen, und, vor allem bei der Katze, Aggression), Drangwandern, Laufen gegen Gegenstände, Kopf-an-die-Wand-Pressen und zentraler Blindheit (SCAVELLI, et al., 1986; BLAXTER, et al., 1988; CENTER & MAGNE, 1990; HARDY, 1990; VANGUNDY, et al., 1990; BIRCHARD & SHERDING, 1992; MADDISON, 1992; HOLT, et al., 1994; LAMB, et al., 1996; SCHUNK, 1997; KYLES, et al., 2002; TILLSON & WINKLER, 2002; WINKLER, et al., 2003). Bei Hunden ist zudem starker Juckreiz beschrieben (CENTER & MAGNE, 1990). Etwa 75 % der Katzen mit PSS zeigen Hypersalivation, daher sollte dieses Symptom bei einer Katze unbedingt an eine Hepatoenzephalopathie denken lassen (BERGER, et al., 1986; SCAVELLI, et al., 1986; BLAXTER, et al., 1988; CENTER & MAGNE, 1990; VANGUNDY, et al., 1990; MARTIN, 1993; LEVY, et al., 1995; TABOADA & DIMSKI, 1995; HAVIG & TOBIAS, 2002).

5.1.1. Einteilung des Hepatoenzephalalen Syndroms

Die Consensus-Konferenz über die Nomenklatur der Hepatoenzephalopathie (Wien, 1998) hat die klassische „West Haven Grading Scale“ zur Einteilung des HES in vier Grade vorgeschlagen (Tab. 2).

Tab. 2. Klassifikation der Hepatoenzephalopathie (nach FERENCI, 2002).

Grad 1	unbedeutende Bewusstseinstörung Euphorie oder Angst verkürzte Aufmerksamkeitsspanne
Grad 2	Lethargie oder Apathie geringgradige Orientierungslosigkeit in Raum und Zeit geringgradige Änderung der Persönlichkeit unpassendes Verhalten
Grad 3	Somnolenz oder Semistupor, aber Reaktion auf vertebrale Stimuli Verwirrtheit hochgradige Orientierungslosigkeit
Grad 4	Koma

In Anlehnung an die „Glasgow Koma Skala“ aus der Humanmedizin haben PLATT und Mitarbeiter (2001) eine Komaskala für Kleintiere entwickelt (Tab. 3). Diese kann alternativ zu der „West Haven Grading Scale“ eingesetzt werden (PLATT, et al., 2001).

5.1.2. Pathophysiologie des Hepatoenzephalen Syndroms

Die Pathophysiologie der Hepatoenzephalopathie ist trotz intensiver Nachforschungen noch nicht endgültig geklärt (FAINT, 2006; MAS, 2006). Man geht jedoch davon aus, dass die Hepatoenzephalopathie Folge gestörter Neurotransmissionen und Umstellung der Astrozytenfunktion mit nachfolgender gestörter glianeuronaler Kommunikation ist (HÄUSSINGER, 2006). Da das HES funktioneller Natur ist, ist es potentiell reversibel (HÄUSSINGER, 2006).

In der Humanmedizin ist Leberzirrhose und eine daraus resultierende portale Hypertension mit erworbenem PSS die häufigste Ursache eines HES (MAS, 2006), während in der Veterinärmedizin angeborene PSS am häufigsten sind (VULGAMOTT, 1985; MARTIN, 1993; TABOADA & DIMSKI, 1995).

Tab. 3. Modifizierte Glasgow Kleintierkomaskala (nach PLATT et al, 2001).

Motorik	
normaler Gang, normale spinale Reflexe	6
Hemiparese, Tetraparese oder „decerebrate activity“	5
Seitenlage, Gliedmaßen nur zeitweise in Streckstellung	4
Seitenlage, Gliedmaßen in Streckstellung	3
Seitenlage, Gliedmaßen in Streckstellung und Opistotonus	2
Seitenlage, reduzierter Muskeltonus, reduzierte oder fehlende spinale Reflexe	1
Hirnstammreflexe	
normaler Pupillarreflex, normale occulozephale Reflexe	6
reduzierter Pupillarreflex, normale/reduzierte occulozephale Reflexe	5
bilaterale Miosis, kein Pupillarreflex, normale/reduzierte occulozephale Reflexe	4
stecknadelkopfgroße Pupillen, reduzierte/fehlende occulozephale Reflexe	3
unilaterale Mydriasis, kein Pupillarreflex, reduzierte/fehlende occulozephale Reflexe	2
bilaterale Mydriasis, kein Pupillarreflex, reduzierte/fehlende occulozephale Reflexe	1
Bewusstsein	
gelegentlich aufmerksam, reagiert auf Umgebung	6
Depression oder Delirium, reagiert auf Umgebung, aber nicht adäquat	5
semikomatös, reagiert auf visuelle Stimuli	4
semikomatös, reagiert auf akustische Stimuli	3
semikomatös, reagiert nur auf wiederholte Schmerzreize	2
komatös, reagiert nicht auf Schmerzreize	1
Prognose	
Punktzahl 3 – 8	schlecht
Punktzahl 9 – 14	ungünstig - vorsichtig
Punktzahl 15 – 18	gut

Aktuell bestehen drei Haupttheorien über die Pathophysiologie des HES: (1) die Ammoniak-Hypothese mit synergistischen Effekten zusätzlicher, aus dem Intestinum stammender Neurotoxine (Merkaptane, kurz- und mittelkettige Fettsäuren und Phenole), (2) die Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-)/Benzodiazepin-Hypothese und (3) die falsche-Neurotransmitter-Hypothese auf der Basis von Konzentrationsveränderungen verzweigtkettiger und aromatischer Aminosäuren. In allen Fällen kommt es zu Veränderungen in der Neurotransmission, die eine große Rolle in der Entwicklung der neurologischen Störungen spielen. Ammoniak spielt eine Schlüsselrolle in allen drei Theorien (MAS, 2006). Ammoniak stört das dynamische Gleichgewicht zwischen dem GABA-Stoffwechsel und der Synthese von Glutamin und Glutamat. Verschiebungen in der Konzentration des Glutamins ziehen Verschiebungen der Konzentration des Glutamat nach sich und anders herum (MADDISON, 1992).

5.1.2.1. Ammoniak-Hypothese

Ammoniak hat als primäres Neurotoxin sowohl auf exzitatorische als auch auf inhibitorische Neurotransmitter Einfluss (BUTTERWORTH, 2000). Verschiedene Gründe sprechen für die Bewertung von Ammoniak als Haupt-Neurotoxin. Ammoniak wird zu 75 % im Kolon von der intestinalen Flora durch Harnstoffbildende, anaerobe Bakterien und coliforme Keime gebildet (CENTER & MAGNE, 1990). Die Konzentration von Ammoniak ist im Portalblut am höchsten. Bei normaler Leberfunktion werden 80 – 90 % des portalen Ammoniaks durch die Leber extrahiert und im Harnstoffzyklus entgiftet. Die Mehrheit der infolge Leberversagen erkrankten Patienten mit HES sind hyperammonämisch und können durch therapeutische Maßnahmen zur Erniedrigung der Ammoniak-Konzentration im Blut sehr effektiv behandelt werden (CORDOBA & BLEI, 2003; MAS, 2006).

Es gibt viele Erklärungen, auf welchem Weg Ammoniak die Funktionsabläufe des Gehirns verändern kann. Am weitesten verbreitet ist die These, dass Ammoniak zu einer Energie-Unterversorgung im Gehirn führt und Veränderungen in der Neurotransmission hervorruft. Zudem werden eine Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für Aminosäuren und Veränderungen des Rezeptorbesatzes gefunden (MAS, 2006).

In hyperammonämischen Zuständen wird Ammoniak durch die Zellen des

Nervensystems vermehrt aufgenommen. Im Nervensystem aufgenommenes Ammoniak wird in den Astrozyten in einer energieabhängigen Reaktion durch die Glutaminsynthetase unter Bildung von Glutamin an Glutamat gebunden und entgiftet. Dadurch akkumuliert Glutamin intrazellulär. Aus dem Anstieg der intrazellulären Konzentration des osmotisch wirksamen Glutamins in den Astrozyten resultiert eine Schwellung durch Wassereinstrom (Abb. 2.). Dadurch degenerieren langsam die Astrozyten. Dies zeigt sich morphologisch in der sogenannten Alzheimer-Typ-II-Degeneration.

Astrozyten (=Makroglia) sind sternförmige Neurozyten mit zahlreichen Zellfortsätzen, die mit Neuronen und mikrovaskulären Endothelzellen strukturell und funktionell in enger Verbindung stehen und mit ihrer Gliagrenzmembran (*Membrana limitans gliae superficialis* und *perivascularis*) einen Teil der Blut-Hirn-Schranke bilden. Zusammen mit den Oligodendrozyten (= Oligodendroglia) und den Hirtge-Zellen (= Mikroglia) stellen sie einen großen Anteil des Hüll- und Stützgewebe des Nervensystems (= Neuroglia). Astrozyten erfüllen nutritive Funktionen und sind maßgeblich an der Aufrechterhaltung der Homöostase der Ionen- und Neurotransmitter-Konzentrationen im extrazellulären Raum des zentralen Nervensystems beteiligt. Mithilfe ihrer Zellfortsätze erfolgt ein reger Stoffaustausch mit anderen Neuronen über die Kontakte zu den Blutgefäßen. (HÄUSSINGER, et al., 2000; CORDOBA & BLEI, 2003).

Neben dem Überangebot von intrazellulärem Glutamin kommt es zu einem Glutamat-Mangel und infolge dessen zu einem chronischen Mangel an Glutamat. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter (BUTTERWORTH, 2000; CORDOBA & BLEI, 2003). Die Astrozytenschwellung unterdrückt die Genexpression des astrozytären Glutamat-Transporters, infolge dessen Glutamat im extrazellulären Raum im synaptischen Spalt kumuliert und die glutamaterge Neurotransmission stört (Abb. 2.). Zusätzlich beeinträchtigt Ammoniak den astrozytären Zitrat-Zyklus durch Hemmung der Ketoglutarat-Dehydrogenase und behindert so die Energiegewinnung der Astrozyten (BUTTERWORTH, 2000; CORDOBA & BLEI, 2003). Die Rolle oben genannter, intestinaler Substanzen als zusätzliche Neurotoxine (Mercaptane, kurz- und mittelkettige Fettsäuren und Phenole) ist noch nicht ganz geklärt, ihnen werden aber synergistische Effekte auf Ammoniak zugesprochen (BUTTERWORTH, 2000; JONES, 2002; CORDOBA & BLEI, 2003; MAS, 2006).

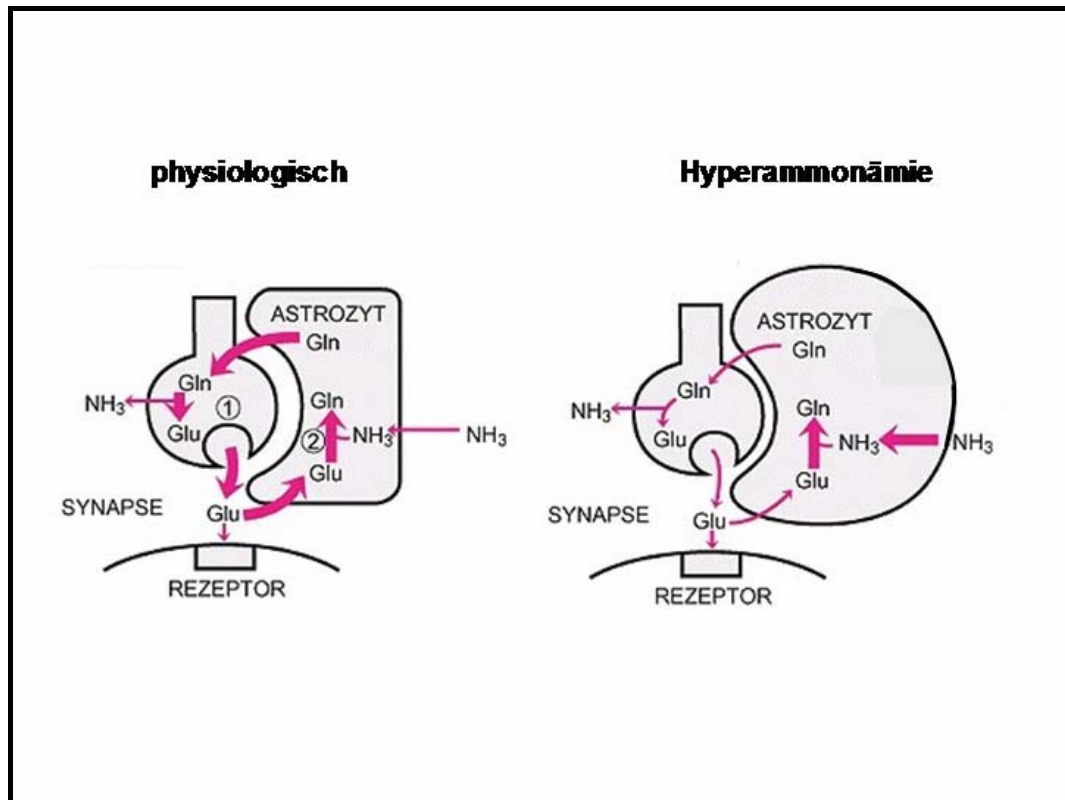


Abb. 2. Schwellung der Astrozyten bei Hyperammonämie (CORDOBA & BLEI, 2003). (Gln = Glutamin, Glu = Glutamat, NH_3 = Ammoniak).

5.1.2.2. Gamma-Aminobuttersäure/Benzodiazepin-Hypothese

GABA ist der Hauptinhibitor der Neurotransmission (TABOADA & DIMSKI, 1995). Die hemmende Wirkung wird über spezifische GABA-Rezeptorkomplexe vermittelt. Diese sind für Chlorid- und Bikarbonat-Ionen durchlässig. GABA-Rezeptorkomplexe kommen an Neuronen und Astrozyten vor. Neben einer Bindungsstelle für GABA besitzt der GABA-Rezeptorkomplex weitere Bindungsstellen für Benzodiazepine, Barbiturate und Neurosteroide. Die inhibitorische Wirkung wird durch einen Chlorid-Einstrom über die postsynaptische Membran mit nachfolgender Hyperpolarisation vermittelt (MADDISON, 1992) (Abb. 3). Die inhibitorische Wirkung kann durch zusätzliche Bindung Benzodiazepin-ähnlicher Substanzen verstärkt werden. (HARDY, 1983). Im enzephalopathischen Patienten aktiviert die Astrozytenschwellung eine vermehrte Expression von GABA-Rezeptoren. Die Folge der vermehrten Expression der peripheren GABA-Rezeptoren in den Astrozyten ist eine Induktion der Synthese von Neurosteroiden, die die

inhibitorische Neurotransmission durch GABA verstärken (BUTTERWORTH, 2000; CORDOBA & BLEI, 2003). Im hepatoenzephalopathischen Zustand wird GABA außerdem vermindert in die Astrozyten aufgenommen, was zu einer Akkumulation von GABA im synaptischen Spalt führt. Im Rahmen der agonistischen Effekte auf GABA-gesteuerte inhibitorische Neurotransmissionen und des Glutamatmangels kann es bis zum Koma kommen (ARONSON, et al., 1997).

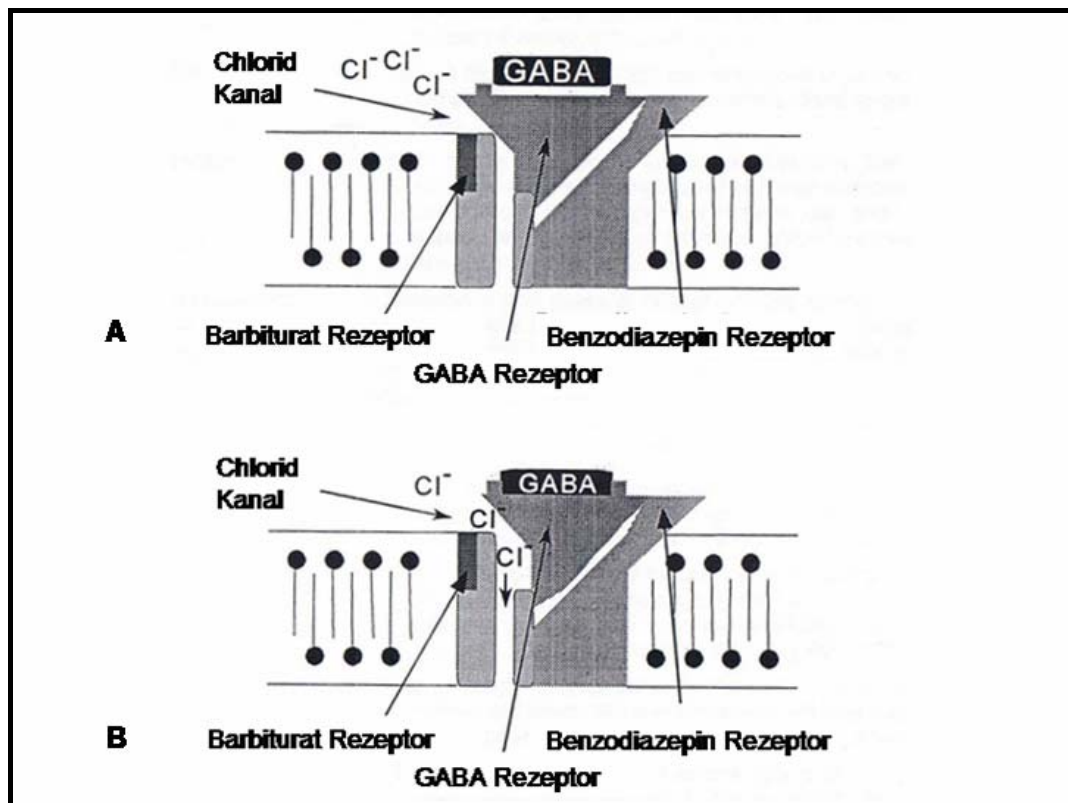


Abb. 3. Der Gamma-Aminobuttersäure-(GABA-)/Benzodiazepin-Rezeptorkomplex (TABOADA & DIMSKI, 1995). (A = inaktiver Rezeptorblock mit nicht gebundenem GABA; B = Aktivierung des Rezeptors durch Bindung von GABA oder GABA-ähnliche Stoffe mit nachfolgendem Einstrom von Chloridionen durch den Chloridkanal und Hyperpolarisation der Zelle).

5.1.2.3. Falsche-Neurotransmitter-Hypothese

In der „falsche-Neurotransmitter-Hypothese“ spielt die Zusammensetzung der Aminosäuren im Blut eine entscheidende Rolle. Die Konzentrationen der aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan steigen im

hepatoenzephalopatischen Zustand an, während die Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin abfallen (MADDISON, 1992). Die Konzentrationen aromatischer Aminosäuren sind erhöht, weil sie in der Leber vermindert abgebaut werden, während die Konzentrationen verzweigtkettiger Aminosäuren erniedrigt sind, da sie in extrahaptischen Geweben wie Muskulatur- und Fettzellen vermehrt katabolisiert werden. Das molare Verhältnis verzweigtkettiger zu aromatischer Aminosäuren liegt bei gesunden Hunden bei $\geq 3,5$, während es bei Hunden mit Hepatoenzephalopathie häufig auf $\leq 1 - 1,5$ sinkt (VULGAMOTT, 1985). Die aromatischen und verzweigtkettigen Aminosäuren konkurrieren an der Blut-Hirn-Schranke um das gleiche Carrier-System. Da aromatische Aminosäuren im hepatoenzephalopatischen Zustand jedoch in höheren Konzentrationen vorliegen, gelangen sie vermehrt in das Gehirn. Eine erhöhte Aufnahme der aromatischen Aminosäuren wiederum hemmt die intrazerebrale Synthese der exzitatorischen Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin. Stattdessen werden vermehrt so genannte falsche inaktive Neurotransmitter Phenylethanolamin und Octopamin, dessen Vorstufe Tyramin sowie der inhibitorische Neurotransmitter Serotonin gebildet (Abb. 4.). Diese falschen Neurotransmitter sind in der Lage, an entsprechende Rezeptoren zu binden und inhibitorische Transmissionen auszulösen (JAMES, 2002; FAINT, 2006).

Ammoniak ist auch in dieser Theorie in die Entstehung des HES verwickelt. In hyperammonämischen Zuständen werden verzweigtkettige Aminosäuren im Ammoniak-Stoffwechsel durch die Synthese von Glutamin aus Ammoniak und Glutamat verbraucht und es kommt daher zusätzlich zu erniedrigten Konzentrationen dieser Aminosäuren (JAMES, 2002).

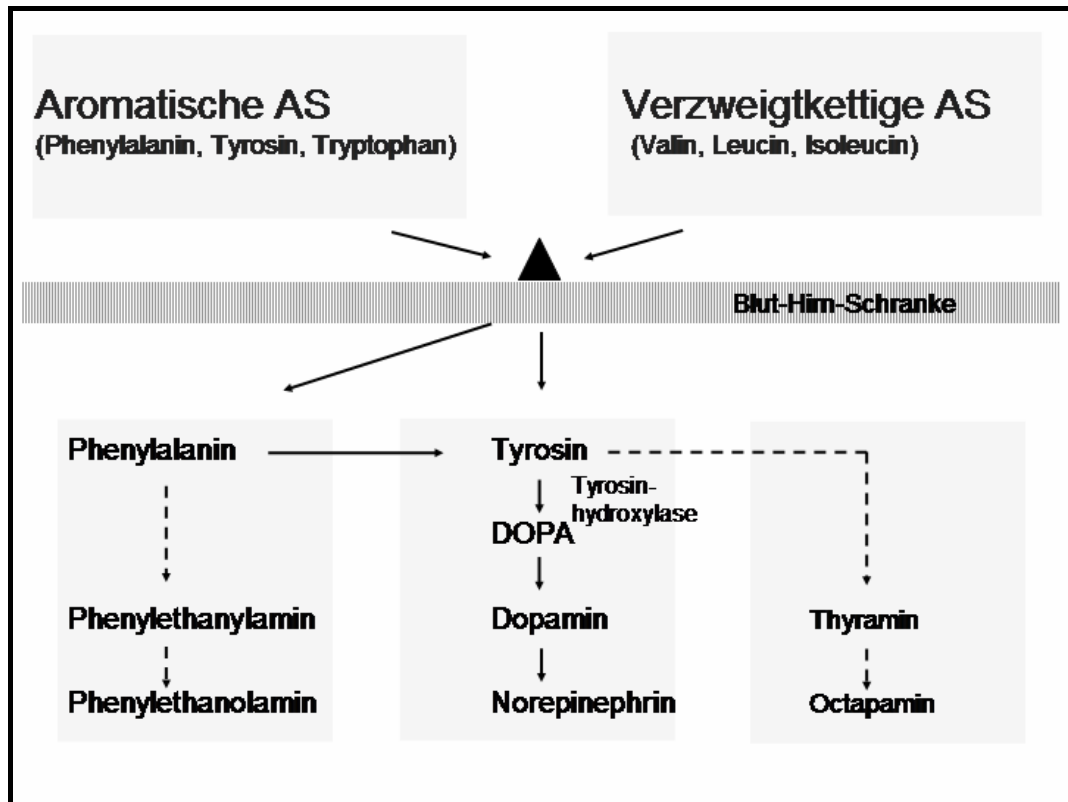


Abb. 4. Entstehung „falscher“ Neurotransmitter. (AS = Aminosäuren).

5.1.3. Begünstigende Faktoren

Die Entstehung des HES kann durch verschiedene Faktoren begünstigt und verschlimmert werden. Hierzu zählen Störungen des Elektrolytgleichgewichtes, gastrointestinale Blutungen, proteinreiche Nahrung, Infektionen, Konstipation und einige Sedativa (TABOADA & DIMSKI, 1995; FAINT, 2006; MAS, 2006).

5.1.3.1. Proteinzufuhr

Die Aufnahme großer Mengen an Protein kann bei PSS zu Hyperammonämie führen. Eine hohe Proteinaufnahme ist bei proteinreicher Nahrung, aber auch bei gastrointestinalen Blutungen gegeben. Letztere führen zudem zu einer erhöhten Absorption GABA-ähnlicher Stoffe, die wie GABA eine hemmende Wirkung über die GABA-Rezeptorkomplexe vermitteln können. Konstipation begünstigt infolge der längeren Passagezeit der Ingesta direkt eine erhöhte Ammoniak-Aufnahme aus dem Darm. (HARDY, 1983).

5.1.3.2. Störungen des Elektrolytgleichgewichts

Hypokaliämie entsteht häufig bei Patienten mit PSS, z. B. durch Verlust infolge

Vomitus, Diarrhoe, Polydipsie/Polyurie oder durch verminderte Zufuhr bei Anorexie. Hypokaliämie greift in die Säure-Base-Homöostase ein mit nachfolgender Alkalose. Bei Hypokaliämie vermindert sich die Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe mit nachfolgendem Anstieg der intrazellulären Natrium-Konzentration. Durch den intrazellulären Anstieg von Natrium wird infolge des niedrigeren Konzentrationsgefälles für Natrium von intra- nach extrazellulär der Auswärtstransport der Protonen im Austausch mit Natrium gehemmt. Daher kommt es zu einer Verschiebung von Protonen von extra- nach intrazellulär mit dem Ergebnis einer extrazellulären Alkalose und einer intrazellulären Azidose (FORTH, et al., 2006). Das HES wird bei Hypokaliämie begünstigt, da in alkalotischen Zuständen die molekulare Form des Ammoniak überwiegt, welche besser durch Zellmembranen oder über die Blut-Hirn-Schranke diffundieren kann als die ionisierte Form (NH_3 gegenüber NH_4^+) (ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982b; YURDAYDIN, 2003).

5.1.3.3. Infektionen

Auf welchem Wege Infektionen in die Entstehung des HES verwickelt sind, ist noch nicht geklärt. Es wird eine gesteigerte Wirkung des zerebralen Effekts von Ammoniak durch inflammatorische Substanzen (Interleukin-6, Interleukin- β 1 und Tumor-Nekrose-Faktor) vermutet (ROLANDO, et al., 2000; SHAWCROSS, et al., 2004).

5.1.3.4. Sedativa

Der GABA-Rezeptorkomplex besitzt neben einer Bindestelle für GABA weitere Bindestellen für Benzodiazepine, Barbiturate und Neurosteroiden. Daher kann die inhibitorische Wirkung der GABA-Rezeptorkomplexe durch zusätzliche Bindung Benzodiazepin-ähnlicher Substanzen oder Barbiturate verstärkt werden. (HARDY, 1983). Aufgrund des erhöhten GABA-ergen Tonus im Fall einer Hepatoenzephalopathie kann somit die Sedierung mit Benzodiazepinen und Barbituraten das HES auslösen oder verschlimmern (FAINT, 2006; MAS, 2006).

5.2. Gastrointestinale Symptome

Symptome gastrointestinaler Art sind häufig unspezifisch und äußern sich zumeist in Vomitus, Diarrhoe, und Polyphagie (VULGAMOTT, 1985; SCAVELLI, et al., 1986; BLAXTER, et al., 1988; CENTER & MAGNE, 1990; VANGUNDY, et al., 1990; BIRCHARD & SHERDING, 1992; MARTIN, 1993; HOLT, et al., 1994;

LAMB, et al., 1996; SCHUNK, 1997; KYLES, et al., 2002; TILLSON & WINKLER, 2002). Etwa 30 % der Hunde mit PSS zeigen gastrointestinale Symptome (JOHNSON, et al., 1987), bei Katzen ist ihr Auftreten mit weniger als 10 bis 71 % beschrieben (LEVY, et al., 1995; LAMB, et al., 1996; SCHUNK, 1997; HAVIG & TOBIAS, 2002).

5.2.1. Vomitus

Die Entstehung von Vomitus bei Patienten mit PSS erfolgt über das Brechzentrum und die Chemorezeptor-Trigger-Zone. Das Brechzentrum liegt in der Nähe der *Area postrema* innerhalb der Blut-Hirn-Schranke. Die ihm vorgeschaltete Chemorezeptor-Trigger-Zone liegt außerhalb der Blut-Hirn-Schranke in der *Area postrema* am Boden des vierten Ventrikels und führt durch Aktivierung afferenter Nervenimpulse zur Erregung des Brechzentrums (FORTH, et al., 2006). Die bei PSS um die Leber herumgeführten toxischen Metaboliten stimulieren sowohl das Brechzentrum direkt als auch die Chemorezeptor-Trigger-Zone (WEBSTER, 2005).

5.2.2. Diarrhoe

Diarrhoe entsteht bei Tieren mit PSS häufig infolge gleichzeitiger entzündlicher Veränderungen im Darm mit nachfolgender sekretorischer Diarrhoe. Eine Malabsorption durch Transportstörungen infolge enteraler vaskulärer Beeinträchtigung bei portaler Hypertension ist ein weiterer Pathomechanismus für die Genese der Dünndarm-Diarrhoe bei Tieren mit PSS (WEBSTER, 2005).

5.3. Symptome durch Veränderungen des Harntraktes

Zu den Veränderungen des Harntraktes gehören die Bildung von Harnsteinen mit ihren nachfolgenden Symptomen (CENTER & MAGNE, 1990; MARTIN, 1993; TILLSON & WINKLER, 2002) und die Entstehung einer Renomegalie (VULGAMOTT, 1985; CENTER & MAGNE, 1990; TISDALL, et al., 1996). Häufig tritt auch Polyurie/Polydipsie auf (GRAUER & PITTS, 1987; SCAVELLI, 1989; CENTER & MAGNE, 1990; MARTIN, 1993).

5.3.1. Harnsteine

Patienten mit PSS entwickeln infolge Hyperuratämie und Hyperammonämie häufig eine (Ammoniumbi-)Urat-Kristallurie oder (Ammoniumbi-)Urat-Urolithiasis. Im Proteinabbau entstehendes Urat wird bei gesunden Tieren mittels

hepatischer Urikase zum löslichen Allantoin abgebaut, das über die Nieren ausgeschieden werden kann. Durch die hepatische Dysfunktion bei Tieren mit PSS findet eine Umwandlung von Urat in Allantoin und eine Umwandlung von Ammoniak in Harnstoff nicht mehr ausreichend statt. Die Folge ist eine vermehrte Ausscheidung von Urat und Ammoniak im Urin und Ausfällung von Kristallen oder Steinen, da Ammoniak und Urat deutlich schlechter löslich sind als Harnstoff und Allantoin (BARTGES, et al., 1999). Ammoniumbiurat- oder Uratsteine, die sich infolge der Leberinsuffizienz im Harntrakt bilden, führen durch die mechanische Reizung zu Strangurie, Pollakisurie und Hämaturie (CENTER & MAGNE, 1990; MARTIN, 1993; TILLSON & WINKLER, 2002). Sie treten unabhängig vom Urin-pH auf und sind nur teilweise röntgendicht (HARDY, 1983; VULGAMOTT, 1985; VANGUNDY, et al., 1990; LEVY, et al., 1995; HARVEY & ERB, 1998). Sie kommen bei 64 % der Tiere mit PSS vor (VULGAMOTT, 1985). Das Auftreten von Uratsteinen ist sonst vorwiegend bei Dalmatinern bekannt. Daher haben sie hohe diagnostische Relevanz (VULGAMOTT, 1985). Beim Dalmatiner wird aufgrund eines autosomal rezessiv vererbten Defekts der Urikase nur ein Bruchteil des Urats in der Leber zu Allantoin abgebaut (LING, et al., 1998).

5.3.2. Polydipsie/Polyurie

Polydipsie/Polyurie ist bei Hunden und Katzen mit PSS beschrieben (GRAUER & PITTS, 1987; SCAVELLI, 1989; CENTER & MAGNE, 1990; MARTIN, 1993). Es wird zwischen primärer Polydipsie und primärer Polyurie unterschieden. Die genaue Ursache der primären Polydipsie bei Tieren mit PSS ist nicht geklärt. Möglich sind sowohl eine psychogene Polydipsie im Zusammenhang mit den Veränderungen der Neurotransmitter-Zusammensetzung und der direkten Stimulation des Durstzentrums in hepatoenzephalopatischen Zuständen als auch Veränderungen der Osmorezeptoren in der *Vena portae* (EWING, et al., 1974; GRAUER & PITTS, 1987). Sekundäre Polyurie mit Hypostenurie ist die Folge. Die Nieren sind jedoch in der Lage, Urin zu konzentrieren. In zwei Studien wurde ein Urin-Konzentrationstest bei Hunden mit PSS durchgeführt; drei von fünf, und fünf von elf Hunden konnten nach Wasserentzug ihren Urin konzentrieren. Somit war der Verdacht einer primären (psychogenen) Polydipsie bestätigt. Bei den Patienten, die ihren Urin nicht konzentrieren konnten, wurde ein „medullary washout“ sekundär zur primären Polydipsie oder eine primäre Polyurie vermutet

(EWING, et al., 1974; GRAUER & PITTS, 1987).

Eine primäre Polyurie kann bei Tieren mit PSS durch Abnahme des Konzentrationsgradienten in der Niere oder infolge Hypokaliämie und Hyperkortisolämie entstehen (EWING, et al., 1974; GRAUER & PITTS, 1987; MEYER & ROTHUIZEN, 1994; STERCZER, et al., 1999). Die Verminderung des Konzentrationsgradienten in der Niere resultiert aus der verminderten Synthese von Harnstoff in der Leber, während Hypokaliämie häufig bei Patienten mit PSS durch Vomitus, Diarrhoe, Anorexie oder Polydipsie/Polyurie entsteht. Hypokaliämie führt zu einer geringeren Ansprechbarkeit von antidiuretischem Hormon (ADH) an dem ADH-Rezeptor in der Niere mit nachfolgender Polyurie (GRAUER & PITTS, 1987; CENTER & MAGNE, 1990). Hyperkortisolämie entsteht bei Tieren mit PSS durch vermehrte Bildung von adrenokortikotropem Hormon infolge Überstimulation der Hypophyse oder verminderten Abbaus von Steroiden in der Leber. Kortisol führt, wie Hypokaliämie, zu einer geringeren Ansprechbarkeit von ADH an den ADH-Rezeptoren in der Niere (EWING, et al., 1974; GRAUER & PITTS, 1987).

5.3.3. Renomegalie

Renomegalie wurde sowohl bei Hunden als auch bei Katzen mit PSS beobachtet (VULGAMOTT, 1985). Ihre Ursache ist allerdings unklar. Da die Niere im hyperammonämischen Zustand in der Glutaminsynthese vermehrt Ammoniak entgiftet und vermehrt Glukoneogenese zur Energiegewinnung betreibt, wird eine Vergrößerung der Nieren durch „Arbeitshypertrophie“ diskutiert. Zudem ist eventuell eine vermehrte Durchblutung durch Volumenüberladung mit nachfolgender erhöhter glomerulärer Filtration und vermehrter Bereitstellung renotropher Faktoren eine mögliche Ursache. Die Volumenüberladung entsteht wahrscheinlich durch unzureichenden Abbau von ADH und Aldosteron infolge eingeschränkter Leberfunktion bei Tieren mit PSS (CENTER & MAGNE, 1990; TISDALL, et al., 1996).

5.4. Weitere Symptome

Weitere Symptome bei Tieren mit PSS können Folge zugleich vorhandener anderer angeborener Fehlbildungen sein. Häufig liegt Kryptorchismus vor. Vierundzwanzig bis 35 % der Kater (LEVY, et al., 1995; TILLSON & WINKLER, 2002) und 36 bis 50 % der Rüden (JOHNSON, et al., 1987;

WATSON & HERRTAGE, 1998) mit PSS sind Kryptorchiden. LUNNEY (1992) berichtet von einer Katze mit kongenitaler Peritoneoperikardhernie und gleichzeitigem PSS (LUNNEY, 1992).

Ein weiteres, aber sowohl bei Hunden als auch bei Katzen seltenes Symptom ist intermittierendes Fieber (CENTER & MAGNE, 1990; TILLSON & WINKLER, 2002; WESS, et al., 2003). Eine dem Intestinum entstammende Bakteriämie und/oder Endotoxinämie mit nachfolgender Freisetzung von inflammatorischen Substanzen (Interleukin-6, Interleukin- β 1 und Tumor-Nekrose-Faktor) und Pyrogenen wird als Ursache für das Fieber angesehen. Hierbei stimulieren die Pyrogene die Produktion von Prostaglandin-2, das im Hypothalamus den thermostatischen Richtwert der Körpertemperatur erhöht (CENTER & MAGNE, 1990; WESS, et al., 2003).

Bei Katzen wurden in der klinischen Untersuchung bei 13 % der Tiere mit PSS ein Herzgeräusch gefunden (LEVY, et al., 1995). Ursache könnte hier ein Strömungsgeräusch sein, das durch Volumenüberladung infolge unzureichenden Abbaus von ADH und Aldosteron bei eingeschränkter Leberfunktion entsteht. Zudem kann auch hier ein zusätzlicher angeborener Herzfehler mögliche Ursache sein. Außerdem sind wiederkehrende Erkrankungen des oberen Respirationstraktes und eine gold- bis kupferfarbene Iris beschrieben, deren Ätiologie nicht geklärt ist (ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a; SCAVELLI, et al., 1986; CENTER & MAGNE, 1990; BIRCHARD & SHERDING, 1992; LUNNEY, 1992; LEVY, et al., 1995; LAMB, et al., 1996; SCHUNK, 1997; TILLSON & WINKLER, 2002).

6. Laborveränderungen

Das Routinelabor (Differentialblutbild, Serumprofil, Urinanalyse) ergibt meist nur geringe Abweichungen (CENTER & MAGNE, 1990; MARTIN, 1993; TILLSON & WINKLER, 2002). Gezieltere diagnostische Untersuchungen, die im Labor durchgeführt werden können, sind die Leberfunktionstests präprandialer Serum-Ammoniak, präprandiale Serum-Gallensäuren, Ammoniak-Stimulationstest und die Messung postprandialer Serum-Gallensäuren (CENTER & MAGNE, 1990; WEBSTER, 2005).

6.1. Hämatologie

Hämatologische Veränderungen können eine milde, nichtregenerative Anämie, Mikrozytose, Poikilozytose oder Targetzellformation umfassen (SCAVELLI, et al., 1986; CENTER & MAGNE, 1990; LEVY, et al., 1995; HAVIG & TOBIAS, 2002; TILLSON & WINKLER, 2002). Mikrozytose und Targetzellen kommen typischerweise bei Hunden mit PSS vor, während Poikilozytose eher bei Katzen mit PSS zu finden ist (CENTER & MAGNE, 1990).

6.1.1. Anämie

Die Anämie von Patienten mit PSS ist nichtregenerativ und normo- oder hypochrom. Anämie wird bei Katzen mit PSS seltener gefunden (15 %) als bei Hunden (47 % bis 51 %) (SCAVELLI, 1989; CENTER & MAGNE, 1990; TILLSON & WINKLER, 2002).

Gründe für die Anämie können funktioneller Eisenmangel und Anämie durch chronischen Blutverlust infolge Koagulopathie sein. Funktioneller Eisenmangel liegt bei inflammatorischer Anämie im Rahmen von chronischen Entzündungen vor. Bei der funktionellen Eisenmangelanämie steht zu wenig Eisen für den Einbau in das Hämoglobin zur Verfügung, weil vorhandene Eisendepots nicht mobilisiert werden können. Häufig ist der Eisengehalt in der Leber sogar erhöht, während Serum-Eisen normal oder niedrig sein kann (FELDMAN, et al., 1981; MEYER & HARVEY, 1994). Verantwortlich für die funktionelle Eisenmangelanämie ist hauptsächlich Hepicidin, ein vor allem in der Leber infolge der akute-Phase-Reaktion synthetisiertes Protein, das die Eisenresorption im Darm und die Freisetzung des Eisens aus den Depots hemmt. Bei Tieren mit PSS wird vermutet, dass aus dem Intestinum stammende metabolische Toxine den Eisenmetabolismus stören und zu dem funktionellen Eisenmangel führen. Im Zuge dieses Pathomechanismus kommt es neben der Anämie zur Hypochromasie und Mikrozytose (FELDMAN, et al., 1981; CENTER & MAGNE, 1990; BUNCH & MC GAHAN, 1994; MEYER & HARVEY, 1994; SIMPSON, et al., 1997).

Eine Koagulopathie, die zu chronischem Blutverlust führen kann, rührt bei Tieren mit PSS aus einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren durch die Hepatopathie. Fünfzig Prozent der Hunde mit PSS zeigten eine Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit und 30 % eine Hypofibrinogenämie (CENTER & MAGNE, 1990).

6.1.2. Mikrozytose

Mikrozytose wurde erstmalig von EWING 1974 bei einem Hund mit PSS beschrieben (EWING, et al., 1974). Sie ist bei 33 – 54 % der Katzen und bei 29 – 56 % der Hunde mit PSS nachweisbar (CENTER & MAGNE, 1990, LEVY & BUNCH, 1992). Die Ätiologie der Mikrozytose im Zusammenhang mit PSS ist noch nicht ganz geklärt. Sie wird als Folge der funktionellen Eisenmangelanämie diskutiert. Zudem wird vermutet, dass die metabolischen Toxine bei Tieren mit PSS zusätzlich einen abnormalen Lipidmetabolismus in der Leber auslösen, der die Integrität der Erythrozytenmembranen stört (CENTER & MAGNE, 1990).

6.1.3. Poikilozytose

Poikilozytose tritt vor allem bei Katzen auf. Obwohl nicht als pathognomonisch für PSS anzusehen, ist das Auffinden von Poikilozytose in Blutausstrichen ein Indiz für eine schwere hepatobiliäre Erkrankung bei der Katze (SCAVELLI, et al., 1986; CENTER & MAGNE, 1990). Die morphologischen Veränderungen der Erythrozyten sind wahrscheinlich auf abnormale Cholesterol- oder Lipoproteingehalte in der Erythrozytenmembran zurückzuführen. Es wird vermutet, dass sie aufgrund eines gestörten Lipidmetabolismus durch metabolische Toxine in der Leber bei Tieren mit PSS hervorgerufen werden (CENTER & MAGNE, 1990).

6.1.4. Targetzellen

Targetzellen sind bei Hunden mit PSS häufiger als bei Katzen zu finden. Als Ursache für die Targetzellformation werden, ähnlich des Mechanismus bei der Mikrozytose und Poikilozytose, Konzentrationsänderungen im Cholesterol- und Lipoproteingehalt der Erythrozytenmembranen diskutiert (CENTER & MAGNE, 1990).

6.2. Serumchemie

Die Veränderungen der Serumchemie spiegeln vor allem die Leberinsuffizienz wider (CENTER & MAGNE, 1990; TILLSON & WINKLER, 2002). Die Leber ist für die Synthese des gesamten körpereigenen Albumins und etwa der Hälfte des Cholesterols verantwortlich, sie erhält die Glukose-Homöostase aufrecht, synthetisiert Harnstoff im Krebs-Henseleit-Harnstoffzyklus in der Detoxifikation von Ammoniak, sowie einen großen Teil der anderen Serum-Proteine (α - und β -Globuline, Gerinnungsfaktoren). Leberinsuffizienz kann daher zu zahlreichen

Veränderungen in der Serumchemie führen (WEBSTER, 2005).

6.2.1. Hypoalbuminämie

Die Leber ist für die gesamte Albuminsynthese zuständig. Da die Halbwertszeit des Albumins acht bis neun Tage beträgt, wird Hypoalbuminämie meist bei chronischen Lebererkrankungen wie Leberzirrhose und PSS beobachtet (WEBSTER, 2005). Katzen mit PSS (15 %) entwickeln Hypoalbuminämie seltener als Hunde (28 – 90 %) (CENTER & MAGNE, 1990; TILLSON & WINKLER, 2002). Gründe für die Hypoalbuminämie bei Patienten mit PSS sind unzureichende Synthese durch fehlende Lebermasse, fehlende Proteinaufnahme infolge Anorexie sowie Verluste über Aszites vor allem bei Hunden mit erworbenem PSS und portaler Hypertension. Zudem kann Hypoalbuminämie infolge Blutverdünnung durch Natrium- und Wasserretention entstehen (CENTER & MAGNE, 1990). Bei eingeschränkter Funktion der Leber werden ADH und Aldosteron nicht mehr ausreichend abgebaut. Dies resultiert in Wasser- und Natriumretention (FORTH, et al., 2006). Hypoalbuminämie kann auch mit Verlust des Albumins über den Gastrointestinaltrakt (bei protein-losing enteropathy), die Niere (bei protein-losing nephropathy), exsudative Hautläsionen, Vaskulitis oder akuten Blutungen innerhalb der ersten 48 Stunden einhergehen (WEBSTER, 2005).

6.2.2. Veränderungen der Cholesterolkonzentration

Hypocholesterolämie wird bei 67 % der Katzen und bei 62 % der Hunde mit PSS beschrieben (CENTER & MAGNE, 1990; HAVIG & TOBIAS, 2002; KYLES, et al., 2002; WEBSTER, 2005). Patienten mit normalen oder normal niedrigen Cholesterolverwerten werden jedoch auch häufig gesehen. Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin wird über die Entwicklung einer Hypocholesterolämie nach chirurgischer Bildung eines künstlichen portokavalen Shunts berichtet (BEHER & TOLEDO-PEREYRA, 1980; SCHAEFFER, et al., 1986). Hypocholesterolämie bei Tieren mit PSS wird durch eine verminderte Synthese von Cholesterin durch die Leber hervorgerufen. Außerdem tritt Hypocholesterolämie häufig verbunden mit erhöhten Serum-Gallensäuren-Werten auf. Daher wird vermutet, dass bestimmte Serum-Gallensäuren die Cholesterolsynthese direkt hemmen (CENTER & MAGNE, 1990; WEBSTER, 2005). CENTER und MAGNE (1990) beobachteten bei sechs von 30 Hunden

mit PSS erhöhte Cholesterolkonzentrationen. Fünf dieser sechs Hunde waren jedoch Zwergschnauzer, bei denen eine Rasseprädisposition für Störungen im Lipidhaushalt vorliegt (CENTER & MAGNE, 1990).

6.2.3. Hypoglykämie

Vierzehn bis 40 % der Hunde mit PSS entwickeln eine periodische Hypoglykämie. „Toy Rassen“ sind besonders gefährdet (VULGAMOTT, 1985; CENTER & MAGNE, 1990; WEBSTER, 2005). Bei Katzen findet sich oft eine Normo- oder stressinduzierte Hyperglykämie, die eine Hypoglykämie kaschieren kann. In zwei Studien wurde eine Hypoglykämie bei einer von sieben und drei von zwölf Katzen beschrieben (SCAVELLI, et al., 1986; HAVIG & TOBIAS, 2002). Die Leber erhält zusammen mit Insulin und Glukagon die Glukose-Homöostase aufrecht. Insulin erniedrigt, Glukagon erhöht die Serum-Glukose-Spiegel. Bei Tieren mit PSS wird eine Hyperinsulinämie vermutet, während die Wirkung von Glukagon vermindert ist. Es wird vermutet, dass bei Tieren mit PSS ein verminderter Abbau von Insulin durch die Leber erfolgt, da 50 % des Insulins im „first-pass effect“ der Leber katabolisiert wird (CENTER & MAGNE, 1990). Vermutete Gründe für die geringe Ansprechbarkeit des Glukagons sind unzureichende Glykogenspeicher in der insuffizienten Leber, eine veränderte Funktion der Glukagonrezeptoren oder eine verminderte Versorgung der Leber mit Glukagon durch die Minderdurchblutung der Leber. Zudem werden Imbalancen der gegenregulatorischen Hormone Kortisol und Adrenalin diskutiert (CENTER & MAGNE, 1990; WEBSTER, 2005).

6.2.4. Erniedrigte Harnstoffkonzentration

Erniedrigte Harnstoffwerte werden bei 58 bis 65 % der Katzen und bei 62 % der Hunde mit PSS gefunden. Patienten mit normalen oder normal niedrigen Harnstoffkonzentrationen werden jedoch auch gesehen (CENTER & MAGNE, 1990; HAVIG & TOBIAS, 2002; KYLES, et al., 2002; WEBSTER, 2005). Erniedrigte Harnstoffwerte bei Tieren mit PSS resultieren aus einer verminderten Synthese in der Leber infolge der Mangeldurchblutung. Normalerweise operiert der Harnstoffzyklus auf 60 % seiner Maximalkapazität. Erst wenn über 70 % der Harnstoffzyklus-Funktion versagen, kommt es zur verminderten Ammoniak-Detoxifikation und verminderter Harnstoffsynthese (CENTER & MAGNE, 1990).

6.2.5. Veränderung der Globulinkonzentration

Da die Leber auch die Mehrheit der Globuline (außer der Immunglobuline) produziert, kann eine Leberinsuffizienz mit Hypoglobulinämie einhergehen. Fünfundvierzig bis 49 % der Hunde entwickeln eine Hypoglobulinämie. Bei Katzen sind es 28 % (CENTER & MAGNE, 1990). Hyperglobulinämie wird bei Patienten mit PSS selten gesehen. Hyperglobulinämie bei Patienten mit PSS resultiert aus einem Anstieg der Immunglobuline als Antwort auf die systemische Exposition durch intestinale Toxine, die bei PSS die Leber umgehen, und sekundärer Sepsis (CENTER & MAGNE, 1990).

6.2.6. Anstieg der Leberenzymaktivitäten

Die Leberenzyme Alanin-Amino-Transferase (ALT), Aspartat-Amino-Transferase (AST) und Alkalische Phosphatase (AP) können bei angeborenem PSS geringgradig (zwei- bis dreifach) erhöht sein. Grund hierfür ist wahrscheinlich ein hypoxischer Schaden der Hepatozyten infolge Hypoperfusion der Leber. Bei Hunden, denen wegen Krampfanfällen, die bei PSS häufig vorkommen, Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon) verabreicht werden, können Erhöhungen der AP, AST und ALT beobachtet werden. Durch die genannten Antikonvulsiva kommt es zu einer Induktion dieser Enzyme (CENTER & MAGNE, 1990; WEBSTER, 2005).

6.2.7. Veränderungen von Leberfunktionstests

Um Aufschluss über die Leberfunktion zu erhalten, können sogenannte Leberfunktionstests durchgeführt werden. Die Leberfunktionstests sind präprandialer Serum-Ammoniak, präprandiale Serum-Gallensäuren, stimulierter Serum-Ammoniak und postprandiale Serum-Gallensäuren (CENTER & MAGNE, 1990; WEBSTER, 2005).

6.2.7.1. Ammoniak

Die Sensitivität von präprandialem Serum-Ammoniak zur Diagnose eines PSS beträgt bei Hunden 81 – 100 % (MEYER, et al., 1978; CENTER, et al., 1985b; JOHNSON, et al., 1987; WALKER, et al., 2001; WINKLER, et al., 2003; GERRITZEN-BRUNING, et al., 2006), bei Katzen 80 – 100 % (BERGER, et al., 1986; BLAXTER, et al., 1988; LEVY & BUNCH, 1992; HAVIG & TOBIAS, 2002). Die Spezifität von präprandialem Serum-Ammoniak zur Diagnose eines PSS bei Hunden wurde in einer Studie mit 89 % berechnet (GERRITZEN-

BRUNING, et al., 2006). Für die Katze existiert bislang keine entsprechende Studie. Stimulierter Serum-Ammoniak zur Diagnose eines PSS zeigte bei Hunden und Katzen eine Sensitivität zwischen 95 und 100 % (MEYER, et al., 1978; ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a; WALKER, et al., 2001), die Spezifität von stimuliertem Serum-Ammoniak wurde bislang nicht bestimmt.

Ammoniak entsteht im Gastrointestinaltrakt durch den bakteriellen Abbau von Proteinen, Nukleinsäuren und Harnstoff im Colon, durch die Deaminierung von Glutamin im Dünndarm und durch den Katabolismus endogener Aminosäuren, vor allem Glutamin (CENTER, 1990; WALKER, et al., 2001). Ammoniak liegt abhängig vom jeweiligen pH-Wertes des Mediums in zwei Formen vor; in einer molekularen und einer ionisierten Form, dem Ammoniumion ($\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$). In basischer Umgebung ist der Anteil der molekularen Form des Ammoniaks höher, während in saurer Umgebung das Ammoniumion überwiegt. Die molekulare Form diffundiert im Gegensatz zum Ammoniumion gut durch Zellmembranen (z. B. Darm-Blut-Schranke und Blut-Hirn-Schranke). Die Konzentration von Ammoniak (NH_4^+) ist intrazellulär generell höher als extrazellulär, da der pH-Wert in den Zellen deutlich niedriger ist (HITT & JONES, 1986). Im Intestinaltrakt gebildeter Ammoniak diffundiert passiv durch die Darmwand und wird *via Vena Portae* zur Leber transportiert. Dort wird der größte Teil im Krebs-Henseleit-Zyklus zu Harnstoff abgebaut. Ein deutlich kleinerer Teil wird in der Glutamin-Synthese verbraucht. Damit übernimmt die Leber die hauptsächliche Funktion in der Entgiftung des Ammoniaks. Nur der Ammoniak, der dem Leberstoffwechsel entgangen ist, wird in anderen Geweben wie Nieren, Muskulatur, Gehirn und Gastrointestinaltrakt in der Produktion von Glutamin verwendet und entgiftet. Die Ausscheidung erfolgt als Harnstoff über die Niere (WEBSTER, 2005).

Aus diesem Metabolismus ergeben sich drei Möglichkeiten zur Entstehung einer Hyperammonämie: portovaskuläre Anomalien, hochgradiges Leberversagen und Harnstoffzyklusdefekte. Harnstoffzyklusdefekte sind beim Hund aufgrund eines hereditären Defekts der Enzyme Argininosuccinase und Argininosuccinat-Synthetase beschrieben. Sie sind jedoch extrem selten (STROMBECK, et al., 1975; ZANDVLIET & ROTHUIZEN, 2007). Ein Defekt der Argininosuccinase führt zur Argininbernsteinsäure-Krankheit, ein Defekt der Argininosuccinat-Synthetase zu Citrullinämie. Bei der Katze entsteht eine Funktionsminderung des

Harnstoffzyklus, wenn Arginin, ein Substrat des Harnstoffzyklus, fehlt (MORRIS & ROGERS, 1978; STEWARD, et al., 1981). Arginin ist bei Katzen ein essentielles Substrat im Harnstoffzyklus, da bei diesen Tieren die Aktivität zweier Enzyme der Ornithin-*de-novo*-Synthese sehr niedrig ist (Pyrrolin-5-Carboxylat-Synthetase und Ornithin-Amino-Transferase) (ROGERS & PHANG, 1985). Ornithin hat eine wesentliche Funktion in der Detoxifikation von Ammoniak im Harnstoffzyklus. Ornithin entsteht unter Abspaltung von Harnstoff aus Arginin und nimmt innerhalb eines Zyklusses zwei Aminogruppen auf, wodurch über Citrullin und Argininosuccinat wieder Arginin entsteht (MORRIS & ROGERS, 1978) (Abb. 5.).

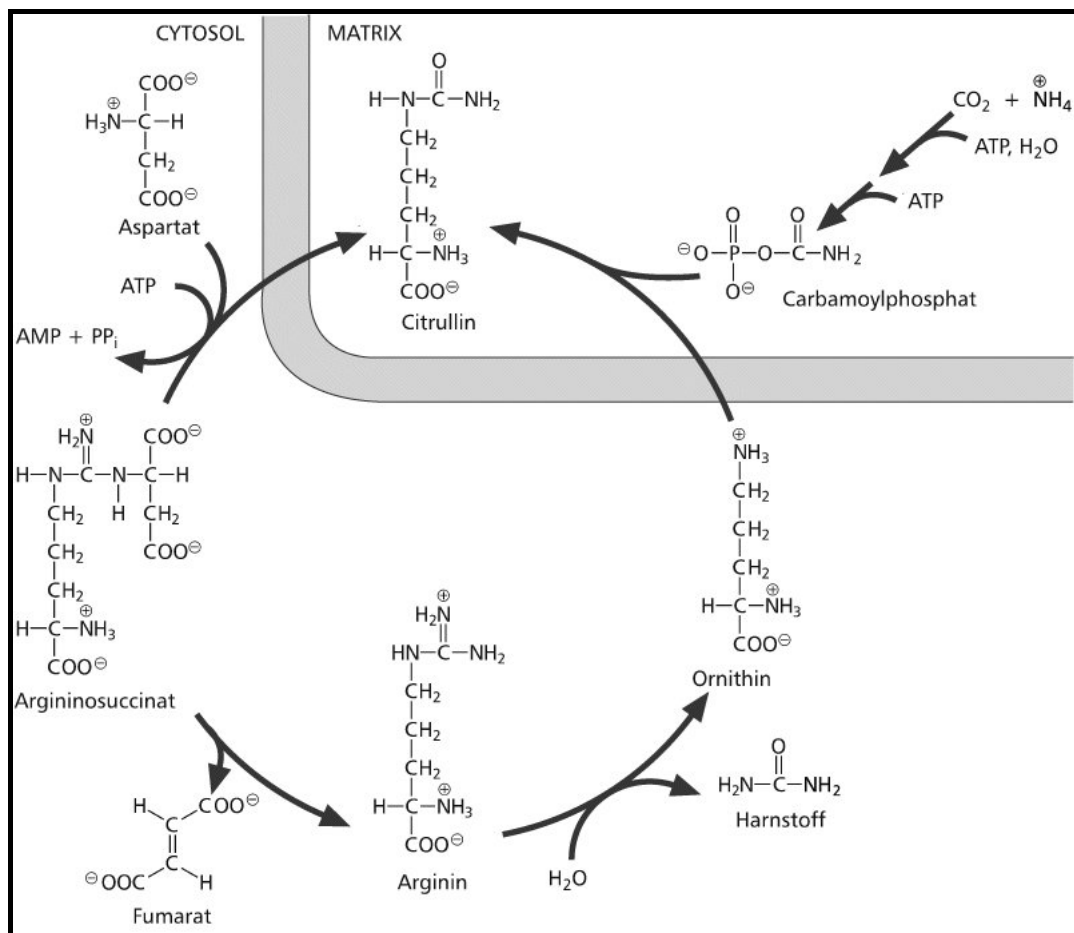


Abb. 5. Der Harnstoffzyklus (modifiziert nach DEVLIN, 2006).

Argininmangel kann entweder durch Fütterung einer Arginin-defizienten Mahlzeit oder durch Anorexie entstehen. Er kann bei Katzen zu Hyperammonämie führen und Symptome eines HES auslösen.

Katzen können die Enzyme ihres Harnstoffzyklus und ihre Aminotransferasen nicht an eine reduzierte Proteinaufnahme adaptieren und haben dadurch keine Kapazitäten, den Protein-Stoffwechsel zur Stickstoff-Konservierung anzupassen. Daraus resultiert bei Anorexie Proteinmangel und fehlende Bereitstellung von Aminosäuren, die für verschiedene Funktionen der Leber essentiell sind, unter anderem Arginin als essentielles Substrat des Harnstoffzyklus. Daher sind Katzen reine Karnivoren mit einem hohen Bedarf an essentiellen Amino- und Fettsäuren (MORRIS & ROGERS, 1978; WEBSTER, 2005).

6.2.7.1.1. Messung des Serum-Ammoniaks

Präprandialer Serum-Ammoniak wird nach zwölf Stunden Fasten gemessen. Manchmal liegen die Nüchternwerte von Serum-Ammoniak trotz Vorliegen eines PSS im Normalbereich. In diesem Fall kann die hepatische Zirkulation während der Fastenzeit genügend Zeit gehabt haben, das systemische Blut zu reinigen und dadurch zu normalen Serumkonzentrationen geführt haben (CENTER, 1990). Ist das Ergebnis der Serum-Ammoniak-Messung nicht eindeutig, kann Ammoniak im sogenannten „Ammoniak-Stimulationstest“ stimuliert werden. Bei Tieren mit PSS überschreitet der stimulierte Serum-Ammoniakwert mindestens den anderthalb- bis zweifachen Anstieg des Ausgangswertes (MARTIN, 1993). Die Stimulation erfolgt mittels Ammoniumhydrochlorid, das in einer Dosierung von 100 mg/kg Kilogramm Körpergewicht (maximal drei g insgesamt) in Wasser gelöst oral (am besten über eine Magensonde) oder rektal verabreicht wird. Die Messung des stimulierten Serum-Ammoniakwertes erfolgt 30 Minuten nach Gabe des Ammoniumhydrochlorids. Es muss immer zuerst der Nüchternwert des Serum-Ammoniaks bestimmt werden, da die Gefahr besteht, mit der zusätzlichen Gabe des Ammoniumhydrochlorids eine akute Hepatoenzephalopathie auszulösen oder eine bestehende Hepatoenzephalopathie zu verschlimmern, wenn der Nüchternwert schon hoch ist. Weiterer Nachteil des Ammoniak-Stimulationstests ist das potentielle Auftreten von Vomitus und Durchfall nach Verabreichen des Ammoniumhydrochlorids (CENTER, 1990). Mit Ammoniumhydrochlorid stimulierter Serum-Ammoniak ist postprandialem Serum-Ammoniak in Sensitivität und Spezifität in der Diagnose des PSS überlegen (CULLEN, et al., 2006).

In vielen Fällen korrelieren die Konzentrationen des Serum-Ammoniaks nicht mit dem Grad des HES. Die Ursache dafür ist noch nicht bekannt (GRIFFITHS, et al.,

1981; MAS, 2006). Am wahrscheinlichsten scheint eine pathologisch vermehrte Aufnahme von Ammoniak durch das Gehirn in hyperammonämischen Zuständen zu sein (MAS, 2006). In ihren Studien bewiesen MULLEN (2000), JALAN und Mitarbeiter (1997) und RIORDAN und Mitarbeiter (1997) eine fehlende Korrelation zwischen der Höhe der Serum-Ammoniakwerte und der Schwere der Enzephalopathie. Genannte Autoren befürworten die Messung des Ammoniak-Partialdruckes ($p\text{NH}_3$) anstelle der Gesamt-Ammoniak-Messungen aus dem Blut, da der arterielle $p\text{NH}_3$ mehr mit dem Ausmaß der klinischen Symptomatik des HES zu korrelieren scheint als der Gesamt-Ammoniak. Die Begründung hierfür ist, dass die molekulare Form des Ammoniak die Blut-Hirn-Schranke besser überwinden kann (KRAMER, et al., 2000). Es gibt zwei Studien, die das Gegenteil behaupten. NICOLAO und Mitarbeiter (2003) (NICOLAO, et al., 2003) und ONG und Mitarbeiter (2003) (ONG, et al., 2003) wiesen eine Korrelation zwischen der Konzentration des Serum-Ammoniaks und des Schweregrads der nervalen Dysfunktion nach.

6.2.7.2. Serum-Gallensäuren

In verschiedenen Studien wurden Sensitivitäten von Serum-Gallensäuren zur Diagnostik von PSS bei Hunden zwischen 64 und 100 % (CENTER, et al., 1985b; MEYER, 1986; WINKLER, et al., 2003; GERRITZEN-BRUNING, et al., 2006), und bei Katzen zwischen 94 und 100 % berechnet (CENTER, et al., 1995; LEVY, et al., 1995; HAVIG & TOBIAS, 2002; KYLES, et al., 2002). Die Spezifität von präprandialen Serum-Gallensäuren für PSS bei Hunden wurde von GERRITZEN-BRUNING und Mitarbeiter (2006) mit 68 % berechnet. Für die Katze existieren bislang keine entsprechenden Zahlen.

Serum-Gallensäuren werden ausschließlich in der Leber aus Cholesterol gebildet und obliegen dem enterohepatischen Kreislauf. Nach ihrer Synthese werden sie in die Gallenblase transportiert, dort gespeichert und nach Futteraufnahme zur Fettverdauung durch Gallenblasenkontraktionen in das Duodenum ausgeschieden. Den Stimulus hierfür liefert die Ausschüttung von Cholezystokinin, ein in der duodenalen und jejunalen Mukosa gebildetes Polypeptid, das durch im Duodenallumen vorhandene freie Fettsäuren, Peptide, aromatische Aminosäuren oder Glukose freigesetzt wird. Anschließend werden die Gallensäuren im distalen Ileum resorbiert und gelangen über die Portalvene zur Leber. Hier werden normalerweise 98 % der Gallensäuren aus dem Portalblut gefiltert, recycled und

wieder in das biliäre System geleitet. Während einer Fastenzeit sind die Gallensäuren im peripheren Blut niedrig, nach der Futteraufnahme sind sie höher. Die Konzentration der Serum-Gallensäuren ist abhängig von einer adäquaten hepatoportalen Zirkulation, von integren Hepatozyten, einem integren Gallengangsystem und einer normalen intestinalen Resorption (CENTER, 1990). Daher können Serum-Gallensäuren als Parameter für hepatobiliäre Funktion und hepatoportale Perfusion verwendet werden. Das bedeutet aber auch, dass es viele Faktoren gibt, die den enterohepatischen Kreislauf und damit die Konzentrationen der Serum-Gallensäuren beeinflussen. Bei gesunden Tieren sind dies Vollständigkeit der Gallenblasenentleerung, Häufigkeit der Magenentleerung, intestinale Passagezeit, Effizienz der ilealen Resorption und Frequenz des enterohepatischen Kreislaufs (WEBSTER, 2005). Krankheiten, die zu Veränderungen der Gallensäuren-Konzentration im peripheren Blut führen, sind Magenentleerungsstörungen (sie führen zu ungenügender Stimulation der Gallenblasenkontraktion), Verzögerungen der intestinalen Passagezeit (sie verändern den optimalen Zeitpunkt der Serum-Gallensäuren-Messung), schwere Krankheiten des Ileums (sie können zu verminderter Resorption führen) und Dysbakterie (sie führt zu einer verminderten Resorption infolge bakterieller Dekonjugation der Gallensäuren) (WEBSTER, 2005).

6.2.7.2.1. Messung der Serum-Gallensäuren

Präprandiale Serum-Gallensäuren werden nach zwölf Stunden Fasten gemessen. Manchmal sind die Nüchternwerte der Serum-Gallensäuren trotz Vorliegen eines PSS im Normalbereich. In diesem Fall kann die hepatische Zirkulation während der Fastenzeit genügend Zeit gehabt haben, das systemische Blut zu reinigen und dadurch zu normalen Serumkonzentrationen führen (CENTER, 1990). Postprandiale Serum-Gallensäuren werden zwei Stunden nach Aufnahme einer kleinen Portion Futter abgenommen. Gelegentlich sind präprandiale Serum-Gallensäuren höher als postprandial gemessene. Ursache hierfür kann eine interdigestive Gallenblasenkontraktion sein (CENTER, et al., 1985a). TISDALL und Mitarbeiter (1995) zeigten, dass Malteser ohne eine hepatobiliäre Krankheit erhöhte postprandiale Serum-Gallensäuren haben. In einem Screening von 200 Maltesern zeigten 79 % Werte über dem Referenzbereich. Die Ursache hierfür ist unklar (TISDALL, et al., 1995).

6.3. Urinanalyse

Findet die Umwandlung der Abbauprodukte Ammoniak und Urat im Purinstoffwechsel (durch das lebereigene Enzym Urikase des Harnstoffzyklus) zu den wasserlöslichen Produkten Allantoin und Harnstoff aufgrund der insuffizienten Leber nicht ausreichend statt, werden Ammoniak und Urat im hyperammonämischen und hyperurikämischen Zustand über den Urin direkt ausgeschieden. Infolge dessen fallen Ammonium(bi-)urat- und (Bi-)Uratkristalle aus. Zwischen 40 und 74 % der Hunde und 10 bis 33 % der Katzen mit PSS entwickeln Ammonium(bi-)urat- oder (Bi-)Urat-Urolithiasis (CENTER & MAGNE, 1990; SCHUNK, 1997; TILLSON & WINKLER, 2002). Etwa 38 % der Hunde und 78 % der Katzen mit PSS zeigen Proteinurie oder Hämaturie. Ursache dafür ist wahrscheinlich die mechanische Reizung durch die Harnsteine (CENTER & MAGNE, 1990).

Das spezifische Gewicht des Urins bei Tieren mit PSS variiert. Tiere mit Polydipsie/Polyurie haben einen iso- bis hyposthenurischen Harn. Bei Hunden wurde bei 44 % eine Iso- oder Hyposthenurie und bei 18 % ein spezifisches Gewicht ≤ 1.008 beschrieben. Bei Katzen liegt zumeist keine Hypostenurie vor (CENTER & MAGNE, 1990).

III. KAPITEL I: SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF FASTED AMMONIA AND SERUM BILE ACIDS IN THE DIAGNOSIS OF PORTOSYSTEMIC SHUNTS IN DOGS AND CATS

Veröffentlicht im “Journal of Veterinary Clinical Pathology” No.178

Kristina Ruland, Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, Germany

Andrea Fischer, Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ACVIM (Neurology), Dipl. ECVN, Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, Germany

Katrin Hartmann, Prof., Dr. med. vet., Dr. habil., Dipl. ECVIM-CA, Clinic for Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, Germany

Short title

Diagnosis of portosystemic shunts

Key Words

Ammonia, bile acids, diagnostic accuracy, hepatic insufficiency, portosystemic shunt

Correspondence

Univ.-Prof. Dr. med. vet., Dr. habil. Katrin Hartmann, Director of the Clinic for Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, Veterinaerstrasse 13, 80539 Munich, Germany

E-mail: vorstandsassistenz@medizinische-kleintierklinik.de

Background: Portosystemic shunt (PSS) is the most common cause of hepatic encephalopathy in dogs and cats. Fasting ammonia and serum bile acids (SBA) are used to diagnose PSS, but their true sensitivity and specificity have not been fully evaluated, especially in cats.

Objectives: The purpose of this study was to determine the diagnostic accuracy of fasting ammonia and SBA concentrations in the diagnosis of PSS in dogs and cats and to compare diagnostic accuracy between species.

Methods: A retrospective analysis of data from 373 dogs and 85 cats presented to our clinic from 1996 to 2006 was carried out. Based on clinical, laboratory, and imaging findings, animals were grouped as having PSS, parenchymal hepatic disease, or extrahepatic disease. The sensitivity and specificity of ammonia and SBA concentrations for the diagnosis of PSS were calculated and receiver-operating characteristic (ROC) analysis was used to optimize cut-offs.

Results: Using the upper limit of laboratory reference intervals (ammonia, 59 $\mu\text{mol/L}$; SBA, 20 $\mu\text{mol/L}$), the sensitivity and specificity of ammonia was 85% and 86% in dogs, and 83% and 76% in cats, respectively. The sensitivity and specificity of SBA was 93% and 67% in dogs, and 100% and 71% in cats, respectively. Using optimal cut-off points for ammonia (dogs, 57 $\mu\text{mol/L}$; cats, 94 $\mu\text{mol/L}$) the sensitivity and specificity was 91% and 84% in dogs and 83% and 86% in cats, respectively. Using optimal cut-off points for SBA (dogs, 58 $\mu\text{mol/L}$; cats, 34 $\mu\text{mol/L}$) the sensitivity and specificity was 78% and 87% in dogs and 100% and 84% in cats.

Conclusion: Increased fasting ammonia and SBA concentrations are accurate indicators of PSS. An improvement in diagnostic accuracy can be achieved by using defined optimal cut-off points for the selective diagnosis of PSS.

Introduction

In a portosystemic shunt (PSS), portal blood bypasses the liver via systemic collateral vessels. PSS is the most common cause of hepatic encephalopathy in dogs and cats.¹⁻³ PSS sometimes may remain undiagnosed because the results of routine laboratory analysis (CBC, serum chemistry profile, urinalysis) are usually nonspecific. Fasting plasma ammonia and serum bile acid (SBA) concentrations are indicators of hepatic functional mass, which is decreased in PSS.

Ammonia is mainly generated in the large intestine by anaerobic and coliform bacteria.⁴ Most of the ammonia released from the gut is converted by hepatocytes to urea via the urea cycle. Therefore, increased plasma ammonia concentrations are found in cases of: (1) portovascular anomalies such as PSS, (2) failure of the liver to detoxify ammonia, and (3) urea cycle defects. Hepatic failure must lead to a 70% decrease in urea cycle function for hyperammonemia to develop.⁵ In dogs, urea cycle defects may be caused by primary deficiencies in urea cycle enzymes (argininosuccinase and argininosuccinate synthetase).^{6,7} In cats, decreased availability of urea cycle substrates can cause hyperammonemia. This can be the result of dietary deficiency of arginine (an essential substrate in the urea cycle), or anorexia.^{8,9}

Bile acids are synthesized exclusively from cholesterol within hepatocytes. They are excreted into the biliary tract and stored in the gallbladder. After a meal, bile acids are excreted into the duodenum to help solubilize dietary lipids. They are reabsorbed in the distal ileum and transported back to the liver via the portal vein. In the enterohepatic circulation, > 95% of the bile acids are removed from portal blood by hepatocytes and recycled back into the biliary system.¹ An increase in SBA concentration can be expected in cases of: (1) portovascular anomalies such as PSS, (2) parenchymal hepatic disease (PHD), and (3) cholestasis, in which there is leakage of bile acids from hepatocytes into the systemic blood circulation.¹⁰

In PSS, ammonia bypasses the detoxification mechanisms inside hepatocytes and SBA cannot re-enter the biliary tract. Thus, both accumulate in the systemic circulation. This leads to the hypothesis that increased blood ammonia and SBA concentrations are sensitive analytes in the detection of

hepatobiliary disorders associated with shunting.

The specificity of fasting ammonia (89%) and SBA (68%) concentrations to identify PSS in dogs was recently demonstrated.¹¹ However, the specificity of fasting ammonia and SBA in the diagnosis of PSS in cats and differences in the sensitivity and specificity of these analytes between dogs and cats have not been assessed so far. The purpose of this study therefore was to determine the sensitivity and specificity of fasting ammonia and SBA in the detection of PSS in dogs and cats, and to compare the diagnostic accuracy of these analytes between species.

Material and Methods

Animals

Medical records of dogs and cats presented to the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, Germany, between January 1996 and February 2006, were reviewed retrospectively. Chart review was performed using Vetera software (GP Software, Eltville, Germany). The study was designed according to the statements of the STARD initiative for reporting studies of diagnostic accuracy.¹²⁻¹⁴

The criteria for inclusion in the study were the results of fasting ammonia and/or SBA measurements. These analytes had been measured because of clinical signs suggestive of hepatic disease or hepatic encephalopathy (neurologic signs, behavioral abnormalities, increased liver enzyme activities, hepatomegaly, microhepatica, icterus, and signs of liver dysfunction). Animals were excluded if their diagnosis remained uncertain or if they were under treatment for hepatic encephalopathy at the time of presentation to the clinic. The animals were divided into three groups: patients with confirmed PSS (PSS group), animals with parenchymal hepatic disease but without shunting (PHD group), and animals with extrahepatic disease (EHD group) (Table 1).

In the PSS group, the presence of a shunting vessel was confirmed by portovenography, rectal scintigraphy, laparotomy, or necropsy. Both congenital and acquired PSS cases were included. Portovenography was done after catheterization of a mesenteric vein with injection of contrast material as

described previously.¹⁵

In the PHD group, a diagnosis of parenchymal liver disease was confirmed by histologic or cytologic evaluation of hepatic tissue. This group contained patients with neoplasia, cirrhosis, acute or chronic hepatitis, and vacuolar hepatopathies (glycogen, lipidosis). Cytologically confirmed diagnoses were included only if the findings were sufficiently specific to make a diagnosis (eg, hepatic lipidosis, lymphoma).^{16,17} Hepatocytes were obtained for cytologic examination by aspiration with a 22G needle using real-time ultrasound guidance. Liver biopsies for histologic examination were obtained through laparotomy or laparoscopy by using 14–16G tru-cut needles, or at necropsy. At least two biopsy specimens were obtained from different locations in the liver. The medical records of patients with PHD were reviewed to exclude those having hypoglycemia and/or microcytosis, which may be indicative of hepatic insufficiency.

In the EHD group, a final diagnosis was made by regular diagnostic work-up, including clinical and laboratory findings, diagnostic imaging (ie, radiography, ultrasonography, portovenography, scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance tomography), cytologic and histologic examinations of biopsy samples, exploratory laparotomy, and/or post mortem examination. Patients with EHD were sorted into one of the following categories: central nervous system disorders, cardiovascular diseases, gastrointestinal diseases, urinary tract diseases, metabolic/toxic diseases, behavioral disorders, and other disorders.

Plasma ammonia and serum bile acid analysis

All laboratory analyses were performed in the laboratory at the Veterinary Teaching Hospital of Ludwig Maximilian University Munich. Blood samples for ammonia and SBA analyses were collected after at least 12 hours fasting. Although postprandial SBA testing and ammonia tolerance testing were done in some patients, only the results of fasting ammonia and SBA measurements at time of first presentation were analyzed in this study.

Blood samples for the determination of ammonia concentration were collected routinely from the jugular vein into EDTA-coated vacuum tubes

(Sarstedt, Nümbrecht, Germany). The samples were immediately cooled and centrifuged at 2250g within 20 minutes of blood sampling. Plasma ammonia concentration was determined by an enzymatic, kinetic test kit (No 605096-01, Roche, Mannheim, Germany) on a Hitachi 911 automatic analyzer (Roche). The ammonia assay was calibrated prior to every single measurement using a commercial calibrator (No. 11877984 216, Roche)

Blood samples for SBA analysis were collected by cephalic, saphenous, or jugular venipuncture, and placed in tubes without anticoagulant. Samples were allowed to clot at room temperature for 20 minutes, centrifuged at 2250g for collection of serum, and analyzed immediately. SBA were measured by using an enzymatic test kit (No. 450, Trinity Biotech, Berkeley Heights, NJ, USA) on the Hitachi 911 analyzer. The SBA assay was calibrated every 24 hours (No. 450-11, Trinity Biotech). Quality control of both assays was monitored by routine use of control sera (ammonia/ethanol/CO₂ normal control No. 20752401 190 and abnormal control No. 20753009 190, Roche; bile acids control set No. 450-22, Trinity Biotech).

Statistical analysis

A Kruskal-Wallis test was used to compare ammonia and SBA concentrations between groups (PSS vs PHD vs EHD). Ammonia and SBA concentrations in dogs with PSS and dogs without PSS (PHD + EHD combined), and between dogs and cats were compared by using a Mann-Whitney *U*-test. Correlation between fasting ammonia and SBA values within groups was calculated according to Pearson.

The sensitivity and specificity of ammonia and SBA were determined using a four-field-chart and reference limits for our laboratory, and were compared between dogs and cats using a two-tailed Fisher's exact test. The upper limit of the reference interval in our laboratory for both dogs and cats was 59 µmol/L for preprandial ammonia and 20 µmol/L for preprandial SBA. Receiver-operating characteristic (ROC) curves and the areas under the curves (AUC) were calculated to compare the sensitivity and specificity of ammonia and SBA at different cut-off points and to determine the optimal cut-off values for the diagnosis of PSS. To quantify uncertainty, 95% confidence intervals (CI) were

calculated. The following guidelines were used for interpretation of the accuracy (efficiency) of the test based on AUC values: low ($0.5 < \text{AUC} \leq 0.7$), moderate ($0.7 < \text{AUC} \leq 0.9$), and high ($0.9 < \text{AUC} \leq 1$) accuracy.^{18,19} The difference between the AUCs were compared using the test proposed by Hanley and Mc Neil.²⁰ Likelihood ratios (LRs) were calculated for the likelihood of a true positive test (LR+) and a true negative test (LR-).²¹ The 95% CIs for the LRs were also calculated.²²

For all analyses, *P*-values $< .05$ were considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS 13.0.0. software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

A total of 780 dogs and 159 cats were assessed for eligibility. Of these, 407 dogs and 74 cats were excluded from the study for the following reasons: the diagnosis remained uncertain (404 dogs, 74 cats) or the patient was under treatment for hepatic encephalopathy at the time of presentation to the clinic (3 dogs, 0 cats). Three hundred seventy-three dogs and 85 cats fulfilled the inclusion criteria, leading to evaluation of 458 fasting ammonia (373 dogs and 85 cats) and 342 fasting SBA (280 dogs and 62 cats) measurements (Figure 1). Dogs had a mean (\pm SD) age of 5.9 ± 4 years and included 92 females, 64 spayed females, 164 males, and 53 neutered males. Cats had a mean age of 8.5 ± 4.8 years and included 7 females, 26 spayed females, 10 males, and 42 neutered males. One 15-year old male hound dog with lymphoma had hypoglycemia ($2.2 \mu\text{mol/L}$, reference interval $3.1\text{--}6.7 \mu\text{mol/L}$). This patient was included in the study because the diagnosis was confirmed by post mortem examination and histologic examination of the liver, which proved exclusion of PSS.

Ammonia and SBA concentrations were increased in 85% and 93% of dogs with PSS, respectively (Table 1). In all dogs without PSS (PHD + EHD groups combined), ammonia and SBA concentrations were increased in 15% and 33% of cases, respectively. Dogs with PSS had ammonia ($206 \pm 157 \mu\text{mol/L}$) and SBA ($152 \pm 131 \mu\text{mol/L}$) concentrations that were significantly ($P \leq .001$) higher than those of dogs without PSS (PHD + EHD; ammonia, $37 \pm 43 \mu\text{mol/L}$; SBA, $39 \pm 93 \mu\text{mol/L}$). Ammonia and SBA concentrations also were significantly ($P \leq$

.001) higher in dogs in the PSS group compared with the PHD group (ammonia, $81 \pm 88 \mu\text{mol/L}$; SBA, $125 \pm 191 \mu\text{mol/L}$), and the EHD group (ammonia, $31 \pm 27 \mu\text{mol/L}$; SBA, $26 \pm 56 \mu\text{mol/L}$). Ammonia and SBA concentrations were significantly ($P \leq .001$) higher in dogs in the PHD group than in the EHD group.

Ammonia and SBA concentrations were increased in 83% and 100% of cats with PSS, respectively (Table 1). In all cats without PSS (PHD + EHD groups combined), ammonia and SBA concentrations were increased in 24% and 29% of cases, respectively. Cats with PSS had ammonia ($295 \pm 208 \mu\text{mol/L}$) and SBA ($82 \pm 42 \mu\text{mol/L}$) concentrations that were significantly ($P = .001$) higher than those of cats without PSS (PHD + EHD; ammonia, $51 \pm 34 \mu\text{mol/L}$; SBA, $22 \pm 28 \mu\text{mol/L}$). Ammonia ($P = .005$) and SBA ($P = .002$) concentrations were also significantly higher in cats in the PSS group compared with the PHD group (ammonia, $58 \pm 47 \mu\text{mol/L}$; SBA, $29 \pm 40 \mu\text{mol/L}$) and the EHD group (ammonia, $49 \pm 28 \mu\text{mol/L}$; SBA, $20 \pm 24 \mu\text{mol/L}$). Neither ammonia nor SBA concentrations were significantly different in cats in the PHD group as compared to the EHD group.

Comparing dogs and cats with PSS, there were no significant differences in the concentrations of ammonia and SBA, but there was a significant correlation between ammonia and SBA concentrations in both dogs (correlation coefficient = .363; $P \leq .001$) and cats (correlation coefficient = .333; $P = .008$).

Sensitivity and specificity of ammonia and SBA for the diagnosis of PSS in dogs and cats was first calculated using the upper limit of the reference interval for ammonia of $59 \mu\text{mol/L}$ and for SBA of $20 \mu\text{mol/L}$ (Table 2). The specificity of ammonia for PSS was significantly higher in dogs than in cats ($P = .042$; two-tailed Fisher's exact test), whereas sensitivity was not significantly different. The sensitivity and specificity of SBA for PSS was not significantly different in dogs vs cats.

The optimal cut-off point to diagnose PSS in dogs as determined by ROC curves was $57 \mu\text{mol/L}$ for ammonia concentration and $58 \mu\text{mol/L}$ for SBA concentration. In cats, the optimal cut-off point for ammonia concentration was $94 \mu\text{mol/L}$ and for SBA concentration was $34 \mu\text{mol/L}$. The AUCs were calculated (Figure 2). All AUCs were significantly higher than the null hypothesis of $\text{AUC} = 0.5$.²³ Comparing the AUCs of ammonia and SBAs, no significant difference

could be detected either in dogs ($P = .362$), or cats ($P = .648$). Using the optimized cut-off points, overall accuracy (equivalent to diagnostic efficiency) was increased in all cases except for ammonia concentration in dogs (Table 2).

Discussion

In the present study, we determined the sensitivity and specificity of fasting ammonia and SBA concentrations in dogs and cats and compared the use of laboratory reference limits with optimal cut-off values determined by ROC analysis. Our results were similar to those published previously for dogs¹¹ and add new information to what we know about the diagnostic accuracy of these analytes in cats. In addition, we found that ammonia was more specific for diagnosing PSS in dogs compared with cats. Blood sampling and analysis were performed in the same clinic using standard protocols, allowing optimal comparison between dogs and cats.

Although both ammonia and SBA concentrations were significantly higher in dogs and cats with PSS than those without PSS, 15–33% of dogs and 24–29% of cats with parenchymal liver disease or extrahepatic disease had increases in one or both analytes. This finding substantiates the hypothesis that ammonia and SBA concentrations above certain limits are sensitive indicators of hepatobiliary disorders associated with shunting.

In previous studies, the sensitivity of increased fasting ammonia concentration in the diagnosis of PSS was reported to be 81–100% in dogs^{11,24-29} and 80–100% in cats.³⁰⁻³² Also in other studies, the sensitivity of SBA concentration in the diagnosis of PSS was 64–100% in dogs^{11,25,29,33} and 94–100% in cats.^{31,32,34,35} These results were largely confirmed in the present study. Our comparisons between dogs and cats lead us to the conclusion that in dogs, ammonia is more specific for the detection of PSS.

One reason for the higher specificity of ammonia concentrations may be the higher prevalence of PSS in dogs leading to a higher predictive value for PSS than in cats. Tobias et al³⁶ reported an annual diagnostic proportion of PSS of 1/200 dogs in contrast to the rate of 2.5/10,000 in cats examined in a multicenter study of North American veterinary hospitals.³¹

The lower specificity of ammonia for PSS in cats compared to dogs may be explained by the tendency of cats to develop arginine deficiency.^{9,37,38} Arginine deficiency can be a result of lack of dietary arginine or fasting. Arginine is a substrate of the urea cycle and its deficiency leads to hyperammonemia. This phenomenon depends on a deficiency of ornithine synthesis and occurs exclusively in strict carnivores such as the cat. Cats are deficient in two enzymes (pyrroline-5-carboxylate synthetase and ornithine aminotransferase) involved in the de novo synthesis of ornithine.⁹ Apart from de novo synthesis, ornithine is also produced in the last step of the urea cycle by the hydrolysis of urea from arginine. Therefore ornithine plays a key role in the detoxification of ammonia and lack of primary ornithine synthesis renders the cat completely dependent on arginine uptake for the removal of ammonia in the urea cycle.^{9,39} Anorexia commonly accompanies hepatic disease in cats, thereby leading to hyperammonemia and encephalopathy without shunting. Therefore, a low rate of functioning of the urea cycle intermediates in cats may be the result of substrate deficiency due to anorexia.

In addition to PSS and hepatic function failure, increased SBA concentrations occur in cholestasis. Cholestasis frequently accompanies PHD such as hepatic lipidosis, cholangitis, and cholangiohepatitis, and also extrahepatic bile duct occlusion. This could be an explanation for the lower specificity of SBA concentrations in detection of PSS.

Preanalytical errors influencing ammonia concentrations may occur during blood sample handling. Falsely increased ammonia concentrations can occur if blood is not sampled in a closed ETDA-coated tube, cooled down immediately after collection, put into a cooled centrifuge within 30 minutes, or stored too long before plasma separation.^{1,40} With hemolysis, ammonia is released from damaged erythrocytes and is also formed from glutamine in the plasma itself.⁴⁰ Owing to the retrospective design of this study, sample handling was not strictly monitored to exclude potential errors from being introduced during the processing and analysis of blood samples. In addition, many different veterinarians performed the analysis, albeit in the same laboratory, such that analytical errors also may have occurred. However, standard protocols were applied for sample collection and processing to minimize the occurrence of preanalytical errors. In addition to false positive results due to preanalytical and analytical errors, false negative results

can occur in cases of prolonged fasting because the hepatic circulation may have had enough time to cleanse the systemic blood, leading to normal plasma concentrations.¹

To determine the optimal values that yield maximal sensitivity and specificity for diagnosing PSS, cut-off values were calculated. Optimal cut-off values should lead to as few false-positive and false-negative results as possible. In dogs, the optimal cut-off value for ammonia of 57 $\mu\text{mol/L}$ resulted in a sensitivity of 91% and a specificity of 84%. Nevertheless, overall accuracy and LRs remained almost equal. Interestingly, the cut-off point was lower than the upper reference limit for our laboratory. This may be the reason why the specificity of ammonia was already high when the laboratory upper reference limit of 59 $\mu\text{mol/L}$ was used. Using 58 $\mu\text{mol/L}$ (rather than 20 $\mu\text{mol/L}$) as the cut-off value for SBA in dogs, specificity for the detection of PSS was improved from 67% to 87%. At the same time, however, sensitivity was decreased from 93% to 78%. Nevertheless, the overall accuracy for SBA in dogs was increased by 15% compared with the upper reference limit for our laboratory. This was also supported by the higher LRs when the optimal cut-off point was used. In cats, the optimal cut-off value for ammonia was remarkably high (94 $\mu\text{mol/L}$) compared with the laboratory upper reference limit of 59 $\mu\text{mol/L}$. Sensitivity for ammonia and SBA remained about the same as when the laboratory reference limit was used, whereas the specificity of ammonia and SBA increased considerably (from 76% to 86% and 71% to 84%). Use of the optimal cut-off value of 34 $\mu\text{mol/L}$ (rather than 20 $\mu\text{mol/L}$) for SBA, the sensitivity of the test did not change and the number of false-positive results was decreased. An increase in overall accuracy and LRs supported use of the optimal cut-off values for the detection of PSS. While it would be inappropriate to modify reference limits based on these results, selective use of the optimal canine and feline cut-off points for the diagnosis of PSS may improve diagnostic accuracy. The reference intervals of ammonia and SBA concentrations in dogs and cats in our laboratory were developed using a minimum of 120 healthy animals (50% female, 50% male) of documented age and breed. Because only the upper reference limits of ammonia and SBA needed to be calculated, the 97.5% percentile interval (0–97.5%) was applied for both parameters. However, using these reference limits, 2.5% of healthy animals will have elevated values that could be interpreted as an abnormal test result.

Therefore, careful interpretation of every laboratory test result is necessary.

Because the present study was retrospective, not all animals without PSS underwent portovenography, scintigraphy, or laparotomy to definitively exclude PSS. Also, although hepatic biopsy is preferred over fine needle aspirate to characterize liver disorders,^{16,17} many owners prefer to avoid invasive diagnostics such as liver biopsies. Therefore, hepatic diseases of some patients in this study with parenchymal liver disease were diagnosed by relatively noninvasive cytologic methods.

In conclusion, the results of the present study indicate that fasting ammonia concentrations $> 59 \mu\text{mol/L}$ and SBA concentrations $> 20 \mu\text{mol/L}$ in blood samples of patients suspected of PSS have good sensitivity and specificity for the diagnosis of PSS. Improved sensitivity and specificity for the selective diagnosis of PSS can be achieved by using the optimal cut-off values of $94 \mu\text{mol/L}$ for ammonia in cats and $34 \mu\text{mol/L}$ or $58 \mu\text{mol/L}$ for SBA in cats and dogs, respectively.

Acknowledgment

The authors thank Anne Kunz from the Department of Statistics of the Ludwig Maximilian University, Munich, Germany for providing details of the statistical analysis.

References

1. Center SA. Liver function tests in the diagnosis of portosystemic vascular anomalies. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1990;5:94-99.
2. Martin RA. Congenital portosystemic shunts in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1993;23:609-623.
3. Taboada J, Dimski DS. Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1995;25:337-355.
4. Leveille-Webster C. History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Sixth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1422-1434.
5. Center SA, Magne ML. Historical, physical examination, and clinicopathologic features of portosystemic vascular anomalies in the dog and cat. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1990;5:83-93.
6. Strombeck DR, Meyer DJ, Freedland RA. Hyperammonemia due to a urea cycle enzyme deficiency in two dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1975;166:1109-1111.
7. Zandvliet MJM, Rothuizen J. Transient hyperammonemia due to urea cycle enzyme deficiency in irish wolfhounds. *J Vet Intern Med*. 2007;21:215-218.
8. Morris J, Rogers Q. Ammonia intoxication in the near adult cat as a result of dietary deficiency of arginine. *Science*. 1978;199:431-432.
9. Morris J. Nutritional and metabolic responses to arginine deficiency in carnivores. *J Nutr*. 1985;115:524-531.
10. Jensen AL. Evaluation of fasting and postprandial total serum bile acid concentration in dogs with hepatobiliary disorders. *Zentralbl Veterinarmed A*. 1991;38:247-254.
11. Gerritzen-Bruning MJ, van den Ingh TS, Rothuizen J. Diagnostic value of fasting plasma ammonia and bile acid concentrations in the identification

- of portosystemic shunting in dogs. *J Vet Intern Med.* 2006;20:13-19.
12. Christopher M. Improving the quality of reporting of studies of diagnostic accuracy: let's STARD now. *Vet Clin Pathol.* 2007;36:6.
 13. Bossuyt P, Reitsma J, Bruns D, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Vet Clin Pathol.* 2007;36:8-12.
 14. Bossuyt P, Reitsma J, Bruns D, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem.* 2003;49:7-18.
 15. Santilli RA, Gerboni G. Diagnostic imaging of congenital porto-systemic shunts in dogs and cats: a review. *Vet J.* 2003;166:7-18.
 16. Roth L. Comparison of liver cytology and biopsy diagnosis in dogs and cats: 56 cases. *Vet Clin Pathol.* 2001;30:35-38.
 17. Wang K, Panciera D, Al-Rukibat R, Radi Z. Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224:75-78.
 18. Gardner I, Greiner M. Receiver-operating characteristic curves and likelihood ratios: improvements over traditional methods for the evaluation and application of veterinary clinical pathology tests. *Vet Clin Pathol.* 2006;35:8-17.
 19. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-1293.
 20. Hanley J, Mc Neil B. A method of comparing the areas under receiver operating characteristics curves derived from the same cases. *Radiol.* 1983;148:839-843.
 21. Sackett D, Haynes R, Guyatt G, Tugwell P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine.*, 2nd ed., vol. Boston, Toronto, London Little, Brown and Company; 1991: 441.
 22. Koopman P. Confidence limits for the ratio of two binomial proportions. *Biometrics.* 1984;40:513-517.

23. Hanley J, Mc Neil B. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiol.* 1982;143:29-36.
24. Meyer DJ, Strombeck DR, Stone EA, Zenoble RD, Buss DD. Ammonia tolerance test in clinically normal dogs and in dogs with portosystemic shunts. *J Am Vet Med Assoc.* 1978;173:377-379.
25. Center SA, Baldwin BH, de Lahunta A, Dietze AE, Tennant BC. Evaluation of serum bile acid concentrations for the diagnosis of portosystemic venous anomalies in the dog and cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1985;186:1090-1094.
26. Berger B, Whiting PG, Breznock EM, Bruhl-Day R, Moore PF. Congenital feline portosystemic shunts. *J Am Vet Med Assoc.* 1986;188:517-521.
27. Johnson CA, Armstrong PJ, Hauptman JG. Congenital portosystemic shunts in dogs: 46 cases (1979-1986). *J Am Vet Med Assoc.* 1987;191:1478-1483.
28. Walker MC, Hill RC, Guilford WG, et al. Postprandial venous ammonia concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2001;15:463-466.
29. Winkler JT, Bohling MW, Tillson DM, Wright JC, Ballagas AJ. Portosystemic shunts: diagnosis, prognosis, and treatment of 64 cases (1993-2001). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2003;39:169-185.
30. Blaxter AC, Holt PE, Pearson GR, Gibbs C, Gruffydd-Jones TJ. Congenital portosystemic shunts in the cat: a report of nine cases. *J Small Anim Pract.* 1988;29:631-645.
31. Levy JK, Bunch SE, Komtebedde J. Feline portosystemic shunts. In: Bonagura J, eds. *Kirks current veterinary therapy.* XII ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995:743-749.
32. Havig M, Tobias KM. Outcome of ameroid constrictor occlusion of single congenital extrahepatic portosystemic shunts in cats: 12 cases (1993-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220:337-341.
33. Meyer DJ. Liver function tests in dogs with portosystemic shunts:

- measurement of serum bile acid concentration. *J Am Vet Med Assoc.* 1986;188:168-169.
34. Center SA, Erb HN, Joseph SA. Measurement of serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;207:1048-1054.
 35. Kyles AE, Hardie EM, Mehl M, Gregory CR. Evaluation of ameroid ring constrictors for the management of single extrahepatic portosystemic shunts in cats: 23 cases (1996-2001). *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220:1341-1347.
 36. Tobias KM, Rohrbach BW. Association of breed with the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: 2,400 cases (1980-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2003;223:1636-1639.
 37. Steward P, Batshaw M, Valle D, Walser M. Effects of arginine-free meals on ureagenesis in cats. *Am J Physiol.* 1981;241:E:310-315.
 38. Center SA. Feline hepatic lipidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2005;35:225-269.
 39. Rogers Q, Phang J. Deficiency of pyrroline-5-carboxylate synthase in the intestinal mucosa of the cat. *J Nutr.* 1985;115:146-150.
 40. Hitt M, Jones B. Effects of storage temperature and time on canine plasma ammonia concentrations. *Am J Vet Res.* 1986;47:363-364.

Figure Legends

Figure 1. Flow diagram illustrating the study design and the number of animals in the study at different stages.

Figure 2. Receiver-operating characteristic (ROC) curves comparing sensitivity and specificity of ammonia and serum bile acids (SBA) at different cut-off points in (A) dogs and (B) cats. The area under the curve (AUC) (95% confidence interval [CI]) for dogs was 0.904 (0.847–0.961) for ammonia and 0.868 (0.807–0.929) for SBA, leading to the conclusion that from those with parenchymal hepatic disease and nonhepatic disease. The AUC (95% CI) for cats was 0.902 (0.756–1.0) for ammonia and 0.939 (0.875–1.0) for SBA. These results may lead to the conclusion that ammonia is more suitable in dogs and SBA are more suitable in cats for differentiating PSS from parenchymal hepatic disease and extrahepatic disease; however, no significant difference was found between the AUCs of ammonia and SBA either in dogs or cats.

Table 1. Number of dogs and cats with ammonia and serum bile acid concentrations within and above the laboratory reference intervals based on disease diagnosis.

Disease Group	Dogs				Cats			
	Ammonia ($\mu\text{mol/L}$)		Bile Acids ($\mu\text{mol/L}$)		Ammonia ($\mu\text{mol/L}$)		Bile Acids ($\mu\text{mol/L}$)	
	≤ 59	> 59	≤ 20	> 20	≤ 59	> 59	≤ 20	> 20
Portosystemic shunt	8/53 (15%)	45/53 (85%)	3/45 (7%)	42/45 (93%)	1/6 (17%)	5/6 (83%)	0/6 (0%)	6/6 (100%)
Congenital	6/47	41/47	3/40	37/40	1/6	5/6	0/6	6/6
Acquired	1/6	5/6	0/5	5/5	0	0	0	0
Other hepatic disease	21/39 (54%)	18/39 (46%)	10/32 (31%)	22/32 (69%)	14/20 (70%)	6/20 (30%)	8/12 (67%)	4/12 (33%)
Neoplasia	6/12	6/12	3/9	6/9	2/3	1/3	1/3	2/3
Cirrhosis	3/7	4/7	1/5	4/5	2/2	0/2	0/0	0/0
Hepatitis	6/10	4/10	2/8	6/8	4/5	1/5	2/3	1/3
Vacuolar hepatopathy	6/10	4/10	4/10	6/10	6/10	4/10	5/6	1/6
Extrahepatic disease	253/281 (90%)	28/281 (10%)	147/203 (72%)	56/203 (28%)	46/59 (78%)	13/59 (22%)	32/44 (73%)	12/44 (27%)
CNS	126/145	19/145	79/106	27/106	22/25	3/25	14/20	6/20
Gastrointestinal	38/41	3/41	20/27	7/27	5/8	3/8	3/6	3/6
Metabolic/toxic	36/39	3/39	16/28	12/28	4/6	2/6	4/4	0/4
Cardiovascular	10/12	2/12	8/11	3/11	3/6	3/6	1/2	1/2
Behavior	8/8	0/8	7/7	0/7	4/5	1/5	4/4	0/4
Urinary	4/4	0/4	2/3	1/3	2/2	0/2	1/2	1/2
Others	31/32	1/32	15/21	6/21	6/7	1/7	5/6	1/6

Table 2. Comparison of the sensitivity and specificity for PSS using the laboratory reference interval and the ROC-generated cut-off values.

Species	Analyte	Cut-off Value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Overall Accuracy	LR (+) (95% CI)	LR (-) (95% CI)
Dogs	Ammonia	59 $\mu\text{mol/L}$	85% (72–93%)	86% (81–89%)	86%	5.9 (4.4–7.9)	0.2 (0.09–0.3)
		57 $\mu\text{mol/L}$	91% (79–97%)	84% (80–88%)	85%	5.7 (4.4–7.4)	0.1 (0.05–0.2)
	SBA	20 $\mu\text{mol/L}$	93% (82–99%)	67% (60–73%)	71%	2.8 (2.2–3.4)	0.1 (0.03–0.3)
		58 $\mu\text{mol/L}$	78% (63–89%)	87% (82–91%)	86%	6.1 (4.2–8.8)	0.3 (0.14–0.4)
Cats	Ammonia	59 $\mu\text{mol/L}$	83% (36–100%)	76% (65–85%)	76%	3.5 (1.7–5.6)	0.2 (0.4–0.7)
		94 $\mu\text{mol/L}$	83% (36–100%)	86% (77–93%)	86%	6.0 (2.7–11.1)	0.2 (0.3–0.7)
	SBA	20 $\mu\text{mol/L}$	100% (54–100%)	71% (58–83%)	74%	3.5 (1.7–5.1)	0 (0–0.6)
		34 $\mu\text{mol/L}$	100% (54–100%)	84% (72–92%)	86%	6.2 (2.8–10.9)	0 (0–0.5)

SBA, serum bile acids; CI, confidence interval; LR (+), likelihood ratio of a true positive test; LR (-), likelihood ratio of a true negative test

Figure 1.

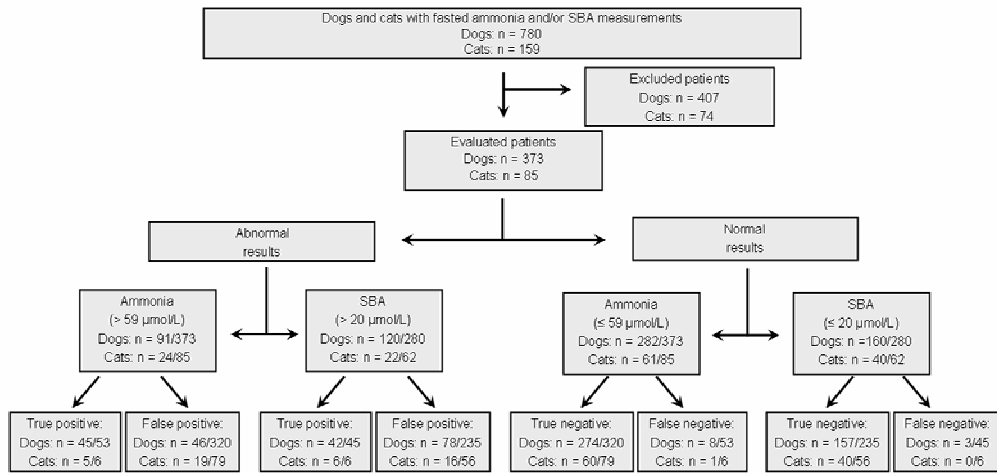


Figure 2.A.

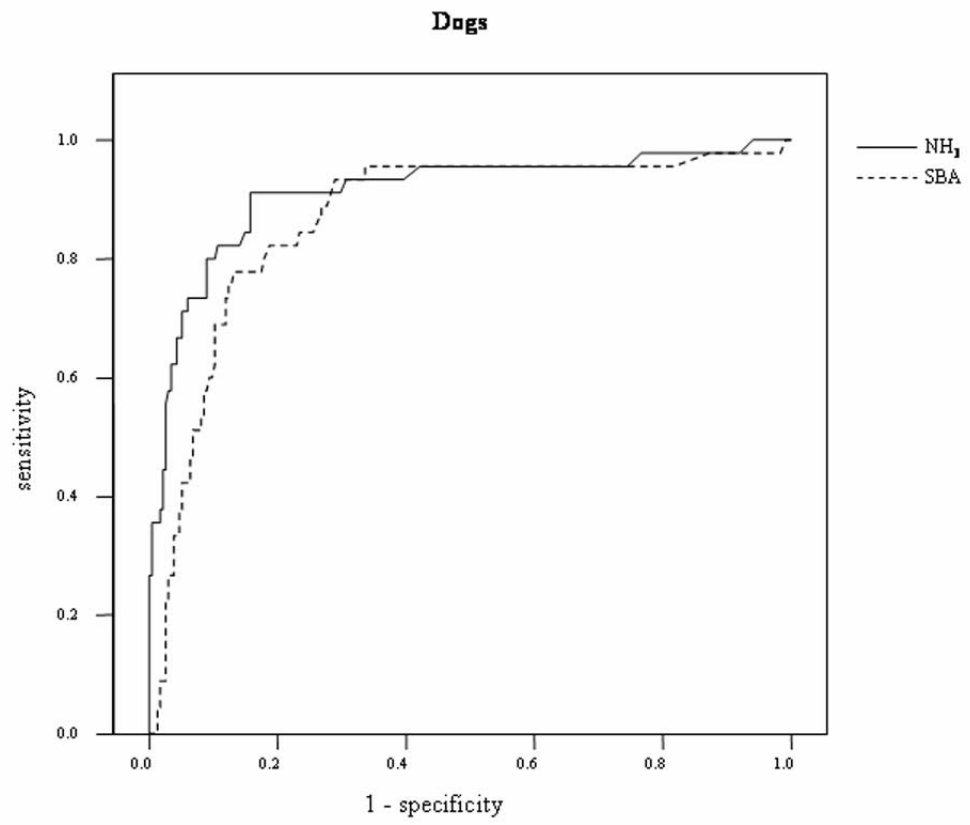
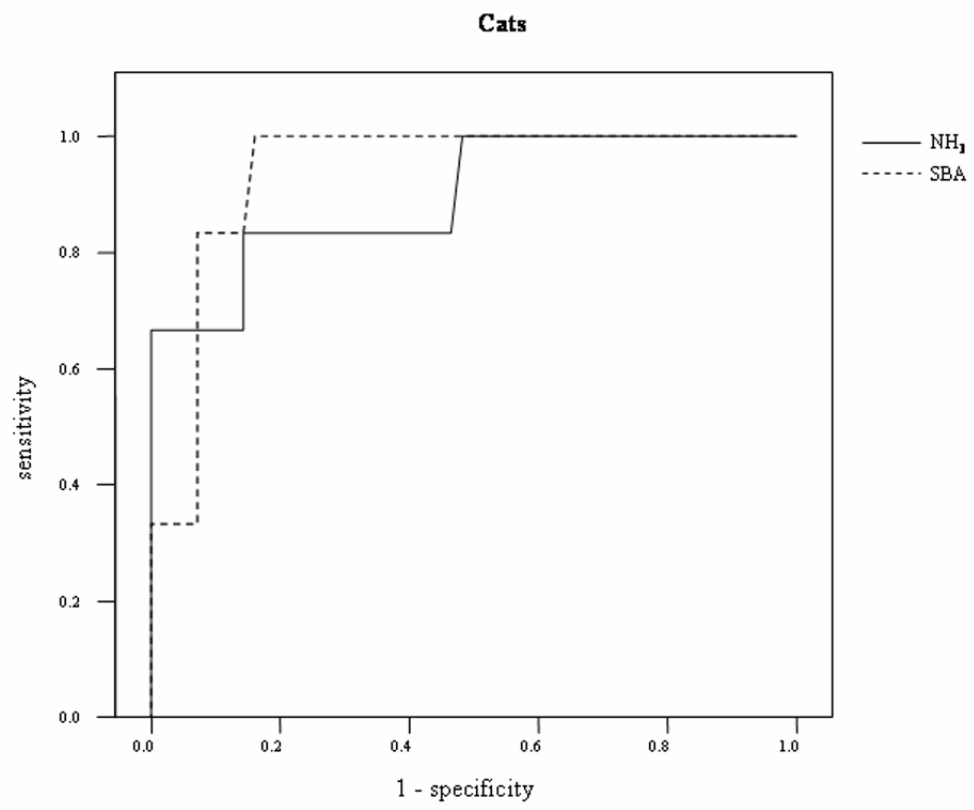


Figure 2.B.



**IV. KAPITEL II: PORTOSYSTEMIC SHUNTS IN CATS –
EVALUATION OF SIX CASES AND A REVIEW OF THE
LITERATURE**

**PORTOSYSTEMISCHE SHUNTS BEI KATZEN – EINE
AUSWERTUNG VON SECHS FÄLLEN MIT
LITERATURÜBERSICHT**

Veröffentlicht in der „Berliner und Münchener Tierärztlichen
Wochenschrift“ 122, Heft 5/6 (2009)

Kristina Ruland¹, Andrea Fischer¹, Sven Reese², Klaus Zahn³, Ulrike Matis³,
Katrin Hartmann¹

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig Maximilians Universität München¹

Anatomisches Institut der Ludwig Maximilians Universität München²

Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik der Ludwig Maximilians
Universität München³

Corresponding author:

Katrin Hartmann

Clinic of Small Animal Medicine

Ludwig Maximilians University Munich

Veterinärstraße 13

80539 Munich

Germany

Phone: +49 89 2180 2651, Fax +49 89 2180 16501

Email: vorstandsassistenz@medizinische-kleintierklinik.de

Summary

The objective of this study was to give a recent review of the literature of portosystemic shunt (PSS) in cats and to describe a case series of six cats diagnosed with PSS. Cats diagnosed with a PSS between 1997 and 2006 were reviewed with a focus on history, clinical signs, laboratory findings, imaging techniques, and outcome. Among 12.438 analysed cats, six cats were found with confirmed PSS (one portocaval, two intrahepatic, and three portoazygos shunts) leading to a prevalence of PSS in cats of 4.8/10.000 (0.048%) when compared to the clinic population. Three of the cats were purebred; four were male and two female. Median age at time of diagnosis was four months. All cats showed signs of hepatoencephalopathy and elevated fasted serum bile acids. Elevated fasted ammonia levels were found in five of six cats. Abdominal ultrasonography showed the shunting vessel in four of six cats. Three of four cats in which the shunt was surgically attenuated had a good to excellent outcome (follow up of 65 months). In conclusion, PSS are rare in cats. Affected cats may have an excellent long term outcome with surgery.

Keywords: feline, portosystemic shunt, hepatic encephalopathy, outcome

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, eine Zusammenfassung der aktuellen Literatur über portosystemische Shunts (PSS) bei Katzen und die Beschreibung einer Fallreihe von sechs Katzen mit PSS zu geben. Daten von Katzen, bei denen in den Jahren 1997 bis 2006 ein PSS festgestellt worden war, wurden im Hinblick auf Anamnese, klinische Symptome, Laborwerte, bildgebende Diagnostik und klinischen Verlauf analysiert. Von 12.438 erfassten Katzen zeigten sechs Katzen einen PSS (ein portokavaler, zwei intrahepatische und drei portoazygos-Shunts). Dies führte zu einer Prävalenz von 4,8/10.000 (0,048 %). Drei der Katzen waren reinrassig, vier männlich, zwei weiblich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug vier Monate. Alle Katzen zeigten Symptome einer Hepatoenzephalopathie und eine erhöhte Konzentration der präprandialen Serum Gallensäuren. Fünf von sechs Katzen zeigten eine erhöhte Konzentration von präprandialem Ammoniak. Mittels abdominaler Sonographie konnte bei vier von

sechs Katzen ein Shuntgefäß dargestellt werden. Drei von vier Katzen mit chirurgisch attenuiertem Shunt hatten einen guten bis exzellenten Verlauf (Follow up bis 65 Monate). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass PSS bei Katzen sehr selten vorkommen. Betroffene Katzen können mit chirurgischer Therapie einen exzellenten klinischen Langzeitverlauf haben.

Schlüsselwörter: felin, portosystemischer Shunt, Hepatoenzephalopathie, klinischer Verlauf

Introduction

To date, not many descriptive studies have been published on cats with portosystemic shunt (PSS). The only European case review with focus on medical data was published in Great Britain 20 years ago (Blaxter et al., 1988). Therefore, the aim of this paper was to give a recent review of the available literature of PSS in cats and to describe a case series of six cats diagnosed with PSS at the University Clinic for Small Animal Medicine, Munich, Germany.

Literature review

PSS are abnormal vessels which connect the portal vein with the systemic circulation, and thereby allow the portal blood to bypass the liver (Payne et al., 1990). They are common in dogs but rare in cats (Cullen et al., 2006). PSS can be classified into intrahepatic *versus* extrahepatic, congenital *versus* acquired, single *versus* multiple (Payne et al., 1990). The differentiation of intrahepatic and extrahepatic shunts depends on whether the shunt is located within or outside the parenchyma of the liver (Birchard et al., 1992). Intrahepatic shunts are always single and congenital. They develop either due to a patent ductus venosus which fails to close during the first three days of life, or due to the presence of other intraparenchymal communications between the portal vein and hepatic vein or vena cava. They most commonly pass through the left part of the liver but may also be found in the central and right hepatic parts (Payne et al., 1990). Between 10 and 22% of shunts in cats are intrahepatic (Levy et al., 1995; Hunt, 2004).

Extrahepatic shunts can be either congenital or acquired. Congenital extrahepatic shunts are usually single shunts in cats. A connecting vessel can be found between the extrahepatic portal vein or one of its contributors (left gastric vein, gastroduodenal vein, splenic vein, cranial or caudal mesenteric vein), and the caudal vena cava, the azygos vein, or the internal thoracic vein (Payne et al., 1990; Tillson et al., 2002). Acquired extrahepatic vascular anomalies usually involve multiple vessels and arise from the opening of previously non-functional collateral vessels. They are caused by disorders associated with intrahepatic or prehepatic portal hypertension. Intrahepatic portal hypertension can be the result of primary hypoplasia of the portal vein or liver fibrosis (which is often caused by congenital hepatic fibrosis due to polycystic kidney and/or other liver disease). Prehepatic portal hypertension can be caused by a thrombotic obstruction or tumorous compression of the portal vein (Cullen et al., 2006; Szatmari et al., 2006). Acquired extrahepatic PSS have rarely been described in cats (Brockman et al., 1998; Langdon et al., 2002; Zandvliet et al., 2005).

Clinical signs of congenital PSS are usually recognized in animals less than six months of age, sometimes even as early as six weeks. They include episodic hepatic encephalopathy (HE), stunted growth, gastrointestinal signs associated with liver dysfunction (such as anorexia, vomiting, and diarrhea), and symptoms of urinary tract disease that is caused by formation of ammonium biurate uroliths (such as strangury, pollakisuria, haematuria). HE in cats typically presents with hypersalivation, ataxia, blindness, seizures, altered consciousness (somnolence, stupor, coma), and behavioural changes (Center et al., 1990; Levy et al., 1995). In contrast to dogs, hypersalivation is described commonly in cats, and the presence of excessive ptyalism in a cat is highly suspicious of a PSS (Center und Magne, 1990; van Gundy et al., 1990). Additional signs such as copper-colored irides, cardiac murmurs, intermittent fever and recurrent upper respiratory diseases are also described (Center und Magne, 1990; Birchard und Sherding, 1992; Levy et al., 1995). PSS also has been associated with a high rate of cryptorchism in cats (24 – 35%) (Levy et al., 1995; Tillson und Winkler, 2002).

Routine laboratory blood work (CBC, biochemistry profile, urinalysis) is usually

non-specific. Haematological changes include mild nonregenerative anaemia with microcytic normochromic or hypochromic erythrocytes, and poikilocytosis. Solitary microcytosis was also described in 33 – 54% of cats with PSS, but is not as typical as in dogs (Center und Magne, 1990; Levy et al., 1995). Iron deficient erythropoiesis due to iron sequestration or ineffective iron transport has been supposed as a cause for microcytosis (Bunch et al., 1995; Simpson et al., 1997). Anaemia is generally less common in cats (15%) than in dogs (47 – 51%) (Scavelli et al., 1986; Center und Magne, 1990). Commonly discussed reasons for anaemia may be deficient iron supplementation or decreased iron metabolism in chronic diseases, decreased erythrocyte survival, abnormal cholesterol and lipid metabolism, and chronic blood loss due to coagulopathy (Center und Magne, 1990; Simpson et al., 1997). Due to ensuing liver insufficiency, low concentrations can be present for: albumin (10 to 25%), globulins (10 to 28%), blood urea nitrogen (25 to 100%), glucose (15 to 25%) and cholesterol or triglycerides (67%) (Berger et al., 1986; Scavelli et al., 1986; Center und Magne, 1990; Levy et al., 1995; Havig et al., 2002; Tillson und Winkler, 2002). Liver enzymes (e.g., ALT, ALP) may be slightly increased due to hypoxic hepatocellular injury originating from hypoperfusion. A slight elevation of ALP activity is a rather unspecific sign as the bone isoenzyme may also be elevated in young and growing kittens (up to seven months). In urine analysis, ammonium biurate crystals can be found. They precipitate, if the liver is unable to detoxify ammonia and convert uric acid into allantoin. Ammonium biurate crystalluria is known to be indicative of liver insufficiency but is recognized more often in dogs (40 – 74%) than in cats (10 – 33%) (Center und Magne, 1990; Tillson und Winkler, 2002).

To support the diagnosis of PSS, liver function tests [ammonia tolerance test (ATT) and pre- and post-prandial serum bile acids (SBAs)] are performed. PSS can be proved by its visualization using colour-flow Doppler-ultrasonography, portovenography, rectal scintigraphy and/or exploratory surgery. Abdominal ultrasonography should be considered when initial laboratory testing and liver function tests are suggestive of PSS. It can diagnose either congenital PSS or acquired portosystemic collaterals and the anatomy of the shunting vessel (i.e. intra- or extrahepatic) can be precisely determined. This knowledge is important not only for the surgeon, but also for predicting the prognosis (Szatmari und

Rothuizen, 2006). Sometimes, diagnosis may not be made until surgical exploration or intraoperative portal venography is performed. Previous studies found a sensitivity of ultrasonography in the diagnosis of PSS in cats of 47 to 100%. Holt et al. (1995) distinguished a sensitivity of 80.5% in extrahepatic, and 100% in intrahepatic shunts for abdominal ultrasonography. Another study recorded a correct ultrasonographic diagnosis of intra- *versus* extrahepatic shunt in 93%. Specificity ranged from 67 to 100% (Holt et al., 1995; Levy et al., 1995; Lamb et al., 1996; d'Anjou et al., 2004).

Before starting the examination of abdominal vessels for the detection of PSS, the abdominal organs have to be studied carefully (for the presence of free abdominal fluid, size and structure of the liver and kidneys, and the presence of sediment or stone in the urine bladder). When renal cysts have been detected in a cat, suspicion for PSS should be strong. In cats with either congenital or acquired PSS, ultrasonographic abdominal examination often reveals no abnormalities. Ascites is usually absent, and the liver and kidneys are usually of normal size. Splenomegaly may be present in cats with portal hypertension. Following the standard abdominal ultrasonographic evaluation, the examination of the abdominal vasculature is performed in seven standard planes. Using colour flow Doppler-sonography, turbulent blood stream can be displayed within the caudal vena cava, which can be suspicious for PSS. The diagnosis of congenital PSS is based on visualizing the shunting vessel. To visualize an anomalous vessel, it must be traced from its origin to its determination, or the other way around. The point, where a shunting vessel enters the caudal vena cava may be easier to find than its origin. Visualizing acquired PSS is only possible in rare cases, because they are mostly thin and hidden in the depth of the intestines. A dilated left gonadal vein is highly suspicious for acquired PSS (Szatmari und Rothuizen, 2006).

The only causal therapy for congenital PSS is attenuation of the shunt vessel. This can be performed by a partial or complete ligation of the shunt, by ameroid-constrictor placement, or by cellophane banding (Levy et al., 1995; Tillson und Winkler, 2002; Hunt et al., 2004). Ameroid-constrictor placement and cellophane banding are two methods of slow occlusion. The ameroid-constrictors are

composed of hydrophilic casein that swells over time. They are surrounded by a stainless steel collar, which limits outward expansion. The cellophane band consists of cellulose, which generates a local inflammation resulting in gradual attenuation of the shunt vessel (Mathews et al., 2005). Patients receiving a complete shunt vessel occlusion may have excellent outcome, but a complete occlusion is possible only in one third of the cats. In cats with partially ligated shunts, clinical signs are reported to recur or persist in the majority of cases (e.g., central blindness, seizures, dysuria) (van Gundy et al., 1990; Levy et al., 1995; Lipscomb et al., 2007). In many cases, a second surgery leading to a complete occlusion is recommended one to two months later (Tillson und Winkler, 2002). The reported postoperative mortality rates vary after ameroid-constrictor placement (0 – 4.5%) (Havig und Tobias, 2002; Kyles et al., 2002) and ligation of the shunting vessel (4 – 20%) (Levy et al., 1995; Wolschrijn et al., 2000; Lipscomb et al., 2007). Of five cats with extrahepatic shunt receiving cellophane bands, one cat showed neurological dysfunction (twitching). None of the cats died, and the clinical result was good to excellent, although the rate of resolution of hepatic dysfunction was only 66% (Hunt et al., 2004).

Alternatively and/or additionally medical and nutritive treatment is helpful. The aim is to decrease clinical signs of HE and to minimise further generation of urinary calculi (Tillson und Winkler, 2002). Furthermore, symptoms of HE should be controlled before surgical shunt attenuation is attempted to improve postoperative reconvalescence (Mathews und Bunch, 2005). Aim of the medical and dietary therapy is the reduction of urea in the ingesta. This can be achieved by following management: (1) Feeding a protein-restricted diet (with supplied taurine and arginine) reduces the nutritive source of ammonia. (2) Lactulose and nonabsorbable oral antibiotics (neomycine, metronidazole, ampicilline) are effective against urea-splitting bacteria in the intestinal flora. Furthermore, lactulose produces an acid environment leading to a reduced absorption of ammonia. In an acid environment, the ionised form of ammonia predominates, which can not pass the intestinal wall properly. (3) Enemas and lactulose decrease the transit time of ingesta, evacuating colon contents and its associated toxins. (4) Preloading patients on anticonvulsant medication reduces the risk of postoperative seizure activity (potassium bromide, phenobarbital) (Taboada, 1990; Mathews und Bunch, 2005). Nevertheless, medication alone can not avoid the progression

of liver failure, and therefore, prognosis for patients with medical treatment is limited.

Materials and Methods

Medical records of cats presented to the Clinic for Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany (1997 – 2006) were reviewed for the diagnosis of PSS. Inclusion criterion was the presence of PSS confirmed by portovenography or surgery. Data analysis included signalement, history, presenting complaints, clinical and laboratory findings, imaging (Doppler-ultrasonography, portovenography), exploratory laparotomy, and type of shunt identified. Outcome was assessed by reviewing the medical records and telephone consultation of owners and veterinarians. Determination of the hospital population was performed using the computer software Vetera[®] (GP.software, Eltville, Germany).

Fasted ammonia and SBA tests in all cats were performed after at least 12 hours of fasting. Blood samples for post-prandial SBAs were taken two hours after feeding. For ATT, blood samples were taken 30 minutes after giving 100 mg/kg of ammonium chloride gelatine capsules orally. SBAs were measured by an enzymatic test-kit (No. 450, Trinitiy Biotech, Berkeley Heights, New Jersey, USA). Blood samples for ammonia were routinely taken from the jugular vein and placed in EDTA-coated tubes with exclusion of air. Samples were immediately cooled and analysed within 20 minutes. Plasma ammonia concentration was determined by an enzymatic, kinetic test kit No 605096-01 (Roche, Mannheim, Germany) using the Hitachi 911 automatic analyzer (Roche, Mannheim, Germany).

Ultrasound was routinely performed with a 12 or 9 MHz probe (Siemens Sonoline Elegra) by three different sonographers. Shunt vessel identification was performed by colour flow Doppler sonography identifying turbulent flow.

Surgical correction was approached *via* ventral midline laparotomy. If a shunting vessel was not identified visually on exploratory laparotomy, portovenography was performed after catheterization of a mesenteric vein with injection of contrast material as previously described (Santilli et al., 2003). The shunting closure

techniques performed were partial ligation with a nonabsorbable suture, or ameroid-constrictor placement. Occlusion of the PSS was performed under monitoring of the portal pressures (*via* water manometer) and careful examination for signs of portal hypertension (mesenteric vein distension, excessive congestion, hypermotility, and cyanosis of the intestines or pancreas) as described earlier (Kyles et al., 2002; Tillson und Winkler, 2002).

Results

In six out of 12.438 investigated cats (4.8/10.000; 0.048%) admitted to the Clinic of Small Animal Medicine from 1997 to 2006, a PSS could be confirmed (descriptive details see Table 1). The duration of clinical signs ranged from one day to nine months prior to presentation at the hospital. All cats presented with hepatoencephalopathy. The most frequent neurological signs were abnormal mental status (6/6) [apathy (1/6), somnolence (2/6), stupor (2/6), and hyperactivity (1/6)], abnormal gait (6/6) [ataxia (3/6), staggering (2/6), and hypermetria (2/6)], and hypersalivation (6/6). Further neurological signs were generalized seizures (4/6), central blindness (4/6), generalized tremor (4/6), intermittent weakness (3/6), opisthotonus (2/6), anisocoria (1/6), bilateral mydriasis (1/6), spasms of facial muscles (1/6) pacing (1/6), and circling (1/6). Three of the four cats with seizures had an acute onset one day prior to presentation to the hospital. Two of these cats (No. 3 and 6) were referred as neurologic emergencies in status epilepticus, one cat showed uncontrollable seizures until induction of propofol-anaesthesia (No. 4). Cat No. 5 had had generalized seizures about once a week for four months prior to presentation. In all cats seizures were not associated with feeding.

Signs suggestive of gastrointestinal disease were observed in two cats and included vomiting and anorexia. Diarrhea was present in one cat. Other signs were stunted growth (3/6), a radiologically enlarged heart (2/6). A systolic heart murmur was present in one cat.

Haematological changes could be observed in five cats including microcytosis. Hypochromasia with normal packed cell volume (PCV) was present in four cats.

ALP was two-fold increased in two cats. Urine specific gravity ranged from 1.010 to 1.051. Urolithiasis and crystalluria were noted on abdominal radiography and urinalysis in one cat, but the type of the urinary calculi was not further determined. Five cats showed fasted hyperammonaemia (1.8- to 10.0-fold increases; reference range < 59 $\mu\text{mol/l}$). Fasted SBA levels exceeded the upper end of the reference range (20 $\mu\text{mol/l}$) in each cat by 1.5 to 7-fold. Results of ATT were available in two cats with normal and 1.8-fold increase in fasted ammonia levels. Pathological results of post-prandial SBA levels were available in three cats (6- to 16.5-fold elevated) (Table 2).

Radiographic evidence of microhepatia was present in three cats, renomegaly was noticed in one cat. Ultrasonography identified the shunting vessel in 4/6 examined animals. In one cat, PSS was strongly suspected after ultrasonographic examination.

Preoperative medical treatment included protein-restricted diet (6), lactulose (6), enemas (6), antibiotics (amoxicilline (4), metronidazole (2), cefotaxim (1)), anticonvulsant therapy (diazepam (4), pentobarbital (3), propofol (1), phenobarbital (1)), and mannitol (3) for treatment of brain edema.

All cats underwent exploratory surgery. In three cats PSS was identified visually during laparotomy. Intraoperative portovenography was performed in the remaining three cats where PSS could not be identified visually. Two intrahepatic (patent ductus venosus) and four extrahepatic shunts (three porto-azygos and one direct porto-caval anastomoses) were found. All porto-azygos shunts were found in purebred cats. Attenuation was attempted in three cats with ameroid-constrictor placements (No. 4-6). Cat No. 1 was treated with a partial ligature. Cat No. 2 was euthanized after portovenography at the owner's request, in cat No. 3 a liver biopsy was taken after identification of the shunt per portovenography, but a ligation was not attempted. In cat No. 4, cardiorespiratory arrest occurred in anaesthesia after surgery. The cat was successfully resuscitated. Further postoperative medical management corresponded to preoperative treatment in all cats.

Follow up data were available in four cats (No. 3 – 6). Cats No. 5 and 6 were still alive and healthy 65 and 40 months after surgery, respectively, without any medical or dietary therapy applied. No signs of HE were observed. Both showed a

well vascularized liver, lack of ascites and complete closure of the shunt vessel by ultrasonography six weeks and six months after surgery. Postoperative fasted ammonia levels remained slightly increased in cat No. 6 (78 $\mu\text{mol/l}$), and within reference range in cat No. 5. Fasted SBA concentrations were normal in both cats.

Cat No. 3 remained centrally blind and had generalised seizures once a month for 64 months following surgery. No medical or dietary therapy was applied. The owner considered the quality of life of his cat to be good. Histology of the liver could not give evidence about alterations of the vessels in cat No. 3, because no Glisson's triangles could be found in the biopsy sample. Cat No. 4 was euthanized two months after surgery because of worsening HE and persisting blindness. The cat had already developed uncontrollable seizures before surgery and had to be resuscitated after cardiopulmonary arrest following surgery. Seizures and ataxia had stopped only for a few weeks after surgery. Ultrasound showed complete attenuation of the ameroid constrictor without any flow in the shunting vessel, and a well vascularized liver of normal size without ascites two weeks after surgery. SBA concentrations were within the reference range three weeks after surgery.

Cat No. 1 had fasted ammonia concentrations within the reference range three days after surgery, but was lost to follow-up thereafter.

Discussion

In the presented population, the prevalence of PSS in cats was 4.8/10.000 (0.048%) hospital admissions and thus, was higher than the incidence of 2.5/10.000 reported by Levy and co-authors (1995), who retrospectively evaluated data of PSS in cats examined at North American Veterinary Hospitals. To our knowledge, no further studies on the prevalence of PSS in cats are available. The slightly higher prevalence of PSS in cats might reflect an increased awareness of the diagnosis. Tobias and Rohrbach (2003) recognized an increase in the prevalence per year of congenital PSS in dogs registered in the Veterinary Medical Database of North American Teaching Hospitals. During a 21-year period, prevalence of PSS increased from 1/2.000 (1980) to 1/200 (2001) admissions. During this period, Doppler-sonography has been established as a convenient and non invasive tool for the diagnostics of liver and vascular

malformations. This has led to an increased expertise in the detection of PSS. In many cases, the less invasive tool of ultrasound allows to confirm the diagnosis without invasive and more cost intensive invasive diagnostic procedures (Santilli und Gerboni, 2003; Szatmari und Rothuizen, 2006). On the other hand, the decision to pursue shunt diagnosis with portovenography or exploratory laparotomy and surgical therapy at the same time is very likely positively influenced when PSS is suspected in the ultrasonographic examination.

Breed predisposition for congenital PSS is described in several canine breeds (Tobias et al., 2003). Hunt (2004) reports a significant overrepresentation of Himalayan cats. However, DSH cats seem to be most frequently affected (70% (Martin, 1993)), and in the present series, also the majority of affected cats were domestic shorthair cats (3/6).

Two studies reported that the age of presentation to the clinic in cats with PSS was less than six months in 75%, and less than 12 months in 78% (Birchard und Sherding, 1992; Levy et al., 1995). In this case series, age of diagnosis was similar with 4/5 of the cats being younger than one year and 3/5 being younger than six months. Nevertheless, an older age does not exclude the presence of congenital PSS as the onset of obvious clinical signs in one cat in this series was as late as three years of age. The presented data underline that single congenital PSS in cats usually become clinically apparent very early in life but rare exceptions are possible.

All shunts in our cohort were of congenital and single type, which is similar to other published reports (Scavelli et al., 1986; Birchard und Sherding, 1992; Lamb et al., 1996). Only few authors described acquired PSS associated with primary hepatobiliary disease in cats (Gores et al., 1994; Langdon et al., 2002; Zandvliet et al., 2005). In our study, porto-azygos shunts were markedly overrepresented. They were detected in three purebred male cats (Persian, British Short Hair, Maine Coon). However, information on affected breeds in cats with porto-azygos shunts is missing so far in the literature. Future studies should try to confirm whether there is a predisposition for porto-azygos shunts in purebred male cats as

suggested by the data of this study. Also, affected cats in the cohort of Kyles et al. (2002) with porto-azygos shunts were older with a mean age of 24.5 months which is in contrast to the findings of this series in which mean age of cats with portoazygos shunt was six months. Two cats actually showed clinical signs immediately after birth.

In this study, HE was the reason for presentation at the hospital in each cat with PSS. The most frequent signs of HE were ptyalism and abnormal mental status, followed by generalised seizures, central blindness, and tremor. This substantiates observations from other reports (Scavelli et al., 1986; Blaxter et al., 1988; Levy et al., 1995). Hypersalivation in a cat is highly suspicious of a PSS, and may be a manifestation of a simple or complex partial seizure. Three cats in the present study suffering from ptyalism showed generalized seizures, one cat also showed spasms of facial muscles. In the literature, signs of HE observed in cats and dogs were different. Ptyalism and blindness are commonly described in cats with PSS (Blaxter et al., 1988; van Gundy et al., 1990; Levy et al., 1995; Havig und Tobias, 2002; Kyles et al., 2002), but are rarely observed in dogs (Griffiths et al., 1981; Rothuizen et al., 1982; Winkler et al., 2003; Mehl et al., 2005). Furthermore, seizures are described in cats more frequently than in dogs as a manifestation of HE (Griffiths et al., 1981; Blaxter et al., 1988; van Gundy et al., 1990; Levy et al., 1995; Lamb et al., 1996; Watson et al., 1998; Havig und Tobias, 2002; Kyles et al., 2002; Winkler et al., 2003; Mehl et al., 2005).

Other clinical findings like aggression, copper-colored irides, cryptorchism, intermittent fever, and recurrent upper respiratory diseases, which are described by several authors to occur in the cat (Center und Magne, 1990; Birchard und Sherding, 1992; Levy et al., 1995) were not recognized in the patients of this series.

The most common haematological and biochemical changes were microcytosis (4/6 cats), hypochromasia (5/6 cats), and decreased BUN concentrations (5/6 cats). These findings were similar to those published previously (Center und Magne, 1990; Levy et al., 1995; Havig und Tobias, 2002; Kyles et al., 2002).

In the present study, fasted SBA concentrations appeared more sensitive compared with fasted ammonia concentrations in cats with PSS. This is similar to other studies that report sensitivities of 94 to 100% of fasted SBA and ammonia concentrations of 80 to 90% in cats with PSS (Berger et al., 1986; Center et al., 1995; Havig und Tobias, 2002; Kyles et al., 2002). Blaxter et al. (1988) recorded elevated baseline ammonia values in 100% of his cohort. Post-prandial SBA concentrations were reported to be 100% sensitive (Center et al., 1995; Levy et al., 1995; Kyles et al., 2002), and also in this study 3/3 cats showed markedly elevated post-prandial SBA concentrations. This suggests that post-prandial concentrations of SBAs should always be taken if normal levels occur in an animal with suspected PSS.

Running post-prandial SBAs from the very beginning is of less practical profit, because the challenged SBA test is time-consuming, especially when the patient is anorectic and the meal has to be fed by nasopharyngeal tube. Moreover, fasted SBA levels are highly sensitive for PSS and in most cases sufficient for the diagnosis. Post-prandial SBAs in cats No. 2 and 5 in this series were omitted, because fasted SBAs, and especially fasted ammonia, were clearly elevated. Post-prandial SBAs in case No. 3 were of questionable profit, because preprandial SBA levels already were elevated. The value of performing ATT in patients with clearly elevated fasted ammonia levels is also of highly questionable profit, because of its inherent risks such as aggravation of hepatoencephalopathy. Therefore, the diagnostic value of ATT in cat No. 6 is questionable, considering that the result of fasted ammonia was already diagnostic (see Table 2). However, this study is a retrospective one, so proceedings could not be influenced.

Abdominal ultrasonography proved to be a useful and sensitive diagnostic tool. Furthermore ultrasonography enables to detect uroliths, and its accuracy in detecting PSS is reported to reach 100% in hands of very experienced operator (Lamb et al., 1996). In this series ultrasonography could demonstrate the shunt vessel in 4/6 animals. In other studies ultrasonography revealed an anomalous vessel in between 47 and 92% of the examined cats (Holt et al., 1995; Lamb et al., 1996; d'Anjou et al., 2004). Ultrasound should be considered as the initial gold standard diagnostic tool since it is less invasive and causes less morbidity than

exploratory laparotomy or portovenography. Nevertheless, a negative finding does not rule out the existence of an anomalous vessel in suspected cases.

Long-time follow-up information was available in three of the four surgically treated cats. They had all received an ameroid-constrictor. Two of the patients were reported to have an excellent long-term outcome; seizures, blindness, and neurological deficits were completely reversible. On the other hand, one cat was euthanized two months after surgery because of persisting signs of HE and blindness. The cat might have developed irreversible brain damage prior to surgery (due to severe HE with potential development of edema, brain swelling, herniation), or following surgery due to the cardiorespiratory arrest requiring resuscitation. Similar postoperative complications are described in cats of other reports (Levy et al., 1995; Havig und Tobias, 2002; Kyles et al., 2002; Lipscomb et al., 2007). Seizures have been described as a complication following shunt ligation in dogs (without any intraoperative anaesthetic or cerebral perfusion problems). The underlying pathophysiology of this phenomenon is not yet clarified, but a rapid change in ammonia concentrations and the metabolic environment of neurons and glial cells has been postulated as one underlying cause (Hardy, 1990).

Prognostic factors like body weight, preoperative PCV, total protein and plasma albumin concentration, leukocyte count, portal pressure, and post surgical rectal temperature for short-term and long-term outcome have been determined for dogs (Bostwick et al., 1995; Papazoglou et al., 2002; Mehl et al., 2005), yet in cats, predictive tests have not been investigated and patient count in this study is not sufficient enough to draw conclusions.

Conclusion: PSS is a rare diagnosis in cats, but its awareness seems to have increased. It is suspected on the basis of clinical signs and abnormal liver function tests. Our findings are similar to those previously reported: SBA and ammonia levels (fasted or post challenge) are sensitive parameters in the diagnosis of PSS. Doppler-Ultrasonography seems to be the diagnostic tool with the best cost benefit ratio for the patient and should be performed in any cat suggestive of PSS. Never the less, exploratory laparotomy and/or portovenography still are necessary to confirm the presence of PSS when ultrasound remains indecisive. Cats with

meroid constrictor ligation seem to have an excellent long term outcome with surgical therapy as long as irreversible impairment has not occurred prior to treatment.

References

Berger B, Whiting PG, Breznock EM, Bruhl-Day R, Moore PF (1986): Congenital feline portosystemic shunts. *J Am Vet Med Assoc* 188: 517-21.

Birchard SJ, Sherding RG (1992): Feline portosystemic shunts. *Compend Contin Educ Pract Vet* 14: 1295-1300.

Blaxter AC, Holt PE, Pearson GR, Gibbs C, Gruffydd-Jones TJ (1988): Congenital portosystemic shunts in the cat: a report of nine cases. *J Small Anim Pract* 29: 631-645.

Bostwick DR, Twedt DC (1995): Intrahepatic and extrahepatic portal venous anomalies in dogs: 52 cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc* 206: 1181-5.

Brockman DJ, Brown DC, Holt DE (1998): Unusual congenital portosystemic communication resulting from persistence of the extrahepatic umbilical vein. *J Small Anim Pract* 39: 244-8.

Bunch SE, Jordan HL, Sellon RK, Cullen JM, Smith JE (1995): Characterization of iron status in young dogs with portosystemic shunt. *Am J Vet Res* 56: 853-8.

Center SA, Magne ML (1990): Historical, physical examination, and clinicopathologic features of portosystemic vascular anomalies in the dog and cat. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5: 83-93.

Center SA, Erb HN, Joseph SA (1995): Measurement of serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 207: 1048-54.

Cullen JM, van den Ingh TSGAM, Bunch SE, Rothuizen J, Washabau RJ, Desmet VJ (2006): Morphological classification of circulatory disorders of the canine and feline liver. In: Rodenhuis J, Demetriou-Swanwick R (Hrsg.), *WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline*

liver disease. Elsevier Saunders, Philadelphia, 41-59.

d'Anjou MA, Penninck D, Cornejo L, Pibarot P (2004): Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 45: 424-37.

Gores BR, Berg J, Carpenter JL, Ullmann SL (1994): Chylous ascites in cats: nine cases. *J Am Vet Med Assoc* 205: 1161-1164.

Griffiths G, Lumsden J, Valli V (1981): Hematology and biochemical changes in dogs with portosystemic shunts. *J Am Anim Hosp Assoc* 17: 705-710.

Hardy RM (1990): Pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5: 100-6.

Havig M, Tobias KM (2002): Outcome of ameroid constrictor occlusion of single congenital extrahepatic portosystemic shunts in cats: 12 cases (1993-2000). *J Am Vet Med Assoc* 220: 337-41.

Holt DE, Schelling CG, Saunders HM, Orsher RJ (1995): Correlation of ultrasonographic findings with surgical, portographic, and necropsy findings in dogs and cats with portosystemic shunts: 63 cases (1987-1993). *J Am Vet Med Assoc* 207: 1190-3.

Hunt G (2004): Effect of breed on anatomy of portosystemic shunts resulting from congenital diseases in dogs and cats: a review of 242 cases. *Aust Vet J* 82: 746-9.

Hunt G, Kummeling A, Tisdall P, Marchevsky A, Liptak J, Youmans K, Goldsmid S, Beck J (2004): Outcomes of cellophane banding for congenital portosystemic shunts in 106 dogs and 5 cats. *Vet Surg* 33: 25-31.

Kyles AE, Hardie EM, Mehl M, Gregory CR (2002): Evaluation of ameroid ring constrictors for the management of single extrahepatic portosystemic shunts in cats: 23 cases (1996-2001). *J Am Vet Med Assoc* 220: 1341-7.

Lamb CR, Forster-van Hijfte MA, White RN, McEvoy FJ, Rutgers HC (1996): Ultrasonographic diagnosis of congenital portosystemic shunt in 14 cats. *J Small Anim Pract* 37: 205-9.

Langdon P, Cohn LA, Kreeger JM, Priddy NH (2002): Acquired

portosystemic shunting in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 38: 21-7.

Levy JK, Bunch SE, Komtebedde J (1995): Feline portosystemic shunts. In: Bonagura J (Hrsg.), *Kirks current veterinary therapy*. XII Aufl. WB Saunders Co, Philadelphia, 743-749.

Lipscomb VJ, Jones HJ, Brockman DJ (2007): Complications and long-term outcomes of the ligation of congenital portosystemic shunts in 49 cats. *Vet Rec* 160: 465-470.

Martin RA (1993): Congenital portosystemic shunts in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 23: 609-23.

Mathews KG, Bunch SK (2005): Vascular liver diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC (Hrsg.), *Textbook of veterinary internal medicine*, sixth edition. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, 1453-1464.

Mehl ML, Kyles AE, Hardie EM, Kass PH, Adin CA, Flynn AK, De Cock HE, Gregory CR (2005): Evaluation of ameroid ring constrictors for treatment for single extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 168 cases (1995-2001). *J Am Vet Med Assoc* 226: 2020-30.

Papazoglou LG, Schroeder S, Monnet E, Seim HB, 3rd (2002): Survival and prognostic indicators for dogs with intrahepatic portosystemic shunts: 32 cases (1990-2000). *Vet Surg* 31: 561-70.

Payne JT, Martin RA, Constantinescu GM (1990): The anatomy and embryology of portosystemic shunts in dogs and cats. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5: 76-82.

Rothuizen J, van den Ingh TS (1982): Congenital porto-systemic shunts in 16 dogs and 3 cats. *J Small Anim Pract* 23: 67-81.

Santilli RA, Gerboni G (2003): Diagnostic imaging of congenital porto-systemic shunts in dogs and cats: a review. *Vet J* 166: 7-18.

Scavelli T, Hornbuckle WE, Roth L, Rendano V, Jr., de Lahunta A, Center S, French T, Zimmer J (1986): Portosystemic shunts in cats: seven cases (1976-1984). *J Am Vet Med Assoc* 189: 317-25.

Simpson KW, Meyer DJ, Boswood A, White RN, Maskell IE (1997): Iron

status and erythrocyte volume in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. *J Vet Intern Med* 11: 14-9.

Szatmari V, Rothuizen J (2006): Ultrasonographic identification and characterization of congenital portosystemic shunts and portal hypertensive disorders in dogs and cats. In: Rodenhuis J, Demetriou-Swanwick R (Hrsg.), *WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver disease*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 15-39.

Taboada J (1990): Medical management of animals with portosystemic shunts. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5: 107-19.

Tillson D, Winkler J (2002): Diagnosis and treatment of portosystemic shunts in the cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 32: 881-99.

Tobias KM, Rohrbach BW (2003): Association of breed with the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: 2,400 cases (1980-2002). *J Am Vet Med Assoc* 223: 1636-9.

van Gundy TE, Boothe HW, Wolf A (1990): Results of surgical management of feline portosystemic shunts. *J Am Anim Hosp Assoc* 26: 55-62.

Watson PJ, Herrtage ME (1998): Medical management of congenital portosystemic shunts in 27 dogs-a retrospective study. *J Small Anim Pract* 39: 62-8.

Winkler JT, Bohling MW, Tillson DM, Wright JC, Ballagas AJ (2003): Portosystemic shunts: diagnosis, prognosis, and treatment of 64 cases (1993-2001). *J Am Anim Hosp Assoc* 39: 169-85.

Wolschrijn CF, Mahapokai W, Rothuizen J, Meyer HP, van Sluijs FJ (2000): Gauged attenuation of congenital portosystemic shunts: results in 160 dogs and 15 cats. *Vet Q* 22: 94-8.

Zandvliet MJM, Szatmari V, van den Ingh TS, Rothuizen J (2005): Acquired portosystemic shunting in 2 cats secondary to congenital hepatic fibrosis. *J Vet Intern Med* 19: 765-767.

Table 1: Signalement, clinical signs, diagnostic procedures, treatment, and outcome in six cats with PSS

DSH = Domestic Short Hair; BSH = British Short Hair; f = female; fs = female spayed; m = male; mn = male neutered; - = absent; + = present

No.	Breed	Sex	Age at presentation (months)	Shunt Type	GI signs	Ptyalism	Neurological signs	Urinary Tract Diseases	Abdominal Sonography	Portovenography	Therapy	Outcome
1	DSH	f	6	Single portocaval, congenital	-	+	+	-	Shunt not identified	+	partial ligature	lost to follow up
2	DSH	mn	38	Single intrahepatic (PDV), congenital	-	+	+	-	Shunt not identified	+	-	euthanasia
3	DSH	fs	unknown	Single intrahepatic (PDV), congenital	-	+	+	-	Shunt identified	+	-	resisting blindness, monthly seizures 64 mths post op
4	BSH	m	5	Single portoazygos, congenital	+	+	+	renomegaly	Shunt identified	identified at lapotomy	ameroid constrictor 3,5 mm	resisting blindness, seizures; euthanasia 2 mths post op
5	Persian	m	9	Single portoazygos, congenital	+	+	+	-	Shunt identified	identified at lapotomy	ameroid constrictor 5 mm	no symptoms 65 mths post op
6	Maine Coon	m	4	Single portoazygos, congenital	-	+	+	cystoliths, crystalluria	Shunt suggested	identified at lapotomy	ameroid constrictor 3,5 mm	no symptoms 40 mths post op

Table 2: Laboratory findings in six cats with PSS

Ref. = Reference range; PCV = Packed Cell Volume; MCV = Mean Corpuscular Value; BUN = Blood Urea Nitrogen value; NH₃ = Serum ammonia; ATT = Ammonia Tolerance Test; SBAs = Serum Bile Acids; postpr. = post-prandial; NA = not applicable; neg. = negative

*ATT: In case of PSS, challenged concentration at least doubles the basal level (Cullen et al., 2006).

** post-prandial SBAs: ≥ 20 $\mu\text{mol/l}$ (Center et al., 1995).

No.	PCV (%)	MCV (fl)	MCH (fmol/l)	Glucose (mmol/l)	BUN (mmol/l)	Albumin (g/l)	FIV FeLV	fasted NH ₃ ($\mu\text{mol/l}$)	ATT ($\mu\text{mol/l}$)	fasted SBAs ($\mu\text{mol/l}$)	postpr. SBAs ($\mu\text{mol/l}$)
1	38	37.9	0.77	11.7	10.2	35	neg	230	NA	57	330
2	37	35.6	1.17	6.0	4.7	29	neg	369	NA	58	NA
3	35	28.7	0.59	5.7	6.9	39	neg	57	97	137	170
4	29	36.5	0.76	7.5	4.3	34	NA	438	NA	130	NA
5	32	NA	NA	5.4	4.8	38	NA	589	NA	75	NA
6	36	38.7	0.79	8.4	4.0	32	neg	104	112	35	115
Ref.	30-44	40-55	0.8-1	3.1-6.9	5-11.3	26-56		≤ 59	*	≤ 20	**

V. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von Patienten der Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München erfasst, bei denen im Zeitraum von 1996 bis 2006 Serum-Ammoniak und/oder Serum-Gallensäuren gemessen wurden. Die Parameter wurden bestimmt, weil die Patienten Symptome einer hepatozellulären Krankheit oder einer Hepatoenzephalopathie zeigten.

In der ersten Studie wurden Daten von 373 Hunden und 85 Katzen analysiert. Bei allen Patienten wurde präprandialer Serum-Ammoniak bestimmt, bei 280 Hunden und 62 Katzen präprandiale Serum-Gallensäuren. Bei 53 Hunden und sechs Katzen wurde ein PSS diagnostiziert, bei 39 Hunden und 20 Katzen eine hepatozelluläre Krankheit, die übrigen (281 Hunde und 59 Katzen) wurden in einer Gruppe extrahepatischer Krankheiten zusammengefasst. Es wurden nur die Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen eine definitive Diagnose gestellt wurde. Ziel dieser Studie war, die Sensitivität und Spezifität von präprandialem Serum-Ammoniak und präprandialen Serum-Gallensäuren in der Detektion von PSS bei Hunden und Katzen zu berechnen, und ihre diagnostische Aussagekraft („overall diagnostic accuracy“) zwischen Hunden und Katzen zu vergleichen.

In der zweiten Studie wurden Daten von allen Katzen, die zwischen 1997 und 2006 in der Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden, auf die Diagnose PSS untersucht. Einschlusskriterium war ein PSS, der mittels Portovenographie oder Laparotomie diagnostiziert worden war. Die aufgenommenen Daten umfassten Signalement, Anamnese, Vorstellungsgrund, Symptome, Laborbefunde, bild-gebende Diagnostik (Doppler-Ultrasonographie, Portovenographie, Szinti-graphie), explorative Laparotomie, Shunt-Typ und Verlauf. Letzterer wurde mittels Dokumentation der nachfolgenden Vorstellungen und Telefongesprächen mit den Besitzern und behandelnden Tierärzten erfasst. Ziel der zweiten Studie war letztendlich, eine Fallstudie von sechs Katzen mit PSS zu beschreiben.

Im Zeitraum von 1997 bis 2006 wurden insgesamt 12.438 Katzen in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt. Bei 159 Katzen wurde Serum-Ammoniak gemessen (1,3 %), 53 von

ihnen zeigten eine Hyperammonämie (0,43 %). Bei sechs Katzen wurde ein PSS diagnostiziert. Damit errechnete sich eine Prävalenz von PSS bei Katzen von 4,8/10000 (0,048 %) Vorstellungen. LEVY und Mitarbeiter (1995) berechneten in ihrer Multicenter-Studie nordamerikanischer Tierkliniken mit 78 Katzen mit PSS eine Prävalenz von 2,5/10000 Vorstellungen. Weitere Studien, die die Prävalenz von PSS bei Katzen bestimmen, existieren bislang nicht. Die höhere Prävalenz in vorliegender Studie kann eventuell darauf zurückgeführt werden, dass die Studie von LEVY und Mitarbeiter (1995) früher publiziert war. In dieser Zeit sind die Techniken und Möglichkeiten, einen PSS zu diagnostizieren, besser geworden. In den letzten zehn Jahren gewann die Doppler-Sonographie als nicht-invasives Diagnostikum von Anomalien der Leber und ihrer Gefäße große Bedeutung und rückte damit die invasiven Verfahren Portovenographie und explorative Laparotomie in den Hintergrund (SANTILLI & GERBONI, 2003). Dadurch wurde den Patientenbesitzern die Entscheidung zur weiteren Diagnostik und chirurgischen Therapie wahrscheinlich erleichtert, und ein PSS möglicherweise häufiger diagnostiziert. TOBIAS und Mitarbeiter (2003) machten in ihrer Multicenter-Studie nordamerikanischer Tierkliniken bei der Auswertung der Daten von Hunden mit PSS ähnliche Beobachtungen. Innerhalb eines Zeitraums von 21 Jahren stieg die jährliche Prävalenz von kongenitalen PSS bei Hunden von 1/2000 (1980) auf 1/200 (2001) Vorstellungen.

Die Hälfte der Katzen mit PSS waren Rassekatzen (ein Perser und je eine Maine Coon und Britisch Kurzhaar Katze). Eine gesicherte Rasseprädisposition ist bei Katzen nicht erwiesen (TOBIAS & ROHRBACH, 2003; HUNT, 2004), HUNT (2004) und LEVY und Mitarbeiter (1995) berichten jedoch von einer signifikanten Überrepräsentation von Himalaya-Katzen und Perserkatzen mit PSS. Europäische Kurzhaarkatzen scheinen am häufigsten betroffen zu sein. MARTIN (1993) berichtet von einem Anteil der Europäischen Kurzhaarkatzen von 70 % an Katzen mit PSS. Da sie jedoch auch dem größten Anteil der überhaupt vorkommenden Katzen entsprechen, kann eine Prädisposition nicht angenommen werden. In der vorliegenden Studie waren 63 % der Gesamtpopulation (7884/12384) Europäische Kurzhaarkatzen. Daraus errechnet sich eine Prävalenz von $3/7884 = 3,8/10000$ (0,038 %), welche sogar deutlich niedriger ist als die Prävalenz für PSS bei Katzen der Gesamtpopulation (4,8/10000; 0,048 %).

Ebenso ist eine Geschlechtsprädisposition nicht gesichert. Bei Katzen mit PSS sind

die männlichen Tiere etwas häufiger betroffen (CENTER & MAGNE, 1990; BIRCHARD & SHERDING, 1992; LEVY, et al., 1995; LAMB, et al., 1996). In drei Publikationen wird jedoch von einer Geschlechter-Proportion von sieben Katzen zu vier Katern (HOLT, et al., 1995), zwölf Katzen zu elf Katern (KYLES, et al., 2002) und fünf Katzen zu vier Katern (HUNT, 2004) berichtet. In vorliegender Arbeit überwogen Kater (vier männliche *versus* zwei weibliche Katzen). Um jedoch Rückschlüsse ziehen zu können, ist die Fallzahl zu klein.

PSS werden überwiegend bei sehr jungen Tieren gefunden. In zwei Studien sind jeweils 75 % der Katzen jünger als sechs Monate (LEVY, et al., 1995) und 78 % jünger als ein Jahr (BIRCHARD & SHERDING, 1992). Das stimmt weitgehend mit dieser Studie überein, in der drei von fünf Katzen jünger als sechs Monate und vier von fünf Katzen jünger als ein Jahr waren. Adulte Katzen mit kongenitalem PSS sind beschrieben (BERGER, et al., 1986; HOLT, et al., 1995; LAMB, et al., 1996), und auch in dieser Studie war eine der Katzen bei Beginn eindeutiger Symptome drei Jahre alt. Eine Katze mit unbekanntem Alter wurde als adult beschrieben. Es ist jedoch zu beachten, dass das Alter bei der Vorstellung dieser Tiere erfasst worden ist. Die adulte Katze unbekanntes Alters ist mit etwa einem Jahr von ihrem neuen Besitzer aus dem Tierheim geholt worden und hatte seitdem Symptome eines HES gezeigt, also wahrscheinlich auch schon früher. Eventuell lag diese Situation auch bei einigen Katzen oben genannter Studien vor. Eine Erklärung dafür, dass die andere Katze erst mit drei Jahren vorgestellt wurde, könnte die Größe ihres Shuntgefäßes sein. Die Schwere der Symptome ist direkt abhängig vom Grad der Umgehung des Portalblutes um die Leber, also der Versorgung der Leber mit Portalblut (CULLEN, et al., 2006). Daher ist es möglich, dass die Katze ein dünnes Shuntgefäß hatte, das nur wenig Portalblut um die Leber herumführte, mit der Folge, dass die klinischen Symptome nur mild waren oder erst auftraten. Leider lagen keine Angaben über die Größe des Shuntgefäßes vor. Insgesamt kann der Schluss gezogen werden, dass auch bei einer adulten Katze, die Symptome einer Hepatoenzephalopathie zeigt, an einen kongenitalen PSS gedacht werden muss. Erworbene, mit einer primären hepatobiliären Krankheit assoziierte PSS hingegen sind bei älteren Tieren zu erwarten. Bei Katzen sind erworbene PSS aber nur von wenigen Autoren beschrieben (VITUMS, 1961; GORES, et al., 1994; LANGDON, et al., 2002; ZANDVLIET, et al., 2005).

Alle Katzen dieser Arbeit zeigten Symptome einer Hepatoenzephalopathie. Dies deckt sich mit der Aussage, dass PSS die häufigste Ursache einer Hepatoenzephalopathie bei Katzen sind (VULGAMOTT, 1985; BLAXTER, et al., 1988). Die häufigsten Symptome der Hepatoenzephalopathie waren Hypersalivation und abnormaler mentaler Status (je sechs von sechs), generalisierte Krampfanfälle, zentrale Blindheit und Tremor (je vier von sechs). In anderen Studien wurden ähnliche Beobachtungen gemacht (SCAVELLI, et al., 1986; BLAXTER, et al., 1988; LEVY, et al., 1995). Die neurologischen Symptome eines HES zeigen sich bei Hund und Katze in unterschiedlichen Ausprägungen. Hypersalivation und Blindheit werden bei Katzen mit PSS sehr häufig als Symptome einer Hepatoenzephalopathie beschrieben (BLAXTER, et al., 1988; VANGUNDY, et al., 1990; LEVY, et al., 1995; HAVIG & TOBIAS, 2002; KYLES, et al., 2002), während sie bei Hunden selten beobachtet werden (GRIFFITHS, et al., 1981; ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a; WINKLER, et al., 2003; MEHL, et al., 2005). Zudem werden Krampfanfälle bei Katzen mit HES häufiger beschrieben als beim Hund (GRIFFITHS, et al., 1981; BLAXTER, et al., 1988; VANGUNDY, et al., 1990; LEVY, et al., 1995; LAMB, et al., 1996; WATSON & HERRTAGE, 1998; HAVIG & TOBIAS, 2002; KYLES, et al., 2002; WINKLER, et al., 2003; MEHL, et al., 2005). Bei Hunden überwiegen Kümmern, Ataxie, Depression, Unruhe und gastrointestinale Symptome wie Anorexie, Vomitus und Diarrhoe (BARRETT, et al., 1976; GRIFFITHS, et al., 1981; ROTHUIZEN & VAN DEN INGH, 1982a; VULGAMOTT, 1985; CENTER & MAGNE, 1990; TABOADA & DIMSKI, 1995; LAMB, 1996; WATSON & HERRTAGE, 1998). Hypersalivation bei der Katze kann als fokaler oder komplexer, partieller Anfall betrachtet werden. Eine Katze dieser Studie zeigte auch neben Hypersalivation Spasmen der Gesichtsmuskulatur, während zwei weitere zusätzlich an generalisierten Krampfanfällen litten.

In vorliegender Arbeit waren drei von sechs Shunts portoazygal. Zudem wurden sie bei den drei männlichen Rassekatzen gefunden. Dies kann zu der Annahme führen, dass männliche Rassekatzen für portoazygale Shunts prädisponiert sind. Portoazygale Shunts sind in der Literatur bei Katzen selten beschrieben, ihre Häufigkeit liegt bei zwei von zwölf (HAVIG & TOBIAS, 2002), einem von sieben (SCAVELLI, et al., 1986), einem von neun (BLAXTER, et al., 1988), und

einem von 21 (CENTER & MAGNE, 1990). Nur in einer Studie waren bislang portoazygale Shunts überrepräsentiert: KYLES und Mitarbeiter (2002) fanden in ihrer Katzenpopulation acht von 23 portoazygale Shunts. Die betroffenen Katzen waren signifikant älter als die übrigen mit einem Mittel von 24,5 Monaten. Rasse und Geschlecht führten sie jedoch nicht auf, so dass die Annahme, dass männliche Rassekatzen für portoazygale Shunts prädisponiert sind, nicht erhärtet werden kann. CULLEN und Mitarbeiter (2006) sagen aus, dass die klassischen Symptome einer Hepatoenzephalopathie (PD/PU, Vomitus) bei Hunden mit portoazygalen Shunts wenig ausgeprägt bis gar nicht vorhanden sein können und daher die betroffenen Hunde erst deutlich älter symptomatisch werden. Grund hierfür ist, dass bei portoazygalen Shunts im Gegensatz zu portocavalen Shunts die Shunt-Fraktion relativ klein ist, da die *Vena azygos* dünn ist und damit einen recht hohen Blutdruck aufweist (CULLEN, et al., 2006). Dies könnte eine Erklärung für das signifikant höhere Alter der Katzen mit portoazygalem Shunt in beschriebender Studie sein. In vorliegender Arbeit jedoch war das Alter der Kater mit portoazygalem Shunt mit im Mittel sechs Monaten sehr jung. Zwei von ihnen zeigten Symptome einer Hepatoenzephalopathie sogar von Geburt an. In der Literatur sind keine Angaben über Assoziation von Rasse und Geschlecht mit Shunt-Typ zu finden. Ob es eine signifikante Prädisposition von männlichen Rassekatzen für portoazygale Shunts gibt, kann mit vorliegenden Daten nicht beantwortet werden, sollte aber in Zukunft genauer untersucht werden.

Die Doppler-Sonographie hat in der Shunt-Diagnostik in der letzten Zeit herausragende Bedeutung gewonnen (SANTILLI & GERBONI, 2003). Alle Katzen in dieser Studie wurden in Hinblick auf eine Shunt-Suche sonographiert. Bei drei Katzen wurde ein PSS sicher dargestellt, bei einer weiteren vermutet. Bei zwei Patienten wurde die Gefäßanomalie nicht entdeckt. In der Literatur variieren die Angaben über die Sensitivität zwischen 47 und 92 % (HOLT, et al., 1995; LEVY, et al., 1995; KYLES, et al., 2002; D'ANJOU, et al., 2004). Die „diagnostic accuracy“ kann 100 % erreichen, vorausgesetzt, sie wird von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt (LAMB, et al., 1996). Damit ist die Sonographie eine sensitive und spezifische Alternative in der PSS-Diagnostik. Zudem ist sie im Gegensatz zu den anderen in der PSS-Diagnostik angewandten bildgebenden Verfahren nicht invasiv, benötigt keine Anästhesie oder radiologisches Equipment, und verursacht keine Exposition radiologischer Strahlung und

Quarantäne. Allerdings ist die Erfahrung des Untersuchers von größter Bedeutung; seine Fähigkeiten sind maßgeblich für das Ergebnis verantwortlich (HOLT, et al., 1995; LAMB, 1998). Mittels Doppler-Sonographie können Turbulenzen in der *Vena cava* dargestellt werden, die hinweisend auf einen Shunt sind. Ein verdächtiges Shuntgefäß, das nach dorsal verläuft, wird als portoazygales Gefäß erachtet (HOLT, et al., 1995). Dies wurde bei zwei Patienten vorliegender Studie vermutet, bei denen sich in der anschließenden Laparotomie ein portoazygaler Shunt bestätigte. Die Untersuchungen wurden von drei verschiedenen Personen durchgeführt. Es ist anzunehmen, dass daher die Sensitivität etwas geringer verglichen mit den Angaben in der Literatur ist.

Vier Patienten wurden chirurgisch versorgt. Eine Katze mit portocavalem Shunt erhielt eine partielle Ligatur, die drei anderen mit portoazygalem Shunt je einen Ameroid-Konstriktor. Von den beiden letzteren war ein Verlaufsbericht vorhanden. Von den beiden Katzen mit intrahepatischem Shunt wurde eine nach der Diagnosestellung wegen hochgradiger neurologischer Symptome auf Wunsch des Besitzers euthanasiert, die andere nach Portovenographie und Entnahme einer Leberbiopsie ohne Shunt-Okklusion entlassen. Letztere war fünfviertel Jahre post operationem immer noch blind und zeigte einmal im Monat Krampfanfälle; der Besitzer schätzte die Lebensqualität seiner Katze jedoch insgesamt als gut ein. Präoperativ war sie wegen akuten Beginns eines Status epilepticus eingeliefert worden. Die Katze erhielt keine weitere Therapie, auch wurden keine folgenden sonographischen Untersuchungen oder Leberfunktionstests durchgeführt. Die Histologie der Leber konnte keinen Aufschluss über Gefäßveränderungen geben, da keine Glissons'schen Dreiecke in der Probe angeschnitten waren.

Von den drei Katzen mit portoazygalem Shunt hatten zwei einen exzellenten Verlauf. Sie hatten sich sehr gut entwickelt und zeigten fünfviertel und dreieinviertel Jahre *post operationem* ohne medikamentöse oder diätetische Therapie keinerlei Symptome mehr. Sie wiesen sonographisch eine gut vaskularisierte Leber und einen vollständigen Verschluss der Shuntgefäße auf, außerdem waren die Leberfunktionstest wieder im Referenzbereich oder nur geringgradig erhöht. Beide hatten präoperativ an generalisierten Krampfanfällen und Hypersalivation gelitten; eine Katze war im Status epilepticus eingeliefert worden und hatte an Visusverlust, Tremor und Ataxie gelitten. Die andere Katze

hatte zusätzlich gastrointestinale Symptome (Vomitus, Anorexie) gezeigt, außerdem war sie Kümmerer gewesen. Keinen guten Ausgang nahm der Krankheitsverlauf der dritten Katze mit portoazygalem Shunt und chirurgischer Therapie. Sie wurde wegen Verschlechterung der neurologischen Symptome und bestehender Blindheit zwei Monate *post operationem* euthanasiert. Sie hatte seit ihrer Geburt an Hypersalivation, reduziertem Visus, Vomitus, Diarrhöe und Anorexie gelitten und war wegen akuten Krampfanfällen vorgestellt worden. Während des Klinikaufenthaltes entwickelte sie unkontrollierbare generalisierte Anfälle und musste nach dem chirurgischen Eingriff wegen eines kardiopulmonären Arrests reanimiert werden. Möglicherweise war das Gehirn präoperativ infolge der anhaltenden Krampfanfälle durch Hirnschwellung, Herniation oder Hirnblutung oder während des kardiopulmonären Arrests irreversibel geschädigt worden. Denn die sonographische Folgeuntersuchung zwei Wochen postoperativ zeigte ein vollständig attenuiertes Shuntgefäß mit einer gut vaskularisierten Leber, und auch die Serum-Gallensäuren waren im Referenzbereich. Bei Hunden wurden Anfälle als eine Komplikation nach Shunt-Okklusion (auch ohne Zwischenfälle während der Anästhesie) beschrieben (HARDIE, et al., 1990). Auch bei Katzen wird von ähnlichen Komplikationen berichtet (LEVY, et al., 1995; HAVIG & TOBIAS, 2002; KYLES, et al., 2002; LIPSCOMB, et al., 2007). Die pathophysiologische Ursache dafür ist noch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die schnelle Veränderung der Ammoniak-Konzentration und des Metabolismus der Neurone und Gliazellen dafür verantwortlich sind (HARDIE, et al., 1990). Dies könnte auch gut auf den Patienten zutreffen, da sich das Shuntgefäß offensichtlich sehr schnell verschlossen und sich die neurologische Symptomatik nach einer kurzen Zeit der Rekonvaleszenz wieder verschlechtert hatte.

In der Veterinärmedizin sind PSS die häufigste Ursache einer Hepatoenzephalopathie (CENTER & MAGNE, 1990; MARTIN, 1993). Die genaue Pathogenese der Hepatoenzephalopathie ist noch nicht geklärt, die Exposition toxischer Metaboliten vor allem aus dem Gastrointestinaltrakt im zentralen Nervensystem trägt jedoch maßgeblich zu ihrer Entstehung bei. Ammoniak spielt eine tragende Rolle in diesem Prozess, daher wird bei Verdacht auf eine Hepatoenzephalopathie Serum-Ammoniak gemessen. Einige Studien

jedoch zeigten, dass das Ausmaß der Hepatoenzephalopathie und Höhe der Serum-Ammoniak-Konzentration nicht korrelieren (JALAN & HAYES, 1997; RIORDAN & WILLIAMS, 1997). Ein möglicher Grund hierfür ist eine von der peripheren Ammoniak-Konzentration unabhängige erhöhte zerebrale Resorption von Ammoniak (MAS, 2006). Serum-Gallensäuren spiegeln die hepatozelluläre Funktion wider und werden daher auch in der PSS-Diagnostik eingesetzt. Das Stellen der Diagnose PSS ist herausfordernd, weil das Routinelabor (Blutbild, Serumchemie, Urinanalyse) unspezifisch ist und bei einem Verdacht technisch anspruchsvolle und invasive Verfahren zur Visualisierung eines Shuntgefäßes eingesetzt werden müssen (Doppler-Sonographie, Portovenographie, Szintigraphie, explorative Laparotomie). Die Entscheidung für eben genannte weitere diagnostische Verfahren werden meist auf den Ergebnissen der Leberfunktionstests Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren begründet. Aus diesem Grund sollten die Sensitivität und Spezifität beider Parameter in der ersten Studie bestimmt werden. Als oberes Limit diene das vom Labor der Medizinischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität vorgegebene (Ammoniak 59,0 $\mu\text{mol/l}$, Serum-Gallensäuren 20,0 $\mu\text{mol/l}$). Zudem wurde für beide Parameter der optimale Cut-off-Wert berechnet, um so wenige falsch positive Ergebnisse wie möglich zu erzielen.

Die Spezifität von präprandialen Serum-Gallensäuren und präprandialem Serum-Ammoniak wurde kürzlich in einer Studie bei Hunden bestimmt (GERRITZEN-BRUNING, et al., 2006), die vorliegende Studie untersucht jedoch erstmalig die Spezifität von präprandialen Serum-Gallensäuren und präprandialem Serum-Ammoniak auch bei Katzen und vergleicht erstmalig die Sensitivität und Spezifität der beiden Parameter in der Diagnostik des PSS zwischen Hunden und Katzen.

In vorliegender Studie betrug die anhand der vorgegebenen Referenzwerte berechnete Sensitivität und Spezifität von präprandialem Serum-Ammoniak bei Hunden 85 und 86 % und bei Katzen 83 und 76 %. Bei den präprandialen Serum-Gallensäuren betrug Sensitivität und Spezifität 93 und 67 % bei den Hunden und 100 und 71 % bei den Katzen. Die Serum-Ammoniak- und Serum-Gallensäuren-Konzentrationen waren bei den Hunden ohne PSS [Tiere der Gruppen mit Leberkrankheiten (PHD) und extrahepatischer Krankheiten (EHD)]

bei 15 und 33 % der Tiere, und bei den Katzen ohne PSS bei 24 und 29 % der Tiere erhöht. Dennoch waren im Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen PSS, PHD und EHD die Konzentrationen sowohl von Serum-Ammoniak (Hunde: $p \leq 0,001$; Katzen $p \leq 0,001$) als auch der Serum-Gallensäuren (Hunde: $p \leq 0,001$; Katzen: $p \leq 0,001$) bei den Hunden und Katzen mit PSS signifikant höher als bei den Patienten ohne PSS. Auch bestand ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Serum-Ammoniaks (Hunde: $p \leq 0,001$; Katzen: $p \leq 0,005$) und der Serum-Gallensäuren (Hunde: $p \leq 0,001$; Katzen: $p \leq 0,003$) zwischen Hunden und Katzen mit PSS und Patienten mit hepatozellulärer Krankheit. Daraus lässt sich ableiten, dass beide Parameter signifikant höhere Ergebnisse im Falle eines PSS liefern und somit wertvolle Indikatoren für einen PSS sind.

In vorausgegangenen Publikationen wurden bei Serum-Ammoniak Sensitivitäten von 81 bis 100 % bei Hunden (MEYER, et al., 1978; CENTER, et al., 1985b; JOHNSON, et al., 1987; WALKER, et al., 2001; WINKLER, et al., 2003; GERRITZEN-BRUNING, et al., 2006) und 80 bis 100 % bei Katzen berechnet (BERGER, et al., 1986; BLAXTER, et al., 1988; LEVY & BUNCH, 1992; HAVIG & TOBIAS, 2002). Die errechnete Sensitivität von Serum-Gallensäuren lag zwischen 64 und 100 % bei Hunden (CENTER, et al., 1985b; MEYER, 1986; WINKLER, et al., 2003; GERRITZEN-BRUNING, et al., 2006) und 94 bis 100 % bei Katzen (CENTER, et al., 1995; LEVY, et al., 1995; HAVIG & TOBIAS, 2002; KYLES, et al., 2002). Die von GERRITZEN-BRUNING und Mitarbeiter (2006) beschriebene Spezifität von Serum-Ammoniak betrug 89 %, die der Serum-Gallensäuren 68 %. Diese Daten wurden weitgehend durch die Ergebnisse vorliegender Studie bestätigt.

Sowohl bei Katzen als auch bei Hunden war die Spezifität von Serum-Ammoniak höher als die der Serum-Gallensäuren. Eine Erklärung könnte in den unterschiedlichen Stoffwechselwegen der beiden Metaboliten liegen. Es gibt bei den Serum-Gallensäuren mehr Faktoren, die ihren Metabolismus beeinflussen und „stören“ können (Gallenblasenentleerung, Magenentleerung, intestinale Passagezeit, ileale Resorption, Frequenz des enterohepatischen Kreislaufs). Erhöhte Serum-Gallensäuren im peripheren Blut liegen neben PSS und Leberversagen auch bei Cholestase vor. Diese ist fast immer Begleiterscheinung hepatobiliärer Krankheiten wie hepatische Lipidose, Cholangitis, Cholangiohepatitis und extrahepatische Gallengangsobstruktion. Im Gegensatz

dazu liegt bei Hyperammonämie neben PSS und Leberversagen von über 70 % der Harnstoffzyklus-Kapazität nur noch ein Harnstoffzyklusdefekt vor (Argininosuccinat-Synthetase und Argininosuccinase), der vor allem beim Hund deutlich seltener vorkommt als Cholestase.

Faktoren, welche die Spezifität von Serum-Ammoniak beeinflussen, finden sich hauptsächlich in der Verarbeitung der Blutproben für die Ammoniakbestimmung. Bei der Blutentnahme muss das entnommene Blut schnell in das Blutröhrchen fließen, anschließend luftdicht verschlossen und innerhalb von 30 Minuten weiter verarbeitet werden. Dazu wird die Probe sofort gekühlt, um dann im gekühlten Zustand zentrifugiert zu werden. Dieser Vorgang ist nötig, weil sonst falsch positive Ergebnisse entstehen können. Ammoniak liegt intrazellulär (Erythrozyten) in dreifach höheren Konzentrationen vor und diffundiert bei längerem Stehen der Blutprobe aus den Erythrozyten in das Plasma. In einer hämolytischen Probe entsteht dadurch auch Hyperammonämie. Falsch negative Ergebnisse können bei längerem Stehen durch die Bildung von Glutamin aus Ammoniak und Glutamat im Plasma entstehen (HITT & JONES, 1986). Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren können bei Tieren mit PSS im Referenzbereich liegen, wenn die Blutproben nach langer Fastenzeit (länger als zwölf Stunden) abgenommen werden. Denn in diesem Falle besteht die Möglichkeit, dass trotz Anomalien des hepatoportalen Kreislaufs genug Zeit vorhanden war, um das systemische Blut zu „reinigen“ und die Serum-Ammoniak- und Serum-Gallensäuren-Spiegel zu senken (CENTER, 1990). Da die vorliegende Studie retrospektiv ausgewertet wurde, können die genannten Faktoren nicht ausgeschlossen werden. Zudem waren die Probenentnahmen nicht standardisiert und wurden von verschiedenen Tierärzten durchgeführt. Infolgedessen ist dies ein limitierender Faktor in dieser Studie.

Ein Ziel der ersten Studie war, die Ergebnisse zwischen Hunden und Katzen zu vergleichen. Es zeichnete sich ab, dass bei Hunden Serum-Ammoniak in der Diagnose von PSS spezifischer ist. Die Spezifität von Serum-Ammoniak war bei den Hunden signifikant höher als bei den Katzen ($p \leq 0,042$), während sich die Sensitivität von Serum-Ammoniak kaum zwischen den beiden Spezies unterschied. Nicht signifikant, aber deutlich höher waren Sensitivität und Spezifität von Serum-Gallensäuren bei den Katzen. Dass die Spezifität von Serum-Ammoniak bei den Katzen signifikant niedriger ist, lässt sich

folgendermaßen erklären. Katzen haben einen ausschließlich ihnen eigenen essentiellen Bedarf an diätetischem Arginin. Argininmangel kann bei Katzen zu Hyperammonämie führen und Symptome eines HES auslösen. Er kann entweder direkt durch Fütterung einer Arginin-defizienten Mahlzeit oder Anorexie entstehen (MORRIS & ROGERS, 1978; WEBSTER, 2005). Fehlende Futteraufnahme ist eine für Katzen typische Begleiterscheinung fast jeder Erkrankung, daher ist eine Hyperammonämie, die nicht auf PSS beruht, bei Katzen wahrscheinlich häufiger als bei Hunden zu finden.

Die metabolische Basis dafür, dass Arginin essentiell bei Katzen ist, liegt in der niedrigen Aktivität zweier Enzyme der Ornithin-de-novo-Synthese (Pyrrolin-5-Carboxylat-Synthetase und Ornithin-Amino-Transferase) (MORRIS & ROGERS, 1978; STEWARD, et al., 1981). Diese Enzyme arbeiten in der intestinalen Mukosa. ROGERS und PHANG (1985) (ROGERS & PHANG, 1985) zeigten, dass bei Katzen die Aktivität der Pyrrolin-5-Carboxylat-Synthetase nur 18 % pro Gramm intestinaler Mukosa oder 5 % pro Kilogramm Körpergewicht im Vergleich zu der Aktivität des Enzyms bei Ratten ausmachten. Eine weitere Studie zeigte, dass die Aktivität des Enzyms Ornithin-Amino-Transferase bei Katzen nur ein Sechstel im Vergleich zu der bei Ratten betrug (MORRIS, 1985). Aus diesem Grund ist diätetisches Arginin für Karnivoren essentiell für die Produktion von Ornithin. Ornithin hat eine wesentliche Funktion in der Detoxifikation von Ammoniak im Harnstoffzyklus. Die Aminosäure entsteht unter Abspaltung von Harnstoff aus Arginin und nimmt innerhalb eines Zyklusses zwei Aminogruppen auf, wodurch über Citrullin und Argininosuccinat wieder Arginin entsteht. Arginindefizienz bei Katzen äußert sich sehr schnell in klinischen Symptomen. In einer Studie zeigten jungadulte Katzen bereits eine Stunde nach Fütterung einer Arginin-defizienten Mahlzeit Hypersalivation, Ataxie, Vomitus und tonische Spasmen als Zeichen eines HES, bis hin zum Tod (MORRIS & ROGERS, 1978). Während der Harnstoffzyklusdefekt bei Hunden infolge eines seltenen Enzymdefekts zu Hyperammonämie führt, ist die Ursache bei Katzen in einem Substratmangel zu finden.

Mit Errechnen des optimalen Cut-off-Wertes sollten die Konzentrationen von Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren bestimmt werden, die die höchste Sensitivität plus Spezifität erzielen. Der optimale Cut-off-Wert von jeweils

Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren soll sowohl zu so wenig falsch positiven als Serum-auch zu so wenig falsch negativen Ergebnissen wie möglich in der Diagnostik des PSS bei Hunden und Katzen führen. Wie bereits oben beschrieben, ist eine Spezifität der betreffenden Parameter von 100 % für PSS nicht erreichbar, da weder Serum-Ammoniak noch Serum-Gallensäuren ganz sicher zwischen PSS und anderen Lebererkrankungen unterscheiden.

Bei Hunden wurden mit dem in dieser Studie berechneten Cut-off-Wert für Serum-Ammoniak (57 $\mu\text{mol/l}$) eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 84 % erreicht. Im Vergleich dazu lag die anhand des vom Labor vorgegebenen oberen Referenzwertes (59 $\mu\text{mol/l}$) berechnete Sensitivität und Spezifität von Serum-Ammoniak bei 85 und 86 %. Die Sensitivität wurde also deutlich angehoben, während die Spezifität geringgradig sank. Interessanterweise war der Cut-off-Wert niedriger als der vom Labor vorgegebene Referenzwert. Dies ist eventuell eine Erklärung dafür, dass die anhand des Referenzwertes ausgerechnete Spezifität von Serum-Ammoniak vergleichsweise hoch war. Denn die Spezifität steigt, je höher der Cut-off-Wert ist. Für Serum-Gallensäuren wurden mit dem berechneten Cut-off-Wert (58 $\mu\text{mol/l}$) eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 87 % erzielt. Im Vergleich dazu lagen die anhand des vom Labor vorgegebenen Referenzwertes (20 $\mu\text{mol/l}$) berechnete Sensitivität und Spezifität bei 93 und 67 %. Mit Errechnen des optimalen Cut-off-Wertes von Serum-Ammoniak blieb die „overall diagnostic accuracy“ für Serum-Ammoniak gleich, während sich die „overall diagnostic accuracy“ mit dem optimalen Cut-off-Wert für Serum-Gallensäuren um 15 % verbesserte.

Bei den Katzen war der berechnete Cut-off-Wert für Serum-Ammoniak mit 94 $\mu\text{mol/l}$ sehr hoch. Mit diesem Wert wurden eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 86 % erreicht. Im Vergleich dazu betragen die anhand des vom Labor vorgegebenen Referenzwertes (59 $\mu\text{mol/l}$) berechnete Sensitivität und Spezifität von Serum-Ammoniak 83 und 76 %. Für Serum-Gallensäuren wurde ein Cut-off-Wert von 34 $\mu\text{mol/l}$ berechnet. Damit entstand eine Sensitivität und Spezifität von 100 und 84 %. Mit dem vom Labor vorgegebenen Referenzwert (20 $\mu\text{mol/l}$) betragen Sensitivität und Spezifität 100 und 71 %. Die „overall diagnostic accuracy“ für Serum-Ammoniak wurde mittels Cut-off-Wert um 10 % erhöht. Die „overall diagnostic accuracy“ für Serum-Gallensäuren konnte um 12 % angehoben werden. Insgesamt wurde also mittels Cut-off-Werte sowohl bei

Hunden als auch bei Katzen eine höhere „overall diagnostic accuracy“ erzielt, und damit das Risiko falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse in der Diagnostik des PSS deutlich gemindert.

Der von einem Labor festgelegte Referenzbereich für einen bestimmten Wert (z. B. Serum-Ammoniak oder Serum-Gallensäuren) gibt die Grenzen an, innerhalb derer 95 % der Ergebnisse gesunder Tieren zu erwarten sind. Eine Adaptation dieser Referenzbereiche an die hier errechneten Cut-off-Werte, um den Anteil falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse im PSS-Screening zu minimieren, ist nicht sinnvoll, da dadurch andere Leber-Krankheiten labordiagnostisch unentdeckt blieben. Die in vorliegender Studie errechneten Cut-off-Werte können jedoch speziell bei PSS-Verdacht angewendet werden, um die Aussagekraft zu erhöhen.

Limitierende Faktoren dieser Studie ergeben sich vor allem aus ihrem retrospektiven Aufbau. Teilweise fehlten Daten der einzelnen Patienten, dazu kamen die subjektiven Beurteilungen und Auswertungen von Untersuchungen und Ergebnissen durch verschiedene Tierärzte. Wie oben erwähnt, birgt die Bestimmung von Serum-Ammoniak einige Fehlerquellen. Da die Blutentnahmen und die Weiterverarbeitung der Blutproben nicht standardisiert worden waren und von verschiedenen Personen durchgeführt worden sind, sind Fehler an dieser Stelle nicht auszuschließen. Zudem ergibt sich aus dem retrospektiven Aufbau, dass nicht bei allen Patienten bildgebende Diagnostik angewandt wurde, um einen PSS zu visualisieren (Portovenographie, Szintigraphie und Laparotomie). Somit kann nicht bei jedem Tier, das als „PSS-frei“ geführt wurde, ein PSS zu 100 % ausgeschlossen werden.

Ein weiterer limitierender Faktor der Studie liegt in der Auswahl der Patienten mit Leberkrankheiten. Bei Patienten der Gruppe PHD wurde die hepatozelluläre Krankheit teilweise durch Zytologie mittels Feinnadelaspiration gewonnener Hepatozyten diagnostiziert. Generell wird jedoch die Histologie von Biopaten für die sichere Diagnosestellung bevorzugt. Diese Untersuchung ist jedoch invasiv und wird von vielen Patientenbesitzern abgelehnt. Daher werden die weitaus weniger invasiven Feinnadelaspirationen häufiger in der Diagnosestellung angewendet. Aus diesem Grund wurden nur mittels Feinnadelaspiration gestellte

Diagnosen bei solchen hepatozellulären Krankheiten akzeptiert, bei denen die Zytologie sehr sensitiv ist. Dazu gehören vakuoläre und neoplastische Krankheiten der Leber (ROTH, 2001; WANG, et al., 2004).

Die Ergebnisse dieser Arbeit führen zu dem Schluss, dass präprandialer Serum-Ammoniak und präprandiale Serum-Gallensäuren verlässliche Parameter in der Diagnostik eines PSS sind. Beim Hund ist Serum-Ammoniak spezifischer als bei der Katze. Eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität von Serum-Ammoniak und Serum-Gallensäuren zur Diagnose des PSS kann sowohl beim Hund als auch bei der Katze durch Anwendung der errechneten Cut-off-Werte beim PSS-Screening erreicht werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wurden Daten von 373 Hunden und 85 Katzen retrospektiv ausgewertet, bei denen im Zeitraum von 1996 bis 2006 an der Medizinischen Kleintierklinik der Ammoniak und/oder Serum-Gallensäuren gemessen wurden. Ziel des ersten Teils war, die Sensitivität und Spezifität von präprandialem Ammoniak und präprandialen Serum-Gallensäuren in der Diagnostik des PSS bei Hunden und Katzen zu berechnen, und ihren diagnostischen Wert untereinander und zwischen Hunden und Katzen zu vergleichen. Die Sensitivität und Spezifität von präprandialem Ammoniak betrug 85 und 86 % bei Hunden und 83 und 76 % bei Katzen. Bei den präprandialen Serum-Gallensäuren betrug Sensitivität und Spezifität 93 und 67 % bei den Hunden und 100 und 71 % bei den Katzen. Im Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne PSS waren die Konzentrationen sowohl von Ammoniak (Hunde: $p \leq 0,001$; Katzen $p \leq 0,001$) als auch der Serum-Gallensäuren (Hunde: $p \leq 0,001$; Katzen: $p \leq 0,001$) bei den Hunden und Katzen mit PSS signifikant höher als bei den Patienten ohne PSS (Gruppen Leberkrankheiten plus extrahepatische Krankheiten). Im Vergleich zwischen Hunden und Katzen war die Spezifität von Ammoniak bei den Hunden signifikant höher als bei den Katzen ($p \leq 0,042$), während sich die Sensitivität von Ammoniak zwischen den beiden Spezies kaum unterschied. Bei den Katzen waren Sensitivität und Spezifität der Serum-Gallensäuren im Vergleich zu den Hunden höher, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Mittels Berechnung eines Cut-off-Werts wurden bei den Hunden und Katzen für Ammoniak (Hunde: 57 $\mu\text{mol/l}$; Katzen: 94 $\mu\text{mol/l}$) eine Sensitivität von 91 und 83 % und eine Spezifität von 84 und 86 % in der Diagnostik des PSS erreicht. Für Serum-Gallensäuren wurden mit dem berechneten Cut-off-Wert (Hunde: 58 $\mu\text{mol/l}$; Katzen: 34 $\mu\text{mol/l}$) eine Sensitivität von 78 und 100 % und eine Spezifität von 87 und 84 % erzielt. Mit Errechnen des optimalen Cut-off-Wertes von Ammoniak blieb bei den Hunden die „overall diagnostic accuracy“ für Ammoniak gleich, während sich die „overall diagnostic accuracy“ mit dem optimalen Cut-off-Wert für Serum-Gallensäuren um 15 % verbesserte. Bei den Katzen wurde die „overall diagnostic accuracy“ für Ammoniak mittels Cut-off-Wert um 10 % und für Serum-Gallensäuren um 12 % erhöht.

Ziel des zweiten Teils der Studie war eine aktuelle klinische Auswertung von

Katzen mit PSS. Sechs Katzen mit PSS wurden in die Fallstudie aufgenommen. Drei von ihnen hatten einen portoazygalen, zwei Katzen einen linksseitigen intrahepatischen und eine Katze einen direkten portocavalen Shunt. Drei der Patienten waren Europäische Kurzhaarkatzen, drei waren reinrassige Katzen (je eine Perserkatze, Maine Coon und Britisch Kurzhaar); vier Katzen waren männlich, zwei weiblich. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug zwölf Monate, das mediane Alter sechs Monate. Die Prävalenz betrug 0,048 % im Vergleich zur Klinikpopulation. In der Sonographie konnte das Shuntgefäß in vier von sechs Fällen dargestellt werden, präprandialer Ammoniak war bei fünf von sechs, präprandiale Serum-Gallensäuren bei sechs von sechs Katzen erhöht. Alle Katzen zeigten Symptome eines hepatoenzphalen Syndroms. Die häufigsten Befunde waren Mikrozytose (fünf von fünf), Hypersalivation (sechs von sechs), generalisierte Krampfanfälle, Visusverlust, Verschlimmerung der Symptome nach Mahlzeiten (je vier von sechs), Ataxie, Tremor, Kümern und Mikrohepathie (je drei von sechs). Drei von vier Katzen mit chirurgisch attenuiertem Shunt hatten einen guten bis exzellenten Verlauf.

VII. SUMMARY

In this study, data of 373 dogs and 85 cats with ammonia and/or serum bile acid measurements treated over a period of 10 years (1996 – 2006) at the University of Munich Teaching Hospital were evaluated retrospectively. Aim of the first part of the study was to calculate the sensitivity and specificity of preprandial ammonia and preprandial serum bile acids for the detection of PSS in dogs and cats and to compare the diagnostic value of these parameters between both species. Sensitivity and specificity of preprandial ammonia were 85 and 86 % in dogs and 83 and 76 % in cats, respectively. Sensitivity and specificity of preprandial serum bile acids were 93 and 67 % in dogs and 100 and 71 % in cats, respectively. In comparison between patients with and without PSS, the concentrations of ammonia (dogs: $P \leq .001$; cats: $P \leq .001$) and serum bile acids (dogs: $P \leq .001$; cats: $P \leq .001$) were significantly higher in dogs and cats with PSS than in patients without PSS (groups with liver disease plus extrahepatic disease). In comparison between dogs and cats, the specificity of ammonia was significantly higher in dogs than in cats ($P \leq .042$), whereas the sensitivity of ammonia did not differ between both species. For serum bile acids, a tendency of a higher sensitivity and specificity in cats was noticed, but this was statistically not significant. At an optimum cut-off value of 57 $\mu\text{mol/l}$ in dogs and 94 $\mu\text{mol/l}$ in cats, sensitivity and specificity of ammonia was 91 and 84 % in dogs and 83 and 86 % in cats; at an optimum cut-off value of 58 $\mu\text{mol/l}$ in dogs and 34 $\mu\text{mol/l}$ in cats, sensitivity and specificity of SBA was 78 and 87 % in dogs and 100 and 84 % in cats. Applying the calculated optimal cut-off values for ammonia, the overall accuracy did not change in dogs, whereas in SBA it could be improved by 15 %. In cats, overall accuracy could be improved by 10 % for ammonia and by 12 % for SBA when optimal cut-off values were applied.

Aim of the second part of the study was to perform a current evaluation of cats with PSS. Six cats with confirmed PSS were included. Three portoazygos, two left-sided intrahepatic shunts, and one direct portocaval shunt were found. Three of the cats were domestic short hairs, three were purebred (one Persian, one Maine Coon and one British Short Hair); four were male and two female. Mean age at time of diagnosis was twelve months, median age was six months. When compared to the clinic population, the prevalence of PSS in cats was 0.048 %.

Abdominal ultrasonography was able to demonstrate the shunting vessel in four of six cats. Elevated fasting ammonia levels were found in five of six cats, elevated fasting serum bile acids were found in six of six cats. All cats showed signs of hepatoencephalopathy. The most frequent signs were microcytosis (five of five), hypersalivation (six of six), generalised seizures (four of six), blindness (four of six), exacerbation of symptoms after meals (four of six), ataxia (three of six), tremor (three of six), stunted growth (three of six), and microhepatica (three of six). Three of four cats with surgically attenuated shunts had a good to excellent outcome.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Allen L, Stobie D, Mauldin GN, Baer KE. Clinicopathologic features of dogs with hepatic microvascular dysplasia with and without portosystemic shunts: 42 cases (1991-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 1999;214:218-20.

Aronson LR, Gacad RC, Kaminsky-Russ K, Gregory CR, Mullen KD. Endogenous benzodiazepine activity in the peripheral and portal blood of dogs with congenital portosystemic shunts. *Vet Surg.* 1997;26:189-94.

Baer KE, Patnaik AK, MacDonald JM. Hepatic vascular dysplasia in dogs and cats (105 cases). Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists; Washington, DC: 1991:421.

Barrett R, deLahunta A, Roenick W. Four cases of congenital portocaval shunt in the dog. *J Small Anim Pract.* 1976;17:71-6.

Bartges J, Osborne D, Lulich J, Kruger J, SL S, Koehler L, et al. Canine urate urolithiasis. Etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1999;29:161-91.

Beech J, Dubielzig R, Bester R. Portal vein anomaly and hepatic encephalopathy in a horse. *J Am Vet Med Assoc.* 1977;170:164-6.

Behr W, Toledo-Pereyra L. Effect of caval shunts on lipid metabolism. *Prog Lipid Res.* 1980;18:165-77.

Behrend E. Polyphagia. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:120-3.

Berger B, Whiting PG, Breznock EM, Bruhl-Day R, Moore PF. Congenital feline portosystemic shunts. *J Am Vet Med Assoc.* 1986;188:517-21.

Birchard S, Biller D. Differentiation of intrahepatic versus extrahepatic portosystemic shunts in dogs using positive-contrast portography. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1989;25:13-7.

Birchard SJ, Sherding RG. Feline portosystemic shunts. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1992;14:1295-1300.

Blaxter AC, Holt PE, Pearson GR, Gibbs C, Gruffydd-Jones TJ. Congenital portosystemic shunts in the cat: a report of nine cases. *J Small Anim Pract.* 1988;29:631-45.

Blei A. Hepatic encephalopathy. In: Kaplowitz N, ed. *Liver and Billiary Diseases*, 2nd ed. USA: Williams & Wilkins; 1996:615-28.

Boothe HW, Howe LM, Edwards JF, Slater MR. Multiple extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 30 cases (1981-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208:1849-54.

Bostwick DR, Twedt DC. Intrahepatic and extrahepatic portal venous anomalies in dogs: 52 cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc.* 1995;206:1181-5.

Breznock EM, Berger B, Pendray D. Surgical manipulation of intrahepatic portocaval shunts in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1983;182:798-805.

Bunch S, Mc Gahan M. Measurement of serum iron, total iron-binding capacity and transferrin in 21 dogs with congenital portosystemic shunts. *J Vet Intern Med.* 1994;8:156.

Buonanno AM, Carlson, G.P., and Kantrowitz, B. Clinical and diagnostic features of portosystemic shunt in a foal. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;192:387-9.

Burton CA, White RN. The angiographic anatomy of the portal venous system in the neonatal dog. *Res Vet Sci.* 1999;66:211-7.

Burton CA, White RN. Portovenogram findings in cases of elevated bile acid concentrations following correction of portosystemic shunts. *J Small Anim Pract.* 2001;42:536-40.

Butler LM, Fossum TW, Boothe HW. Surgical management of extrahepatic portosystemic shunts in the dog and cat. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1990;5:127-33.

Butterworth R. Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol.* 2000;13:721-7.

Center SA, Baldwin BH, de Lahunta A, Dietze AE, Tennant BC. Evaluation of serum bile acid concentrations for the diagnosis of portosystemic venous anomalies in the dog and cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1985a;186:1090-4.

Center SA, Baldwin BH, Erb HN, Tennant BC. Bile acid concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1985b;187:935-40.

Center SA, Baldwin BH, Erb H, Tennant BC. Bile acid concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in the cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1986;189:891-6.

Center SA. Liver function tests in the diagnosis of portosystemic vascular anomalies. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1990;5:94-9.

Center SA, Magne ML. Historical, physical examination, and clinicopathologic features of portosystemic vascular anomalies in the dog and cat. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1990;5:83-93.

Center SA, Erb HN, Joseph SA. Measurement of serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;207:1048-54.

Christiansen JS, Hottinger HA, Allen L, Phillips L, Aronson LR. Hepatic microvascular dysplasia in dogs: a retrospective study of 24 cases (1987 - 1995). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2000;36:385-9.

Connery NA, McAllister H, Skelly C, Pawson P, Bellenger CR. Cellophane banding of congenital intrahepatic portosystemic shunts in two Irish wolfhounds. *J Small Anim Pract.* 2002;43:345-9.

Cordoba J, Blei E. Hepatic encephalopathy. In: Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, eds. *Schiff's Diseases of the Liver.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:595-623.

Cullen JM, van den Ingh TSGAM, Bunch SE, Rothuizen J, Washabau RJ, Desmet VJ. Morphological classification of circulatory disorders of the canine and feline liver. In: Rodenhuis J, Demetriou-Swanwick R, eds. *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:41-59.

Daniel G, R B. Comparison of per-rectal portal scintigraphy using ^{99m}Techneium pertechnetate to mesenteric injection of radioactive microspheres for quantification of portosystemic shunts in an experimental dog model. *veterinary radiology.* 1990;31:175-81.

D'Anjou MA, Penninck D, Cornejo L, Pibarot P. Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2004;45:424-37.

Devlin T. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlation.* 6th ed. Berlin: Wiley VCH; 2006.

Ewing GO, Suter PF, Bailey CS. Hepatic insufficiency associated with congenital anomalies of the portal veins in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1974;10:463-76.

Faint V. The pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Nurs Crit Care.*

2006;11:69-74.

Faverzani S, Trombetta R, Grieco V, Acocella F. Clinical, laboratory, ultrasonographic and histopathological findings in dogs affected by portosystemic shunts, following surgery or medical treatment. *Vet Res Commun.* 2003;27 Suppl 1:755-8.

Feldman B, Kaneko J, Farver T. Anemia of inflammatory disease in the dog: Clinical characterization. *Am J Vet Res.* 1981;42:1109-13.

Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Terter R, Weissenborn K, Blei A. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification. Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology.* 2002;35:716-21.

Forster-van Hijfte MA, McEvoy FJ, White RN, Lamb CR, Rutgers HC. Per rectal portal scintigraphy in the diagnosis and management of feline congenital portosystemic shunts. *J Small Anim Pract.* 1996;37:7-11.

Forth W, Henschler D, Rummel W. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 9 ed. Stuttgart: Elsevier, Urban & Fischer Verlag; 2006.

Fortier L, Fubini S, Flanders J, Divers T. The diagnosis and surgical correction of congenital portosystemic vascular anomalies in two calves and two foals. *Vet Surg.* 1996;25:154-60.

Gellasch KL, Patricelli AJ, Sicard GK, McAnulty JE. Use of portocaval venografts with ameroid constrictor placement and hepatic lobectomy for treatment of intralobular intrahepatic portocaval shunts in four dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222:455-60.

Gerritzen-Bruning MJ, van den Ingh TS, Rothuizen J. Diagnostic value of fasting plasma ammonia and bile acid concentrations in the identification of

portosystemic shunting in dogs. *J Vet Intern Med.* 2006;20:13-9.

Gonzalo-Orden JM, Altonaga JR, Costilla S, Gonzalo Cordero JM, Millan L, Recio AO. Transvenous coil embolization of an intrahepatic portosystemic shunt in a dog. *Vet Radiol.* 2000;41:516-18.

Gores BR, Berg J, Carpenter JL, Ullmann SL. Chylous ascites in cats: nine cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1994;205:1161-4.

Grauer GF, Pitts RP. Primary polydipsia in three dogs with portosystemic shunts. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1987;23:197-200.

Griffiths G, Lumsden J, Valli V. Hematology and biochemical changes in dogs with portosystemic shunts. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1981;17:705-10.

Harari J, Lincoln J. Lateral thoracotomy and cellophane banding of a congenital portoazygos shunt in a dog. *J Small Anim Pract.* 1990;31:571-3.

Hardie EM, Kornegay JN, Cullen JM. Status epilepticus after ligation of portosystemic shunts. *Vet Surg.* 1990;19:412-7.

Hardy R. Urate calculi associated with portal vascular anomalies. In: Kirk R, ed. *Current Veterinary Therapy VIII.* ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1983:1073-6.

Hardy RM. Pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1990;5:100-6.

Harvey J, Erb HN. Complete ligation of extrahepatic congenital portosystemic shunts in nonencephalopathic dogs. *Vet Surg.* 1998;27:413-6.

Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie. *Praxis.* 2006;95:1543-9.

Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low grade cerebral edema? *J Hepatol.* 2000;32:1035-8.

Havig M, Tobias KM. Outcome of ameroid constrictor occlusion of single congenital extrahepatic portosystemic shunts in cats: 12 cases (1993 - 2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220:337-41.

Hickman J, Edwards J, Mann F. Venous anomalies in a dog. *Anatom Rec.* 1949;104:137-46.

Hillyer MH, Holt PE, Barr FJ, Weaver BM, Brown PJ, Henderson JP. Clinical signs and radiographic diagnosis of a portosystemic shunt in a foal. *Vet Rec.* 1993;132:457-60.

Hitt M, Jones B. Effects of storage temperature and time on canine plasma ammonia concentrations. *Am J Vet Res.* 1986;47:363-4.

Holt DE. Critical care management of the portosystemic shunt patient. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1994;16:879-92.

Holt DE, Saunders HM, Schelling C, Orsher, RJ. Diagnosis of portosystemic shunts: correlation of ultrasound with surgical, portographic and necropsy findings: 63 cases (1987 - 1993). *Vet Surg.* 1994;23:403-8.

Holt DE, Schelling CG, Saunders HM, Orsher RJ. Correlation of ultrasonographic findings with surgical, portographic, and necropsy findings in dogs and cats with portosystemic shunts: 63 cases (1987-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1995;207:1190-3.

Hottinger HA, Walshaw R, Hauptman JG. Long-term results of complete and partial ligation of congenital portosystemic shunts in dogs. *Vet Surg.* 1995;24:331-6.

Hunt G, Hughes J. Outcomes after extrahepatic portosystemic shunt ligation in 49 dogs. *Aust Vet J.* 1999;77:303-7.

Hunt GB, Tisdall PL, Webb A, MacPherson GC, Brain P, Malik R. Congenital portosystemic shunts in toy and miniature poodles. *Aust Vet J.* 2000;78:530-2.

Hunt G. Effect of breed on anatomy of portosystemic shunts resulting from congenital diseases in dogs and cats: a review of 242 cases. *Aust Vet J.* 2004;82:746-9.

Hunt G, Kummeling A, Tisdall P, Marchevsky A, Liptak J, Youmans K, et al. Outcomes of cellophane banding for congenital portosystemic shunts in 106 dogs and 5 cats. *Vet Surg.* 2004;33:25-31.

Ivany JM, Anderson DE, Birchard SJ, Mattoon JR, Neubert BG. Portosystemic shunt in an alpaca cria. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220:1696-9.

Jalan R, Hayes P. Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet.* 1997;350:1309-15.

James J. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy. *Am J Surg.* 2002;183:424-9.

Jensen AL. Evaluation of fasting and postprandial total serum bile acid concentration in dogs with hepatobiliary disorders. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1991;38:247-54.

Johnson CA, Armstrong PJ, Hauptman JG. Congenital portosystemic shunts in dogs: 46 cases (1979-1986). *J Am Vet Med Assoc.* 1987;191:1478-83.

Johnson SE, Rogers WA, Bonagura JD, Caldwell JH. Determination of serum bile acids in fasting dogs with hepatobiliary disease. *Am J Vet Res.* 1985;46:2048-53.

Johnson SE, Crisp SM, Smeak DD, Figerroth JM. Hepatic encephalopathy in two

aged dogs secondary to a presumed congenital portal-azygos shunt. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1989;25:129-37.

Jones E. Ammonia, the GABA neurotransmitter system and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002;17:275-81.

Khan IR, Vitums A. Portosystemic communications in the cat. *Res Vet Sci.* 1971;12:215-8.

Kircheis G, Haussinger D. Management of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:260-7.

Koblik P, Hornof W. Quantitative hepatic scintigraphy in the dog. *Vet Radiol.* 1983;24:226-31.

Koblik P, Komtebbe J, Yen C, Hornof W. Use of transcolonic ^{99m}Techneium pertechnetate as a screening test for portosystemic shunts in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1990;196:693-9.

Koblik P, Hornof M, Hornof W. Transcolonic sodium pertechnetate ^{99m}Techneium scintigraphy for diagnosis of macrovascular portosystemic shunts in dogs, cats and potbellied pigs: 176 cases (1988 - 1992). *J Am Vet Med Assoc.* 1995;196:925-30.

Komtebedde J, Forsyth S, Breznok E. Intrahepatic portosystemic venous anomaly in the dog: perioperative managements and complications. *Vet Surg.* 1991;20:37-42.

Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, Madl C. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatol.* 2000;31:30-4.

Kummeling A, van Sluijs FJ, Rothuizen J. Prognostic implications of the degree

of shunt narrowing and of the portal vein diameter in dogs with congenital portosystemic shunts. *Vet Surg.* 2004;33:17-24.

Kyles AE, Hardie EM, Mehl M, Gregory CR. Evaluation of ameroid ring constrictors for the management of single extrahepatic portosystemic shunts in cats: 23 cases (1996-2001). *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220:1341-7.

Laflamme DP, Allen SW, Huber TL. Apparent dietary protein requirement of dogs with portosystemic shunt. *Am J Vet Res.* 1993;54:719-23.

Lamb CR. Ultrasonographic diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: results of a prospective study. *Vet Radiol Ultrasound.* 1996;37:281-8.

Lamb CR, Forster-van Hijfte MA, White RN, McEvoy FJ, Rutgers HC. Ultrasonographic diagnosis of congenital portosystemic shunt in 14 cats. *J Small Anim Pract.* 1996;37:205-9.

Lamb CR. Ultrasonography of portosystemic shunts in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1998;28:725-53.

Lamb CR, White RN. Morphology of congenital intrahepatic portacaval shunts in dogs and cats. *Vet Rec.* 1998;142:55-60.

Langdon P, Cohn LA, Kreeger JM, Priddy NH. Acquired portosystemic shunting in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2002;38:21-7.

Lawrence D, Bellah JR, Diaz R. Results of surgical management of portosystemic shunts in dogs: 20 cases (1985 - 1990). *Vet Surg.* 1992;20:1750-3.

Legendre A, Krahwinkel D, Carring C. Ascites associated with intrahepatic arteriovenous fistula in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1976;168:589-91.

Levesque D, Oliver JJ, Cornelius L, Mahaffey M, Rawlings C, Kolata R.

Congenital portacaval shunts in two cats: diagnosis and surgical correction. *J Am Vet Med Assoc.* 1982;15:143-5.

Levy JK, Bunch SE. Congenital portosystemic vascular shunts in cats. *J Vet Intern Med.* 1992;6:126.

Levy JK, Bunch SE, Komtebedde J. Feline portosystemic shunts. In: Bonagura J, ed. *Kirks Current Veterinary Therapy.* XII ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995:743-9.

Ling G, Franti C, Ruby A, Jonson D. Urolithiasis in dogs. II. Breed prevalence, and interrelations of breed, sex, age, and mineral composition. *Am J Vet Res.* 1998;59:630-42.

Lipscomb VJ, Jones HJ, Brockman DJ. Complications and long-term outcomes of the ligation of congenital portosystemic shunts in 49 cats. *Vet Rec.* 2007;160:465-70.

Lunney J. Congenital peritoneal pericardial diaphragmatic hernia and portocaval shunt in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1992;28:163-6.

Maddison JE. Hepatic encephalopathy. Current concepts of the pathogenesis. *J Vet Intern Med.* 1992;6:341-53.

Marks SL, Rogers QR, Strombeck DR. Nutritional support in hepatic disease Part I. Metabolic alterations and nutritional considerations in dogs and cats. *Comp Contin Ed Sm Anim Pract.* 1994;16:971-4.

Martin RA. Congenital portosystemic shunts in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1993;23:609-23.

Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion.* 2006;73 Suppl 1:86-93.

Mathews KG, Bunch SK. Vascular liver diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2005:1453-64.

McEvoy FJ, Forster-van Hijfte MA, White RN. Detection of portal blood flow using per rectal ^{99m}Techneium-pertecnetate scintigraphy in normal cats. *Vet Radiol Ultrasound*. 1998;39:234-7.

Mehl ML, Kyles AE, Hardie EM, Kass PH, Adin CA, Flynn AK, De Cock HE, Gregory CR. Evaluation of ameroid ring constrictors for treatment for single extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 168 cases (1995 - 2001). *J Am Vet Med Assoc*. 2005;226:2020-30.

Mehl ML, Kyles AE, Case JB, Kass PH, Zwingenberger A, Gregory CR. Surgical management of left-divisional intrahepatic portosystemic shunts: outcome after partial ligation of, or ameroid ring constrictor placement on, the left hepatic vein in twenty-eight dogs (1995-2005). *Vet Surg*. 2007;36:21-30.

Meyer DJ, Strombeck DR, Stone EA, Zenoble RD, Buss DD. Ammonia tolerance test in clinically normal dogs and in dogs with portosystemic shunts. *J Am Vet Med Assoc*. 1978;173:377-9.

Meyer DJ. Liver function tests in dogs with portosystemic shunts: measurement of serum bile acid concentration. *J Am Vet Med Assoc*. 1986;188:168-9.

Meyer DJ, Harvey JW. Hematologic changes associated with serum and hepatic iron alterations in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. *J Vet Intern Med*. 1994;8:55-6.

Meyer HP, Rothuizen J. Increased free cortisol in plasma of dogs with portosystemic encephalopathy (PSE). *Domest Anim Endocrinol*. 1994;11:317-22.

Meyer HP, Rothuizen J, van den Brom W, Voorhout G, van Sluijs FJ, How KL,

Pollak YW. Quantitation of portosystemic shunts in dogs by ultrasound-guided injection of ^{99m}Techneium -macroaggregates into a splenic vein. *Res Vet Sci.* 1994;57:58-62.

Meyer HP, Rothuizen J, Ubbink G. Increasing incidence of hereditary intrahepatic portosystemic shunts in Irish Wolfhounds in the Netherlands (1984 - 1992). *Vet Rec.* 1995;136:13-6.

Miller JM, Fowler JD. Laparoscopic portosystemic shunt attenuation in two Dogs: multimedia content. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006;42:160-4.

Miller MW, Fossum TW, Bahr AM. Transvenous retrograde portography for identification and characterization of portosystemic shunts in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221:1586-90.

Moon ML. Diagnostic imaging of portosystemic shunts. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1990;5:120-6.

Moore PF, Whiting PG. Hepatic lesions associated with intrahepatic arterioportal fistulae in dogs. *Vet Pathol.* 1986;23:57-62.

Morandi F, Cole RC, Tobias KM, Berry CR, Avenell J, Daniel GB. Use of ^{99m}Techneium trans-splenic portal scintigraphy for diagnosis of portosystemic shunts in 28 dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2005;46:153-61.

Morris J, Rogers Q. Ammonia intoxication in the near adult cat as a result of dietary deficiency of arginine. *Science.* 1978;199:431-2.

Morris J. Nutritional and metabolic responses to arginine deficiency in carnivores. *J Nutr.* 1985;115:524-31.

Mullen K. Hepatic encephalopathy. In: O'Grady J, Lake J, Howdle P, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology.* London: Mosby; 2000;344-9.

Murphy ST, Ellison GW, Long M, Van Gilder J. A comparison of the Ameroid constrictor versus ligation in the surgical management of single extrahepatic portosystemic shunts. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001;37:390-6.

Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili A, Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2003;38:441-6.

Ong J, Aggarwal A, Krieger D, Easley K, Karafa M, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003;114:188-93.

Papazoglou LG, Schroeder S, Monnet E, Seim HB. Survival and prognostic indicators for dogs with intrahepatic portosystemic shunts: 32 cases (1990 - 2000). *Vet Surg.* 2002;31:561-70.

Partington B, Partington C. Transvenous coil embolization for treatment of patent ductus venosus in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1993;202:281-4.

Payne JT, Martin RA, Constantinescu GM. The anatomy and embryology of portosystemic shunts in dogs and cats. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1990;5:76-82.

Platt S, Radaelli S, Mc Donnell J. The prognostic value of the modified Glasgow Coma Scale in head trauma in dogs. *J Vet Intern Med.* 2001;15:581-4.

Rand JS, Best SJ, Mathews KA. Portosystemic vascular shunts in a family of American Cocker Spaniels. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1988;24:265-8.

Reimer JM, Donawick WJ, Reef VB, Wagner HR, Divers TJ. Diagnosis and surgical correction of patent ductus venosus in a calf. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193:1539-41.

Riordan S, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *New Engl J Med.* 1997;337:473-9.

Rogers Q, Phang J. Deficiency of pyrroline-5-carboxylate synthase in the intestinal mucosa of the cat. *J Nutr.* 1985;115:146-50.

Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Phillipott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response in acute liver failure. *Hepatology.* 2000;32:734-9.

Roth L. Comparison of liver cytology and biopsy diagnosis in dogs and cats: 56 cases. *Vet Clin Pathol.* 2001;30:35-8.

Rothuizen J, van den Ingh TS. Congenital porto-systemic shunts in 16 dogs and 3 cats. *J Small Anim Pract.* 1982a;23:67-81.

Rothuizen J, van den Ingh TS. Arterial and venous ammonia concentrations in the diagnosis of canine hepato-encephalopathy. *Res Vet Sci.* 1982b;33:17-21.

Samii VF, Kyles AE, Long CD, Mellena LM, Pollard RE, Kass PH, Hornof WJ. Evaluation of interoperator variance in shunt fraction calculation after transcolonic scintigraphy for diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2001;218:1116-9.

Santilli RA, Gerboni G. Diagnostic imaging of congenital porto-systemic shunts in dogs and cats: a review. *Vet J.* 2003;166:7-18.

Scavelli T, Hornbuckle WE, Roth L, Rendano V Jr., de Lahunta A, Center S, et al. Portosystemic shunts in cats: seven cases (1976 - 1984). *J Am Vet Med Assoc.* 1986;189:317-25.

Scavelli T. Complications associated with the diagnostic, medical, and surgical management of portosystemic shunts. *Probl Vet Med.* 1989;1:145-58.

Schaeffer M, Rogers Q, Buffington C. Longterm biochemical and physiologic effects on surgically placed portacaval shunts in dogs. *Am J Vet Res.* 1986;47:346-55.

Schermerhorn T, Center SA, Dykes NL, Rowland PH, Yeager AE, Erb HN, et al. Characterization of hepatoportal microvascular dysplasia in a kindred of cairn terriers. *J Vet Intern Med.* 1996;10:219-30.

Schunk CM. Feline portosystemic shunts. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1997;12:45-50.

Seguin B, Tobias KM, Gavin PR, Tucker RL. Use of magnetic resonance angiography for diagnosis of portosystemic shunts in dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999;40:251-8.

Sereda CW, Adin CA. Methods of gradual vascular occlusion and their applications in treatment of congenital portosystemic shunts in dogs: a review. *Vet Surg.* 2005;34:83-91.

Shawcross D, Davies N, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:247-54.

Simpson KW, Meyer DJ, Boswood A, White RN, Maskell IE. Iron status and erythrocyte volume in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. *J Vet Intern Med.* 1997;11:14-9.

Sterczer A, Meyer HP, Van Sluijs FJ, Rothuizen J. Fast resolution of hypercortisolism in dogs with portosystemic encephalopathy after surgical shunt closure. *Res Vet Sci.* 1999;66:63-7.

Steward P, Batshaw M, Valle D, Walser M. Effects of arginine-free meals on ureagenesis in cats. *Am J Physiol.* 1981;241:310-15.

Strombeck DR, Meyer DJ, Freedland RA. Hyperammonemia due to a urea cycle enzyme deficiency in two dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1975;166:1109-11.

Swalec K, Smeak DD. Partial vs complete attenuation of single portosystemic shunts. *Vet Surg.* 1990;19:406-11.

Szatmari V, Rothuizen J, van den Ingh TS, van Sluijs FJ, Voorhout G. Ultrasonographic findings in dogs with hyperammonemia: 90 cases (2000 - 2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224:717-27.

Szatmari V, Rothuizen J. Ultrasonographic identification and characterization of congenital portosystemic shunts and portal hypertensive disorders in dogs and cats. In: Rodenhuis J, Demetriou-Swanwick R, eds. *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:15-39.

Taboada J. Medical management of animals with portosystemic shunts. *Semin Vet Med Surg (Small Anim).* 1990;5:107-19.

Taboada J, Dimski DS. Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1995;25:337-55.

Tiemessen I, Rothuizen J, Voorhout G. Ultrasonography in the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs. *Vet Q.* 1995;17:50-3.

Tillson D, Winkler J. Diagnosis and treatment of portosystemic shunts in the cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2002;32:881-99.

Tisdall P, Hunt G, Bellenger C. Congenital portosystemic shunts in Maltese and Australian Cattle Dogs. *Aust Vet J.* 1994;71:174-8.

Tisdall P, Rothwell T, Hunt G, Malik R. Glomerulopathy in dogs with congenital portosystemic shunts. *Aust Vet J.* 1996;73:52-4.

Tisdall PL, Hunt GB, Tsoukalas G, Malik R. Post-prandial serum bile acid concentrations and ammonia tolerance in Maltese dogs with and without hepatic vascular anomalies. *Aust Vet J.* 1995;72:121-6.

Tobias KMS, Seguin, B., Johnston, G. Surgical approaches to single extrahepatic portosystemic shunts. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1998;20:593-601.

Tobias KMS. Determination of heredity of single congenital portosystemic shunts in Yorkshire Terriers. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2003;39:385-9.

Tobias KMS, Rohrbach BW. Association of breed with the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: 2,400 cases (1980 - 2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2003;223:1636-9.

Ubbink G, Van de Broek J, Meyer H. Prediction of inherited portosystemic shunts in Irish Wolfhounds on the basis of pedigree analysis. *Am J Vet Res.* 1989;59:1553-6.

Ubbink G, Van de Broek J, Hazewinkel H. Cluster analysis of the genetic heterogeneity and disease distribution in purebred dog populations. *Vet Rec.* 1998;142:209-13.

Van den Ingh TS, Rothuizen J, Meyer HP. Circulatory disorders of the liver in dogs and cats. *Vet Q.* 1995;17:70-6.

Van Straten G, Leegwater PAJ, Van den Brom WE, Rothuizen J. Inherited congenital extrahepatic portosystemic shunts in Cairn Terriers. *J Vet Intern Med.* 2005;19:321-4.

Van Vechten BJ, Komtebbe J, Koblik PD. Use of transcolonic portal scintigraphy to monitor blood flow and progressive postoperative attenuation of partially legated single extrahepatic port-systemic shunts in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1994;204:1170-4.

Van Gundy TE, Boothe HW, Wolf A. Results of surgical management of feline portosystemic shunts. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1990;26:55-62.

Vaquero J, Chung C, Cahill M, Blei A. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liv Dis.* 2003;23:259-69.

Vitums A. Portosystemic communications in animals with hepatic cirrhosis and malignant lymphoma. *J Am Vet Med Assoc.* 1961;138:31-4.

Vogt JC, Krahwinkel, DJ Jr, Bright, RM, Daniel GB, Toal RL, Rohrbach B. Gradual occlusion of extrahepatic shunts in dogs and cats using the ameroid constrictor. *Vet Surg.* 1996;25:495-502.

Vulgamott JC. Hepatic encephalopathy associated with acquired portacaval shunt in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1979;175:724-6.

Vulgamott JC. Portosystemic shunts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1985;15:229-42.

Walker MC, Hill RC, Guilford WG, Scott KC, Jones GL, Buergelt CD. Postprandial venous ammonia concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2001;15:463-6.

Wang K, Panciera D, Al-Rukibat R, Radi Z. Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990 - 2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224:75-8.

Watson PJ, Herrtage ME. Medical management of congenital portosystemic shunts in 27 dogs - a retrospective study. *J Small Anim Pract.* 1998;39:62-8.

Webster CRL. History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1422-34.

Wess G, Unterer S, Haller M, Hasler A, Reusch C, Glaus T. Recurrent fever as the only or predominant clinical sign in four dogs and one cat with congenital portosystemic vascular anomalies. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2003;145:363-8.

White RN, Forster-van Hijfte MA, Petrie G, Lamb CR, Hammond RA. Surgical treatment of intrahepatic portosystemic shunts in six cats. *Vet Rec.* 1996;139:314-7.

White RN, Burton CA, McEvoy FJ. Surgical treatment of intrahepatic portosystemic shunts in 45 dogs. *Vet Rec.* 1998;142:358-65.

White RN, Burton CA. Anatomy of the patent ductus venosus in the dog. *Vet Rec.* 2000;146:425-9.

White RN, Burton CA. Anatomy of the patent ductus venosus in the cat. *J Feline Med Surg.* 2001;3:229-33.

White RN, Macdonald NJ, Burton CA. Use of intraoperative mesenteric portovenography in congenital portosystemic shunt surgery. *Vet Radiol Ultrasound.* 2003;44:514-21.

Winkler JT, Bohling MW, Tillson DM, Wright JC, Ballagas AJ. Portosystemic shunts: diagnosis, prognosis, and treatment of 64 cases (1993-2001). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2003;39:169-85.

Wolschrijn CF, Mahapokai W, Rothuizen J, Meyer HP, Van Sluijs FJ. Gauged attenuation of congenital portosystemic shunts: results in 160 dogs and 15 cats. *Vet Q.* 2000;22:94-8.

Wrigley RH, Konde LJ, Park RD, Lebel JL. Ultrasonographic diagnosis of portacaval shunts in young dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1987a;191:421-4.

Wrigley RH, Park RD, Konde LJ, Lebel JL. Subtraction portal venography. *Vet*

Radiol. 1987b;28:208-12.

Youmans KR, Hunt GB. Cellophane banding for the gradual attenuation of single extrahepatic portosystemic shunts in eleven dogs. *Aust Vet J.* 1998;76:531-7.

Yurdaydin C. Blood ammonia determination in cirrhosis: still confusing after all these years? *Hepatology.* 2003;38:1307-10.

Zandvliet MJM, Szatmari V, Van den Ingh TS, Rothuizen J. Acquired Portosystemic Shunting in 2 Cats Secondary to Congenital Hepatic Fibrosis. *J Vet Intern Med.* 2005;19:765-7.

Zandvliet MJM, Rothuizen J. Transient hyperammonemia due to urea cycle enzyme deficiency in irish wolfhounds. *J Vet Intern Med.* 2007;21:215-18.

IX. LEBENSLAUF

Persönliche Angaben

Name: Kristina Ruland
Geboren: 07.10.1978 in Bonn
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. Frithjof Ruland, Gertrud Ruland
Geschwister: Dr. Anke Ruland, Hanno Ruland

Ausbildung, Weiterbildung und berufliche Tätigkeit

1985 – 1989 Aloisius-Grundschule, Ahrweiler
1989 – 1998 Peter-Joerres-Gymnasium, Ahrweiler
08/98 – 06/99 Praktikum in der Restaurierung von Wandmalerei
und Stein, Rheinisches Amt für Denkmalpflege, Köln
1999 – 2005 Studium der Veterinärmedizin,
Ludwig-Maximilians-Universität, München
24.02.2005 Approbation
03/05 – 03/07 Promotion, Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-
Maximilians-Universität, München
05/07 – 07/08 Internship, Fachtierärztliche Kleintierklinik, Germering
seit 10/2008 Assistenztierärztin, Kleintierpraxis Dr. Ferk, Augsburg
12/08 – 04/09 Weiterbildung im Life Science Management,
ATV, München

X. DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann danke ich sehr herzlich für die Bereitstellung meines interessanten Themas, sowie für die Unterstützung und wertvollen Anregungen bei der Erstellung dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich mich auch für die äußerst flexible Zusammenarbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei PD Dr. Andrea Fischer für die außerordentliche Hilfsbereitschaft bei den Publikationen und die Bereitstellung von Literatur.

Vielen Dank an PD Dr. Sven Reese, der mir mit der Suche nach Patienten mit portosystemischen Shunts geholfen und mir seine Ultraschallbilder zur Verfügung gestellt hat.

Prof. Dr. Küchenhoff und Anne Kunz möchte ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. (i. R.) Dr. J. M. Schröder, der mir mit seinen Englisch- und Statistik-Kenntnissen sehr weitergeholfen hat.

Ich möchte mich auch bei allen Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik für die Unterstützung bedanken, insbesondere bei Norbert Klaus, der mir sehr mit der Suche nach Patientenkarten im Archiv der Klinik weitergeholfen hat.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die weder das Studium, noch die Dissertation möglich gewesen wären. Sie haben mich immer uneingeschränkt unterstützt und immer volles Verständnis gezeigt. Vielen Dank auch an meine beiden Geschwister, die für mich und meine Probleme immer ein offenes Ohr hatten.

Herzlichen Dank an meine Freunde, die mich moralisch und teilweise inhaltlich unterstützt, aufgemuntert und zur richtigen Zeit abgelenkt haben.

Zum Schluss möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Verlobten bedanken, ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Er stand und steht mir stets mit unermüdlicher Geduld, Kraft und unermesslicher Hilfsbereitschaft zur Seite. Danke, dass es Dich gibt.