

Aus dem
Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. W. A. Rambeck

**Untersuchungen zur phosphatsenkenden Wirkung von
Lanthanarbonat im Vergleich zu Aluminiumhydroxid
bei der Katze**

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

von

Nina Ines Brugger

aus Stuttgart

München 2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Referent: Prof. Dr. Rambeck
Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Hirschberger

Tag der Promotion: 20.Juli 2007

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Aufgabenstellung	1
2	Literaturübersicht	3
2.1	Chronisch progressive Niereninsuffizienz	3
2.1.1	Definition	3
2.1.2	Betroffene Altersgruppen.....	3
2.1.3	Ätiologie.....	4
2.1.4	Einteilung nach Schweregrad	6
2.1.5	Klinische Konsequenzen	8
2.1.6	Therapie	16
2.2	Phosphatbinder	22
2.2.1	Definition	22
2.2.2	Einsatzmöglichkeiten von Phosphatbindern	23
2.2.3	Vorstellung verschiedener Phosphatbinder	23
2.3	Seltene Erde Elemente	33
2.3.1	Definition, Vorkommen und Verteilung	33
2.3.2	Chemische Eigenschaften.....	34
2.3.3	Einsatz in der Humanmedizin	36
2.3.4	Einsatz in der Nutztierhaltung.....	38
2.3.5	Einsatz in der Landwirtschaft.....	40
3	Material und Methoden	41
3.1	Fütterungsstudie mit Katzen.....	41
3.2	Versuchstiere	42
3.3	Tierhaltung	43
3.4	Futter	43
3.5	Zusätze zum Futter	45
3.5.1	Phosphatbinder	45

3.5.2	Trägerstoff für Phosphatbinder	46
3.6	Zeitlicher Ablauf.....	46
3.6.1	Fütterung	46
3.6.2	Blutprobennahme	48
3.6.3	Sammlung der Urin- und Kotproben	48
3.7	Untersuchung der Proben und Lagerung	49
3.8	Analyseverfahren für die Phosphorbestimmung.....	49
3.8.1	Aufbereitung des organischen Probenmaterials.....	49
3.8.2	Phosphorbestimmung.....	51
3.9	Bestimmungsmethoden anderer Parameter.....	54
3.9.1	Bestimmung der Trockensubstanz	54
3.9.2	Bestimmung des Energiegehaltes der Futtermittels	54
3.9.3	Bestimmung der Roh Nährstoffgehalte im Futtermittel.....	56
3.9.4	Berechnung der scheinbaren Verdaulichkeit von Phosphor	58
3.10	Statistische Auswertung	59
4	Ergebnisse	61
4.1	Versuchstierdaten	61
4.1.1	Allgemeinzustand	61
4.1.2	Entwicklung der Körpermasse	61
4.1.3	Futteraufnahme	63
4.1.4	Phosphoraufnahme	64
4.1.5	Harnvolumen	65
4.1.6	Kotmenge	66
4.2	Serumphosphorgehalt.....	68
4.2.1	Auswirkungen von Lanthancarboxid	68
4.2.2	Auswirkungen von Aluminiumhydroxid	69
4.2.3	Auswirkungen der Verfütterung einer Nierendiät.....	71

4.2.4	Auswirkungen einer auf drei Gaben verteilten Phosphatbinderverabreichung.....	72
4.3	Renale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration	74
4.3.1	Auswirkungen von Lanthanarbonat	74
4.3.2	Auswirkungen von Aluminiumhydroxid.....	76
4.3.3	Auswirkungen der Verfütterung einer Nierendiät.....	80
4.3.4	Auswirkungen einer auf drei Gaben verteilten Phosphatbinderverabreichung.....	83
4.4	Fäkale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration.....	87
4.4.1	Auswirkungen von Lanthanarbonat	87
4.4.2	Auswirkungen von Aluminiumhydroxid.....	90
4.4.3	Auswirkungen der Verfütterung einer Nierendiät.....	93
4.4.4	Auswirkungen einer auf drei Gaben verteilten Phosphatbinderverabreichung.....	96
4.5	Vergleich der Phosphoraufnahme und Gesamtphosphorausscheidung.....	99
4.6	Scheinbare Verdaulichkeit von Phosphor.....	101
5	Diskussion	103
5.1	Zur Fütterung und Phosphoraufnahme	103
5.2	Zum Futtermittel	104
5.2.1	Zum Phosphorgehalt im Futter	104
5.2.2	Zum Calcium/Phosphorverhältnis.....	105
5.3	Zur Dosierung der Phosphatbinder	106
5.3.1	Zu Lanthanarbonat	106
5.3.2	Zu Aluminiumhydroxid.....	106
5.4	Zur Probensammelphase, Harn- und Kotmenge.....	107
5.4.1	Urin.....	107
5.4.2	Kot.....	108

5.5	Zu den Effekten von Lanthancarbonat	108
5.5.1	Serumphosphorgehalt	108
5.5.2	Renale Phosphorexkretion	110
5.5.3	Fäkale Phosphorexkretion	112
5.6	Zu den Effekten von Aluminiumhydroxid	112
5.6.1	Serumphosphorgehalt	112
5.6.2	Renale Phosphorexkretion	113
5.6.3	Fäkale Phosphorexkretion	114
5.7	Zu den Effekten einer Nierendiät.....	114
5.7.1	Serumphosphorgehalt	114
5.7.2	Renale Phosphorkonzentration	115
5.7.3	Fäkale Phosphorexkretion	115
5.8	Zu den Effekten einer auf drei tägliche Gaben verteilten Phosphatbinder - Verabreichung	116
5.8.1	Serumphosphorgehalt	116
5.8.2	Renale Phosphorexkretion	117
5.8.3	Fäkale Phosphorexkretion	118
5.9	Zur scheinbaren Verdaulichkeit von Phosphor	118
6	Zusammenfassung	121
7	Summary	123
8	Literaturverzeichnis	125
	Danksagung	141
	Lebenslauf	143

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Daten zu den Versuchstieren..... 42

Tabelle 2: Rohnährstoffgehalte der Feuchtfuttermittel in Bezug auf die
Trockensubstanz 44

Tabelle 3: Rohnährstoffgehalte der Feuchtfuttermittel in prozentualem
Bezug auf die ursprüngliche Substanz 44

Tabelle 4: Energiegehalt der Futtermittel 45

Tabelle 5: Phosphor- und Calciumgehalte der Futtermittel..... 45

Tabelle 6: Übersicht Fütterungsperiode 1 - 6..... 46

Tabelle 7: Übersicht Fütterungsperiode 6 und 7 47

Tabelle 8: Entwicklung der Körpermasse 62

Tabelle 9: Futteraufnahme..... 63

Tabelle 10: Phosphoraufnahme..... 64

Tabelle 11: Harnvolumen 66

Tabelle 12: Kotmengen 67

Tabelle 13: Serumphosphorgehalt in Fütterungsperiode 1 und 2 69

Tabelle 14: Serumphosphorgehalt in Fütterungsperiode 3 und 4 70

Tabelle 15: Serumphosphorgehalt in Fütterungsperiode 5 und 6 72

Tabelle 16: Serumphosphorgehalt in Fütterungsperiode 6 und 7 73

Tabelle 17: Renale Phosphorexkretion in Fütterungsperiode 1 und 2 75

Tabelle 18: Phosphorkonzentration in Fütterungsperiode 1 und 2 76

Tabelle 19: Renale Phosphorexkretion in Fütterungsperiode 3 und 4 78

Tabelle 20: Phosphorkonzentration im Urin in Fütterungsperiode 3 und 4 79

Tabelle 21: Renale Phosphorexkretion in Fütterungsperiode 5 und 6 81

Tabelle 22: Phosphorkonzentration im Urin in Fütterungsperiode 5 und 6 82

Tabelle 23: Renale Phosphorexkretion in Fütterungsperiode 6 und 7 84

Tabelle 24: Phosphorkonzentration im Urin in Fütterungsperiode 6 und 7 86

Tabelle 25: Fäkale Phosphorexkretion in Fütterungsperiode 1 und 2..... 88

Tabelle 26: Phosphorkonzentration im Kot in Fütterungsperiode 1 und 2 89

Tabelle 27: Fäkale Phosphorexkretion in Fütterungsperiode 3 und 4..... 91

Tabelle 28: Phosphorkonzentration im Kot in Fütterungsperiode 3 und 4 92

Tabelle 29: Fäkale Phosphorexkretion in Fütterungsperiode 5 und 6..... 94

Tabelle 30: Phosphorkonzentration im Kot in Fütterungsperiode 5 und 6 95

Tabelle 31: Fäkale Phosphorexkretion in Fütterungsperiode 6 und 7.....	97
Tabelle 32: Phosphorkonzentration im Kot in Fütterungsperiode 6 und 7	98
Tabelle 33: Phosphoraufnahme vs. –exkretion in Periode 1	100
Tabelle 34: Phosphoraufnahme vs. -exkretion in Periode 2	101
Tabelle 35: Scheinbare Verdaulichkeit von Phosphor	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Versuchsablauf Fütterungsperioden 1 - 6..... 47
Abbildung 2: Versuchsablauf Fütterungsperioden 6 und 7 48
Abbildung 3: Phosphoraufnahme vs. -auscheidung111
Abbildung 4: Phosphoraufnahme vs. -auscheidung111

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
Al	Aluminium
AL(OH) ₃	Aluminiumhydroxid
Ca	Calcium
Ca ²⁺	Calciumion
CaCO ₃	Calciumcarbonat
Calcitriol	1,25-Dihydroxicholecalciferol
CaxP	Calcium - Phosphorprodukt
Ce	Cer
CeCl ₃	Cerchlorid
CH ₃ COO ⁻	Acetation
COOH ⁻	Carboxylgruppe
Crea	Creatinin
d	day, Tag
DE	Verdauliche Energie
dl	Deziliter
ed.	Auflage, Edition
et al.	und Mitarbeiter
F ⁻	Fluoridion
GE	Bruttoenergie
H	Wasserstoff
H ⁺	Wasserstoffion
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
Hrsg.	Herausgeber
HCL	Salzsäure
HNO ₃	Salpetersäure
K	Kalium
KM	Körpermasse
KOH	Kalilauge, Kaliumhydroxid
La	Lanthan
LaCO ₃	Lanthanarbonat

La(CH ₃ COO) ₃	Lanthanacetat
LaCl ₃	Lanthanchlorid
l	Liter
ME	Umsetzbare Energie
MJ	Megajoule
min	Minute
mg	Milligramm (10 ⁻³ g)
mmol	Millimol (10 ⁻³ mol)
MW	Mittelwert
µg	Mikrogramm (10 ⁻⁶ g)
N	Stickstoff
NaOH	Natriumhydroxid
Nd	Neodym
Nd(NO ₃) ₃	Neodymnitrat
(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄	Ammoniummolybdat
(NH ₄) ₆ VO ₃	Ammoniumvanadat
Nfe	Stickstoff-freie Extraktstoffe
P	Phosphor
PO ₄	Phosphat
PO ₄ ³⁻	Phosphation
P 1 - 7	Perioden 1 - 7
Pr	Praseodym
PrCl ₃	Praseodymchlorid
PP	Polypropylen
PTH	Parathormon
Ra	Rohasche
Rfa	Rohfaser
Rfe	Rohfett
Rp	Rohprotein
s	Standardabweichung
SO ₄ ²⁻	Sulfation
TS	Trockensubstanz
US	Ursprüngliche Substanz
vs.	versus

Symbole

Symbol	Erklärung
®	eingetragenes Warenzeichen
★	($p < 0,05$) vs vorangegangene Periode der gleichen Gruppe
★★	($p < 0,01$) vs vorangegangene Periode der gleichen Gruppe
★★★	($p < 0,001$) vs vorangegangene Periode der gleichen Gruppe
◇	($p < 0,05$) vs. δ Kontrollgruppe
◇◇	($p < 0,01$) vs. δ Kontrollgruppe
◇◇◇	($p < 0,001$) vs. δ Kontrollgruppe
δ	Differenz der Werte zweier aufeinanderfolgender Zeitpunkte innerhalb einer Gruppe
\bar{X}	Arithmetrischer Mittelwert
$\pm s$	Standardabweichung

1 Einleitung und Aufgabenstellung

Die chronisch progressive Niereninsuffizienz ist eine der häufigsten Alterskrankheiten der Katze. Die Erkrankung geht einher mit einem Anstieg des Harnstoff-, Kreatinin- und Phosphorgehaltes im Blut und mit einer Erhöhung der renalen Phosphorausscheidung. Die Behandlung dieser Hyperphosphatämie ist in der täglichen Praxis weitgehend auf eine Infusionstherapie, eine phosphatreduzierte Diät und klassische Phosphatbinder, wie Aluminiumhydroxid und Sucralfat beschränkt. Da Katzen häufig schwer an eine neue Diät zu gewöhnen sind, ist es sehr schwierig, Patienten auf eine phosphorarme Ernährung umzustellen, die häufig auch nicht ausreicht um eine Hyperphosphatämie zu behandeln. Die herkömmlichen Phosphatbinder wie Aluminiumhydroxid sind mit verschiedenen Problemen, die ihren Einsatz limitieren, behaftet. Daher ist es von besonderem Interesse neue Phosphatbinder auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit zu testen.

In der Humanmedizin ist die Hyperphosphatämie vor allem bei Dialysepatienten ein Problem. In ersten klinischen Studien erwies sich Lanthancarbonat als effektiver Phosphatfänger ohne klinisch relevante Nebenwirkungen. Daher hat Lanthancarbonat, zugelassen als Fosrenol® (Firma Shire Pharmaceuticals, Basingstoke, Hampshire, Grossbritannien) mittlerweile in Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Frankreich, Grossbritannien, Island, Irland, Korea, den Niederlanden, Österreich, Schweden, Taiwan, der Tschechischen Republik und den USA eine Zulassung als Phosphatbinder beim Menschen.

In der Tiermedizin gibt es noch keine Untersuchungen zum Einsatz von Lanthanverbindungen als Phosphatfänger. Da aber auch viele Katzen an Niereninsuffizienz mit ähnlichen Begleiterscheinungen wie in der Humanmedizin leiden, sollte durch Verabreichung von Lanthancarbonat ein ähnlich positives Ergebnis auf den Phosphorstoffwechsel zu erzielen sein.

Bisher wurden Lanthanverbindungen in der Tiermedizin mit großem Erfolg vor allem als Leistungsförderer in der Schweinemast eingesetzt.

Dieser Versuch sollte daher die Wirksamkeit eines neuen, nicht aluminiumhaltigen Phosphatfängers im Vergleich mit Aluminiumhydroxid und einer phosphorreduzierten Diät bei der Katze untersuchen. Dazu wurde an eine Gruppe von Katzen

Lanthancarboxid bzw. Aluminiumhydroxid und eine phosphorreduzierte Diät verabreicht.

Die Beurteilung der Phosphatbinder bzw. der phosphorreduzierten Diät erfolgte anhand ihrer Wirkung auf den Phosphorgehalt in Blut, Harn und Kot und die absolute renale und fäkale Phosphorausscheidung.

2 Literaturübersicht

2.1 Chronisch progressive Niereninsuffizienz

2.1.1 Definition

Unter der chronisch progressiven Niereninsuffizienz, im Englischen „chronic kidney disease“ (CKD) versteht man einen irreversiblen und progredienten Funktionsverlust einer oder beider Nieren, bei dem definitionsgemäß 75 % und mehr aller Nephrone zerstört sind (REUSCH, 1999).

JACOB et al. (2002) definieren die chronische Niereninsuffizienz beim Hund entweder als eine seit mindestens drei Monaten bestehende Schädigung der Nieren, die mit oder ohne Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einhergehen kann, oder aber als eine Verminderung der GFR um mindestens 50 %, die seit drei oder mehr Monaten besteht .

ELLIOTT et al. (2000) nennen als Kriterium für die Diagnose chronisch progressive Niereninsuffizienz bei der Katze das Vorhandensein einer anhaltenden Azotämie, d.h. eine pathologische Vermehrung stickstoffhaltiger Stoffwechselendprodukte, wobei die Kreatininwerte des Plasmas über den oberen Wert (180 µmol/l) des Referenzbereiches ansteigen, in Verbindung mit dem gleichzeitig auftretendem Unvermögen den Urin zu konzentrieren. KRAFT (2003a) gibt als obere Grenze des Referenzbereiches bei gesunden Katzen für Kreatinin 168 µmol/l und für Harnstoff 11,3 mmol/l an.

2.1.2 Betroffene Altersgruppen

Die chronisch progressive Niereninsuffizienz ist nach JACOB et al. (2002) ein unter Hunden und Katzen weit verbreitetes Leiden, das häufig zum Tod des Tieres führt. Bei älteren Katzen ist sie sogar eine der am häufigsten vorkommenden Erkrankungen. Ihr Auftreten wurde bei den untersuchten Katzen aller Alterstufen an der University of Minnesota, Veterinary Teaching Hospital, St. Paul von 1980 bis 1990 mit 3,05 % angegeben (LULICH, 1992).

1990 wurde bei 16 von 1000 untersuchten Katzen eine Nierenerkrankung festgestellt.

Die chronisch progressive Niereninsuffizienz kann in allen Alterstufen auftreten, meist sind jedoch ältere Tiere betroffen. Eine retrospektive Studie ergab, dass 53 % aller erkrankten Katzen älter als 7 Jahre waren, das Alter der Tiere insgesamt aber zwischen neun Monaten und 22 Jahren lag. Betrachtete man zusätzlich die Altersstruktur, so waren 7,7 % der Katzen zwischen zehn und 15 Jahre alt und 15,3 % der Tiere älter als 15 Jahre (DIBARTOLA et al., 1987).

Die ebenfalls retrospektive Studie von LULICH (1992), die die Altersverteilung der von CKD betroffenen Katzen untersuchte, stützte sich auf die Daten, die zwischen 1980 und 1990 an der Veterinary Medical Data Base der Purdue University gesammelt wurden. Sie ergab, dass 37 % der von Nierenversagen betroffenen Katzen jünger als zehn Jahre, 31 % zwischen zehn und fünfzehn Jahre alt und 32 % älter als 15 Jahre waren. Ähnliche Ergebnisse erhielten ELLIOTT und BARBER (1998) in ihrer Studie. Sie gaben das Durchschnittsalter mit 12,6 Jahren an, wobei Katzen zwischen einem und 26 Jahren betroffen waren.

Obwohl Nierenversagen insgesamt sehr viel häufiger bei Katzen auftritt, ist auch bei Hunden eine Korrelation mit dem Alter der betroffenen Tiere zu beobachten. Basierend auf Daten der Veterinary Medical Data Base der Purdue University von 1983 bis 1992 waren 18 % der von Nierenversagen betroffenen Hunde jünger als vier Jahre, 17 % waren zwischen 4 und 7 Jahre alt, 20 % waren zwischen 7 und 10 und 45 % der betroffenen Tiere waren älter als 10 Jahre (POLZIN et al., 2005).

2.1.3 Ätiologie

Meist lässt sich die Ursache eines Nierenversagens zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr feststellen (KRAFT, 2003a). Sie kann durch eine Vielzahl an erworbenen oder familiär vererbten Krankheiten ausgelöst werden (REUSCH, 1999). Einige Katzen- und Hunderassen sind prädestiniert für verschiedene Krankheiten; so kommt beispielsweise bei Abessinier- und Orientalisch Kurzhaar-Katzen die Amyloidose, bei Perserkatzen die polycystische Nierenerkrankung gehäuft vor. Bei den Hunden leiden vor allem die Rassen Shar Pei und Beagle an der kongenital vererbten Amyloidose. Bei Deutschen Schäferhunden werden Cystadenokarzinome gehäuft diagnostiziert (MINKUS, 1994).

2.1 Chronisch progressive Niereninsuffizienz

MINKUS (1994) der Nierenbiopsien von 37, an primärer renaler Azotämie leidender Hunde, untersuchte, diagnostizierte in 58% der Fälle eine tubulointerstitielle Nephritis, in 28% der Fälle eine glomeruläre Nephropathie und in 6% der Fälle eine Amyloidose als Auslöser einer CKD. Bei Katzen wurde die tubulointerstitielle Nephritis sogar in 70% der Fälle beobachtet, glomeruläre Nephropathien kamen in 15% und Lymphome in 11% der Fälle vor.

Die Ursachen von Krankheiten, die vermutlich im Tubulointerstitium ihren Ausgang nehmen, sind besonders schwer diagnostizierbar. Häufig besteht zusätzlich zu einem Nierenproblem auch eine Harnwegsinfektion, so fand z. B. LULICH (1992) bei niereninsuffizienten Katzen in 20 % der Fälle eine gleichzeitig bestehende bakterielle Harnwegsinfektion. Bakterielle Infektionen können tubulointerstitielle Läsionen verursachen, meist ist eine Infektion des Harntraktes jedoch eher eine Folge des durch die Nierenschädigung immunsuppremierten Zustandes.

Auch einige virale Erkrankungen werden mit einer chronisch progressiven Niereninsuffizienz in Verbindung gebracht. So vermuten verschiedene Autoren einen Zusammenhang zwischen dem feline Immundefizienzvirus (FIV) und renalen Erkrankungen (THOMAS und AL, 1993; POLI et al., 1995).

Es ist mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden herauszufinden, welche Krankheit ursächlich an einer CKD beteiligt ist, da verschiedene Teile (z.B. Glomerulum, peritubuläre Kapillaren, Tubuli und interstitielles Gewebe) eines Nephrons funktionell voneinander abhängig sind. Die funktionellen und morphologischen Reaktionen des Nierengewebes auf verschiedene Reize und Schädigungen sind zudem begrenzt und nach der endgültigen Entwicklung der Nieren, die durchschnittlich im ersten Lebensmonat vollendet ist, kann zerstörtes Nierengewebe nicht mehr ersetzt werden. Fortschreitende irreversible Läsionen, die in einem Teil des Nephrons ihren Ausgang nehmen, können auch in verbleibenden, anfänglich nicht betroffenen Teilen der Niere Schaden anrichten.

Beispielsweise vermindern Läsionen (wie z. B. die Amyloidose), die anfänglich auf das Glomerulum begrenzt ist, die Durchblutung der peritubulären Kapillaren. Dies kann letztendlich zu einer Atrophie der epithelialen Zellen, Degeneration und Nekrose führen.

Die Schädigung einer Struktur führt aber immer zum Ausfall des kompletten Nephrons. Anfangs kann die Niere diesen irreparablen Funktionsverlust über

verschiedene Kompensationsmechanismen wie Hypertrophie und Hyperfunktion der verbleibenden Nephrone ausgleichen, was aber im weiteren Verlauf durch Überlastung immer mehr Nierengewebe schädigt (ROSS, 2003).

Die bereits erwähnte strukturelle und funktionelle Abhängigkeit verschiedener Komponenten des Nephrons macht die Unterscheidung verschiedener progressiver Nierenerkrankungen, die ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, schwierig. Funktionelle und strukturelle Veränderungen, die während früher Phasen generalisierter chronischer Nierenerkrankungen im Vordergrund stehen, können die Identifikation einer spezifischen Ursache und deren Lokalisation, die im Glomerulum, in den Tubuli, im Interstitium oder den Gefäßen liegen kann, erlauben. Mit der Zeit gleichen sich jedoch die durch unterschiedliche Noxe und kompensatorischen Mechanismen entstandenen Veränderungen, so dass eine auslösende Ursache anhand morphologischer und funktioneller Gesichtspunkte nicht mehr diagnostiziert werden kann (POLZIN et al., 2005).

Veränderungen an der Niere, die durch generalisierte renale Erkrankungen entstanden sind, die im Zusammenhang mit CKD stehen, sind nicht mehr rückgängig zu machen. Eine Therapie kann nur darauf abzielen, weitere Schädigungen zu minimieren bzw. die Auswirkungen der eingeschränkten Nierenfunktion auf den Organismus abzumildern.

2.1.4 Einteilung nach Schweregrad

Anhand des klinischen Bildes, der Laborparameter und der Funktionsfähigkeit der Niere ist es möglich, verschiedene Stadien der CKD zu unterscheiden.

Nach KRAFT (2003a) und der International Renal Interest Society (IRIS) (2006) kann man die chronisch progressive Niereninsuffizienz der Katze in folgende Stadien einteilen:

2.1.4.1 Stadium der eingeschränkten Leistungsfähigkeit

Die Niere ist in ihrer Leistungsfähigkeit bereits eingeschränkt und das Glomerulumfiltrat vermindert. Die Harnkonzentrationsfähigkeit lässt nach und auch die schwer zu bestimmende renale Clearance ist herabgesetzt. Da aber die Gesamtmenge des Harnes unverändert ist und noch keine Azotämie vorliegt, ist das

Allgemeinbefinden und die Leistungsfähigkeit des Tieres nicht beeinträchtigt. Die Erkrankung wird in diesem Stadium eher als ein Zufallsbefund diagnostiziert. Der Plasma - Creatiningehalt liegt noch bei Werten $< 140 \mu\text{mol/l}$.

2.1.4.2 Stadium der mäßigen Insuffizienz

In diesem Stadium kommt es trotz vermindertem Glomerulumfiltrat zu einer Polyurie, da die Rückresorption des Tubulussystems nachlässt. Im Durstversuch lassen sich eine deutlich reduzierte Konzentrationsfähigkeit ($< 1,035$) und labordiagnostisch eine geringgradige bis mäßige Azotämie beobachten. Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypokalzämie und Hyperphosphatämie) können, müssen aber noch nicht vorhanden sein. Häufig zeigen die Tiere Inappetenz, eine erhöhtes Schlafbedürfnis und verminderte Leistungsbereitschaft. Polyurie ist, insbesondere bei Katzen, die Freigang haben, gar nicht oder nur sehr schwer zu beurteilen. Die Werte des Creatinins steigen auf $140 - 249 \mu\text{mol/l}$.

2.1.4.3 Stadium der fortgeschrittenen Insuffizienz

Durch die sich verringernde Zahl an funktionsfähigen Glomerula und das zunehmende Unvermögen der Tubulusepithelien auf das antidiuretische Hormon (ADH) zu reagieren, entwickelt sich eine Azotämie mit einem deutlichen messbaren Anstieg der Serumharnstoff- und Serumcreatininkonzentrationen. Es kommt zu Isosthenurie, d.h. die Dichte des Harnes ist gleich der des Primärharnes, die sich auch während eines Durstversuches nicht ändert. Gleichzeitig lässt sich eine Pseudonormalurie beobachten. Die Elektrolyte verschieben sich weiter, insbesondere die Phosphorwerte im Serum steigen an, wohingegen Natrium, Kalium, Chlorid und Calcium vermindert sein können.

In diesem Stadium zeigen die Tiere bereits ein deutlich reduziertes Allgemeinbefinden, sie schlafen viel, leiden an Vomitus und Diarrhoe. Durch den Anstieg an neurotoxischen Stoffwechselprodukten können neurologische Symptome wie Konvulsionen auftreten.

Oft kann der sogenannte „foetor ex ore“ beobachtet werden, der durch die Ausscheidung von Ammoniak über die Schleimhäute zustande kommt. Die Plasmacreatininwerte liegen bei $250 - 439 \mu\text{mol/l}$.

2.1.4.4 Stadium der terminalen Insuffizienz

Die Azotämie erreicht im Stadium der terminalen Insuffizienz (end stage kidney) höchste Ausmaße. Die Creatininwerte des Plasmas steigen auf $> 440 \mu\text{mol/l}$. Das Phosphor kann auf Werte von über 20 mg/dl steigen. Es besteht eine schwere Azidose.

Das Bild der Urämie, d.h. Veränderungen, die durch die ungenügende Ausscheidung harnpflichtiger Stoffe verursacht werden und solche, die eine der vielen metabolischen und endokrinen Funktionen der Niere betreffen, ist voll ausgeprägt. Sie erklären z. B. die möglicherweise auftretende Anämie, den gestörten Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel, die schlechte Energieverwertung, ein ungenügendes Immunsystem und eine metabolische Knochenerkrankung. Das Allgemeinbefinden der Tiere ist hochgradig gestört. Leitsymptome sind neben der deutlich eingeschränkten Leistungsfähigkeit, Polydipsie, Polyurie und Dehydratation.

2.1.5 Klinische Konsequenzen

Neben der Vielzahl von unspezifischen Symptomen wie Abmagerung, stumpfes Haarkleid, Vomitus und oben genannten Leitsymptomen wie Polydipsie und Polyurie lassen sich noch einige andere Befunde erheben.

2.1.5.1 Bluthochdruck

Die arterielle Hypertension wird etwa in der Hälfte bis zu drei Viertel der Fälle chronischer Niereninsuffizienzen beobachtet. Die Hauptursache liegt wahrscheinlich in einer Aktivierung der Renininkretion mit folgender Angiotensinbildung. Dies führt zu einem erhöhten Gesamtwiderstand der peripheren Gefäße. Zusätzlich wird vermehrt Noradrenalin freigesetzt. Weitere Faktoren sind die Natriumretention und eine Erhöhung des intravasalen Wasservolumens, ferner der Hyperparathyreoidismus. Der arterielle Hochdruck kann Retinopathien und eine Linksherzhypertrophie verursachen (KRAFT, 2003a).

2.1.5.2 Laborbefunde

Metabolische Azidose

Die metabolische Azidose ist eine relativ häufig gesehene Komplikation der chronisch progressiven Niereninsuffizienz. Sie resultiert anfänglich hauptsächlich aus dem Verlust an Bicarbonationen (Subtraktionsazidose), da die Nieren filtrierte Bicarbonat nur noch eingeschränkt rückresorbieren bzw. synthetisieren (KIMMEL, 1998).

In späteren Stadien ist die Ausscheidung von Wasserstoffionen, Phosphat- und Sulfatverbindungen nur noch eingeschränkt möglich und die maximal mögliche tubuläre Protonensekretion ist vermindert (Additionsazidose).

Eine chronische metabolische Azidose kann zu einer Vielzahl von klinischen Symptomen wie z. B. Anorexie, Nausea, Erbrechen, Lethargie, Schwäche, Muskelschwund und Gewichtsverlust führen (POLZIN et al., 2005).

Azotämie

Azotämie bedeutet, dass es durch den Verlust der renalen Funktion zu einer Akkumulation einer Reihe von nicht-proteinhaltigen, stickstoffhaltigen Verbindungen, einschließlich des Creatinins und des Harnstoffs, kommt. Viele Abfallprodukte des Proteinstoffwechsels werden hauptsächlich über die glomeruläre Filtration ausgeschieden. Diese Retention an metabolischen Ausscheidungsprodukten wird durch eine ungenügende tubuläre Sekretion und extrarenale Störungen wie verminderte Nierendurchblutung und erhöhtem Katabolismus von Körpergewebe, aggraviert (POLZIN et al., 2005).

Hypercalcämie, Hypocalcämie und Hypermagnesämie

Eine Hypocalcämie kann bei CKD - Patienten am häufigsten beobachtet werden. Einer Veröffentlichung von BARBER und ELLIOTT (1998) zufolge konnte bei 21 % der Katzen einer achtzig Tiere großen Gruppe, die an spontaner CKD litten, Hypercalcämie, aber nur bei 8 % der Tiere eine Hypocalcämie, beobachtet werden. Wenn man jedoch dieselben Katzen evaluiert und statt Gesamtcalcium ionisiertes Calcium misst, dann wurden in lediglich 6 % der Fälle eine Hypercalcämie und in

26 % der Fälle eine Hypocalcämie gefunden. Die durchschnittliche Konzentration an ionisiertem Calcium im Serum der CKD - Gruppe war signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollgruppe. Außerdem waren über die Hälfte der Katzen, die sich im „end – stage“ - Stadium befanden, hypocalcämisch. Da nur ionisiertes Calcium aktiv ist, können die Tiere trotz hohem Gesamtcalcium hypocalcämisch sein. Die Diskrepanz dieser Ergebnisse illustriert deutlich die Ungenauigkeit der Gesamtcalciummessung, insbesondere bei chronisch niereninsuffizienten Tieren.

Ganz ähnliche Verhältnisse haben KRUGER et al. (1996) bei Hunden herausgefunden. Der Mechanismus dieser Serumhypercalcämie bei gleichzeitig normalem bis verringerten Konzentrationen an ionisiertem Calcium im Blut ist noch nicht geklärt. Es wird aber angenommen, dass durch die Akkumulation von Phosphor bei abnehmender glomerulärer Filtration vermehrt Calcium in Komplexen gebunden wird (REISS et al., 1970). Außerdem ist die intestinale Calciumabsorption verringert, hauptsächlich durch einen Abfall der 1,25 - Dihydroxicholecalciferol ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$) Konzentrationen.

Bei hypercalcämischen Patienten ist es wichtig, herauszufinden, ob die Hypercalcämie die Ursache oder eine Folge der CKD ist. So kann z. B. eine Hypervitaminose D leicht eine Nierenerkrankung verursachen. Aber auch hier gilt, dass nur das ionisierte Calcium eine Nierenerkrankung begünstigen kann.

Der Gehalt an ionisiertem Calcium kann aber auch als Konsequenz exzessiver Dosen calciumhaltiger intestinaler Phosphatbinder oder aber bei Patienten mit schwerem sekundärem Hyperparathyreoidismus mit deutlicher Vergrößerung der Parathyreoidia erhöht sein (BARBER und ELLIOTT, 1998).

Die Nieren sind auch die Hauptausscheidungsorgane für Magnesium. Daher wird bei CKD kranken Patienten, deren GFR verringert ist, häufig eine Hypermagnesiämie beobachtet (BARBER und ELLIOTT, 1998). Typischerweise ist der Spiegel von in Proteinbindung vorliegendem Magnesium normal, der an in Komplexen gebundenem Magnesium erhöht und der Wert an in ionisierter Form vorliegendem Magnesium kann erniedrigt, normal oder aber erhöht sein.

Hypokaliämie

Bei Katzen, die an CKD leiden, wird häufig eine Hypokaliämie beobachtet (DOW und FETTMAN, 1992; DIBARTOLA et al., 1993). Im Gegensatz dazu kommt sie bei Hunden fast nur iatrogen, als Folge einer Infusionstherapie, vor.

Bemerkenswert ist, dass die Hypokaliämie weniger eine Folgeerscheinung als eher eine Ursache einer chronisch progredienten Nierenerkrankung ist. DIBARTOLA et al. (1993) verfütterten an neun Katzen direkt nach dem Absetzen über zwei Jahre lang eine kaliumreduzierte ansäuernde Diät, woraufhin drei der Tiere renale Dysfunktionen und fünf Tiere lymphoplasmatische interstitielle Nephritiden und interstitielle Fibrosen entwickelten.

Die genauen Mechanismen, die zu einer Hypokaliämie bei Katzen führen, sind noch ungeklärt, aber eine ungenügende Aufnahme von Kalium aufgrund Appetitlosigkeit oder Verfütterung einer ungeeigneten Diät bzw. erhöhte renale Verluste scheinen zumindest mitverantwortlich zu sein.

Die Nieren regulieren den Kaliumhaushalt sehr genau. Im glomerulären Filtrat erscheinen große Mengen an Kalium, von denen aber nur ein sehr geringer Teil die distalen Tuben erreicht, da das meiste Kalium vorher rückresorbiert wird. Der Großteil des Kaliums, der letztendlich im Urin erscheint, ist von den Zellen in das Lumen des distalen Tubulus sezerniert worden. Bei Patienten, die an einer CKD leiden, halten die verbleibenden Nephrone das Kaliumgleichgewicht aufrecht, indem die Sekretion in die distalen Tuben erhöht wird. Gleichzeitig wird auch mehr Kalium in den Gastrointestinaltrakt, hauptsächlich in das Colon, sezerniert. Die Ausscheidung überschüssigen Kaliums kann aber verlangsamt sein, so dass es zu einer vorübergehenden Hyperkaliämie kommen kann.

Die klinischen Auswirkungen einer anhaltenden Kaliummangelversorgung sind vielfältig.

Meist wird eine generalisierte Muskelschwäche als das Kardinalsymptom einer Hypokaliämie beschrieben, aber sehr viel häufiger macht sie sich zuerst als Anorexie und abnehmende Nierenfunktion bemerkbar. Bei vielen Katzen mit CKD verbessert sich die renale Funktion nach Kaliumsupplementation und Wiederherstellung einer Normokaliämie wieder. Daher geht man davon aus, dass eine Hypokaliämie einen reversiblen funktionellen Abfall der GFR bewirkt. Diese Vermutung wurde von DOW

et al. (1990) bestätigt, die an gesunde Katzen eine ansäuernde, kaliumreduzierte Diät verfütterten und einen reversiblen Abfall der GFR dokumentieren konnte.

Makroskopisch sichtbare Folgen einer Hypokaliämie sind Gewichtsverlust und brüchiges dünnes Fell aufgrund der gestörten Proteinsynthese (DOW et al., 1987).

Hyperphosphatämie

Definition

Unter einer Hyperphosphatämie wird in der Humanmedizin die Vermehrung des anorganischen Phosphors auf über 1,5 mmol/l Blutserum verstanden. Der Entwurf der Kidney Outcome Quality Initiative der US National Kidney Foundation empfiehlt, den Serumphosphorgehalt bei 0,87 - 1,78 mmol/l aufrecht zu erhalten.

Angaben zum Referenzbereich für Phosphor im Blut von Katzen bewegen sich zwischen 0,68 - 1,9 mmol/l (BARBER und ELLIOTT, 1998; KRAFT et al., 2005). KRAFT (2003a) empfiehlt auch, im Rahmen der Behandlung einer CKD den Serumphosphorgehalt im Referenzbereich, auf jeden Fall aber unter 1,9 mmol/l zu halten, obwohl z. B. ROSS et al. (1982) Werte bis zu 2,1 mmol/l als die obere Grenze des Referenzbereiches angeben. Das Ansteigen des Phosphors über diese Werte wird als Hyperphosphatämie bezeichnet.

Entstehung der Hyperphosphatämie

Die Nieren spielen bei der Regulation des Phosphorhaushaltes eine wichtige Rolle, da sie das Hauptausscheidungsorgan für Phosphor sind. Die renale Phosphorexkretion ist das Ergebnis der glomerulären Filtrationsrate abzüglich der tubulären Reabsorption. Eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate führt bei gleichbleibender Phosphoraufnahme zu einer Phosphorretention und damit zu einer Hyperphosphatämie.

Im Anfangsstadium einer CKD wird der physiologische Phosphorspiegel durch einen kompensatorischen Abfall der Phosphorreabsorption in den verbleibenden Nephronen aufrechterhalten. Diese tubuläre Adaption ist zum größten Teil auf den sekundären Hyperparathyreoidismus zurückzuführen. Ein steigender

Parathormonspiegel (PTH) bewirkt – gesteuert über das Adenyl-Cyclase-System - eine Steigerung der renalen Phosphorexkretion im proximalen Tubulus.

Wenn allerdings die glomeruläre Filtrationsrate auf Werte < 20 % der normalen Leistung absinkt, kommt es zu einer Hyperphosphatämie (POLZIN et al., 2005).

Folgen der Hyperphosphatämie

Die erste Konsequenz einer dauerhaften Hyperphosphatämie ist die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus. BARBER und ELLIOTT (1998) fanden bei 72 % der Katzen mit einer manifesten Hyperphosphatämie auch einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Die Pathomechanismen und Folgen werden im Kapitel „Hyperparathyreoidismus“ erläutert.

Bei gleichbleibendem Serumcalciumgehalt führt eine Hyperphosphatämie zu einem ansteigendem Produkt aus Calcium und Phosphor ($\text{Ca} \times \text{P}$ in mg/dl). Wenn dieses $\text{Ca} \times \text{P}$ - Produkt einen Wert von 70 übersteigt, neigt Calciumphosphat dazu, in Arterien, Gelenken und in Weichteilgewebe auszufallen. Dies geschieht insbesondere in Protonen sezernierenden Organen wie z.B. Magen und Niere, deren basolaterale Bicarbonatsekretion zu einer pH-Wertverschiebung führt (BRUSHINSKY, 1998). Durch die Ablagerung calciumhaltiger Stoffe im Interstitium der Nieren kann eine Hyperphosphatämie also auch zu einer direkten Verschlechterung der renalen Funktionsfähigkeit beitragen. Häufig waren aber auch das Myocard, die Lunge und die Leber von humanen CKD - Patienten mineralisiert.

Die Verkalkung des Herzgewebes kann Arrhythmien, Linksherzfehlfunktionen, Herzklappenschäden und letztendlich einen kompletten Herzblock zur Folge haben (GOODMAN und LONDON, 2004).

Eine Hyperphosphatämie erhöht also die Mortalität der von CKD betroffenen Menschen, aber auch von Katzen und Hunden und hat damit Einfluss auf die Prognose. In einer humanmedizinischen Studie, die diesen Zusammenhang näher untersuchte, war das relative Mortalitätsrisiko von Dialysepatienten stabil, solange die Serumphosphorkonzentration < 6,5 mg/dl blieb. Patienten, deren Serumphosphorspiegel auf Werte von 6,6 - 7,8 mg/dl stiegen, hatten ein um 13 % erhöhtes Mortalitätsrisiko und Betroffene, deren Serumphosphorwerte zwischen 7,9 - 16,9 mg/dl lagen, sogar ein um 34 % erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (FINCO et al., 1992; BLOCK et al., 1998).

Hyperparathyreodismus

Vorkommen und Pathophysiologie

Einer Studie von BARBER und ELLIOTT (1998) nach, leiden 84 % aller an chronisch progredienter Niereninsuffizienz erkrankten Katzen auch an einem sekundären renalen Hyperparathyreoidismus. Von den, sich bereits im end-stage-Stadium befindlichen Katzen litten sogar 100 % an einem begleitenden Hyperparathyreoidismus, von den symptomlosen Katzen, deren CKD nur anhand von biochemischen Werten belegt war, immerhin noch 47 %.

Das Entstehen eines Hyperparathyreoidismus im Zusammenhang mit der Entwicklung einer CKD ist multifaktoriell bedingt. Häufig tritt er z. B. zusammen mit einer Phosphorretention und der daraus entstehenden Hyperphosphatämie auf. Phosphor stimuliert auch unabhängig vom Serumcalciumgehalt und Calcitriol die PTH-mRNA-Synthese (ALMADEN et al., 1998; DRUEKE, 2002) und steigert so die Zellproliferation der Parathyreoidea (LOCATELLI et al., 2002). In vitro Studien zeigten, dass Zellkulturen der Parathyreoidea, die einem erhöhtem Phosphorspiegel ausgesetzt werden, mit einer gesteigerten PTH-Sekretion reagieren (ALMADEN et al., 1996).

Außerdem kann ein absoluter oder relativer Mangel an Calcitriol zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen (CHEW und NAGODE, 1992). Calcitriol, die aktive Form des Vitamins D₃ (Cholecalciferol) wird durch 1-alpha-Hydroxylierung des 25-Hydroxycholecalciferols in den Tubuluszellen der Niere gebildet. Calcitriol ist neben Calcitonin und PTH das wichtigste Hormon im Calcium- und Phosphorhaushalt. Es fördert die Calcium- und Phosphorrückresorption in Darm und Nieren und steigert die Mobilisation von Calcium und Phosphor aus den Knochen. PTH beeinflusst die Umwandlung des Cholecalciferols positiv. Normalerweise kommt es dann bei steigenden Calcitriol-Werten zu einem negativen Rückkopplungseffekt. Die Hyperphosphatämie blockiert die Hydroxylase jedoch, deswegen kommt es während einer CKD schon sehr früh zu einem Mangel an Calcitriol. Da durch die Calcitriolmangelsituation der negative Rückkopplungseffekt auf die Aktivität der Parathyreoidea fehlt, wird ein Hyperparathyreoidismus gefördert. Dieser wiederum steigert dann die Hydroxylase und somit die Calcitriolproduktion, die fast normale Level erreicht. Im weiteren Verlauf wird jedoch durch den Verlust vitaler

Tubuluszellen die Calcitriolsynthesekapazität erreicht. Die Mangelsituation führt zu einer skeletalen Refrakterität gegenüber PTH, worauf dieses in noch größeren Mengen produziert wird (CHEW und NAGODE, 1992; NAGODE et al., 1996).

Durch den fortschreitenden Verlust an funktionsfähigen Nephronen kommt es aber auch zu Ausfällen der exkretorischen Nierenfunktionen. Eine Reihe von hauptsächlich stickstoffhaltigen Stoffen wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Phenol, Ammoniak und verschiedenen Aminosäuren werden nicht mehr ausgeschieden. Der Anstieg dieser harnpflichtigen Stoffe im Serum, die vor allem Abbauprodukte des Eiweißstoffwechsels sind, wird als Azotämie bezeichnet (KRAFT, 2003a). Durch die verminderte Ammoniakausscheidung und durch den Verlust an Bikarbonationen entsteht eine metabolische Azidose, die die Aktivität der Epithelkörperchen, die PTH sezernieren, zusätzlich stimuliert (GHAZALI et al., 1993; NAGODE et al., 1996).

Klinische Konsequenzen des Hyperparathyreoidismus

Obwohl renaler Hyperparathyreoidismus und renale Osteodystrophie ausführlich beschriebene Folgen einer CKD sind, sieht man klinische Auswirkungen bei Katzen und Hunden relativ selten. PTH steigert die Freisetzung von Calcium und Phosphor aus dem Skelett. Dadurch kann es zu einer Demineralisation der Knochen (REUSCH, 1999), einer Weichteilverkalkung und zu einer Hyperphosphatämie (YAPHE und FORRESTER, 1994) kommen.

Bei Hunden sieht man die Demineralisierung hauptsächlich bei jungen, noch nicht ausgewachsenen Patienten, deren wachsende Knochen anfälliger für die Effekte eines Hyperparathyreoidismus sind. Aus noch nicht geklärten Gründen sind besonders die Knochen des Schädels und die Mandibula betroffen und können derart demineralisiert werden, dass sich Zähne lockern. In Einzelfällen können sogar Frakturen des Kiefers auftreten (POLZIN et al., 2005).

Andere mögliche, aber ebenso seltene klinische Manifestationen sind zystische Knochenläsionen, Knochenschmerzen und ein Zurückbleiben des Wachstums.

Die Effekte exzessiver PTH - Level betreffen neben den Knochen vor allem die Nieren, aber auch andere Organe und Gewebe wie z. B. Hirn, Herz, Muskeln, Lungen, Pankreas, Adrenalindrüsen und Hoden (BRO und OLGAARD, 1997).

Sehr hohe PTH - Spiegel im Serum können auch eine Nephrocalcinose und den fortschreitenden Verlust der renalen Funktion beschleunigen (NAGODE et al., 1996).

Andere nicht skeletale Folgeerscheinungen eines sekundären renalen Hyperparathyreoidismus beinhalten vor allem Schädigungen der mentalen Leistungen und Lethargie, allgemeine Schwäche, Anorexie und eine durch Immunsuppression bedingte erhöhte Infektanfälligkeit.

Die toxische Wirkung des PTH scheint durch den erleichterten Eintritt von Calcium in Zellen, die über einen PTH- oder PTH₂ - Rezeptor verfügen, vermittelt zu werden. Dauerhaft durch PTH erleichteter und somit gesteigerter Zelleintritt von Calcium verhindert eine mitochondriale Oxidation und die Adenosin-Triphosphat-Produktion (ATP). Aufgrund der beeinträchtigten ATP-Produktion und des unterbrochenen Natrium-Calcium-Austauschers ist das Ausschleusen des Calciums aus den Zellen reduziert. Dauerhaft erhöhte zytosolische Calciumspiegel begünstigen eine zelluläre Dysfunktion und das Absterben von Zellen (NAGODE et al., 1996).

2.1.6 Therapie

Die Behandlung einer CKD sollte im Allgemeinen eine spezifische Therapie abhängig von der Ätiologie der einzelnen Nierenerkrankungen und zusätzlich eine präventive und therapeutische Behandlung der Begleiterscheinungen beinhalten. Damit wird versucht, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen.

Ziel einer konservativen Behandlung mit Medikamenten ist es, erstens die klinischen Auswirkungen einer Urämie zu verbessern, zweitens den Überschuss oder Verlust von Elektrolyten zu minimieren und drittens eine adäquate Ernährung mittels hochwertigen Proteins, ausreichender Energie und Mineralien sicher zu stellen (POLZIN et al., 2005).

Normalerweise wird mit einer Diät begonnen, die um Phosphatbinder ergänzt wird, wenn sich herausstellt, dass sie allein unzureichend ist. Eine diätetische Therapie mit oder ohne Phosphatbinder normalisiert den Phosphorspiegel im Serum in den meisten Fällen.

2.1.6.1 Diätetische Maßnahmen

Grundlage jeder Therapie der chronisch progressiver Niereninsuffizienz ist neben der Rehydratation eine Diät. Diese verhindert oder lindert die klinischen Anzeichen einer

2.1 Chronisch progressive Niereninsuffizienz

Urämie, verringert die Auswirkungen einer Mineral- und Elektrolytimbilanz und verlangsamt das Fortschreiten der Krankheit.

Spezielle Diäten für Nierenpatienten sind phosphorreduziert um einen sekundären renalen Hyperparathyreoidismus und eine renale Osteodystrophie zu vermeiden bzw. zu behandeln. Ziel ist es, die Phosphorkonzentration im Serum außer direkt nach der Nahrungsaufnahme auf Werte, die im Normalbereich liegen, zu senken. Bei leichten bis moderaten Formen der CKD kann hierfür bereits eine Diät, die phosphorreduziert ist, ausreichend sein. Typische handelsübliche Futtermittel für Hunde enthalten etwa 1 – 2 % Phosphor in der Trockensubstanz (TS), spezielle Nierendiätfuttermittel nur zwischen 0,11 - 0,3 % i. TS. Typische Alleinfuttermittel für Katzen enthalten etwa 1 - 1,5% Phosphor i. TS, spezielle diätetische Produkte, die für Katzen mit CKD angeboten werden, nur 0,4 - 0,6 % Phosphor i. TS.

Ebenfalls sollte eine exzessive Proteinaufnahme vermieden werden, da insbesondere proteinliefernde Inhaltsstoffe hohe Mineralstoffanteile besitzen. Auf phosphorreiche humane Nahrungsmittel wie z. B. Milch, Milchprodukte, Fisch, Rinderleber, Schokolade, Nüsse und Leguminosen sollte ganz verzichtet werden

Der Energiegehalt sollte so bemessen sein, dass ein optimales Körpergewicht und eine optimale Kondition erreicht werden. Die Einschätzung des Energiebedarfes des individuellen Patienten beruht auf der Kalkulation des Erhaltungsbedarfes und dessen Multiplikation mit einem Faktor, der von der Schwere der chronischen Stoffwechselstörung abhängt. Der Erhaltungsbedarf einer normalgewichtigen Katze beträgt laut den Bedarfszahlen des National Research Council (NRC, 2006) $100 \text{ kcal ME} \times (\text{KM}_{\text{kg}})^{0,67}$. Dieser Energiebedarf muss bei den meisten feline niereninsuffizienten Patienten mit einem Faktor zwischen 1,1 - 1,4 multipliziert werden.

Die Fütterung sollte mindestens dreimal am Tag erfolgen, wobei morgens und abends je ein Viertel und mittags die Hälfte der Tagesration verfüttert werden sollte um eine möglichst gleichmäßige Belastung des Stoffwechsels über den Tag zu gewährleisten (ALLEN et al., 2002).

Eine randomisierte Doppelblindstudie an Hunden mit CKD zeigte, dass das Risiko eine urämische Krise zu erleiden in der Tiergruppe, die mit einer Nierendiät gefüttert wurde, um 75 % sank, im Vergleich zu den Hunden, die ein typisches Alleinfutter

erhielten.

Die Überlebensdauer stieg um durchschnittlich 13 Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe. Außerdem berichteten die Besitzer von einer deutlich verbesserten Lebensqualität ihrer Tiere (JACOB et al., 2002).

Die Effektivität einer diätetischen Therapie für Katzen wurde durch eine Studie geprüft, in der Katzen eine protein- und phosphorreduzierte Diät bzw. ihr gewohntes Futter erhielten (ELLIOTT et al., 2000). Die Katzen, die aufgrund eigener Vorlieben oder derer der Besitzer keine Diät fraßen, wurden weiterhin mit dem ihnen bekannten Futter gefüttert. Daher war die Studie weder zufällig noch blind, aber nichts desto trotz ergaben sich sehr ähnliche Ergebnisse wie in der caninen Studie. Katzen, denen eine Nierendiät gefüttert wurde, überlebten deutlich länger als Katzen ohne Futterumstellung (633 im Gegensatz zu 264 Tagen).

Wasser

Gesunde Tiere besitzen einen ausgeglichenen Wasserhaushalt, d.h. dass die Menge an aufgenommenen Wasser der des ausgeschiedenen Wassers entspricht. Das Hauptorgan für die Wasserregulation ist der Harnapparat. Liegt ein Wasserüberschuss vor, scheidet die Niere freies Wasser aus, besteht ein Wassermangel, hält die Niere über den Mechanismus der Urinkonzentration Wasser zurück. Eine Nierenerkrankung verursacht eine Abnahme dieses Konzentrationsvermögens. Wenn bei gleichbleibender Ausscheidung gelöster Stoffe die maximale Konzentration des Urins abnimmt, resultiert daraus zwangsläufig ein Wasserverlust. Dadurch erklärt sich auch die häufig auftretende Polyurie. Patienten, die an CKD leiden, sollten daher stets Zugang zu frischem Wasser haben (ALLEN et al., 2002).

Phosphor und Calcium

Eine Diät ist darauf ausgerichtet, die Serumgehalte von Phosphor und Calcium innerhalb der physiologischen Referenzbereiche zu halten. Dadurch sollen ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, eine Osteodystrobie und eine Weichteilverkalkung verhindert werden. BROWN et al. (1991) verringerten die Nierenmasse gesunder Hunde durch Nephrektomie um 75 % und fütterten sie

danach über zwei Jahre hinweg entweder mit einer phosphorreduzierten Diät (0,44 % TS) oder aber einer Diät mit hohem Phosphorgehalt (1,44 % TS). Der Proteingehalt der beiden Futtermittel war identisch. Die Überlebensrate der Gruppe mit der phosphorreichen Diät lag bei nur 33 % im Vergleich zur Gruppe mit der phosphorarmen Diät, die eine mittlere Überlebensrate von immerhin 75 % hatte. Die Reduktion des Phosphorgehaltes verhindert oder verringert die Nephrocalcinose und unterdrückt einen sekundären Hyperparathyreoidismus.

ROSS et al. (1982) fanden in einer anderen Studie, nachdem sie an nephrektomierte Katzen entweder eine phosphorreduzierte Nierendiät (0,42 % TS Phosphor, keine Angabe zum Energiegehalt) oder ein kommerzielles Alleinfutter mit normalem Phosphorgehalt (1,56 % TS Phosphor, keine Angabe zum Energiegehalt) gefüttert hatten, gravierende Unterschiede in der Morphologie der verbleibenden Niere. Die Katzen, die mit dem Alleinfutter gefüttert wurden, hatten deutliche Anzeichen einer renalen Fibrose, Mineralisation und einer mononucleären Zellinfiltration. Außerdem zeigten drei von acht mit Alleinfutter gefütterten Katzen deutliche Veränderungen an Herz- und Lungengewebe, vermutlich aufgrund einer dystrophischen Mineralisation. Die durchschnittliche GFR war bereits kurz nach Beginn der Studie geringer als die der Katzen, die eine phosphorreduzierte Diät erhalten hatten und änderte sich auch während der Studie nur geringfügig.

Protein

Das mit der Nahrung zugeführte Protein wird zu Harnstoff und anderen stickstoffhaltigen Abfallprodukten katabolisiert, die normalerweise über die Niere ausgeschieden werden. Im Verlauf einer CKD kommt es zur Ansammlung dieser Komponenten, die an vielen klinischen und metabolischen Störungen beteiligt sind (ALLEN et al., 2002).

ADAMS et al. (1994) zeigten, dass eine Beschränkung des diätetischen Proteins das Fortschreiten einer renalen Funktionsstörung bei Katzen limitieren kann. Sie verabreichten an Katzen mit einer chirurgisch induzierten Niereninsuffizienz ein proteinreduziertes Futter. Die glomerulären und interstitiellen Läsionen nahmen dadurch deutlich ab.

HARTE et al. (1994) führten einen Versuch an Katzen mit natürlich entstandenen Niereninsuffizienzen durch. Die Kreatininkonzentrationen im Serum stiegen in der

Gruppe mit einer hohen Proteinaufnahme an und fielen in der Gruppe mit reduzierter Proteinaufnahme progressiv ab.

Nierendiäten sollten daher wenig, aber hochwertiges Protein enthalten. Hochwertiges Protein deshalb, weil die Ausscheidung der Wasserstoffionen über Ammoniak Glutamin benötigt. Zur Bereitstellung dieser Aminosäure wird Protein abgebaut (MITCH, 1998). Der empfohlene Proteinanteil beträgt für die meisten Katzen mit CKD 19 - 21 % der Kalorien in Form von hochwertigem biologischen Protein (28 - 30 % i. TS Protein) (ALLEN et al., 2002).

Kalium

Der Hauptanteil des aufgenommenen Kaliums wird bei nierengesunden Tieren auf renalem Weg, ein kleinerer Teil mit den Faeces ausgeschieden. Bei einer vorliegenden Niereninsuffizienz verringert sich der Anteil, der über die Nieren ausgeschieden wird, zugunsten des Anteiles, der mit Faeces ausgeschieden wird. Gleichzeitig erhöht sich aber auch die Menge des pro Nephron filtrierten Kaliums. Bei einer sehr geringen glomerulären Filtrationsrate ist die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Kalium maximal. Daher können plötzliche Oligurie, Zunahmen der Kaliumaufnahme und eine Verschlechterung der Azidose (Umverteilung des Kaliums zwischen intra- und extrazellulärem Raum) zu einer ernsthaften Hyperkaliämie führen (SCHULTZE, 1973).

Katzen, die an CKD leiden, scheinen besonders häufig von Störungen der Kaliumhomöostase betroffen zu sein. Neben den beschriebenen Mechanismen, die zu einer Hyperkaliämie führen, kann es durch reduzierte Aufnahme wegen Anorexie oder Erbrechen oder durch erhöhte Verluste bei Polyurie zu einer Hypokaliämie kommen. DIBARTOLA et al (1987) beobachteten in einer klinischen Studie an niereninsuffizienten Katzen in 19 % aller Fälle eine Hypokaliämie (Kalium < 3,5 mval/l). Diese war in der Hälfte der Fälle mittelgradig bis schwer (Kalium < 3,1 mval/l). Im Gegensatz dazu wurde in der gleichen Studie bei nur 13 % der Katzen eine Hyperkaliämie beobachtet. Eine zweite Studie von DIBARTOLA et al. (1993) bewies auch, dass die Verfütterung säurebildender Futtermittel mit einem hohen Proteingehalt (40 % i. TS) und einem geringen Kaliumgehalt (< 0,32 % i. TS) zu einer Hypokaliämie führen kann.

Bei Katzen mit CKD sollte die Kaliumkonzentration im Serum über einem Wert von 4 mval/l gehalten werden. Das verfütterte Futter sollte daher einen Kaliumgehalt von ca. 18 g/100 kcal ME (0,9 % TS Kalium) haben (ALLEN et al., 2002). Zu Beginn der Therapie kann Kalium auch über eine intravenöse Infusion substituiert werden.

Säureladung

LULICH et al. (1992) fanden bei 80 % aller Katzen mit einer Niereninsuffizienz aufgrund von verringerten Bikarbonat- und Blut-pH-Werten eine metabolische Azidose. Die Mechanismen sind bereits in Kapitel „Metabolische Azidose“ beschrieben. Die Bikarbonatkonzentration im Serum sollte zwischen 17 und 22 mval/l betragen.

Diätetische Säuren stammen aus unterschiedlichen Quellen. Zum einen entstehen sie bei der Verstoffwechslung von Aminosäuren, sie können aber auch aus zugesetzten Geschmacksverstärkern wie z. B. Phosphorsäure im Katzenfutter entstehen.

Die Bikarbonatkonzentration sollte innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Umstellung auf ein Futter, das exzessive Säureladungen vermeidet, im oben genannten Referenzbereich liegen (ALLEN et al., 2002).

Natrium und Chlorid

Mit dem Verlust der Nierenfunktion erhöht sich die Ausscheidung von Natrium über den Urin um das externe Natriumungleichgewicht und das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen aufrecht zu erhalten (KLAHR und SLATOPOLSKY, 1973). Bei veränderter Aufnahme muss sich die fraktionelle Natriumausscheidung anpassen, um das Natriumgleichgewicht aufrecht zu erhalten. Bei nierengeschädigten Patienten ist dies nur mehr in geringem Umfang aufgrund der verringerten glomerulären Filtrationsrate möglich. Daher tolerieren Patienten mit einer verringerten Nierenfunktion weder besonders hohe noch besonders niedrige Natriumaufnahmen. Wenn Natrium im Übermaß aufgenommen wird, kann dies zu einer Retention führen, die wiederum eine Ausdehnung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes nach sich zieht. Eine Ausdehnung dieses Flüssigkeitsraumes kann einen Bluthochdruck und Ödeme verursachen. Eine zu geringe Natriumaufnahme verringert das extrazelluläre

Flüssigkeitsvolumen und damit die glomeruläre Filtrationsrate und das Plasmavolumen.

COWGILL und KALLET (1986) fanden Bluthochdruck bei 58 - 93 % aller an Nierenerkrankungen leidenden Hunden. Diese relativ große Spanne zwischen den ermittelten Werten kann auf unterschiedlichen Messmethoden oder voneinander abweichenden zugrunde gelegten Kriterien einer Nierenerkrankung liegen. In der gleichen Studie konnte ein deutlicher Abfall des Blutdruckes beobachtet werden, wenn an die Hunde ein natriumreduziertes Futter verfüttert wurde. Daher liegt der Schluss nahe, dass eine Ausdehnung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens eine der Ursachen des Bluthochdruckes ist.

Allerdings verursacht eine geschädigte Niere nicht nur Bluthochdruck, sie kann auch selbst Schaden durch einen solchen Zustand nehmen. Welche genauen Mechanismen daran beteiligt sind, ist noch nicht vollständig geklärt (KLAHR, 1989). Der Zusammenhang von Natrium, Chlorid und Bluthochdruck wurde in einigen Studien untersucht. In Experimentalstudien an Nagern und in klinischen Studien an Menschen, die unter Bluthochdruck litten, konnte gezeigt werden, dass der Blutdruck sich nicht änderte, wenn die Natriumaufnahme erhöht wurde ohne dass sich gleichzeitig die aufgenommene Menge an Chlorid änderte. Auch eine reine Chloridaufnahme hat einen deutlich geringeren Effekt auf den Bluthochdruck als eine hohe Natrium-Chlorid-Aufnahme (KURTZ et al., 1987; BOEGEHOLD und KOTCHEN, 1989).

COWGILL und KALLET (1986) empfehlen für Hunde mit CKD eine tägliche Natriumaufnahme zwischen 0,1 - 0,25 % TS und für Katzen, die an CKD leiden eine tägliche Aufnahme von 10 - 40 mg/kg KM/d bzw. 0,2 - 0,35 % i. TS. Der Chloridbedarf ist bisher weder für Hunde noch für Katzen genau bestimmt worden, es wird allgemein das 1,5 fache des Natriumbedarfes veranschlagt.

2.2 Phosphatbinder

2.2.1 Definition

Intestinale bzw. orale Phosphatbinder sind Verbindungen, die Phosphor, das mit der Nahrung aufgenommen wird, im Speichel, in der Gallensäure und in der intestinalen

Flüssigkeit binden und so verhindern, dass es im Darm resorbiert und über die Niere ausgeschieden wird. Das so gebundene Phosphor wird mit den Faeces ausgeschieden (PERSY et al., 2006).

2.2.2 Einsatzmöglichkeiten von Phosphatbindern

Zum Einsatz kommen Phosphatbinder in der Human- und Tiermedizin zur Behandlung der Hyperphosphatämie, die als Begleiterscheinung bei chronisch progredienten Niereninsuffizienzen häufig auftritt.

In der Literatur wird empfohlen, Phosphatbinder nur in Verbindung mit einer phosphorreduzierten Diät einzusetzen, wenn diese allein nicht mehr ausreicht um den Serumphosphorgehalt auf physiologische Werte zu senken. Die Phosphoraufnahme sollte immer zuerst durch diätetische Maßnahmen gesenkt werden, so dass die Menge an Phosphor, die gebunden werden muss, schon vorab reduziert ist. Hohe Phosphorgehalte schmälern den Effekt von Phosphatbindern bzw. erhöhen die benötigte Dosis um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen. So blieb z. B der Zusatz von 1500 - 2500 mg (Dosierung normalerweise 30 - 100mg/kg/d (KRAFT, 2003b) Aluminiumcarbonat wirkungslos, wenn den zu behandelnden Hunden gleichzeitig ein Futter mit mehr als 1 % Phosphor i. TS gefüttert wurde (FINCO et al., 1985).

Zusätzlich neutralisieren orale Phosphatbinder die Magensalzsäure und werden daher als Antazida zur symptomatischen Therapie bei Ulkuskrankheit, Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden eingesetzt (POLZIN et al., 2005).

2.2.3 Vorstellung verschiedener Phosphatbinder

2.2.3.1 Aluminiumhaltige Phosphatbinder

Phosphatbinder auf Aluminiumbasis waren die ersten verwendeten Phosphatbinder überhaupt. Bereits in den siebziger Jahren wurden sie in der Humanmedizin eingesetzt (MALLUCHE und MAWAD, 2002). Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$) bindet Phosphor sehr effizient und die gebildeten Chelatkomplexe sind äußerst stabil und praktisch unlöslich.

Aluminiumhaltige Phosphatbinder sind als Aluminiumhydroxid, Aluminiumcarbonat und Aluminiumoxid erhältlich. POLZIN (2005) und KRAFT (2003b) empfehlen bei

Katzen und Hunden eine Dosierung von 30 – 100 mg/kg/d über 2 – 3 Gaben verteilt, wobei die Verabreichung in flüssiger Form am wirksamsten sein soll.

Da es kein zugelassenes Präparat für die Tiermedizin in Deutschland gibt, sind nur wenige weitere Angaben zur Dosierung bei Hund und Katze verfügbar.

Aluminiumhaltige Phosphatbinder sind relativ günstig und als Antazidum frei verkäuflich.

Ein großer Nachteil von aluminiumhaltigen Phosphatbindern ist allerdings, dass ein Großteil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird und so in den Körperkreislauf gelangt. DE BROE und D`HAESE (2004) fanden heraus, dass 0,06 - 0,1 % des oral aufgenommen Aluminiumhydroxids aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird und die Ausscheidung hauptsächlich auf renalem Weg erfolgt. Das bedeutet eine zusätzliche Belastung der Nieren, mit der nierengeschädigte Patienten nur schlecht zurecht kommen (MALLUCHE und MAWAD, 2002).

Nach oraler Aufnahme von 2,4 g/d über drei Tage werden 70 - 120 µgr/dl mit dem Urin ausgeschieden. Die biliäre Exkretion ist dagegen vernachlässigbar gering.

Als großer Nachteil wird außerdem die Anreicherung im Körper, die zu schweren Schäden führen kann, angesehen (LOCATELLI et al., 2002). SALUSKY et al. (1991) beobachteten die Entwicklung einer adynamischen Knochenerkrankung bereits nach einem Jahr Behandlungszeit mit low - dose Aluminiumhydroxid in einer Gruppe von jungen dialysepflichtigen Patienten. In einer weiteren Studie zur Langzeittoxizität über zwei Jahre fand man in Knochen eingelagertes Aluminiumhydroxid und erhöhte Plasmaaluminiumspiegel (SEBERT et al., 1986). DE BROE und D`HAESE (2004) berichteten von einem direktem toxischen Einfluss auf die Osteoblasten.

Auch MALLUCHE und MAWAD (2002) und FINN et al. (2004) berichteten über Osteomalazie als Langzeitschaden, die sogar zu sehr schmerzhaften pathologischen Knochenbrüchen führen kann.

Neben den oben genannten Nebenwirkungen nennen andere Autoren noch Enzephalopathie, microzytäre Anämie, Demenz und Myopathie als mögliche Langzeitfolgen einer Aluminiumhydroxidtherapie (TOUAM et al., 1983; FINN et al., 2004; AL-BAAJ et al., 2005).

2.2.3.2 Calciumhaltige Phosphatbinder

Als Ersatz für die mit den oben beschriebenen Nebenwirkungen behafteten

aluminiumhaltigen Phosphatbinder wurden in den achtziger Jahren calciumhaltige Phosphatbinder verwendet. Diese sind als Calciumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumacetat erhältlich, wobei Calciumcarbonat am häufigsten zum Einsatz kommt, da es laut BEN HAMIDA et al. (1993) eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit als Calciumacetat hat. Calciumacetat ist aber anscheinend der wirksamste calciumhaltige Phosphatbinder. Es setzt die geringste Menge an Calcium frei, verglichen mit der Phosphormenge, die gebunden wird (YUDD und LLACH, 2000). Calciumcitrat wiederum sollte nie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern kombiniert werden, da dadurch die Aluminiumabsorption im Darm gesteigert und so eine Aluminiumintoxikation noch begünstigt wird (LOCATELLI et al., 2002).

Ebenso wie Aluminiumhydroxid sind die calciumhaltigen Phosphatbinder frei verkäuflich. Nachteil der calciumhaltigen Phosphatbinder ist die begrenzte Phosphatbindungskapazität, die hohe Dosen und damit eine große Anzahl an einzunehmenden Tabletten bedingt (MALLUCHE und MAWAD, 2002; AL-BAAJ et al., 2005). POLZIN (2005) nennt als Initialdosis zur Therapie bei Hunden und Katzen 60 – 90 mg/kg/d für Calciumacetat und 90 - 150 mg/kg/d für Calciumcarbonat.

Als Folge einer Langzeittherapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern kann sich eine Hypercalcämie entwickeln.

Oral eingenommene Calciumsalze lösen sich im Gastrointestinaltrakt und binden dort Phosphor. Ungebundenes Calcium wird aus dem Darm absorbiert und führt zu einem Anstieg des Serumcalciumgehaltes und damit zu Hypercalcämie und zu einem erhöhten CaxP - Produkt. Daher sollten calciumhaltige Phosphatbinder immer mit den Mahlzeiten verabreicht werden, um ihre Effizienz zu erhöhen und die Absorption zu minimieren. SCHÄFER (1993) und auch GOODMAN et al. (2000) fanden um bis zu 60 % erhöhte Calciumspiegel im Serum nach längerer Einnahme von calciumhaltigen Phosphatbindern. Dieses „überschüssige“ Calcium wird im Weichteilgewebe abgelagert und führt dort zu einer sogenannten metastatischen Verkalkung (LOCATELLI et al., 2002; HUTCHINSON und AL-BAAJ, 2003). Zusätzlich lagert sich Calcium an den Wänden der Koronararterien ab und trägt daher zusammen mit dem erhöhten CaxP - Produkt und der Hyperphosphatämie maßgeblich zu kardiovaskulären Erkrankungen bei (HERGESELL und RITZ, 2002; JOY und FINN, 2003). Viele Studien wie z. B. die von BRAUN et al. (1996), HÜTING et al. (1994), GOODMAN et al. (2000) und RIBEIRO et al. (1998) belegen die weite

Verbreitung der kardialen Verkalkung unter Dialysepatienten. GOODMAN et al. (2000) bewiesen in einer Studie außerdem den Zusammenhang zwischen der Einnahme von calciumhaltigen Phosphatbindern, einem erhöhtem CaxP - Produkt und einer kardialen Verkalkung.

Diese Zusammenhänge lenkten das Interesse auf neue, effektivere und mit weniger Nebenwirkungen behaftete Therapiestrategien, den Serumphosphorgehalt zu kontrollieren und die Auswirkungen auf den Calciumhaushalt und den Knochenstoffwechsel möglichst gering zu halten.

2.2.3.3 Lanthanarbonat

Definition von Lanthanarbonat

Lanthan ist ein Seltene Erde Element mit der atomaren Nummer 57, das 1839 von Mosander entdeckt wurde. Es gehört zu den sogenannten Lanthaniden und ist das stärkste elektropositive Element der Seltene Erde Element-Gruppe (BEHETS et al., 2004a). Es kommt ubiquitär in der Umwelt und im Salz- und Süßwasser vor (DE BROE und D'HAESE, 2004; AL-BAAJ et al., 2005).

Lanthanarbonat als Therapeutikum der Hyperphosphatämie

Wirkungsweise

Lanthanverbindungen sind Phosphatbinder der neueren Generation. Als trivalentes Kation hat es eine hohe Phosphoraffinität und wird daher als ideales Medikament für die therapeutische Kontrolle der Hyperphosphatämie, insbesondere von „end-stage-renal disease“ - Patienten (ESRD) angesehen. In vitro hat Lanthanarbonat eine Phosphatbindungskapazität von über 97 % bei einem ph - Wert von 3 - 5. Klinische Studien in der Humanmedizin an Patienten mit ESRD zeigten, dass Lanthanarbonat in Dosierungen bis zu 3000 mg/kg/d sehr effektiv Serumphosphorspiegel auf angestrebte Level von < 1,8 mmol/l senken konnte (DE BROE und D'HAESE, 2004).

Therapeutische Verabreichung

In humanmedizinischen Studien wurden Dosen von 225 mg/d bis zu maximal 3000 mg/d benötigt um das vorgegebene Ziel (Serumphosphorgehalte von $< 1,8$ mmol/l bzw. $< 5,6$ mg/dl) zu erreichen.

AL-BAAJ et al. (2005) kamen z. B. nach einer vierwöchigen Lanthanbehandlung zu dem Ergebnis, dass 65 % aller Studienteilnehmer 750 - 2250 mg/d Lanthan zur Kontrolle des Serumphosphorwertes benötigten.

FINN et al. (2004) fanden heraus, dass bei einer Dosierung von 2250 mg/d auf drei Gaben am Tag verteilt, bereits in der ersten Woche der Serumphosphorgehalt deutlich gesenkt werden konnte. Bei einer Dosierung von 1350 mg/d konnte man in der zweiten Woche mit einer deutlichen Verringerung rechnen. Bei 40 % der Studienteilnehmer konnten nach einer Behandlungsdauer von sechs Wochen Werte von 5,6 mg/dl erreicht werden.

Bei HUTCHINSON et al. (2004) erreichten sogar 70 % der Teilnehmer nach vier Wochen Serumphosphorwerte von $< 1,7$ mmol/l.

Pharmakologie

Lanthan ist einheitlich trivalent und es geht laut BEHETS et al. (2004a) fast ausschließlich ionische Bindungen ein. Lanthan ist ein starker sogenannter Akzeptor mit einer herausragenden Affinität zu oxygenhaltigen Anionen. Daher sind die hauptsächlichen Liganden die carboxyl- und phosphathaltigen Gruppen $(\text{PO}_4)^3$, mit denen es sehr feste Verbindungen eingehen kann. DE BROE and D'HAESE (2004) berichten von vorklinischen Studien, in denen Lanthanarbonat eine Phosphatbindungskapazität von über 97 % bei einem ph - Wert von 3 - 5 zeigte.

Da die Löslichkeit von Lanthanarbonat geringer ist als die von Lanthanchlorid wurde es für weitere Untersuchungen bezüglich seiner Eignung als intestinaler Phosphatbinder bevorzugt.

Metabolismus

Lanthan wird nach AL-BAAJ et al. (2005) kaum aus dem Darm absorbiert und hat eine orale Bioverfügbarkeit von lediglich 0,00089 % im Menschen. Im Vergleich mit Aluminium kumuliert Lanthan in deutlich geringeren Ausmaß im Körper von Dialysepatienten, hauptsächlich dank seiner ultralangsamem gastrointestinalen Absorption (DE BROE und D'HAESE, 2004). Auch DRUEKE (2002), FIDDLER et al. (2003) und PENNICK et al. (2003) berichten über eine 1200 - 2000 Mal geringere Absorption von Lanthancarboxylat im Vergleich zu Aluminiumhydroxid. Verschiedene Studien an Hunden ergaben nach De BROE and D'HAESE (2004) ebenfalls eine minimale intestinale Absorption (0,00005 %) nach oraler Aufnahme. Auch die Lanthaneinlagerung ins Gewebe wird durch diese geringe Absorption stark limitiert (AL-BAAJ et al., 2005). Da die Hauptausscheidung über die Galle und den direkten Transport von der Darmwand ins Lumen führt, ist die Lanthanelimination unabhängig von der renalen Funktion (DE BROE und D'HAESE, 2004; BEHETS et al., 2004a).

Gesunde Freiwillige, die orale Dosen von 3000 mg/d aufnahmen, schieden lediglich 0,6 - 1,0 µg/d (0,00003 %) mit dem Urin aus (DE BROE und D'HAESE, 2004). In einer Studie von BEHETS et al. (2004a) wurde gesunden Freiwilligen 1000 mg/d $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ verabreicht und anschließend eine Ausscheidung von lediglich 0,00003 % mit dem Urin gemessen. Beide kamen daher zum dem Schluss, dass chronisch kranke Nierenpatienten kein erhöhtes Risiko der Lanthanakkumulation im Vergleich zu gesunden Menschen haben.

Im Gegensatz dazu wird absorbiertes Aluminium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, der Weg über die Galle ist vernachlässigbar gering. Nach Aufnahme von 2400 mg/d Aluminiumhydroxid über drei Tage, schieden Freiwillige 70 - 120 µg/d mit dem Urin aus (DE BROE und D'HAESE, 2004).

Nachdem man Hunden die maximal tolerierte Dosis von 1 mg/kg/d an $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ über vier Wochen intravenös verabreicht hatte, fand man nur vernachlässigbare Konzentrationen (0,22-0,85 µg/ml) an $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ in der Cerebrospinalflüssigkeit. Das beweist, dass $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ die Blut-Hirn-Schranke kaum überwindet (PENNICK et al., 2003).

Verschiedene Toxizitätsversuche an Tieren mit wiederholten Gaben zeigten außerdem, dass $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ keine histopathologischen Auswirkungen auf Knochen nierengesunder Tiere hatte. Vielmehr noch gab es keinerlei Hinweise, dass

Lanthancarbonat in vitro oder in vivo irgendwelchen negativen Auswirkungen auf Osteoblasten oder –klasten hat. Auch dies unterscheidet Lanthancarbonat von aluminiumhaltigen Phosphatbindern, die einen direkten toxischen Effekt auf Osteoblasten ausüben. Eine erste Toxizitätstudie an zu 5/6 nephrektomierten Ratten, die sehr hohe tägliche $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ Dosen (1000 - 2000 mg/kg KM) erhielten, ließ einen Zusammenhang mit der Lanthancarbonateinnahme und einer beeinträchtigten Knochenmineralisation in Gegenwart einer normalen Osteoblastenaktivität vermuten. Eine anschließende Studie, die sich des gleichen Rattenmodells bediente, konnte jedoch zeigen, dass die Effekte auf den Knochen erstens denen einer phosphorreduzierten Diät entsprachen und zweitens durch Supplementation von Phosphor normalisiert wurden (DE BROE und D'HAESE, 2004).

Verträglichkeit und Toxizität von Lanthancarbonat

Im Allgemeinen sind die Lanthanide nicht toxisch, hauptsächlich weil sie Zellmembranen nicht passieren können und daher nach oraler Einnahme auch nicht absorbiert werden können (FRICKER, 2006).

Untersuchungen zu akuten und chronischen toxischen Auswirkungen der Seltenen Erden werden seit den 50er Jahren durchgeführt. In den meisten Studien zur Toxizität wurden sehr hohe Dosierungen an Seltenen Erden verwendet. Die niedrige orale Toxizität mit LD_{50} -Werten unter 1000 mg/kg Körpermasse (KM) wird der geringen gastrointestinalen Absorption der Lanthanide zugeschrieben (VENUGOPAL und LUCKEY, 1975; JI et al., 1985; RICHTER, 2003). Zahlreiche Untersuchungen bewiesen die minimale orale Toxizität auf die Organismen verschiedener Spezies wie z. B. Ratten (COCHRAN et al., 1950; DURBIN et al., 1956; JI et al., 1985), Mäuse (HALEY, 1965; HUTCHESON et al., 1975) und Meerschweinchen (JI et al., 1985). So zeigten z. B. Tierversuche an Ratten, dass lediglich 0,05 – 0,4 % der oral verabreichten Dosis in den Kreislauf aufgenommen werden (HAMILTON, 1949).

Da die Leber das Hauptausscheidungsorgan ist, ist es nicht verwunderlich, dort Lanthanablagerungen zu finden. Allerdings konnte in klinischen Studien, die bis zu vier Jahren dauerten, keinerlei hepatotoxischen Auswirkungen beobachtet werden (PERSY et al., 2006).

Im zentralen Nervensystem (ZNS) von Versuchstieren blieb der Lanthanspiegel selbst nach dreimonatiger oraler Verabreichung unter der nachweisbaren Grenze und Langzeitstudien zeigten, dass $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ keine Toxizität auf das ZNS hat (PENNICK et al., 2003; DAMMENT et al., 2003a; PERSY et al., 2006).

Außerdem gibt es bereits einige Studien aus der Humanmedizin, die beweisen, dass selbst orale Dosen von bis zu 3000 mg $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ pro Person und Tag über vier Jahre hinweg ohne toxischen Wirkungen blieben (JOY und FINN, 2003; LOCATELLI et al., 2003; RITZ, 2004; SWAINSTON HARRISON und SCOTT, 2004).

Die Absorption von Lanthaniden ist nach subkutaner, intramuskulärer oder gar intravenöser Verabreichung natürlich deutlich größer. Bei intravenöser Gabe können sie in Zellen, die Calciumkanäle besitzen, aufgenommen werden. Daher wird auch erwartet, dass die akute Toxizität höher ausfällt. Die Toxizität zeigt sich als Blutdruckabfall, gefolgt von kardiovaskulären Kollaps und pulmonaler Paralyse (FRICKER, 2006).

Bei subkutaner Injektion werden von letalen Dosen von 100 - 1000 mg/kg KM berichtet und bei intravenöser Verabreichungen reichen die LD_{50} Werte für Ratten von 3 - 100 mg/kg KM (HALEY, 1979; EVANS, 1990; HIRANO und SUZUKI, 1996).

Es existieren viele weitere Studien zur Verträglichkeit und Toxizität von Lanthaniden, die hier nicht alle erwähnt werden können. Für weitere Ausführungen wird daher auf die Arbeiten von HALEY (1965), EVANS (1990) und HIRANO und SUZUKI (1996) und andere verwiesen.

Nebenwirkungen in Kurzzeitstudien

Es wurden in der Vergangenheit schon zahlreiche Studien zu Verträglichkeit, Sicherheit und Effektivität (Effekt auf die Phosphorausscheidung mit dem Urin) von oral eingenommen Lanthancarbonat durchgeführt. Lanthancarbonat erwies sich dabei als eine sehr gut verträgliche Verbindung. Mögliche Nebenwirkungen waren Erbrechen, Nausea oder Kopfschmerzen, die fast ausnahmslos in relativer milder Ausprägung vorkamen. Das Auftreten von Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur wurde zusätzlich verringert, wenn Lanthancarbonat zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen wurde (STEWART und FRAZER, 2002).

STEWART et al. (2003) führten an 36 Freiwilligen eine Studie zur Verträglichkeit von Lanthancarbonat durch. Dabei wurden jeweils 3000 mg/d $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ entweder zusammen mit den Mahlzeiten oder 30 Minuten danach verabreicht. Ihrer Studie zufolge war Kopfschmerz die am häufigsten auftretende Nebenwirkung, wobei sieben von 36 Freiwilligen über leichte Beschwerden und zwei über moderate bis schwere Kopfschmerzen berichteten.

FIDDLER et al. (2003) verabreichten an fünf gesunde Freiwillige über fünf Tage lang Lanthancarbonatdosen von 1000 mg/3xtgl. direkt nach dem Essen. In ihrer Studie traten keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen auf.

In einer anderen Studie von STEWART und FRAZER (2002) wurden in einem ersten Schritt an 14 Personen entweder ein Placebo oder steigende Dosen an Lanthancarbonat (bis zu 4718 mg/d an Lanthan) an wechselnden Tagen verabreicht. In einem zweiten Schritt erhielten zwölf Patienten entweder Placebo oder eine Lanthancarbonatdosis von 4718 mg/d an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Es traten während der gesamten Zeit keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Von sechs Patienten wurden über insgesamt zwölf Episoden an Nausea berichtet, ein Patient musste sich dreimal übergeben, wobei davon eine Episode auftrat, nachdem er das Lanthancarbonat nicht zusammen mit der Mahlzeit eingenommen hatte. Mehrere Studienteilnehmer litten an leichten Kopfschmerzen.

In einer Studie von HUTCHINSON et al. (2004) erhielten 50 Patienten über vier Wochen $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ in Dosierungen von 375 mg/d bis zu 2250 mg/d. Nur drei Patienten schieden vorzeitig aus der Studie wegen Nebenwirkungen wie Erbrechen und Nausea aus.

Auch in einer Untersuchung von Al-BAAJ et al. (2005) wurde von Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur berichtet, wobei lediglich vier Patienten aus der mit $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ behandelten Gruppe stammten, im Vergleich zu sieben aus der Placebogruppe.

FINN et al. (2004) berichten ebenfalls von Nebenwirkungen wie Nausea, Vomitus und Magenschmerzen, die nur geringfügig häufiger in der mit Lanthancarbonat behandelten Gruppe als in der Placebogruppe auftraten.

Nebenwirkungen in Langzeitstudien

Bei konventionelle Phosphatbindern kann es bei länger andauernder Anwendung bzw. bei Dauertherapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen. So können beispielsweise Calciumsalze zu einer Hypercalcämie mit all ihren bereits beschriebenen Folgen führen (SLATOPOLSKY et al., 1986; MACTIER et al., 1987; SLATOPOLSKY et al., 1989; MUHAMMEDI et al., 1991). Aluminiumsalze haben nachgewiesenerweise bei Dauereinnahme toxische Auswirkungen auf den Knochen (ALFREY et al., 1976; ANDREOLI et al., 1984).

HUTCHINSON und Al-BAAJ (2003) führten an freiwilligen Probanden eine insgesamt ein Jahr andauernde Vergleichsstudie zwischen $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (375 - 3000 mg/d) und CaCO_3 (1500 - 9000 mg/d) durch. Es wurden ebenfalls hauptsächlich über gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen und Diarrhoe berichtet. Einige der Teilnehmer berichteten auch über Nausea. Hypercalcämische Episoden erlebten lediglich 0,3 % der Patienten der Lanthancarbonatgruppe im Vergleich zu 2,7 % der Calciumcarbonatgruppe.

HUTCHINSON (2006) konnte in seinen Studien zur Langzeitverträglichkeit von Lanthancarbonat auch nach dreijähriger Einnahme keinerlei gehäuftes Auftreten der oben genannten gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachten.

Auswirkungen auf den Knochen bei Langzeittherapie

Lanthanide verbinden sich sowohl mit der organischen Matrix als auch mit den anorganischen Mineralien des Knochens (EVANS, 1990). Obwohl im Skelett große Mengen an Lanthaniden abgelagert werden, konnten bisher keine toxischen Auswirkungen auf die Knochen gefunden werden. Mangelhafte Mineralisation des Skelettes, wie sie an chronisch nierenkranken Ratten beobachtet wurden, nachdem man ihnen hochdosiertes Lanthancarbonat (1000 mg/kg/d über zwölf Wochen) verfüttert hatte, sind eher auf eine Phosphormangelsituation als auf direkte toxische Effekte des $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ auf den Knochen zurückzuführen (DAMMENT et al., 2003b; FREEMONT et al., 2004; BEHETS et al., 2004b; DAMMENT und SHEN, 2005).

D'HAESE et al. (2003), die eine ein Jahr dauernde Studie über die Auswirkungen von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ und CaCO_3 auf den Knochen durchführten, verabreichten an humane Patienten, die an Niereninsuffizienz litten, $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ in Dosen von bis zu 3750 mg/d

bzw. CaCO_3 in Dosen von bis zu 9000 mg/d. Nach einem Jahr wurden Knochenbiopsien entnommen, die bewiesen, dass $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ nicht zu der Entwicklung einer Osteomalazie und adynamischen Knochenerkrankung beiträgt. Außerdem führte die Einnahme von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ zu einem deutlich größeren Behandlungserfolg als CaCO_3 .

2.3 Seltene Erde Elemente

2.3.1 Definition, Vorkommen und Verteilung

Die Bezeichnung „Seltene Erden“ bezieht sich auf drei Elemente der Gruppe IIIB des Periodensystems, nämlich Scandium (atomare Nummer 21), Yttrium (atomare Nummer 39), Lanthan (atomare Nummer 57) und die 14 chemischen Elemente, die als Lanthanoide bezeichnet werden und in der Gruppe IIIA des Periodensystems stehen. Dazu gehören die laufenden Nummern 58 - 71, beginnend mit Cer (atomare Nummer 58), gefolgt von Praseodym, Neodym, Promethium, Samarium, Europium, Gadolinium, Terbium, Dysprosium, Holmium, Erbium, Thulium, Ytterbium und Lutetium (TRIFONOV, 1963). Obwohl Yttrium (atomare Nummer 39) und Scandium (atomare Nummer 21) keine Lanthanoide sind, werden sie aufgrund gleicher chemischer Eigenschaften und aufgrund der Tatsache, dass sie häufig zusammen mit den Lanthanoiden in natürlichen Mineralen vorkommen, mit diesen zur Gruppe der Seltenen Erden zusammengefasst.

Im Periodensystem der Elemente werden die Seltenen Erden durch Lanthan vertreten, während die anderen Elemente in einer separaten Untertabelle unter den Hauptgruppen aufgeführt werden.

Die Seltenen Erden stellen die 15 am häufigsten vorkommenden Komponenten der Erdkruste dar und sind mit Ausnahme des Promethiums keineswegs so selten wie der Name suggeriert (BROWN et al., 1990). Die häufigsten Seltene Erde Elemente Cer und Yttrium sind häufiger in der Erdkruste zu finden als Blei oder Arsen. Lanthan und Neodym treten in gleichen Mengen wie Blei auf und sogar Thulium, als die seltenste der Seltenen Erden wird noch häufiger als Gold, Platin und Jod gefunden (TOPP, 1965; BROWN et al., 1990; REINERS, 2001). Schätzungen über die vorkommenden Mengen bewegen sich um die 150 mg/kg Erde (BROWN et al.,

1990). Seltene Erden kommen ubiquitär vor und werden, außer Promethium, dass nicht in natürlichen Mineralen vorkommt, in geringen Mengen in Pflanzen und tierischen Geweben gefunden (KABATA-PENDIAS und PENDIAS, 2001).

Aufgrund ihrer Affinität zu Phosphor kommen Lanthanoide in der Natur meist vergesellschaftet vor. Viele von ihnen können aus einem phosphathaltigen Mineral, dem so genannten Monazit- bzw. seinen Ablagerungen, den Monazitsanden gewonnen werden.

Unter natürlichen Bedingungen kommen Lanthanide aber auch als Oxid-, Silicat-, Carbonat- und Halogenverbindungen vor. Die Menge der einzelnen Lanthanide, die in den verschiedenen Mineralen gefunden werden, variiert, aber ihre ähnlichen Eigenschaften wie Ionenradius, Oxidierungsstufe usw. führen dazu, dass sie alle – außer Promethium - ein relativ gleiches Erscheinungsbild haben.

Mehr als 200 Mineralien sind bekannt dafür, dass sie Seltene Erde Elemente enthalten, aber nur einige wenige eignen sich für die industrielle Nutzung (MOELLER, 1963; TRIFONOV, 1963).

2.3.2 Chemische Eigenschaften

Die Lanthanoide gehören zu den sogenannten inneren Übergangselementen oder f-Block-Elementen, da in diesen Reihen die f-Orbitale nicht vollständig gefüllt sind. Die Lanthanide können nur anhand dieser 4f-Elektronen unterschieden werden. Ihre chemischen Eigenschaften werden aber durch die 3d-Schale bestimmt, was dazu führt, dass sich die Lanthanoide in ihrem chemischen Verhalten unglaublich ähnlich sind. Mit steigender atomarer Nummer füllen sich die 4f-Orbitale an Stelle der höher energetischen 5d-Orbitale sukzessive auf, während der Oxidationsstatus weitestgehend unverändert bleibt. Dieses Phänomen ist sehr wichtig, wenn man das chemische Verhalten der Seltenen Erden verstehen will, da viele ihrer Eigenschaften eben von der Füllung der inneren f-Orbitale abhängen. Die Abschirmung der 4f-Elektronen durch Elektronen höher energetischer Orbitale trägt außerdem dazu bei, dass das Verhalten der 4f-Elektronen weder durch Ionisation noch durch Komplexbildung beeinflusst wird.

Beginnend bei Cer werden die f-Orbitale nach und nach aufgefüllt. Bei Lutetium ist das 4f-Orbital mit 14 Elektronen schließlich vollständig besetzt. Die Tatsache, dass

sich die 4f Schale nach und nach mit letztlich 14 Elektronen füllt, ohne dass sich die chemische Bindung ändert, ist einzigartig im Periodensystem.

Sowohl Ladung als auch atomare Nummer und Grad der Schalenbesetzung bestimmen die Größe von Atomen und Ionen. Der tatsächliche Radius eines Ions hängt von seiner Ladungszahl ab. Die Ionen der Seltenen Erden haben aber die einzigartige physiochemische Eigenschaft eines abnehmenden Ionenradius bei steigender Atomnummer (TOPP, 1965). Dies wird auch als Lanthanoiden - Kontraktion bezeichnet und lässt sich durch die unvollständige Abschirmung der zunehmenden Kernladung gegenüber den 4f-Valenzelektronen erklären, die stärker zum Kern hingezogen werden, wodurch das Atomvolumen kontrahiert.

Die Neigung zu ionischen Bindungen führt zur Bildung einer großen Anzahl von Salzen. Als „Salze“ werden Ionenverbindungen, die aus positiv geladenen Kationen (hauptsächlich metallischen Ionen) und negativ geladenen Anionen bestehen und daher neutral und ohne Nettoladung sind, bezeichnet. Die Anionen können dabei entweder inorganischer Art (Cl^-) oder organischer Art (CH_3COO^-) und sowohl monoatomisch (F^-) als auch polyatomisch (SO_4^{2-}) sein (KURLANSKY, 2002).

Hydroxide, Carbonate, Phosphate, Oxalate und Fluoride, die aus Lanthanoiden bestehen, sind wasserunlöslich, wohingegen die Chloride, Nitrate und Perchlorate löslich bleiben und die Sulfate schwer löslich sind.

Daten über die Löslichkeit der einzelnen Verbindungen sind wichtig, um Aussagen über das Verhalten unter physiologischen Bedingungen (pH-Wert 7,4) treffen zu können. In vivo haben viele der Lanthanid - Salze eine geringe Löslichkeit. (EVANS, 1990).

In der sauren Umgebung des Magens und des oberen Dünndarmes löst sich Lanthancarbonat jedoch ausreichend um als Phosphatbinder zur Verfügung stehen zu können (BEHETS et al., 2004a).

2.3.3 Einsatz in der Humanmedizin

2.3.3.1 Einsatz in der Vergangenheit

Antiemetica

Bereits Mitte des neunzehnten Jahrhunderts wurde Ceroxalat als Antiemetikum verwendet. Oral eingenommen, wurde es insbesondere bei Übelkeit in den ersten Schwangerschaftswochen eingesetzt (SIMPSON, 1854; BROWNING, 1969; EVANS, 1990). Nach und nach wurde es auch mit zweifelhaftem Erfolg für die verschiedensten gastrointestinalen Probleme, die mit Vomitus einhergehen, verordnet (WILCOX, 1916). BAEHR und WESSEL (1909) entdeckten, dass der therapeutische Effekt von Ceroxalat auf der Bildung einer Schutzschicht auf der Magenmucosa beruht. Daher kann oral verabreichtes Ceroxalat Vomitus zentralen Ursprungs nicht verhindern. Werden Cersalze jedoch intravenös injiziert, können sie durch Apomorphin ausgelösten Vomitus verhindern.

In den früheren zwanziger Jahren wurde Ceroxalat als Präparat zur Behandlung von Übelkeit und Verdauungsproblemen durch andere Medikamente wie z. B. Antihistaminika ersetzt (EVANS, 1990; JAKUPEC et al., 2005).

Antikoagulation

Bereits 1936 wurden Verbindungen, die Neodym enthielten, als Antikoagulantien bzw. thrombolytische Medikamente auf den Markt gebracht. Eine verlängerte Gerinnungszeit des Säugetierblutes nach intravenöser Gabe von Lanthaniden wurde schon vor dem klinischen Einsatz beobachtet (GOOSENS, 1964). Tierversuche mit Kaninchen zeigten sogar, dass ein bis zwei Stunden nach intravenöser Gabe von 60 mg/kg Neodymnitrat ($\text{Nd}(\text{NO}_3)_3$) Blut überhaupt nicht mehr gerinnt (BEASER et al., 1942). Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Hunter und WALKER (1956) beschrieben einen antagonistischen Effekt auf ionisiertes Calcium (Ca^{2+}), das an vier Reaktionen der Gerinnungskaskade beteiligt ist. Man nimmt an, dass dieser Effekt auf Ca^{2+} für die antikoagulatorischen Effekte der Lanthanide verantwortlich ist.

Als effektivere und billigere Produkte wie Heparin und Fragmin zur Blutverdünnung erhältlich waren, wurden Lanthanide vom Markt genommen.

2.3.3.2 Gegenwärtiger Einsatz in der Humanmedizin

Phosphatbinder

Da die herkömmlichen Phosphatbinder wie Aluminiumhydroxid und Calciumcarbonat zum Teil schwerwiegende, bereits beschriebene Nebenwirkungen haben, war man schon lange auf der Suche nach Alternativen. Vorklinische und klinische Studien zeigten, dass $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ ein sehr effektiver Phosphatbinder ist, der kaum Nebenwirkungen hat. $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ bindet aufgenommen Phosphor und senkt dadurch die Serumphosphorkonzentration, das CaxP – Produkt und PTH – Spiegel bei niereninsuffizienten Patienten (SACK et al., 2002; FIDDLER et al., 2003; HUTCHISON et al., 2006). Wirkungsweise, Pharmakologie, Metabolismus, Verträglichkeit und Toxizität sind in vorangegangenen Kapiteln bereits beschrieben.

Versorgung von Verbrennungen

1976 wurde eine Salbe, die Cer – Sulfadiazin - Silber enthielt, für die oberflächliche Behandlung von Verbrennungen vorgestellt (MONAFO et al., 1976). Die einfache schmerzlose Auftragung und Entfernung und die Bildung einer gelben lederartigen Kruste, die eine mechanische Barriere gegen Infektionen darstellt, sind nur einige der Vorteile. Heutzutage haben Brandverletzungen vor allem in Entwicklungsländern eine große Bedeutung, da sie immer noch eine immense Morbidität und Mortalität nach sich ziehen (BARRET et al., 1999). Die schwerwiegende akute systemische und lokale Entzündungsreaktion, die auf eine thermische Verletzung folgt, lässt die Empfänglichkeit für eine oft tödliche Infektion steigen. Die Überlebenschancen der Betroffenen werden durch sofortige Umschneidung und Wundabdeckung verbessert, da so die Immunsuppression, die auf eine Brandverletzung folgt, verhindert wird. Ist eine sofortige Operation aufgrund bestehender Coinfektionen oder widrigen äußeren Umständen nicht möglich, können Brandwunden mit Cer – Nitrat – Sulfadiazin - Silber sehr effektiv versorgt werden (LORENZ et al., 1988; KISTLER et al., 1990; LUO, 1990; BOECKX et al., 1992; KOLLER und ORSAG, 1998; DEVECI et al., 2000; DE GRACIA, 2001). Cer – Nitrat – Sulfadiazin - Silber hat eine potente antiseptische Wirkung, besonders gegenüber gramnegativen Bakterien und Pilzen (MONAFO et al., 1976; FOX et al., 1977; WASSERMANN et al., 1989). Es reduziert die

Pseudomonas Kontamination signifikant und verbessert die zell - medierte Immunität (BOECKX et al., 1985; ZAPATA-SIRVENT et al., 1986). Außerdem bindet es den sogenannten Lipid - Protein - Komplex (LPC), ein Brandtoxin, trivalent und hindert es so daran, in den Körperkreislauf überzutreten (SPARKES, 1993; DEVECI et al., 2000). Damit wird die Stimulation der Phagozyten, die sonst zahlreiche Entzündungsmediatoren ausschütten würden, verhindert (MONAFO et al., 1976; SPARKES et al., 1990; BOECKX et al., 1992; FANG et al., 1996; ESKI et al., 2001; JAKUPEC et al., 2005). Sowohl diese antiseptischen und immunmodulatorischen Eigenschaften wie auch die Bildung einer physikalischen Barriere tragen zu den positiven Effekten von Cer - Nitrat bei.

Cer - Silbernitrat - Sulphadiazin wird mittlerweile unter dem Handelsnamen „Flammacerium“ in ganz Europa vertrieben (GARNER und HEPPELL, 2005).

2.3.4 Einsatz in der Nutztierhaltung

2.3.4.1 Futterzusatz

In China werden Seltene Erd Elemente seit mehr als 40 Jahren als Leistungsförderer in der Tiermast eingesetzt. Von einigen Autoren wird berichtet, dass der Zusatz von eher geringen Mengen an Seltene Erde Elementen zum Futter nicht nur die tägliche Körpermassezunahme und die Futtermittelverwertung von Mastschweinen, Rindern, Broilern, Fischen und Kaninchen steigert, sondern auch die Milchproduktion von Kühen und die Legeleistung von Hennen verbessert (WU et al., 1994; YUAN, 1994; ZHANG und SHAO, 1995; CHEN, 1997; XIA und HE, 1997; HE und XIA, 1998; XIE und WANG, 1998; HU et al., 1999; XU et al., 1999; WANG und XU, 2003; SHEN et al., 1991). Meist wurden keine bestimmten Seltene Erde Elemente eingesetzt, sondern eine immer unterschiedliche Mischung, hauptsächlich aus Cer, Lanthan und Praseodym mit Spuren anderer Lanthanide, verwendet. In früheren Studien wurden meist Nitrate und Chloride verwendet, während man heute organische Salze wie Citrat und Glukonate verwendet.

Auch die verwendeten Konzentrationen sind in den unterschiedlichen Studien sehr verschieden. In der Schweinemast werden z. B. zwischen 100 und 600 mg Seltene Erde Salze unterschiedlicher Reinheit pro Kilogramm Futter eingesetzt. Diese Umstände machen es schwierig, die Daten der einzelnen Studien zu vergleichen.

Da in West Europa im Gegensatz zu China Hochleistungsrassen und optimal zusammengesetztes Futter in der Tier-, Fleisch- und Milchproduktion eingesetzt werden, wurden Studien zur Wirksamkeit unter diesen Bedingungen benötigt. Man ging davon aus, dass diese spezialisierten Rassen weniger gut auf Leistungsförderer ansprechen würden als die in China verwendeten Tiere.

Die erste einer Serie von Studien wurde von RAMBECK et al. (1999) durchgeführt. Insgesamt 72 Deutsche Landrasse x Pietrain - Ferkeln mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von sieben Kilogramm, wurden Seltene Erde Salze zugefüttert und zwar entweder als reines Lanthanchlorid (99.7 % $\text{LaCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$) oder als Mischung aus 38.0 % Lanthanchlorid ($\text{LaCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$), 52,1 % Cerchlorid ($\text{CeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$) und 3 % Praseodymchlorid ($\text{PrCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$). Diese Zusätze wurden in einer Konzentration von 75 mg/kg und in einem zweiten Versuchsdurchlauf von 150 mg/kg zu einer ansonsten ausgewogenen Diät fünf Wochen lang zugegeben. Die besten Ergebnisse wurden in der Gruppe, die die Seltene Erde Mischung erhielt, erzielt. Ihre tägliche Körpermassezunahme verbesserte sich um bis zu 5 % und die Futterverwertung steigerte sich um bis zu 7 %.

In einer anderen Studie von HE und XIA (1998) wurde an Masthybriden mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 17,5 kg eine Diät mit einer zugesetzten Seltenen Erd Mischung von 300 mg/kg Futter verfüttert. Nach einem Monat ließ sich in der Versuchsgruppe ein um 19 % verbesserter Körpermassezuwachs und eine um 11 % verbesserte Futterverwertung feststellen.

Allerdings muss erwähnt werden, dass es auch Studien gibt, in denen der Zusatz von Seltene Erde Elementen keinen Effekt auf die Entwicklung der Körpermasse bzw. die Futterverwertung hatte. So verfütterte beispielsweise SCHULLER (2001) an Broiler und Japanische Wachteln handelsübliche Basisrationen, denen hochgereinigtes Lanthanchlorid bzw. ein Gemisch verschiedener Seltener Erden in Konzentrationen von 0, 75, 150 und 300 mg/kg Futter zugesetzt wurden. Es konnten keine positiven Effekte auf das Wachstum und die Legeleistung nachgewiesen werden.

In China zeigten einige Untersuchungen, dass eine scheinbare Wirkungslosigkeit an zu niedrigen Konzentrationen liegen kann (RAMBECK et al., 2004).

Auswirkungen auf die Tiergesundheit oder die Schlachtqualität konnten in keiner der erwähnten Studien nachgewiesen werden. BORGER (2003) ermittelte in ihrer Studie, in der an Masthybriden ein Gemisch Seltener Erden (150 mg/kg Futter) verfüttert

wurde, nur eine geringfügige Anreicherung von Lanthan und eine kaum messbare Anreicherung von Cer in der Muskulatur und den inneren Organen der Schlachtkörper. Eine Gefährdung des Verbrauchers durch erhöhte Werte konnte so ausgeschlossen werden.

Auch RAMBECK et al. (2004) konnten keine Beeinträchtigung der Tiergesundheit, der Fleischqualität oder der Unbedenklichkeit der tierischen Produkte durch Seltene Erden beobachten. Die Konzentrationen in Leber, Muskel oder Nieren waren sehr niedrig und obwohl der Gehalt an Lanthan in der Versuchsgruppe höher als in der Kontrollgruppe war, lagen die Konzentrationen so niedrig, dass sie kaum gemessen werden konnten.

2.3.5 Einsatz in der Landwirtschaft

In China werden Mischungen aus verschiedenen Seltene Erde Elementen schon seit vierzig Jahren zur Ertragssteigerung von Ackerpflanzen eingesetzt. Dabei konnten bemerkenswerte Ergebnisse erzielt werden (WAN et al., 1998). Noch ist allerdings nicht genau bekannt, wie die Seltenen Erden zu einer Wachstumssteigerung und höheren Ertragsergebnissen führen. Es wird vermutet, dass eine physiologische Interaktion zwischen den Seltenen Erden und Calcium die Struktur und Funktion der cytoplasmatischen Membran während der Photosynthese oder die Enzymaktivität beeinflussen (HU et al., 2004).

Die Ergebnisse aus China wurden in anderen Ländern wie zum Beispiel Australien (DIATLOFF et al., 1995) und Großbritannien (ANDREW, 1983) bestätigt. Dünger, die mit Seltene Erde Elementen angereichert waren, steigerten die Produktivität um bis zu 15 % (WEN et al., 2000).

TUCHER et al. konnten außerdem in ihren Studien an Mungobohnen und Maispflanzen nachweisen, dass Lanthan, das Kulturmedien zugesetzt wird, einen großen Einfluss auf die Mineralstoffzusammensetzung der Pflanzen hat. Dabei änderten sich die Gehalte aller gemessenen Mineralstoffe einschließlich Stickstoff, Phosphor, Calcium, Magnesium, Schwefel und Mangan signifikant.

3 Material und Methoden

3.1 Fütterungsstudie mit Katzen

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit von nicht-aluminiumhaltigen Phosphatbindern im Vergleich zu aluminiumhaltigen Phosphatbindern und der Verfütterung einer Nierendiät überprüft. Es wurden zwölf Katzen in insgesamt sieben Fütterungsperioden über einen Zeitraum von zehn Monaten mit einem Feuchttalleinfuttermittel für Katzen mit bzw. ohne Zusatz von Phosphatfängern gefüttert. In den letzten zwei Fütterungsperioden wurde das Alleinfutter durch ein phosphorreduziertes Diätfuttermittel für Katzen ersetzt.

Die Katzen wurden in jeweils zwei bzw. in der letzten Fütterungsperioden in vier Gruppen eingeteilt, wobei eine gleichmäßige Verteilung bezüglich Geschlecht, Alter und Gewicht angestrebt wurde.

Die Kontrolltiere wurden ausschließlich mit Alleinfutter bzw. Nierendiätfutter gefüttert. Die Katzen der Versuchsgruppe erhielten die gleiche Grundration, die in Fütterungsperiode 2 um Lanthancarbonat ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$) und in Fütterungsperiode 4 um Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$) ergänzt wurde. In Fütterungsperiode 6 wurden die Tiere auf ein Nierendiätfutter umgestellt. In Fütterungsperiode 7 wurden die Tiere in vier Gruppen aufgeteilt und die Phosphatbinder je nach Gruppe ein bis dreimal täglich verabreicht. Der jeweils vierzehnte Tag einer Fütterungsperiode entsprach gleichzeitig der Probensammelphase, in der die Tiere 24h in den Stoffwechsellkäfigen gehalten wurden.

In jeder Fütterungsperiode wurden folgende Parameter erfasst:

- die Körpermasseentwicklung der Katzen
- das Allgemeinbefinden durch eine klinische Allgemeinuntersuchung
- in Fütterungsperiode 1 – 3: Futteraufnahme in g/kg Körpermasse (KM)

In den 24stündigen Bilanzen zusätzlich:

- Harn: Volumen in ml/Ktz., Phosphorgehalt in g/l Harn,

Phosphorausscheidung in mg/kg KM

- Kot: Menge in g US (Ursprüngliche Substanz) und in g TS (Trockensubstanz), Phosphorgehalt in mg/g TS, Phosphorausscheidung in mg/kg KM
- Blut: Phosphorgehalt in mmol/l Serum

3.2 Versuchstiere

Im Versuch kamen zwölf Katzen der Rasse Europäisch Kurzhaar, die alle aus der institutseigenen Versuchstierhaltung stammen, zum Einsatz. Vor Versuchsbeginn wurden alle Katzen einer Allgemeinuntersuchung unterzogen und von jeder Katze ein großes Blutbild, ein Nieren- und ein Leberprofil erstellt. In Tabelle 1 sind die Daten der Versuchstiere aufgeführt.

Tabelle 1: Daten zu den Versuchstieren

Katze Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Durchschnittliche Körpermasse (KM) während der 10 Monate (kg)
11	wi	4	3,4
12	mi	4	4,0
13	wi	3	3,0
14	wk	7	4,6
15	wi	4	3,7
16	wi	6	3,5
21	mi	1	5,0
22	mk	4	4,0
23	wi	6	4,0
24	wi	1	3,0
25*	mi	7	4,1
26	wi	5	3,0

wi = weiblich intakt, wk= weiblich kastriert, mi= männlich intakt, mk= männlich kastriert

* ausgeschieden nach der dritten Fütterungsperiode wegen anhaltender Diarrhoe

3.3 Tierhaltung

Die Tierhaltung erfolgte in der institutseigenen Tierversuchshaltung am Oberwiesenfeld. Die Tiere wurden in Gruppen von zwei bis maximal fünf Tieren in etwa 5 – 20 qm großen Volieren gehalten. Zur täglichen Fütterung wurden sie einzeln für etwa zwei Stunden in die Stoffwechselboxen verbracht um zu gewährleisten, dass jede Katze nur das ihr zugeteilte Futter fressen konnte.

Am Tag der Probensammelphase wurden die Katzen für 24 Stunden in den Stoffwechselkäfigen belassen.

3.4 Futter

Alleinfutter

Handelsübliches Feuchtalleinfuttermittel für Katzen (Masterfoods, Verden; Bezeichnung: „Sheba mit Wild und Karotten in Steinpilzsauce“)

Diätfutter

Diätfuttermittel für Katzen mit verringertem Phosphorgehalt (Royal Canin Tiernahrung GmbH & Co. KG, Köln; Bezeichnung „Renal S/O with chicken“)

Bestandteile der eingesetzten Futtermittel:**Tabelle 2: Rohrnährstoffgehalte der in der Studie verwendeten Feuchtfuttermittel in prozentualem Bezug auf die Trockensubstanz nach Weender-Analyse**

Rohnährstoffe	Sheba bez. auf TS in %	Royal Canin bez. auf TS in %
TS	100	100
Rp	43,4	32,7
Rfe	23,8	38,8
Ra	11,9	6,12
Rfa	1,43	2,44
NfE	19,5	20,0

Tabelle 3: Rohrnährstoffgehalte der in der Studie verwendeten Feuchtfuttermittel in prozentualem Bezug auf die ursprüngliche Substanz nach Weender-Analyse

Rohnährstoffe	Sheba bez. auf US in %	Royal Canin bez. auf US in %
TS	21	24,5
Rp	9,1	8
Rfe	5	9,5
Ra	2,5	1,5
Rfa	0,3	0,6
NfE	4,09	4,9

Die Futterzuteilung richtete sich nach dem Idealgewicht der Tiere und entsprach einem mittleren Energiebedarf von 0,4 MJ ME/kg^{0,67} KM/d. Dies ergab eine Futtermenge von ca. 60 g/kg KM/d für das Alleinfutter bzw. 45 g/kg KM/d für das Nierendiätfuttermittel. Aus vorangegangenen Studien wurde geschlossen, dass man bei dieser Energiezuteilung eine Gewichtskonstanz erreichen kann.

Tabelle 4: Energiegehalt der Futtermittel in MJ ME/kg US

Umsetzbare Energie (ME)	Sheba	Royal Canine
MJ/kg US	4,02	5,6

Tabelle 5: Phosphor- und Calciumgehalte der Futtermittel in mg/100 g US und Calcium/Phosphorverhältnis

	Sheba	Royal Canin
Phosphor (mg/100 g US)	170	90
Calcium (mg/100 g US)	290	150
Ca/P	1,7	1,7

3.5 Zusätze zum Futter

3.5.1 Phosphatbinder

Lanthanarbonat

(Lanthan(III)-carbonat Hydrat, 99,9%; $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, (Nr. 325767 Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen)

Aluminiumhydroxid

Aluminiumhaltiger Phosphatbinder (Aludrox®, Riemser Arzneimittel GmbH, Greifswald – Insel Riems; 1Tablette enthält 319,77 mg Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$), entsprechend 209 mg Aluminiumoxid)

3.5.2 Trägerstoff für Phosphatbinder

Das Lanthanarbonat bzw. der aluminiumhaltige Phosphatbinder wurde mit Sojafinmehl jeweils so aufgemischt, dass in jedem Versuchsdurchlauf pro kg/KM 0,5 g Sojafinmehl verfüttert werden konnten.

3.6 Zeitlicher Ablauf

3.6.1 Fütterung

In Tabelle 6 ist die Fütterung der Versuchs- und Kontrollgruppe in den einzelnen Fütterungsperioden (P 1 – P 6) dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht Fütterungsperiode 1 - 6

Fütterungsperiode	Kontrollgruppe	Versuchsgruppe
Fütterungsperiode 1	Alleinfuttermittel ohne Zusatz	
Fütterungsperiode 2	Alleinfuttermittel mit Zusatz von Sojafinmehl	Alleinfuttermittel mit Zusatz von Sojafinmehl mit Lanthanarbonat in einer Dosierung von 34 mg/kg KM
Fütterungsperiode 3	Alleinfuttermittel ohne Zusatz	
Fütterungsperiode 4	Alleinfuttermittel mit Zusatz von Sojafinmehl	Alleinfuttermittel mit Zusatz von Sojafinmehl mit Aluminiumhydroxid in einer Dosierung von 90 mg/kg KM
Fütterungsperiode 5	Alleinfuttermittel ohne Zusatz	
Fütterungsperiode 6	Nierendiätfuttermittel	

Tabelle 7: Übersicht Fütterungsperiode 6 und 7

Fütterungsperiode	Versuchsgruppe 1	Versuchsgruppe 2	Versuchsgruppe 3	Kontrollgruppe
Fütterungsperiode 6	Nierendiätfuttermittel ohne Zusatz			
Fütterungsperiode 7	Nierendiätfuttermittel mit Zusatz von Sojafinmehl und Lanthancarbonat in einer Dosierung von		Nierendiätfuttermittel mit Zusatz von Aluminiumhydroxid in einer Dosierung von	Nierendiätfuttermittel
	11,3 mg/kg KM/3 x tgl.	34 mg/kg KM/1 x tgl.	30 mg/kg KM/3 x tgl.	ohne Zusatz

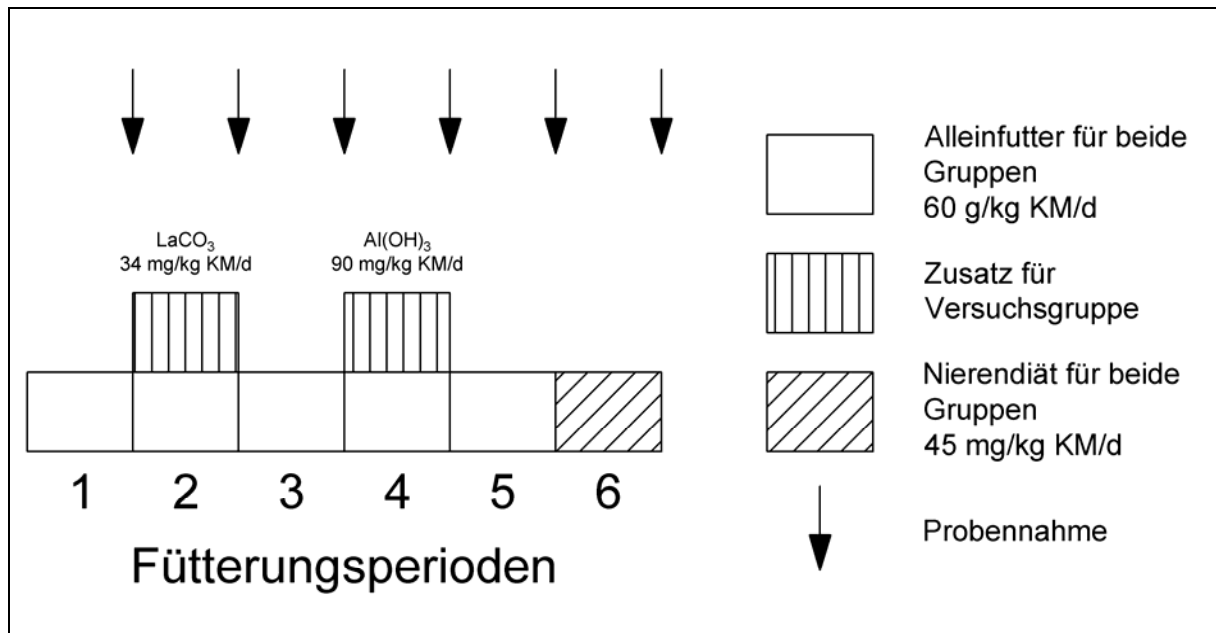


Abbildung 1: Versuchsablauf Fütterungsperioden 1 - 6

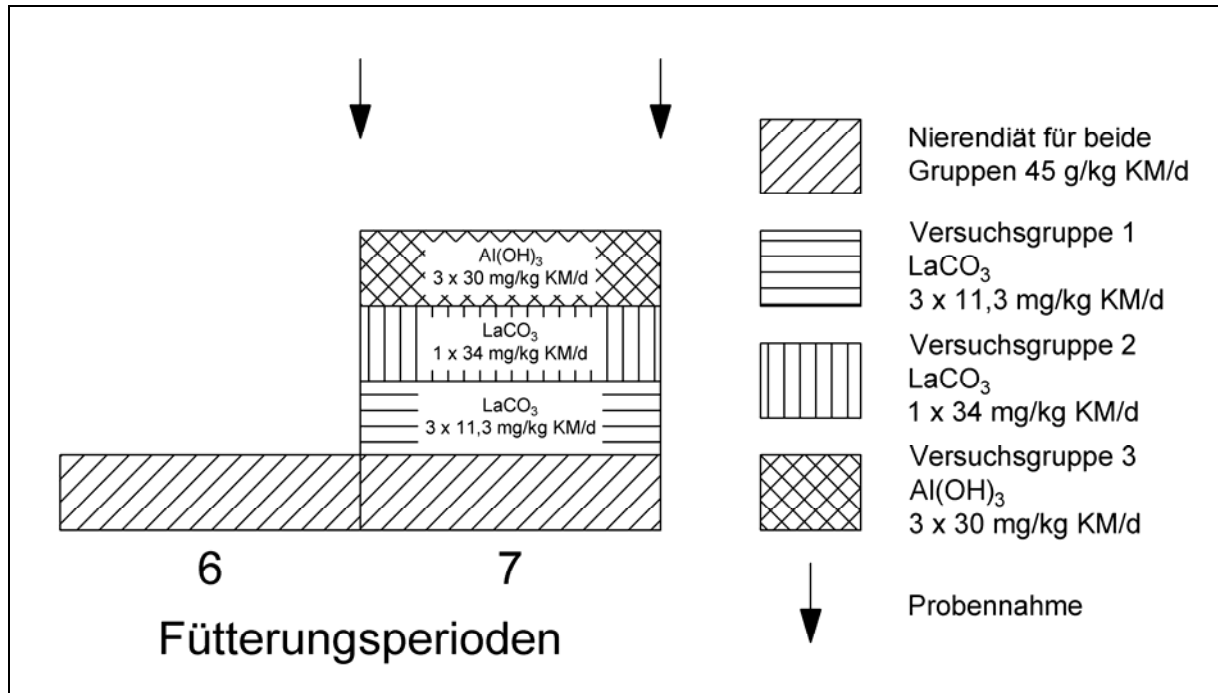


Abbildung 2: Versuchsablauf Fütterungsperioden 6 und 7

3.6.2 Blutprobennahme

Den Katzen wurde jeweils morgens am Tag der Probensammelphase um 8.00 h nüchtern Blut aus der Vena femoralis entnommen.

3.6.3 Sammlung der Urin- und Kotproben

Anschließend an die Blutentnahme wurden die Katzen in die Stoffwechselboxen verbracht, in denen sie auch ihr Futter erhielten. Dort wurden sie bei freiem Zugang zu frischem Wasser für 24 h belassen. Die in dieser Zeit abgesetzten Urin- und Kotproben wurden für jedes Tier einzeln gesammelt. Dazu war jeder Stoffwechselkäfig mit einem Lochboden ausgestattet, unter dem sich eine Blechwanne befand, deren Ausguss über einen kurzen Gummischlauch mit einem verschlossenen Urinbecher verbunden war. Der abgesetzte Kot wurde direkt vom Lochboden aufgesammelt.

3.7 Untersuchung der Proben und Lagerung

Die Blutproben wurden in einer Zentrifuge zehn Minuten bei 3000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Anschließend wurde der Serumanteil abzentrifugiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C eingefroren.

Das Volumen der Urinproben in ml wurde sofort nach Abschluss der 24stündigen Probensammelphase bestimmt. Danach wurden von jeder Katze drei Portionen von jeweils acht ml bei einer Temperatur von -30° C eingefroren.

Die Kotproben wurden gewogen und im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschließend ebenfalls bei -30°C eingefroren.

Die weitere Untersuchung der Proben erfolgte wie in Kapitel 3.8. beschrieben.

3.8 Analyseverfahren für die Phosphorbestimmung

Die Bestimmung von Phosphor in organischem Probenmaterial gliedert sich in zwei Abschnitte:

- Aufbereitung des organischen Probenmaterials
- Bestimmung des Phosphorgehaltes

3.8.1 Aufbereitung des organischen Probenmaterials

Die Aufbereitung dient dazu, das vorhandene Material aufzuschließen, die Probe zu homogenisieren und schließlich in eine wässrige Lösung zu überführen.

In den Futtermitteln und im Kot erfolgte die Aufbereitung mittels Nassveraschung, die Serum und Urinproben wurden lediglich verdünnt.

Geräte

- Zerkleinerungsmühle Typ Grindomax GM 2000 (Firma Retsch, Haan)
- Trockenschrank Typ UT 20 (Firma Heraeus, Hanau)
- Sieb

- Laborwaage Typ CP 224 S (Firma Sartorius, Göttingen)
- Quarzgläschen
- 10 ml/1 ml Kolbenhubpipette (Firma Eppendorf, Hamburg)
- 10 ml PP-Rundbodenröhrchen (Firma Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht)
- Mikrowelle Typ MLS-Ethos 1600 (Firma MLS GmbH, Leutkirch)

Reagenzien

- Alle Chemikalien entsprachen dem Reinheitsgrad „pro analysi“.
- Reinstwasser, d.h. bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung- und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel)
- 65 %ige Salpetersäure (HNO₃), Rotipuran 65 %ig, Art. Nr. 4989.2, Firma Roth, Karlsruhe)
- 30 %ige Wasserstoffperoxidlösung (H₂O₂), Rotipuran 30 %ig, Art. Nr. 9681.1, Firma Roth, Karlsruhe)

3.8.1.1 Aufbereitung der Futtermittel- und Kotproben

Die Aufbereitung beinhaltet die Homogenisierung und den Aufschluss der Proben.

Homogenisierung von Futtermittel und Kot

Das Feuchttalleinfuttermittel wurde zunächst mit einer Mühle (Typ Grindomax, Firma Retsch, Hanau) zerkleinert und homogenisiert. Danach wurde die Probe für mindestens 48 h (bis zur Gewichtskonstanz) in einem Trockenschrank (Typ Heraeus UT 20, Firma Heraeus, Hanau) bei 103 °C getrocknet.

Die Kotproben wurden zunächst eine Woche lang im Trockenschrank bei einer Temperatur von 103 °C getrocknet und danach ebenfalls mit oben genannter Mühle homogenisiert. Anschließend wurde jede Probe durch ein Sieb gesiebt um vorhandene Haarbestandteile zu entfernen.

Aufschluss des Probenmaterials

Das homogenisierte Probenmaterial wurde mithilfe einer Mikrowelle (Typ MLS-Ethos 1600, Firma MLS-GmbH, Leutkirch) verascht. Bei diesem Verfahren (sogenannte

3.8 Analyseverfahren für die Phosphorbestimmung

Nassveraschung) werden die Proben in konzentrierter Salpetersäure (HNO_3) unter Druck gekocht und so in eine wässrige Lösung gebracht. Dieses Verfahren ist besonders effektiv, da mit kleinen Mengen in einem geschlossenen System gearbeitet wird und so das Entweichen flüchtiger Verbindungen verhindert wird.

Als Veraschungsgefäße dienten Quarzgläschen, die in Teflonhülsen gesteckt werden.

Es wurden von jeder Probe etwa 500 mg in ein Quarzgläschen eingewogen und die genaue Menge notiert. Anschließend wurden je 5 ml 65 %iger Salpetersäure (HNO_3) hinzu gegeben. In den Raum zwischen Quarzgläschen und Teflonhülse wurden je 5 ml Aqua dest. und je 1 ml 30 %iger Wasserstoffperoxid (H_2O_2) pipettiert. Anschließend wurden die Teflonhülsen fest verschlossen und in der Mikrowelle etwa eineinhalb Stunden lang bei Temperaturen von 250 bis 300 °C gekocht.

Nach Beendigung der Veraschung wurden die Proben in der Mikrowelle belassen, bis sie auf eine Temperatur von maximal 60° C abgekühlt waren. Danach wurden die Proben in Reagenzgläser überführt und diese mit Reinstwasser bis zu einem Gesamtvolumen von 10 ml aufgefüllt, was einer Verdünnung von 1:10 entspricht.

Bis zur eigentlichen photometrischen Phosphorbestimmung wurden die Proben verschlossen und maximal eine Woche im Kühlraum bei -30° C aufbewahrt.

3.8.1.2 Aufbereitung der Serum- und Urinproben

Die tiefgefrorenen Proben wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut.

3.8.2 Phosphorbestimmung

Aus einer Phosphor enthaltenden Lösung entsteht unter Zusatz von Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat nach zehn Minuten ein orangegelb gefärbter Komplex, dessen Farbintensität der Phosphorsäuremenge entspricht. Diese Färbung kann als Extinktion bei 366 nm im Photometer gemessen werden. Die Extinktion entspricht dann dem Phosphorgehalt in g/kg Ausgangsmaterial.

Geräte

- Spektralphotometer GENESYS 10 UV, (Firma Thermo Spectronic, USA)
- 10ml/ 1ml Kolbenhubpipette (Firma Eppendorf, Hamburg)
- 10 ml PP-Rundbodenröhrchen (Sarstedt AG & Co.KG, Nümbrecht)
- Vortex Mixer Minishaker, IKA Werke GmbH & Co. KG, Staufen
- 2,5 ml Messküvetten (Plastibrand Einmalküvetten makro PS, Art.Nr. 759005, Firma Brand, Wertheim)

Reagenzien

0,6 n Trichloressigsäure

- 98 g Trichloressigsäure (mol. Gewicht 163,9; Merck-Nr. 810) wurden mit 1 l destilliertem Wasser gemischt.

Molybdatlösung (40 mmol Ammoniummolybdat in 2,5 n H₂SO₄)

- 49,4 g Molybdat (NH₄)₆ Mo₇O₂₄* 44 H₂O, mol. Gewicht 1235,86; Merck-Nr. 1182)
- 130 ml H₂SO₄ (98 %ig) in 1 l destilliertem Wasser gelöst

Vanadatlösung (21 mmol Ammoniumvanadat in 2,8 n HNO₃)

- 2,46 g Vanadat (NH₄VO₃, mol. Gewicht 116,9; Merck-Nr. 1226)
- 28 ml HNO₃ (65 %ig) in 1l destilliertem Wasser gelöst
-

Blindwerte

1 ml Trichloressigsäure, 1 ml Molybdat- und 1 ml Vanadatlösung

Standard

1 ml Trichloressigsäure, 1 ml Molybdat- und 1 ml Vanadatlösung, 0,05 ml Kaliumhydrogenphosphat (5,46 g K₃PO₄* 7H₂O/L)

3.8.2.1 Phosphorbestimmung in Futtermittel- und Kotproben

Der Phosphorgehalt der Proben wurde mittels Photometer (Spektralphotometer GENESYS 10 UV, Firma Thermo Spectronic, USA) bestimmt. Um die Lösungen der Kot- und Futterproben für die Messung vorzubereiten, wurde in 10 ml - Rundbodenröhrchen 1 ml Trichloressigsäure vorgelegt, 50 µl der Aschelösung in einer Verdünnung von 1:10 zugegeben und anschließend mit einem Vortexer durchmischt. Nach Zugabe von 2 ml einer Mischung aus Ammoniummolybdat- und Ammoniumvanadatlösung (Mischungsverhältnis 1:1) wurde erneut mit dem Vortexer gemischt und die Proben zehn Minuten inkubiert. Nach der Blindwerteinstellung erfolgte die Messung der Proben bei einer Wellenlänge von 366 nm in Messküvetten. Der Phosphorgehalt der Futtermittel- und Kotproben in g/mg ergab sich aus folgender Formel, wobei der Wert 10,5 einen empirischen Faktor und der Wert 0,34 g/mmol die Standardkonzentration darstellen. Die Einwaage bezieht sich auf das Gewicht der Proben nach Trocknung.

$$\text{Phosphor (g/kg)} = \frac{\text{Messwert} * 10,5 * \text{Verdünnung}}{0,34 * 100 * \text{Einwaage}}$$

3.8.2.2 Bestimmung der Phosphorgehalte im Serum und Urin

Serum

Es wurden jeweils 100 µl einer jeden Serumprobe mit 2 ml Trichloressigsäure versetzt, mittels Vortexer aufgeschüttelt und 10 min lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert.

Dann wurde 1 ml dieser Mischung mit 1 ml Ammoniummolybdat und 1 ml Ammoniumvanadat versetzt. Anschließend erfolgte die photometrische Phosphorbestimmung wie in Kap.3.8.2.1 beschrieben, wobei sich die Einwaage auf 1 ml bezieht.

Urin

Nach dem Auftauen wurden die Proben zunächst aufgeschüttelt und dann 10 min lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Anschließend wurden die Urinproben mit

Reinstwasser 1:10 verdünnt. Von diesen verdünnten Probenlösungen wurden 50 µl wie in Kap.3.8.2.1 weiterverarbeitet, wobei sich die Einwaage auf 1 ml bezieht.

3.9 Bestimmungsmethoden anderer Parameter

3.9.1 Bestimmung der Trockensubstanz

Es wurden die Trockensubstanzgehalte der beiden verwendeten Futtermittel und aller Kotproben ermittelt. Dies diente dazu, die verschiedenen Phosphorgehalte der Futtermittel, die auf die Ursprüngliche Substanz bezogen waren und die Phosphorkonzentration im Kot, miteinander vergleichen zu können.

Geräte

- Laborwaage Typ CP 224 S (Firma Sartorius, Göttingen)
- Trockenschrank Typ UT 20 (Firma Heraeus, Hanau)
- Exsikkator mit Kieselgel
- Soxhletapparat

Die Futter- bzw. Kotproben wurden bis zur Gewichtskonstanz im Trockenschrank bei 103 °C belassen. Nach der Entnahme aus dem Trockenschrank wurden die Proben zur Abkühlung in einen Exsikkator verbracht. Der nichtflüchtige Anteil des Futters bzw. des Kotes ergab die Trockensubstanz in % der ursprünglichen Substanz.

3.9.2 Bestimmung des Energiegehaltes der Futtermittels

Die Bruttoenergie (GE) wird entweder experimentell im Bombenkalorimeter bestimmt oder aus den mittleren Brennwerten der Rohnährstoffe berechnet.

3.9.2.1 Experimentelle Bestimmung der Bruttoenergie (GE)

Die Messung erfolgte mit einem adiabatischen Kalorimeter (IKA C 4000, Fa. Janke & Kunkel) im halbautomatischen Versuch. In ein Druckgefäß, die sogenannte kalorimetrische Bombe (Aufschlußgerät), wird eine auf 0,1 mg genau eingewogene Menge der Probe eingeschlossen. Um ein vollständiges Verbrennen zu

3.9 Bestimmungsmethoden anderer Parameter

gewährleisten, wird die Bombe nach dem Schließen mit 30 bar reinem Sauerstoff gefüllt. Das Aufschlussgerät wird dann in einen Kessel gestellt, der mit 1820,25 g 25°C warmen Wasser gefüllt ist. Um örtliche Temperaturunterschiede auszuschließen, wird das Wasser permanent gerührt.

Der so genannte Vorversuch dient dem Temperatúrausgleich im Kalorimeter. Ist dieser abgeschlossen, wird die Probe gezündet und der Hauptversuch beginnt. Die Probe wird vollständig verbrannt und gibt ihre Wärme an das Aufschlussgerät und das Wasser ab. Wenn keine größeren Temperaturschwankungen als 0,4 K/min gemessen werden, kann die Temperatur abgelesen und die Temperaturdifferenz berechnet werden.

$$H_0 = (C \times \Delta T - Q_F) / m_p \quad (\text{J/g})$$

C (J/K) = Wärmekapazität des Kalorimetersystems

ΔT (K) = gemessene Temperaturerhöhung

Q_F (J) = Summe aller fremden Energien

m_p (g) = Gewicht der zu bestimmenden Substanz

Diese Berechnung ist nur möglich, wenn vorher unter den gleichen Versuchsbedingungen die Wärmekapazität C des adiabatischen Systems durch Verbrennen einer Bezugssubstanz mit bekanntem Brennwert (hier: Benzoesäure) ermittelt wurde.

Die Summe aller fremden Energien (Q_F) setzt sich zusammen aus dem Brennwert der Verbrennungshilfsmittel und dem Brennwert der Acetobutyratkapseln, in die die Proben eingewogen waren.

3.9.2.2 Berechnung der Bruttoenergie

Der Energiegehalt von Alleinfuttermitteln für Katzen kann nach der verbesserten Methode von Kienzle et al. (1998a) berechnet werden, indem man die Nährstoffgehalte in 100 g US mit ihren entsprechenden Brennwerten multipliziert.

$$\text{GE (MJ/100 g)} = R_p * 24 + R_{fe} * 38 + R_{fa} * 17 + N_{fe} * 17/1000$$

3.9.2.3 Berechnung der Verdaulichen Energie (DE)

Die Verdaulichkeit der Energie wird durch den Rohfasergehalt beeinflusst. Kienzle et al. (1998b) überprüften diesen Zusammenhang und erhielten folgende Beziehung:

$$sV\ GE (\%) = 87,9 + 0,88 * Rfa (\% TS)$$

$$DE (MJ/100\ g) = GE * sV\ GE (\%)/100$$

3.9.2.4 Berechnung der umsetzbaren Energie (ME)

Die umsetzbare Energie ME erhält man aus der umsetzbaren Energie (DE) nach Abzug einer N-Korrektur (Rp - Angabe in % US):

$$ME (MJ/100\ g) = DE - Rp * 0,0031\ MJ$$

3.9.3 Bestimmung der Rohnährstoffgehalte im Futtermittel

Die Rohnährstoff-Bestimmungen wurden gemäß der WEENDER-Analyse durchgeführt.

Rohasche

Die Futtermittel wurden acht Stunden im Muffelofen bei 550° Grad Celsius verascht. Der übrig bleibende Anteil wird als Rohasche (Ra) bezeichnet.

Rohprotein

Materialien und Geräte

- Foss Kjeltex 2400 Dispenser, Foss, Hamburg
- Schwefelsäure 98 %ig, Art. Nr. 100748, Merck, Hamburg
- Natronlauge 21 5ig, Art. Nr. 105593, Merck, Hamburg
- Salzsäure 0,2n, Art. Nr. 113134, Merck, Hamburg
- Borsäurelösung 1 %ig, Art. Nr. 100160, Merck, Hamburg
- Kjelktabs Cu/3,5 (3,5 g K₂SO₄ + 0,4 g CuSO₄ x 5 H₂O, VWR International GmbH, Wien, Österreich)

Die Bestimmung erfolgte nach dem Kjeldahlverfahren. Das Analysengut wurde mit konzentrierter Schwefelsäure oxidiert und der Stickstoff in die Ammoniumform überführt. Nach Zugabe von Natronlauge wurde Ammoniak freigesetzt, in vorgelegte 0,1 n Schwefelsäure überdestilliert und titrimetrisch erfasst. Der Rohproteingehalt entsprach dem Stickstoffgehalt multipliziert mit dem Faktor 6,25.

Rohfett

Geräte

- Soxtec Avanti 2050, Foss, Hamburg
- Soxlet-Hülsen, Foss, Hamburg
- Siedesteinchen, bezogen von VWR International GmbH, Wien, Österreich
- Petrolether (40 – 60 °C, Art. Nr. T173.3, Roth, Karlsruhe)
- Trockenschrank Heraeus Funktion Kine, Kendro, Langenselbold
- Glasmörser (AH00 Staatl. Berlin)

Es wurde eine achtstündige Extraktion des Analysenmaterials mit Petroläther im Soxhletapparat nach vorherigem Säureaufschluss (Zerstörung der Zellsubstanz mit Salzsäure, Erfassung der Seifen) vorgenommen. Nach ausreichender Trocknung im Trockenschrank konnte die Rückwaage der Extraktionskolben stattfinden und durch die Gewichts Differenz das Rohfett (Rfe) in Prozent bestimmt werden.

Rohfaser

Materialien und Geräte

- Foss Fibertec hot extractor 2010, Foss, Hamburg
- Fibertec cold extractor 1021, Foss, Hamburg
- Glasfiltertiegel mit eingeschmolzenen gesinterten Glasfilter, Foss, Hamburg
- Filtrationshilfsmittel: Celite 545, Art. Nr. 102693, Merck, Darmstadt
- Antischaummittel Octanol, Art. Nr. 100991, Merck, Darmstadt
- Schwefelsäure 1,25 %ig, Art. Nr. 109912, Merck, Darmstadt
- Kalilauge 1,25 %ig, Art. Nr. 109918, Merck, Darmstadt

- Bidestilliertes Wasser, Reinstwasseranlage der Serie Ultra Clear, SG Wasseraufbereitung- und Regenerierstation GmbH, Barsbüttel
- Trockenschrank Heraeus Funktion Kine, Kendro, Langenselbold
- Muffelofen Controller P320 30 – 3000 °C, Nabertherm, Lilienthal
- Exsikkator aus Glas, bezogen von VWR International GmbH, Wien, Österreich

Diese Bestimmung erfolgte mithilfe des Systems Fibertec M nach folgendem Prinzip: Zuerst wurden die Proben 30 min lang mit 1,25 %iger Schwefelsäure gekocht, die überständige Flüssigkeit abgesaugt und die Probe mit Reinstwasser gewaschen. Danach wurde der beschriebene Vorgang mit 1,25 %iger Natronlauge wiederholt, wobei hier noch ein Waschgang mit Aceton folgte. Anschließend wurde die Probe getrocknet, rückgewogen und bei 500 °C Grad im Muffelofen zehn Stunden verascht. Nach erneuter Gewichtsbestimmung konnte die Gewichts Differenz bezogen auf die Einwaage ermittelt werden und der Rohfaserwert (Rfa) berechnet werden.

N-freie Extraktstoffe

Diese Gruppe von Stoffen (Nfe) wird nur rechnerisch erfasst.

$$\text{Nfe (\%)} = \text{TS} - (\text{Rp} + \text{Rfe} + \text{Ra} + \text{Rfa})$$

3.9.4 Berechnung der scheinbaren Verdaulichkeit von Phosphor

Die Berechnung der scheinbaren Verdaulichkeit (sV) von Phosphor erfolgte nach folgender Formel:

$$sV[\%] = \frac{F - K}{F} * 100$$

F = Phosphorgehalt im Futter

K = Phosphorgehalt im Kot

3.10 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Statistikprogrammes SIGMASTAT, Version 3.0, SYSTAT SOFTWARE Inc., Richmond, CA, USA durchgeführt.

Die Untersuchung auf Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen den Perioden erfolgte mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (One Way ANOVA). Dabei steht p für die Irrtumswahrscheinlichkeit, d. h. wenn $p < 0,05$, liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % und zwischen den beiden Perioden besteht ein signifikanter Unterschied.

Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit der Signifikanz einer Gruppe zu zwei Zeitpunkten deutlich unter 5 %, so wurde der Holm–Sidak–Test angewandt. Der Holm–Sidak–Test ist der derzeit empfohlene Test für paarweise Vergleichsstudien. Das Vergleichsprinzip stellt hier eine multifaktorielle Varianzanalyse dar. Wurde hierbei eine noch geringere Irrtumswahrscheinlichkeit aufgefunden, so wurde der Unterschied als hoch signifikant bezeichnet und entsprechend mit $p < 0,01$ und $p < 0,001$ angegeben.

Die Untersuchung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mit Hilfe des Mann – Whitney – Rank Sum Test.

4 Ergebnisse

4.1 Versuchstierdaten

4.1.1 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand blieb bei elf Tieren während der gesamten Versuchsdauer stabil. Ein Tier musste wegen Diarrhoe aus dem Versuch ausgeschlossen werden. Das Tier litt in der Vergangenheit schon mehrfach unter anhaltenden Diarrhoeschüben, die nach klinischer Diagnostik auf eine Futtermittelunverträglichkeit schließen lassen und mit großer Wahrscheinlichkeit nicht im Zusammenhang mit der Verfütterung von Lanthanarbonat ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$) bzw. Sojafeinmehl stehen.

4.1.2 Entwicklung der Körpermasse

Die Tiere wurden vor jeder Versuchsperiode gewogen. Die Körpermasse der Katzen veränderte sich während der gesamten Versuchsdauer nur wenig. Zwischen der Fütterungsperiode mit Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$) und der nächsten Fütterungsperiode mit Alleinfutter gab es aufgrund von Lieferverzögerungen für das Nierendiätfutter eine kurze Unterbrechung im Versuch, so dass die Katzen in dieser Zeit mit dem Alleinfutter ad libitum gefüttert wurden. In dieser Zeit ist bei allen Katzen eine Gewichtszunahme zu verzeichnen.

Tabelle 8: Entwicklung der Körpermasse (KM) in kg der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6), ermittelt jeweils an Tag 1 der Fütterungsperioden 1 - 7

Körpermasse in kg							
Ktz.	Kontrollgruppe						
Nr.	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2	Alleinfutter P 3	Alleinfutter P 4	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6	Nierendiät P 7
11	3,4	3,1	3,0	3,0	3,7	3,7	3,7
12	3,7	3,8	3,6	4,0	4,4	4,4	4,4
13	2,7	2,7	2,7	3,0	3,3	3,3	3,3
14	4,5	4,5	4,1	4,4	4,9	4,9	4,9
15	3,7	3,5	3,5	3,5	3,8	3,8	3,8
16	3,4	3,0	3,0	3,4	4,0	4,0	4,0
$\bar{X} \pm s$	3,6 ± 0,6	3,4 ± 0,7	3,3 ± 0,5	3,6 ± 0,6	4,0 ± 0,6	4,0 ± 0,6	4,0 ± 0,6
Ktz.	Versuchsgruppe						
Nr.	Alleinfutter P 1	Alleinfutter + La ₂ (CO ₃) ₃ P 2	Alleinfutter P 3	Alleinfutter +Al(OH) ₃ P 4	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6	Nierendiät +Zusatz P 7
21	4,7	4,8	4,8	4,8	5,4	5,4	5,4
22	3,8	3,6	3,6	3,4	4,6	4,6	4,6
23	3,5	3,5	3,5	3,7	4,6	4,6	4,6
24	3,0	3,0	3,0	3,0	3,3	3,3	3,3
25	4,1	4,1	4,2				
26	2,8	2,9	2,9	2,7	3,4	3,4	3,4
$\bar{X} \pm s$	3,7 ± 0,7	3,7 ± 0,7	3,7 ± 0,7	3,5 ± 0,8	4,3 ± 0,9	4,3 ± 0,9	4,3 ± 0,9

4.1.3 Futteraufnahme

Die genaue Futteraufnahme der Tiere wurde in den ersten drei Fütterungsperioden bestimmt. Tabelle 9 zeigt die durchschnittliche tägliche Futteraufnahme in g/kg KM für diese Fütterungsperioden. Die durchschnittliche Futteraufnahme pro Tag lag zwischen 27 g/kg KM und 124 g/kg KM.

Tabelle 9: Futteraufnahme in g Ursprüngliche Substanz (US)/kg Körpermasse (KM)/Tag (d) der einzelnen Tiere ermittelt als Durchschnitt der jeweils 14 tägigen Fütterungsperioden 1 - 3

Ktz. Nr.	Durchschnittliche Futteraufnahme in g US/kg KM/d		
	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2	Alleinfutter P 3
11	76,3	43,6	54,1
12	63,6	51,5	51,0
13	98,4	73,3	91,9
14	30,6	31,6	26,8
15	73,2	32,1	32,9
16	54,4	30,1	65,1
$\bar{X} \pm s$	66,1 \pm 22,8	43,7 \pm 16,7	53,7 \pm 23,5
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 1	Alleinfutter + La ₂ (CO ₃) ₃ P 2	Alleinfutter P 3
21	81,6	65,1	47,7
22	76,1	41,9	53,8
23	75,6	57,2	70,5
24	123,7	65,8	59,3
25	95,7	70,1	71,4
26	103,7	84,5	53,4
$\bar{X} \pm s$	92,7 \pm 18,9	64,1 \pm 14,1	59,4 \pm 9,7

4.1.4 Phosphoraufnahme

Die genaue Phosphoraufnahme konnte für die ersten drei Fütterungsperioden anhand der Trockensubstanzaufnahme und dem Phosphorgehalt in der TS bestimmt werden. Tabelle 10 gibt die durchschnittliche tägliche Phosphoraufnahme in mg/kg KM wieder. Sie lag in einem Bereich von 46 mg/kg KM bis max. 212 mg/kg KM. Im Durchschnitt wurde von den Tieren der Kontrollgruppe 87 ± 34 mg/kg KM/d und von den Tieren der Versuchsgruppe 116 ± 32 mg/kg KM/d Phosphor aufgenommen. Die Tiere der Kontrollgruppe nahmen damit in allen Perioden im Mittel etwa 76 % der Phosphormenge der Tiere der Versuchsgruppe auf.

Tabelle 10: Phosphoraufnahme in mg Phosphor/kg Körpermasse (KM)/Tag (d) der einzelnen Tiere, ermittelt als Durchschnitt der jeweils 14 tägigen Fütterungsperioden 1 - 3

Ktz. Nr.	Phosphoraufnahme in mg/kg KM/d		
	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2	Alleinfutter P 3
11	130,4	74,6	92,6
12	108,7	88,2	87,3
13	168,2	125,3	157,2
14	52,4	54,0	45,9
15	125,2	55,0	56,2
16	93,1	51,6	111,4
$\bar{X} \pm s$	113,0 \pm 39,0	74,8 \pm 28,6	91,8 \pm 40,2
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 1	Alleinfutter + La ₂ (CO ₃) ₃ P 2	Alleinfutter P 3
21	139,6	111,4	81,6
22	130,2	71,7	92,0
23	129,3	97,9	120,6
24	211,6	112,6	101,4
25	163,7	119,9	122,2
26	177,4	144,6	91,4
$\bar{X} \pm s$	158,6 \pm 32,3	109,7 \pm 24,2	101,5 \pm 16,6

4.1.5 Harnvolumen

Die Tiere wurden jeweils am letzten Tag einer jeden Fütterungsperiode für 24 Stunden in den Stoffwechselläufigen gehalten und der in dieser Zeit abgesetzte Urin für jedes Tier einzeln gesammelt. Das Volumen der ausgeschiedenen 24 Stunden-Proben lag in einem Bereich von 5–250 ml, wobei von den Katzen der Kontrollgruppe durchschnittlich 76 ± 46 ml Urin und von den Tieren der Versuchsgruppe durchschnittlich 79 ± 42 ml Urin ausgeschieden wurden.

Tabelle 11 zeigt die Harnvolumina in ml, die von den einzelnen Tieren am jeweiligen Bilanztag ausgeschieden wurden. Von drei Katzen konnte insgesamt viermal kein Urin gewonnen werden.

Katze Nr. 25 schied nach der dritten Fütterungsperiode krankheitsbedingt aus dem Versuch aus.

Tabelle 11: Harnvolumen in ml der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am jeweiligen Bilanztag von Periode 1 - 7

Harnvolumen in ml/d							
Ktz.	Kontrollgruppe						
Nr.	Alleinfutter	Alleinfutter	Alleinfutter	Alleinfutter	Alleinfutter	Nierendiät	Nierendiät
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇
11	16	20	85	160	62	59	56
12	70	90	95	90	108	45	10
13	40	50	95	60	28		
14	25	30	65	90	67	74	14
15	250	90	125	180	58	64	70
16	70	64	75	160	86	88	40
$\bar{X} \pm s$	78,5 ± 87,0	57,3 ± 29,6	90,0 ± 20,7	123 ± 49,3	68,2 ± 27,1	66,0 ± 16,1	38,0 ± 26,0
Ktz.	Versuchsgruppe						
Nr.	Alleinfutter	Alleinfutter + La ₂ (CO ₃) ₃	Alleinfutter	Alleinfutter +Al(OH) ₃	Alleinfutter	Nierendiät	Nierendiät +Zusatz
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇
21	150	90	135	120	35		46
22	40	60	115	80	103	65	25
23	50	50	95	120	101	80	8
24	115	45	125	90	68	68	15
25	120	210	125				
26	90	60	85	120	44	30	27
$\bar{X} \pm s$	94,2 ± 42,7	85,8 ± 62,8	113,3 ± 19,4	106,0 ± 19,5	70,2 ± 31,4	60,8 ± 21,5	22,2 ± 16,5

4.1.6 Kotmenge

Zeitgleich mit dem Harnvolumen wurde auch die abgesetzte Kotmenge der einzelnen Tiere quantitativ erfasst. Die Gewichte der abgesetzten Kotproben aus den 24 Stunden - Intervallen lagen in einem Bereich von 1 - 16 g Trockensubstanz (TS) Kot. Die Katzen der Kontrollgruppe setzten durchschnittlich 5,6 g TS Kot und die Tiere der Versuchsgruppe 6,3 g TS Kot ab.

Tabelle 12 zeigt die Kottrockensubstanzen der einzelnen Tiere in g, die am jeweiligen Bilanztag ausgeschieden wurden. Es konnten in elf Fällen keine Kotproben gewonnen werden.

Katze Nr. 25 schied nach der dritten Fütterungsperiode krankheitsbedingt aus dem Versuch aus.

Tabelle 12: Trockensubstanz (TS) in g der abgesetzten Faeces der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am jeweiligen Bilanztag von Periode 1 - 7

	Kot in g TS/d						
Ktz.	Kontrollgruppe						
Nr.	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2	Alleinfutter P 3	Alleinfutter P 4	Alleinfutter P 5	Alleinfutter P 6	Alleinfutter P 7
11	4,04	2,45	0,82	4,00	2,64	7,90	11,48
12	4,88	6,43	1,01	6,53	3,54	7,20	6,41
13	2,07	4,08	4,83	7,99	2,84	5,01	
14	9,37	5,64	9,79	8,91	6,29	9,93	12,68
15	4,87	3,89	5,42	3,91	5,97	0,92	11,21
16	6,29	4,71	4,54	4,37	6,93	1,02	
$\bar{X} \pm s$	5,25 \pm 2,4	4,53 \pm 1,4	4,43 \pm 3,3	6,03 \pm 2,2	4,64 \pm 2,0	5,33 \pm 4,4	10,4 \pm 2,8
Ktz.	Versuchsgruppe						
Nr.	Alleinfutter P 1	Alleinfutter + La ₂ (CO ₃) ₃ P 2	Alleinfutter P 3	Alleinfutter +Al(OH) ₃ P 4	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6	Nierendiät +Zusatz P 7
21	5,5	0,82	1,76	6,16	8,28	14,7	
22	11,6	3,21	1,65	2,79	7,85	9,90	
23	9,81	9,71	7,21	15,89	7,14	9,00	5,42
24	5,72	4,00	4,06	6,67	6,69	7,72	5,23
25	7,15	5,96					
26	2,47	2,50	1,01	5,31			
$\bar{X} \pm s$	7,05 \pm 3,3	4,36 \pm 3,1	3,13 \pm 2,6	7,43 \pm 5,0	7,49 \pm 0,7	10,3 \pm 3,0	5,33 \pm 0,1

4.2 Serumphosphorgehalt

Der Phosphorgehalt im Serum wurde nach jeder Fütterungsperiode unmittelbar vor den Bilanztagen ermittelt. In den Tabellen 13 - 16 sind die Phosphorgehalte des Serums für alle Fütterungsperioden dargestellt.

4.2.1 Auswirkungen von Lanthancarbonat

In Tabelle 13 sind die Serumphosphorgehalte vor und nach Verabreichung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Versuchsgruppe in einer Dosierung von 34 mg/kg KM/d dargestellt. Der Phosphorgehalt der Kontrollgruppe steigt im Vergleich der beiden Werte im Mittel um 0,31 mmol/l an. Statistisch gesehen ist dies kein signifikanter Unterschied zum ermittelten Wert nach der ersten Fütterungsperiode, es lässt sich jedoch ein tendenziell statistisch signifikanter Unterschied erkennen ($p = 0,069$). Die Werte der Versuchsgruppe steigen im Mittel um 0,37 mmol/l an, d.h. die Werte vor und nach Verabreichung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ unterscheiden sich statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Um die beiden Gruppen untereinander vergleichen zu können, wurde für jede Gruppe die Differenz (δ) aus Periode 1 und 2 gebildet und diese dann miteinander verglichen. Dabei unterscheiden sich die Differenzen aus Periode 1 und 2 der beiden Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 13: Serumphosphorgehalt in mmol/l der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 1) und nach (P 2) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Serumphosphorgehalt in mmol/l	
	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2
11	1,21	1,28
12	1,11	
13	1,04	1,3
14	1,06	1,32
15	1,23	1,41
16	0,79	1,6
$\bar{X} \pm s$	1,07 ± 0,16	1,38 ± 0,13
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 1	Alleinfutter + $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ P 2
21	1,23	1,76
22	0,98	1,15
23	1,21	1,73
24	1,55	1,84
25	1,11	1,45
26	1,08	1,43
$\bar{X} \pm s$	1,19 ± 0,20	1,56 ± 0,26 ★★★◇

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 1 der gleichen Gruppe,

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 2 - 1 Kontroll- vs. δ aus Periode 2 - 1 Versuchsgruppe

4.2.2 Auswirkungen von Aluminiumhydroxid

Tabelle 14 stellt die Fütterungsperioden 3 und 4 dar, wobei in Periode 4 90 mg/kg KM $\text{Al}(\text{OH})_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe verabreicht wurden.

Nach Fütterungsperiode 4 konnte im Vergleich zu den Werten nach Periode 3 ein Abfall des Serumphosphorgehaltes um 0,13 mmol/l bei den Tieren der Versuchsgruppe und um 0,01 mmol/l bei den Tieren der Kontrollgruppe verzeichnet werden. Der Serumphosphorgehalt änderte sich damit in beiden Gruppen statistisch

nicht signifikant. Vergleicht man wiederum die Differenzen (δ) aus Periode 3 und 4 miteinander, so ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Tabelle 14: Serumphosphorgehalt in mmol/l der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 3) und nach (P 4) Verfütterung von $AL(OH)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Serumphosphorgehalt in mmol/l	
	Alleinfutter P 3	Alleinfutter P 4
11	1,28	1,14
12	1,13	1,21
13	2,12	1,18
14	1,25	1,4
15	0,56	1,14
16	0,74	0,94
$\bar{X} \pm s$	1,18 ± 0,55	1,17 ± 0,15
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 3	Alleinfutter +AL(OH) ₃ P 4
21	1,96	1,41
22	1,21	1,06
23	0,99	1,11
24	1,6	1,31
25	1,25	
26	0,96	1,14
$\bar{X} \pm s$	1,33 ± 0,39	1,21 ± 0,15

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 3 der gleichen Gruppe,

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 4 - 3 Kontroll- vs. δ aus Periode 4 - 3 Versuchsgruppe

4.2.3 Auswirkungen der Verfütterung einer Nierendiät

Tabelle 15 zeigt die Serumphosphorwerte vor (P 5) und nach (P 6) Umstellung auf das Nierendiätfuttermittel. Die Phosphorkonzentration im Serum nimmt bei allen Katzen, außer dem Tier mit der Nummer 29, ab, wobei die durchschnittliche Serumphosphorkonzentration der Kontrolltiere um 0,25 mmol und die der Tiere aus der Versuchsgruppe um 0,49 mmol sinkt. Die Veränderung des durchschnittlichen Phosphorgehaltes im Serum ist damit bei den Kontrolltieren statistisch hoch signifikant ($p < 0,01$) und bei den Tieren aus der Versuchsgruppe statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die aus den Perioden 5 und 6 gebildeten Differenzen (δ) der beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch nicht signifikant.

Tabelle 15: Serumphosphorgehalt in mmol/l der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 5) am Bilanztag vor (P 5) und nach (P 6) Umstellung auf die Nierendiät

Ktz. Nr.	Serumphosphorgehalt in mmol/l	
	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
11	1,53	1,33
12	1,65	1,16
13	1,17	0,86
14	1,42	1,30
15	1,36	1,21
16	1,46	1,22
$\bar{X} \pm s$	1,43 \pm 0,16	1,18 \pm 0,17 $\star\star$
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
21	1,64	0,95
22	1,43	0,72
23	1,38	0,98
24	1,24	1,29
26	1,44	0,76
$\bar{X} \pm s$	1,43 \pm 0,14	0,94 \pm 0,23 \star

\star (p < 0,05), $\star\star$ (p < 0,01); $\star\star\star$ (p < 0,001) vs. Periode 5 der gleichen Gruppe

\diamond (p < 0,05), $\diamond\diamond$ (p < 0,01), $\diamond\diamond\diamond$ (p < 0,001) δ aus Periode 6 - 5 Kontroll- vs. δ aus Periode 6 - 5 Versuchsgruppe

4.2.4 Auswirkungen einer auf drei Gaben verteilten Phosphatbinderverabreichung

Tabelle 16 zeigt die Serumphosphorwerte vor (P 6) und nach (P 7) der Verabreichung des $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ in einer Dosierung von 3 x 11,3 mg/kg KM und 1 x 34 mg/kg KM bzw. des $\text{Al}(\text{OH})_3$ in einer Dosierung von 3 x 30 mg/kg KM.

Die Serumphosphorgehalte aller Gruppen, einschließlich der Kontrollgruppe steigen an. Der Serumphosphorgehalt der Kontrollgruppe steigt um 3 %, der der Versuchsgruppe 1 (3 x 11,3 mg $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ /kg KM) um 49 %, der der Versuchsgruppe

4.2 Serumphosphorgehalt

2 (1 x 34 mg $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3/\text{kg KM}$) um 20 % und der der Aluminiumhydroxidgruppe um 9 % an.

Tabelle 16: Serumphosphorgehalt in mmol/l der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 2) und der Versuchstiere der einzelnen Gruppen (n = 3) am Bilanztag vor (P 6) und nach (P 7) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 11,3 mg/kg Körpermasse (KM) und 1 x 34 mg/kg KM) bzw. $\text{Al}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM) an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Serumphosphorgehalt in mmol/l	
	P 6	P 7
Kontrolle	Nierendiät	Nierendiät
11	1,33	1,13
15	1,21	1,49
$\bar{X} \pm s$	1,27 ± 0,1	1,30 ± 0,2
Versuchsgruppe 1	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (3 x 11,3 mg/kg/KM)
22	0,72	0,99
23	0,98	1,67
26	0,76	1,01
$\bar{X} \pm s$	0,82 ± 0,1	1,22 ± 0,4
Versuchsgruppe 2	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 34 mg/kg KM)
21	0,95	1,25
13	0,86	1,10
16	1,22	1,30
$\bar{X} \pm s$	1,01 ± 0,2	1,21 ± 0,1
Versuchsgruppe 3	Nierendiät	+ $\text{Al}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM)
12	1,16	1,45
14	1,30	1,32
24	1,29	1,42
$\bar{X} \pm s$	1,25 ± 0,1	1,40 ± 0,1

4.3 Renale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Die Tabellen 17,19 und 21 zeigen die renale Phosphorausscheidung in mg/kg KM/d und die Tabellen 18, 20 und 22 die Phosphorkonzentration des Urins in mg/l.

4.3.1 Auswirkungen von Lanthancarbonat

Tabelle 17 zeigt die renale Phosphorexkretion vor (P 1) und nach (P 2) Verfütterung des $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Katzen der Versuchsgruppe. Die Menge des renal ausgeschiedenen Phosphors sinkt in der Kontrollgruppe um 2 mg/kg KM/d, die der Versuchsgruppe um 12,2 mg/kg KM/d. Bei keiner der beiden Gruppen ist die Veränderung statistisch signifikant.

Die Versuchsgruppe schied vor Verabreichung des $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ etwa 11 % mehr und nach Verabreichung des $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ 8 % weniger Phosphor als die Kontrollgruppe aus.

Bildet man für die beiden Gruppen wieder die Differenz (δ) aus Periode 1 und 2 und vergleicht diese untereinander, so ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

4.3 Renale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Tabelle 17: Renale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 1) und nach (P 2) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Renale Phosphorexkretion in mg/kg KM /d	
	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2
11	24,6	29,5
12	37,4	65,4
13	68,2	68,3
14	18,5	24,9
15	84,8	32,8
16	49,7	50,1
$\bar{X} \pm s$	47,2 ± 25,7	45,2 ± 18,8
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 1	Alleinfutter + $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ P 2
21	70,5	42,7
22	23,0	41,1
23	53,3	39,2
24	69,8	35,0
25	44,3	47,7
26	60,8	42,8
$\bar{X} \pm s$	53,6 ± 18,0	41,4 ± 4,2

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 1 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 2 - 1 Kontroll- vs. δ aus Periode 2 - 1 Versuchsgruppe

In Tabelle 18 sind die Phosphorkonzentrationen in g/l Urin vor (P 1) und nach (P 2) Verfütterung des $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Katzen der Versuchsgruppe aufgeführt. In der Kontrollgruppe sinkt die durchschnittliche Phosphorkonzentration um 2 %. Die Veränderung ist statistisch nicht signifikant. Nach Verfütterung des Lanthancarbons sinkt die Konzentration des Phosphors im Urin in der Versuchsgruppe um 0,9 mg/l

oder 4 %, auch diese Veränderung ist statistisch noch nicht signifikant, lässt jedoch eine Tendenz erkennen ($p = 0,093$).

Tabelle 18: Phosphorkonzentration im Urin in g/l der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 1) und nach (P 2) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Phosphorgehalt in g/l Urin	
	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2
11	5,22	4,57
12	1,98	2,76
13	4,61	3,69
14	3,32	3,74
15	1,26	1,27
16	2,42	2,35
$\bar{X} \pm s$	3,13 \pm 1,55	3,06 \pm 1,18
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 1	Alleinfutter + $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ P 2
21	2,21	2,28
22	2,19	2,46
23	3,73	2,74
24	1,82	2,33
25	1,51	0,95
26	1,89	2,07
$\bar{X} \pm s$	2,23 \pm 0,78	2,14 \pm 0,62

★ ($p < 0,05$), ★★ ($p < 0,01$); ★★★ ($p < 0,001$) vs. Periode 1 der gleichen Gruppe

◇ ($p < 0,05$), ◇◇ ($p < 0,01$), ◇◇◇ ($p < 0,001$) $\bar{\delta}$ aus Periode 2 - 1 Kontroll- vs. $\bar{\delta}$ aus Periode 2 - 1 Versuchsgruppe

4.3.2 Auswirkungen von Aluminiumhydroxid

Tabelle 19 zeigt die renale Phosphorexkretion vor (P 3) und nach (P 4) Verfütterung von $\text{AL}(\text{OH})_3$ an die Katzen der Versuchsgruppe. Die Menge des renal

4.3 Renale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

ausgeschiedenen Phosphors steigt in der Kontrollgruppe um 0,8 mg/kg KM/d an. Statistisch gesehen ist dies kein signifikanter Unterschied. In der Versuchsgruppe sinkt die Ausscheidung im Mittel um 11,1 mg/kg KM/d, d.h. nach Verabreichung des $\text{AL}(\text{OH})_3$ scheiden die Katzen im Mittel nur noch 83,5 % der ursprünglich renal ausgeschiedenen Phosphormenge aus. Statistisch gesehen ist dies kein signifikanter Unterschied.

Wird wieder für die beiden Gruppen die Differenz aus Periode 3 und 4 gebildet und die Differenzen (δ) untereinander verglichen, so ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Tabelle 19: Renale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 3) und nach (P 4) Verfütterung von AL(OH)₃ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Renale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d	
	Alleinfutter P 3	Alleinfutter P 4
11	92,7	76,8
12	43,9	42,5
13	64,5	44,2
14	26,2	37,1
15	44,7	49,0
16	49,4	76,2
$\bar{X} \pm s$	53,5 ± 22,7	54,3 ± 17,6
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 3	Alleinfutter + Al(OH) ₃ P 4
21	66,9	45,8
22	93,5	55,8
23	51,5	71,1
24	86,7	44,2
25	53,7	
26	51,8	64,0
$\bar{X} \pm s$	67,3 ± 18,6	56,2 ± 11,6

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 3 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 4 - 3 Kontroll- vs. δ aus Periode 4 - 3 Versuchsgruppe

In Tabelle 20 werden die Phosphorkonzentrationen des Harns vor (P 3) und nach (P 4) Verfütterung von AL(OH)₃ an die Katzen der Versuchsgruppe dargestellt. In beiden Tiergruppen sinkt die Phosphorkonzentration um etwa 0,3 mg/l. Die Veränderung der Phosphorkonzentration im Urin der Kontrolltiere ist statistisch nicht signifikant, die Veränderung im Urin der Katzen aus der Versuchsgruppe lässt einen tendenziellen statistisch signifikanten Unterschied erkennen (p = 0,107).

4.3 Renale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Die jeweiligen Differenzen (δ), die aus den Werten zum Zeitpunkt P 3 und P 4 gebildet werden, unterscheiden sich ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Tabelle 20: Phosphorkonzentration im Urin in g/l der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 3) und nach (P 4) Verfütterung von $Al(OH)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Phosphorgehalt in g/l Urin	
	Alleinfutter P 3	Alleinfutter P 4
11	3,27	1,44
12	1,66	1,89
13	1,83	2,21
14	1,65	1,81
15	1,25	0,95
16	1,97	1,62
$\bar{X} \pm s$	1,94 \pm 0,7	1,65 \pm 0,43
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 3	Alleinfutter + $Al(OH)_3$ P 4
21	2,38	1,83
22	2,93	2,37
23	1,90	2,19
24	2,08	1,47
25	1,80	
26	1,77	1,44
$\bar{X} \pm s$	2,14 \pm 0,45	1,86 \pm 0,42

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 3 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 4 - 3 Kontroll- vs. δ aus Periode 4 - 3 Versuchsgruppe

4.3.3 Auswirkungen der Verfütterung einer Nierendiät

Tabelle 21 zeigt die renal ausgeschiedenen Phosphormengen vor und nach Umstellung auf das Nierendiätfuttermittel. Nach der Futterumstellung scheiden die Kontrolltiere im Durchschnitt nur noch 52 % der ursprünglich renal ausgeschiedenen Phosphormenge aus, die Tiere der Versuchsgruppe noch 55 %. Statistisch gesehen, ist sowohl die Veränderungen innerhalb der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) als auch innerhalb der Versuchsgruppe ($p < 0,05$) signifikant.

Die jeweiligen Differenzen (δ), die aus den Werten zum Zeitpunkt P 5 und P 6 gebildet werden, unterscheiden sich statistisch nicht signifikant.

4.3 Renale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Tabelle 21: Renale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 5) und nach (P 6) Umstellung auf die Nierendiät

Ktz. Nr.	Renale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d	
	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
11	38,4	23,2
12	31,4	10,9
13	26,7	
14	22,0	15,3
15	31,3	11,8
16	30,7	17,3
$\bar{X} \pm s$	30,1 \pm 5,5	15,7 \pm 5,0 ★★
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
21	19,4	
22	35,9	14,2
23	40,9	23,4
24	33,6	15,3
26	16,6	11,5
$\bar{X} \pm s$	29,3 \pm 10,7	16,1 \pm 4,4 ★

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 5 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 6 - 5 Kontroll- vs. δ aus Periode 6 - 5 Versuchsgruppe

Tabelle 22 führt die Phosphorkonzentrationen des Urins in mg/l für die Bilanztage vor (P 5) und nach (P 6) Umstellung auf das Nierendiätfuttermittel auf. In der Kontrollgruppe sinkt die Phosphorkonzentration im Urin um 0,97 g/L Urin und in der Versuchsgruppe um 0,86 g/l Urin. Die Verminderung innerhalb der Kontrollgruppe ist statistisch signifikant (p < 0,05), die Veränderung innerhalb der Versuchsgruppe lässt eine Tendenz in Richtung eines statistisch signifikanten Unterschieds erkennen (p = 0,081).

Die Differenzen (δ) aus den Werten zum Zeitpunkt P 5 und P 6, die für die jeweilige Gruppe gebildet werden, sind statistisch nicht signifikant verschieden.

Tabelle 22: Phosphorkonzentration im Urin in g/l der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 5) und nach (P 6) Umstellung auf die Nierendiät

Ktz. Nr.	Phosphorgehalt in g/l Urin	
	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
11	2,29	1,46
12	1,28	1,07
13	3,15	
14	1,61	1,01
15	2,05	0,70
16	1,43	0,78
$\bar{X} \pm s$	1,97 \pm 0,7	1,00 \pm 0,3 ★
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
21	2,99	
22	1,60	1,01
23	1,86	1,34
24	1,63	0,74
26	1,28	1,31
$\bar{X} \pm s$	1,87 \pm 0,7	1,1 \pm 0,3

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 5 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 6 - 5 Kontroll- vs. δ aus Periode 6 - 5 Versuchsgruppe

4.3.4 Auswirkungen einer auf drei Gaben verteilten Phosphatbinderverabreichung

Tabelle 23 zeigt die Werte des ausgeschiedenen Phosphors vor (P 6) und nach (P 7) der Verabreichung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ in den zwei Dosierungen bzw. des $\text{Al}(\text{OH})_3$. In Periode 6 konnte von zwei Tieren der Versuchsgruppe 2 kein Urin gewonnen werden. Daher lässt sich auch keine Veränderung innerhalb der Gruppe beurteilen. In der Kontrollgruppe steigt der Wert des durchschnittlich innerhalb eines Tages renal ausgeschiedenen Phosphors im Mittel um 5,3 mg/kg KM an. In Versuchsgruppe 1 (3 x 11,3 mg $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ /kg KM) sinkt er dagegen um 8,2 mg/kg KM, in der Versuchsgruppe 2 (1 x 34 mg $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ /kg KM) um 3,1 mg/kg KM und in der Aluminiumhydroxidgruppe um 8,3 mg/kg KM.

Tabelle 23: Renale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 2) und der Versuchstiere der einzelnen Gruppen (n = 3) am Bilanztag vor (P 6) und nach (P 7) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 11,3 mg/kg Körpermasse (KM) und 1 x 34 mg/kg KM) bzw. $\text{Al}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM) an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz.	Renale Phosphorexkretion in mg/kg KM /d	
Nr.	P 6	P 7
Kontrollgruppe	Nierendiät	Nierendiät
11	23,2	20,4
15	11,8	25,2
$\bar{X} \pm s$	17,5 \pm 8,1	22,8 \pm 3,4
Versuchsgruppe 1	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (3 x 11,3 mg/kg KM)
22	14,2	10,0
23	23,4	2,4
26	11,5	12,2
$\bar{X} \pm s$	16,4 \pm 6,2	8,2 \pm 5,2
Versuchsgruppe 2	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 34 mg/kg KM)
13		
16	17,3	18,0
21		10,5
$\bar{X} \pm s$	17,3	14,2 \pm 5,3
Versuchsgruppe 3	Nierendiät	+ $\text{Al}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM)
12	10,9	2,7
14	15,3	6,8
24	15,3	7,0
$\bar{X} \pm s$	13,8 \pm 2,5	5,5 \pm 2,4

4.3 Renale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

In Tabelle 24 sind die Phosphorkonzentrationen im Urin für die letzte Fütterungsperiode aufgeführt, in der die tägliche Ration der Nierendiät und $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ - bzw. $\text{Al}(\text{OH})_3$ auf drei Gaben täglich verteilt wurde. In der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe 1, an die dreimal täglich $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ verfüttert wurde, lässt sich in dieser Zeit ein Anstieg der Phosphorkonzentration im Urin beobachten. In Versuchsgruppe 2, die in Fütterungsperiode 7 dreimal täglich Nierendiätfutter, aber nur einmal täglich die Gesamttagesdosis an $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (34 mg/kg KM) bekam, ließ sich nach Periode 6 nur von einem Tier Urin gewinnen. Daher kann in dieser Gruppe nur eine Katze ausgewertet werden, bei der die Phosphorkonzentration im Urin ansteigt. In Versuchsgruppe 3, die in Fütterungsperiode 7 dreimal täglich 30 mg $\text{Al}(\text{OH})_3$ verabreicht bekam, steigt ebenfalls die Phosphorkonzentration des Urins.

Tabelle 24: Phosphorkonzentration im Urin in g/l der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 2) und der Versuchstiere der einzelnen Gruppen (n = 3) am Bilanztag vor (P 6) und nach (P 7) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 11,3 mg/kg Körpermasse (KM) und 1 x 34 mg/kg KM) bzw. $\text{Al}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM) an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz.	Phosphorgehalt in g/l Urin	
Nr.	P 6	P 7
Kontrollgruppe	Nierendiät	Nierendiät
11	1,46	1,35
15	0,70	1,37
$\bar{X} \pm s$	1,08 \pm 0,5	1,36 \pm 0,0
Versuchsgruppe 1	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (3 x 11,3 mg/kg KM)
22	1,01	1,85
23	1,34	1,35
26	1,31	1,54
$\bar{X} \pm s$	1,22 \pm 0,2	1,58 \pm 0,3
Versuchsgruppe 2	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 34 mg/kg KM)
13		
16	0,78	1,23
21		1,80
$\bar{X} \pm s$	0,78	1,51 \pm 0,4
Versuchsgruppe 3	Nierendiät	+ $\text{Al}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM)
12	1,07	1,20
14	1,01	2,37
24	0,74	1,54
$\bar{X} \pm s$	0,94 \pm 0,2	1,71 \pm 0,6

4.4 Fäkale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Die Tabellen 25 – 32 zeigen die Auswirkungen der $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ - und der $\text{Al}(\text{OH})_3$ - Gabe bzw. die Fütterung einer Nierendiät auf die fäkale Phosphorexkretion und die fäkale Phosphorkonzentration.

4.4.1 Auswirkungen von Lanthancarbonat

Tabelle 25 zeigt die fäkal ausgeschiedene Phosphormenge nach Periode 1 und 2. Die Versuchsgruppe scheidet im Durchschnitt vor der Verabreichung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ 30 % mehr Phosphor auf fäkalem Weg aus als die Kontrollgruppe. Nach Verfütterung des $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Katzen aus der Versuchsgruppe scheiden diese durchschnittlich etwa 28 % mehr Phosphor als die Kontrolltiere aus.

In beiden Tiergruppen sinkt die fäkale Ausscheidung, so dass die Kontrolltiere nach Periode 2 durchschnittlich noch 67 % der ursprünglichen Phosphormenge ausscheiden. Die Katzen der Versuchsgruppe scheiden nach Periode 2 66 % der ursprünglichen Phosphormenge aus. Innerhalb beider Tiergruppen ist damit ein tendenziell statistischer Unterschied erkennbar (Kontrollgruppe: $p = 0,115$, Versuchsgruppe: $p = 0,070$).

Vergleicht man die Differenz (δ) aus Periode 1 und 2 der Kontrollgruppe mit der der Versuchsgruppe, ergibt sich statistisch kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 25: Fäkale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 1) und nach (P 2) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Fäkale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d	
	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2
11	41,3	22,2
12	46,9	43,3
13	23,7	41,8
14	80,3	30,6
15	59,2	32,2
16	76,8	50,6
$\bar{X} \pm s$	54,7 ± 21,7	36,8 ± 10,3
Versuchsgruppe	Alleinfutter	Alleinfutter + $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$
	P 1	P 2
21	32,7	
22	108,9	25,2
23	115,9	78,6
24	73,2	49,9
25	62,6	51,1
26	31,9	30,2
$\bar{X} \pm s$	70,9 ± 36,1	47,0 ± 21,1

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 1 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 2 - 1 Kontroll- vs. δ aus Periode 2 - 1 Versuchsgruppe

In Tabelle 26 sind die Phosphorkonzentrationen der Faeces vor und nach Verfütterung des Lanthancarbons dargestellt. Die Konzentration vermindert sich in der Kontrollgruppe statistisch hoch signifikant (p < 0,01) um 9,9 mg auf 27,8 mg/g TS, während sie in der Versuchsgruppe um 2,9 mg auf 33,4 mg/g TS sinkt und eine Tendenz zu einem statistisch signifikanten Unterschied erkennen lässt (p = 0,149).

4.4 Fäkale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Vergleicht man die Differenz (δ) aus Periode 1 und 2 der Kontrollgruppe mit der der Versuchsgruppe, ergibt sich statistisch noch kein signifikanter Unterschied, er lässt sich jedoch eine Tendenz beobachten ($p = 0,104$).

Tabelle 26: Phosphorkonzentration im Kot in mg/g Trockensubstanz (TS) der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 1) und nach (P 2) Verfüterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Fäkale Phosphorkonzentration in mg/g TS	
	Alleinfutter P 1	Alleinfutter P 2
11	34,8	28,1
12	35,6	25,6
13	30,9	27,6
14	38,6	24,4
15	45,0	29,0
16	41,5	32,2
$\bar{X} \pm s$	37,7 \pm 5,1	27,8 \pm 2,7 $\star\star$
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 1	Alleinfutter + $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ P 2
21	28,0	
22	35,6	28,4
23	41,3	28,4
24	38,4	37,4
25	35,9	36,0
26	36,2	35,0
$\bar{X} \pm s$	35,9 \pm 4,5	33,0 \pm 4,4

\star ($p < 0,05$), $\star\star$ ($p < 0,01$); $\star\star\star$ ($p < 0,001$) vs. Periode 1 der gleichen Gruppe

\diamond ($p < 0,05$), $\diamond\diamond$ ($p < 0,01$), $\diamond\diamond\diamond$ ($p < 0,001$) δ aus Periode 2 - 1 Kontroll- vs. δ aus Periode 2 - 1 Versuchsgruppe

4.4.2 Auswirkungen von Aluminiumhydroxid

Tabelle 27 gibt die Menge des fäkal ausgeschiedenen Phosphors nach Periode 3 und 4 wieder. In der Kontrollgruppe steigt die Menge des Phosphors um 4,9 mg/kg KM/d an. Die Werte vor und nach Fütterungsperiode 4 unterscheiden sich damit statistisch nicht signifikant. In der Versuchsgruppe steigt die fäkal ausgeschiedene Phosphormenge um 32,7 mg/kg KM/d an und unterscheidet sich statistisch tendenziell signifikant ($p = 0,055$) von der Menge vor Verabreichung des Aluminiumhydroxids.

Die Differenzen aus den Periode 3 und 4 der einzelnen Gruppen untereinander verglichen, ergeben statistisch keinen signifikanten Unterschied.

4.4 Fäkale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Tabelle 27: Fäkale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 5) am Bilanztag vor (P 3) und nach (P 4) Verfütterung von $Al(OH)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Fäkale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d	
	Alleinfutter P 3	Alleinfutter P 4
11	13,7	39,3
12	8,5	51,6
13	50,4	78,6
14	103,7	69,4
15	58,5	39,3
16	60,4	46,6
$\bar{X} \pm s$	49,2 ± 34,9	54,1 ± 16,3
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 3	Alleinfutter + $Al(OH)_3$ P 4
21	9,5	40,3
22	11,9	17,4
23	80,4	101,7
24	55,7	71,3
25	4,2	
26	10,5	76,3
$\bar{X} \pm s$	28,7 ± 31,6	61,4 ± 32,9

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 3 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 4 - 3 Kontroll- vs. δ aus Periode 4 - 3 Versuchsgruppe

In Tabelle 28 sind die Phosphorkonzentrationen im Kot für Periode 3 und 4 dargestellt. In beiden Katzensgruppen sinkt die mittlere Phosphorkonzentration ab. In der Kontrollgruppe sinkt der Mittelwert von 38,3 mg/g TS auf 32,7 mg/g TS und damit um 15 %, während sich der Mittelwert der Versuchsgruppe um 2,2 mg oder 7 % von 31,6 mg/g TS auf 29,4 mg/g ändert. Die Veränderungen sind in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

Die Differenzen aus den Periode 3 und 4 der einzelnen Gruppen untereinander verglichen, ergeben statistisch keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 28: Phosphorkonzentration im Kot in mg/g Trockensubstanz (TS) der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) am Bilanztag vor (P 3) und nach (P 4) Verfütterung von $Al(OH)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Fäkale Phosphorkonzentration in mg/g TS	
	Alleinfutter P 3	Alleinfutter P 4
11	50,1	29,5
12	30,6	31,6
13	28,1	29,5
14	43,4	34,3
15	37,8	35,2
16	39,9	36,2
$\bar{X} \pm s$	38,3 \pm 8,1	32,7 \pm 2,9
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 3	Alleinfutter + $Al(OH)_3$ P 4
21	26,0	31,4
22	25,9	21,2
23	39,0	23,7
24	41,1	32,1
25	27,4	
26	30,0	38,8
$\bar{X} \pm s$	31,6 \pm 6,8	29,4 \pm 7,1

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 3 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 4 - 3 Kontroll- vs. δ aus Periode 4 - 3 Versuchsgruppe

4.4.3 Auswirkungen der Verfütterung einer Nierendiät

In Tabelle 29 ist die fäkal ausgeschiedene Phosphormenge vor (P 5) und nach (P 6) Umstellung auf das Nierendiätfutter dargestellt. Nach zweiwöchiger Fütterung mit dem phosphorreduzierten Futter sinkt die durchschnittliche fäkale Phosphorexkretion der Kontrolltiere um 51 %, die der Katzen aus der Versuchsgruppe um 69 %. Die Phosphorkonzentration der Faeces der Kontrolltiere verändert sich statistisch nicht signifikant, während die Konzentrationsveränderung des Phosphors innerhalb der Versuchsgruppe statistisch hoch signifikant ist ($p < 0,01$).

Die Differenzen aus den Periode 5 und 6 der einzelnen Gruppen unterscheiden sich statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Tabelle 29: Fäkale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 5) am Bilanztag vor (P 5) und nach (P 6) Umstellung auf die Nierendiät

Ktz. Nr.	Fäkale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d	
	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
11	27,0	22,6
12	22,7	17,8
13	27,0	23,3
14	49,4	18,3
15	50,9	
16	74,2	
$\bar{X} \pm s$	41,9 ± 20,0	20,5 ± 2,9
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
21	61,6	26,6
22	85,1	22,5
23	69,0	15,8
24	71,5	24,8
26		
$\bar{X} \pm s$	71,8 ± 9,8	22,4 ± 4,7 ★★◇◇

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 5 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 6 - 5 Kontroll- vs. δ aus Periode 6 - 5 Versuchsgruppe

Tabelle 30 gibt die Phosphorkonzentrationen der Faeces vor und nach Umstellung auf das Nierendiätfutter wieder. In beiden Tiergruppen sinkt die durchschnittliche Konzentration des Phosphors in der TS der Faeces statistisch hoch signifikant (p < 0,01).

Innerhalb der Kontrollgruppe sinkt die Konzentration auf 36 % des Wertes vor Umstellung auf das Diätfuttermittel und innerhalb der Versuchsgruppe auf 28 % des Ausgangswertes.

4.4 Fäkale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Die aus den Perioden 5 und 6 gebildeten Differenzen (δ) der beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch nicht signifikant, lassen jedoch eine Tendenz erkennen.

Tabelle 30: Phosphorkonzentration im Kot in mg/g Trockensubstanz (TS) der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 5) am Bilanztag vor (P 5) und nach (P 6) Umstellung auf die Nierendiät

Ktz. Nr.	Fäkale Phosphorkonzentration in mg/g TS	
	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
11	30,6	10,6
12	25,6	10,9
13	32,6	15,4
14	34,6	9,0
15	29,9	
16	36,4	
$\bar{X} \pm s$	31,6 \pm 3,8	11,5 \pm 2,7 ★★
Versuchsgruppe	Alleinfutter P 5	Nierendiät P 6
21	35,7	9,8
22	36,9	10,5
23	35,8	8,1
24	32,1	10,6
26		
$\bar{X} \pm s$	35,1 \pm 2,1	9,7 \pm 1,2 ★★

★ (p < 0,05), ★★ (p < 0,01); ★★★ (p < 0,001) vs. Periode 5 der gleichen Gruppe

◇ (p < 0,05), ◇◇ (p < 0,01), ◇◇◇ (p < 0,001) δ aus Periode 6 - 5 Kontroll- vs. δ aus Periode 6 - 5 Versuchsgruppe

4.4.4 Auswirkungen einer auf drei Gaben verteilten Phosphatbinderverabreichung

Tabelle 31 zeigt die Werte des fäkal ausgeschiedene Phosphormenge vor und nach dem letzten Versuchsdurchlauf. Tabelle 32 zeigt die Konzentrationen des Phosphors im Kot vor und nach dem letzten Versuchsdurchlauf, in dem an die Katzen dreimal täglich die Nierendiät und das $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ bzw. $\text{AL}(\text{OH})_3$ verabreicht wurde. Da in den beiden Perioden insgesamt nur 15 von 20 Kotproben gewonnen werden konnten, ist lediglich die Aluminiumhydroxidgruppe auswertbar. In dieser Gruppe steigt die durchschnittliche Phosphorausscheidung nach der Gabe des auf dreimal verteilten $\text{AL}(\text{OH})_3$ um 2,8 mg/kg KM/d.

4.4 Fäkale Phosphorexkretion und Phosphorkonzentration

Tabelle 31: Fäkale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 2) und der Versuchstiere der einzelnen Gruppen (n = 3) am Bilanztag vor (P 6) und nach (P 7) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 11,3 mg/kg Körpermasse (KM) und 1 x 34 mg/kg KM) bzw. $\text{AL}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM) an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz.	Fäkale Phosphorexkretion in mg/kg KM/d	
Nr.	P 6	P 7
Kontrollgruppe	Nierendiät	Nierendiät
11	22,6	29,6
15		22,5
$\bar{X} \pm s$		26,1 \pm 5,1
Versuchsgruppe 1	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (3 x 11,3 mg/kg KM)
22	22,5	
23	15,8	16,8
26		
$\bar{X} \pm s$	19,2 \pm 4,7	
Versuchsgruppe 2	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 34 mg/kg KM)
13	23,3	
16		
21	26,6	32,4
$\bar{X} \pm s$	25,0 \pm 2,3	
Versuchsgruppe 3	Nierendiät	+ $\text{AL}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM)
12	17,8	17,6
14	18,3	30,7
24	24,8	21,0
$\bar{X} \pm s$	20,3 \pm 3,9	23,1 \pm 6,8

Tabelle 32: Phosphorkonzentration im Kot in mg/g Trockensubstanz (TS) der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 2) und der Versuchstiere der einzelnen Gruppen (n = 3) am Bilanztag vor (P 6) und nach (P 7) Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 11,3 mg/kg Körpermasse (KM) und 1 x 34 mg/kg KM) bzw. $\text{AL}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM) an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz.	Fäkale Phosphorkonzentration in mg/g TS	
Nr.	P 6	P 7
Kontrollgruppe	Nierendiät	Nierendiät
11	10,6	9,56
15		10,2
$\bar{X} \pm s$	10,6	9,88 + 0,5
Versuchsgruppe 1	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (3 x 11,3 mg/kg KM)
22	10,5	
23	8,1	14,3
26		
$\bar{X} \pm s$	9,3 ± 1,7	
Versuchsgruppe 2	Nierendiät	+ $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (1 x 34 mg/kg KM)
13	15,4	
16		
21	9,8	13,2
$\bar{X} \pm s$	12,6 ± 4,0	
Versuchsgruppe 3	Nierendiät	+ $\text{AL}(\text{OH})_3$ (3 x 30 mg/kg KM)
12	10,9	12,1
14	9,0	11,9
24	10,6	13,2
$\bar{X} \pm s$	10,2 ± 1,0	12,4 ± 0,7

4.5 Vergleich der Phosphoraufnahme und Gesamtphosphorausscheidung

In Tabelle 33 und 34 wird die durchschnittliche Phosphoraufnahme in mg/kg KM/d der renalen, fäkalen und gesamten Phosphorausscheidung in mg/kg KM/d für jedes Tier für die Fütterungsperioden 1 und 2 einzeln gegenübergestellt.

In Tabelle 33 ist die Phosphoraufnahme vs. Phosphorexkretion in mg/kg KM/d in Periode 1 aufgezeigt.

In Periode 1 scheiden die Tiere der Kontrollgruppe im Durchschnitt auf renalen und fäkalen Weg 90 % der aufgenommen Phosphormenge aus, die Katzen der Versuchsgruppe scheiden 79 % aus.

In Tabelle 34 ist die Phosphoraufnahme vs. Phosphorexkretion in mg/kg KM/d in Periode 2 aufgezeigt.

Nach Periode 2 scheiden die Kontrolltiere mehr Phosphor aus als sie aufnehmen. Die Katzen der Versuchsgruppe 74 % des aufgenommen Phosphors über Kot und Harn aus.

Tabelle 33: Phosphoraufnahme vs. -exkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) für Periode 1 (Alleinfutter an alle Katzen)

Ktz. Nr.	Phosphoraufnahme vs. -exkretion in mg/kg KM/d			
Kontrollgruppe	Aufnahme	Renale Exkretion	Fäkale Exkretion	Gesamt-ausscheidung
Alleinfutter				
11	130,4	24,6	41,3	65,9
12	108,7	37,4	46,9	84,3
13	168,2	68,2	23,7	92,0
14	52,4	18,5	80,3	98,8
15	125,2	84,8	59,2	144,1
16	93,1	49,7	76,8	126,5
$\bar{X} \pm s$	113,0 ± 39,0	47,2 ± 25,7	54,7 ± 21,7	101,9 ± 28,6
Versuchsgruppe	Aufnahme	Renale Exkretion	Fäkale Exkretion	Gesamt-ausscheidung
Alleinfutter				
21	139,6	70,5	32,7	103,2
22	130,2	23,0	108,9	131,9
23	129,3	53,3	115,9	169,2
24	211,6	69,8	73,2	142,9
25	163,7	44,3	62,6	107,0
26	177,4	60,8	31,9	92,7
$\bar{X} \pm s$	158,6 ± 32,3	53,6 ± 18,0	70,9 ± 36,1	124,5 ± 28,9

4.6 Scheinbare Verdaulichkeit von Phosphor

Tabelle 34: Phosphoraufnahme vs. -exkretion in mg/kg KM/d der einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) für Periode 2 (Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an die Tiere der Versuchsgruppe

Ktz. Nr.	Phosphoraufnahme vs. -exkretion in mg/kg KM/d			
Kontrollgruppe	Aufnahme	Renale Exkretion	Fäkale Exkretion	Gesamt-ausscheidung
Alleinfutter				
11	74,6	29,5	22,2	51,7
12	88,2	65,4	43,3	108,7
13	125,3	68,3	41,8	110,0
14	54,0	24,9	30,6	55,6
15	55,0	32,8	32,2	65,0
16	51,6	50,1	50,6	100,7
$\bar{X} \pm s$	74,8 ± 28,6	45,2 ± 18,8	36,8 ± 10,3	81,9 ± 27,4
Versuchsgruppe	Aufnahme	Renale Exkretion	Fäkale Exkretion	Gesamt-ausscheidung
Alleinfutter + $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$				
21	111,4	42,7		42,7
22	71,7	41,1	25,5	66,3
23	97,9	39,2	78,6	117,8
24	112,6	35,0	49,9	84,9
25	119,9	47,7	51,1	98,8
26	144,6	42,8	30,2	73,0
$\bar{X} \pm s$	109,7 ± 24,2	41,4 ± 4,2	47,0 ± 21,1	80,6 ± 26,2

4.6 Scheinbare Verdaulichkeit von Phosphor

In Tabelle 35 ist die scheinbare Verdaulichkeit von Phosphor für jedes einzelne Tier in den Perioden 1 – 3 angegeben. Die Verdaulichkeit des Phosphors fällt in der Kontrollgruppe von Periode 1 nach Periode 2 im Durchschnitt um 4 %. Von Periode 2 nach Periode 3 nimmt die durchschnittliche Verdaulichkeit des Phosphors um 33 % zu.

In Durchschnitt der Versuchsgruppe steigt die scheinbare Verdaulichkeit des Phosphors kontinuierlich an. Von Periode 1 nach Periode 2 steigt sie um 6 % und von Periode 2 nach Periode 3 um 33 %.

Tabelle 35: Scheinbare Verdaulichkeit von Phosphor für die einzelnen Tiere und als Durchschnitt ($\bar{X} \pm s$) der Kontrolltiere (n = 6) und der Versuchstiere (n = 6) für die Perioden 1 - 3 (Alleinfutter alle Katzen, Verfütterung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ an Tiere der Versuchsgruppe, Alleinfutter alle Katzen)

Ktz. Nr.	Scheinbare Verdaulichkeit von Phosphor in %		
	Alleinfutter P1	Alleinfutter P2	Alleinfutter P3
11	68,3	70,2	85,2
12	56,9	50,8	90,3
13	85,9	66,7	68,0
14		43,3	
15	52,7	41,4	
16	17,6		45,8
$\bar{X} \pm s$	56,3 ± 25,2	54,5 ± 13,3	72,3 ± 20,1
Versuchsgruppe	Alleinfutter	Alleinfutter + $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$	Alleinfutter
	P1	P2	P3
21	76,6		88,3
22	16,4	64,8	87,1
23	10,4	19,7	33,3
24	65,4	55,7	45,1
25	61,7	37,4	96,6
26	82,0	79,1	88,6
$\bar{X} \pm s$	52,1 ± 30,9	55,3 ± 22,0	73,2 ± 26,8

5 Diskussion

5.1 Zur Fütterung und Phosphoraufnahme

Die Tiere erhielten während der Studie ihr Futter nur einmal bzw. dreimal am Tag für etwa zwei Stunden. Die einmalige bzw. dreimalige Fütterung am Tag wurde einer ad libitum - Fütterung vorgezogen, um eine vollständige Aufnahme des zugeteilten Futters zu gewährleisten. Den Katzen wurde dabei zunächst eine kleine Menge Futter, die die Gesamtmenge an Sojafinmehl (Kontrollgruppe) bzw. Sojafinmehl mit untergemischtem Phosphatbinder (Versuchsgruppe) enthielt, angeboten. Erst wenn die Tiere diese Portion vollständig aufgenommen hatten, wurde ihnen das restliche Futter zugänglich gemacht. Dieses Vorgehen, „meal feeding“ genannt, stellte die vollständige Aufnahme des Phosphatbinders durch die Versuchsgruppe sicher.

Eine Katze würde normalerweise mehrmals am Tag kleine Portionen aufnehmen. Die Versuchstiere wurden daher in den Wochen vor Versuchsbeginn an eine einmalige Fütterung am Tag gewöhnt und nahmen nach kurzer Zeit fast immer die Gesamtmenge des Futters auf.

Die Gewichtsentwicklung der Tiere blieb während des Versuches fast durchgehend konstant. Daher kann bei einer Futterzuteilung von $0,4 \text{ MJ ME/kg}^{0,67} \text{ KM /d}$ von einer ausreichenden Energieversorgung ausgegangen werden.

Die Katzen nahmen in den Fütterungsperioden 1 – 3, in denen sie das Alleinfutter erhielten, im Durchschnitt etwa 75 – 159 mg Phosphor/kg KM auf, wobei für gesunde Katzen vom National Research Council (NRC, 2006) bei einem Ca/P – Verhältnis von $\leq 2:1$ nur 40 mg P/kg KM/d als Erhaltungsbedarf angegeben werden. Andere Autoren geben den täglichen Phosphorbedarf adulter Katzen mit 70 - 85 mg/kg KM/d bei einem Ca/P-Verhältnis von 1:1 bis 2:1 an (MEYER und HECKÖTTER, 1986; KIENZLE et al., 1998b).

Die Tiere waren damit über den oben genannten Erhaltungsbedarf hinaus mit Phosphor versorgt. Da die in diesem Versuch eingesetzten Katzen klinisch gesund waren und daher die Phosphorausscheidung uneingeschränkt möglich war, hatte diese Überversorgung keine negativen Einflüsse auf die Gesundheit der Tiere.

Allerdings war die zu bindende Phosphormenge wesentlich größer und möglicherweise war die Bindungskapazität der Phosphatbinder erreicht, bevor der Phosphorgehalt des Serums verringert werden konnte.

5.2 Zum Futtermittel

Um möglichst praxisnahe Bedingungen zu schaffen, wurde als Grundfuttermittel ein kommerziell erhältliches Alleinfuttermittel gewählt. Ein fertig erhältliches Nierendiätfuttermittel mit reduziertem Phosphorgehalt wurde in den Perioden 6 und 7, in denen die Tiere in vier Gruppen aufgeteilt wurden und dreimal täglich Futter und gegebenenfalls einen Phosphatfänger erhielten, verfüttert.

Als Trägerstoff für das Lanthancarbonat ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$) bzw. Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$) diente Sojafineinmehl, da es mit 0,5 % einen vernachlässigbar geringen Phosphoranteil enthält und sich in Vorversuchen als relativ geschmacksneutral erwies und daher von den Katzen gut angenommen wurde. Ein Trägerstoff war notwendig, da die einzuwiegenden Mengen an $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ bzw. $\text{Al}(\text{OH})_3$ sonst so gering gewesen wären, dass zum einen das genaue Dosieren und zum anderen die homogene Einmischung in das Futter nicht gewährleistet gewesen wäre.

5.2.1 Zum Phosphorgehalt im Futter

In der Literatur finden sich verschiedene Empfehlungen für den Nährstoffgehalt von Katzenfutter, die den Erhaltungsbedarf einer ausgewachsenen Katze decken sollen. So empfiehlt beispielsweise das NRC (2006) einen Phosphorgehalt von 153 mg/MJ ME, die Association of American Feed Control Officials (AAFCO) einen Phosphorgehalt von 299 mg/MJ ME und die Canadian Medical Association (CVMA) einen Phosphorgehalt von 478 mg/MJ ME.

Tatsächlich enthalten die meisten Katzenfutter jedoch deutlich mehr Phosphor. Eine Zusammenstellung im Supermarkt erhältlicher Katzenfutter ergab einen durchschnittlichen Phosphorgehalt von 1,5 % der TS. Spezialitätenfutter, die nur im Zoofachmarkt und beim Tierarzt verkauft werden, enthielten im Durchschnitt 0,98 % Phosphor in der TS (HAND et al., 2002). Dies liegt hauptsächlich an dem ungünstigen CA/P – Verhältnis im Fleisch, wodurch es zu einem Phosphorüberhang

kommt. Aus Kostengründen wird Calcium meist als Calciummonophosphat zugesetzt, wodurch der Phosphorgehalt aber zusätzlich erhöht wird.

Das in diesem Versuch eingesetzte Alleinfuttermittel für Katzen stellt ein handelsübliches Produkt dar und wurde gewählt, um möglichst praxisnahe Bedingungen zu schaffen. Der Phosphorgehalt beträgt 423 mg/MJ ME und liegt damit noch im Bereich der oben genannten Durchschnittswerte für den Phosphorgehalt von feline Alleinfuttermitteln.

Der Phosphorgehalt des kommerziell erhältlichen Nierendiätfeeders beträgt 155 mg /MJ ME und liegt damit deutlich unter dem Gehalt des Alleinfutters. Da bei niereninsuffizienten Tieren die Ausscheidungskapazität für Phosphor eingeschränkt ist, muss der Phosphorgehalt der Diät reduziert werden. Die Größenordnung der Reduktion sollte sich dabei individuell nach dem Grad des Nierenschadens bzw. den Plasmawerten für anorganischen Phosphor richten. In Nierendiäten für Katzen ist der Phosphorgehalt meist auf 0,4 – 0,6 % i. TS (das entspricht etwa 70 – 75 % des Normalbedarfes) abgesenkt (ALLEN et al., 2002). Die Absenkung des Phosphorgehaltes in der Nahrung führt nachgewiesenerweise zu einer Verringerung der Serumphosphorkonzentration und einer deutlich verlängerten mittleren Überlebenszeit bei Katzen, die an CKD erkrankt sind (ROSS et al., 1982; ELLIOTT et al., 2000).

Das in dieser Studie eingesetzte Nierendiätfeeders hatte gegenüber dem Alleinfutter einen deutlich reduzierten Phosphorgehalt, lag aber nach den Angaben des NRC noch im Bereich der für feline Alleinfutter empfohlen wird. Es wurde eingesetzt um zu prüfen, ob die Phosphatbinder $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ bzw. $\text{Al}(\text{OH})_3$ bereits mit einem Alleinfuttermittel oder erst in Verbindung mit einer Nierendiät einen phosphatsenkenden Effekt haben. Dies war von besonderem Interesse, da in einer Studie an Hunden der Einsatz von Phosphatbindern ohne eine gleichzeitige Reduktion der diätetischen Phosphoraufnahme erfolglos war (FINCO et al., 1985).

5.2.2 Zum Calcium/Phosphorverhältnis

Sowohl das in dieser Studie eingesetzte Alleinfutter als auch das Nierendiätfeeders wiesen ein Ca/P – Verhältnis von 1,7/1 auf. So konnten Beeinflussungen auf die renale Phosphorexkretion durch unterschiedliche Ca/P- Verhältnisse, wie sie Pessinger (1996) in ihrem Versuch beobachten konnte, ausgeschlossen werden.

5.3 Zur Dosierung der Phosphatbinder

5.3.1 Zu Lanthanarbonat

Da zum Einsatz von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ als Phosphatbinder bei der Katze noch keine Angaben zur Dosierung vorliegen, orientierte sich die Dosierung in dieser Studie an Angaben aus der Humanmedizin bzw. an Studien an anderen Tierarten wie z. B. Ratten und Hunden.

In humanmedizinischen Studien zur Effektivität als Phosphatbinders wurden Dosen von 1350 – 2250 mg/Person/d benötigt, um den Serumphosphorgehalt auf Werte innerhalb des von der Kidney Disease Outcome Quality Initiative der National Kidney Foundation (K/DOQI) (2006) empfohlenen Referenzbereiches von 0,87 - 1,78 mmol/l zu senken. Dabei konnte bei einer Dosierung von 2250 mg/d bereits nach einer Woche, bei einer Dosierung von 1350 mg/d nach zwei Wochen ein statistisch signifikantes Absinken des Serumphosphorgehaltes beobachtet werden (FINN et al., 2004).

Ausgehend von diesen Studien orientierten wir uns an der oberen Lanthanarbonatdosis von 2250 mg/Person/d. Da sich die Angaben aus der Humanmedizin auf eine durchschnittliche Person mit einer Körpermasse von 65 kg beziehen, entsprach die obere Dosierung etwa 34 mg/kg KM/d.

Bei dieser Dosierung kann man davon ausgehen, dass es zu keinen Nebenwirkungen kommt, da in Verträglichkeitsstudien an Hunden Dosierungen von bis zu 2000 mg/d eingesetzt wurden (HUTCHINSON, 1998).

5.3.2 Zu Aluminiumhydroxid

$\text{Al}(\text{OH})_3$ wird häufig als Phosphatfänger bei der Katze eingesetzt. Daher existieren auch verschiedene Angaben zur Dosierung.

Kraft (2003b) gibt in seinen Dosierungsanleitungen für $\text{Al}(\text{OH})_3$ als Phosphatbinder zum Einsatz bei der Katze 10 – 30 mg/kg KM 3x tgl. an. ROSS (2003) empfiehlt bei Katzen etwa 100 mg/kg KM/d auf zwei bis drei Gaben verteilt, als Initialdosis zu verabreichen. Im weiteren Verlauf sollte der Serumphosphorspiegel etwa alle 14 Tage kontrolliert werden und die Dosis abhängig von der Phosphorkonzentration im Blut angepasst werden.

Die in dieser Studie eingesetzte Dosis von 90 mg/kg KM/d orientierte sich also ebenfalls am oberen Bereich der angegebenen Dosierungsvorschläge.

5.4 Zur Probensammelphase, Harn- und Kotmenge

Die Probensammelphase erfolgte jeweils am letzten Tag eines Versuchsdurchlaufes. Die Kot- und Urinproben wurden jeweils über einen Zeitraum von 24 Stunden gesammelt. Dazu wurden die Tiere einzeln in die Stoffwechselkäfige verbracht, in denen sie die gesamte Zeit der Sammelphase verblieben.

5.4.1 Urin

Der Mittelwert des abgesetzten 24h-Urins der Kontrollgruppe betrug über alle Perioden hinweg 76 ml, der Mittelwert der Versuchsgruppe 78 ml.

Das Volumen des im Durchschnitt abgesetzten Urins erreicht bei beiden Gruppen in Periode 3 bzw. 4 ihr Maximum (123 bzw. 113 ml/KTZ./d). Man könnte daher annehmen, dass die Katzen zu Beginn des Versuchs noch nicht in ausreichendem Maße an die Stoffwechselkäfige adaptiert waren, in denen Urin nur direkt auf die Lochböden abgesetzt werden konnte und nicht in Katzentoiletten mit Einstreu. Dies erklärt allerdings nicht, warum die Tiere in den darauf folgenden Versuchsphasen wieder weniger Urin absetzten, insbesondere da die äußeren Bedingungen in allen Fütterungsperioden identisch waren.

In verschiedenen Studien finden sich Angaben zu Harnvolumina von Katzen, die von 90 bis 134 ml/KTZ./d reichen (PASTOOR et al., 1994; WAGNER et al., 2004). Die in dieser Studie ermittelten durchschnittlichen Harnvolumina sind daher im Vergleich eher niedrig und lassen darauf schließen, dass die Maximalwerte, die in den Bilanzen 3 und 4 gefunden wurden, eher den physiologischen Werten entsprechen, während die niedrigen Werte der übrigen Bilanzen durch eine willkürliche Harnverhaltung zustande kommen.

Eine andere Erklärung der eher niedrigen Ergebnisse könnte darin gesehen werden, dass der Harn über 24 Stunden verteilt abgesetzt wurde und durch den Lochboden auf eine Blechwanne tropfte. So könnte durch Verdunstung eine unterschiedliche Menge an Urin verdunstet sein. Da aber an den Auffangwannen Plastikbecher, die

über einen kurzen Gummischlauch im Deckel mit dem Ausguss einer jeden Wanne verbunden waren, befestigt waren, kann davon ausgegangen werden, dass nur vernachlässigbar geringe Mengen verdunstet sind. Außerdem wurden die Urinbecher mehrfach täglich geleert und der gewonnene Urin bis zur Verarbeitung in luftdicht verschlossenen Behältern im Gefrierschrank aufbewahrt. So kann davon ausgegangen werden, dass die gewonnenen Proben dem 24h-Urin entsprachen, so dass eine Umrechnung auf kg KM gerechtfertigt ist.

5.4.2 Kot

Den Kot setzten die Katzen direkt auf dem Lochboden ab, von dem er dann aufgesammelt werden konnte, wobei in einigen Bilanzen nicht von allen Katzen Kot gewonnen werden konnte.

Man kann davon ausgehen, dass die im vorliegenden Versuch gefundenen Kotmengen, dem unter diesen Bedingungen zu erwartendem Kotabsatz entspricht. So fand PESSINGER (1996), in deren Untersuchung die Tiere in vergleichbaren Stoffwechselläufigen untergebracht waren, Werte von 0,91 bis 1,42 g TS Kot/kg KM/d. Eine 3,5 kg schwere Katze (dies entsprach in etwa dem Durchschnittsgewicht der Versuchstiere) würde demnach 3,2 g bis 5 g TS Kot/d absetzen.

5.5 Zu den Effekten von Lanthanarbonat

5.5.1 Serumphosphorgehalt

$\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ bindet Phosphor in unlöslichen Komplexen, die vom Organismus nicht mehr resorbiert werden können (BEHETS et al., 2004b; FRICKER, 2006). Damit könnte Lanthanarbonat zu einem Absinken des Serumphosphorspiegels führen.

In dieser Untersuchung aber steigt der durchschnittliche Serumphosphorgehalt nach Fütterungsperiode 2 sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Versuchsgruppe, an die Lanthanarbonat verfüttert wurde, im Vergleich zu Fütterungsperiode 1 (Alleinfutter) an.

Die durchschnittlichen Konzentrationen des Phosphors liegen aber immer im Referenzbereich, der für Katzen zwischen 0,8 - 2,1 mmol/l liegt (ROSS et al., 1982; KRAFT et al., 2005). Da der Organismus bestrebt ist, die Serumwerte innerhalb

dieser physiologischen Grenzen aufrecht zu erhalten, war zu erwarten, dass sich der Serumwert erst sehr viel später als der Urin- und Kotphosphorgehalt ändert. Laut Finn (2005) ist es dem menschlichen Organismus möglich, den Serumphosphorgehalt in physiologischen Grenzen (0,8 - 1,45 mmol/l) zu halten, bis die glomeruläre Filtrationsrate unter 25 ml/min fällt .

Das unerwartete Ansteigen der Durchschnittswerte des Serumphosphorgehaltes beider Tiergruppen kann mit einer zufälligen Schwankung innerhalb des relativ großen physiologischen Referenzwertes erklärt werden. Um zu überprüfen, ob dieses Ansteigen rein zufällig war, müsste der Serumphosphorgehalt der Katzen unter gleichbleibenden Bedingungen in längeren Versuchsperioden wiederholt gemessen werden.

Die in dieser Studie beobachtete wirkungslose Einsatz von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ könnte an einer zu geringen Dosierung, einer zu kurzen Verabreichung oder an einer tatsächlichen Unwirksamkeit bei Katzen liegen.

In klinischen Studien zur Effektivität konnte $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ in einer Dosierung von 2250 mg/Person/d den Serumphosphorgehalt bei chronisch nierenkranken Patienten innerhalb einer Woche senken, wobei ein maximaler Abfall erst nach drei Wochen zu beobachten war (HUTCHISON, 2004). Die in dieser Studie eingesetzte Dosierung entsprach in etwa dieser Dosierung, die Verabreichung erfolgte aber nur über zwei Wochen. Möglicherweise war die Versuchsdauer zu kurz, um einen Abfall der Serumphosphorkonzentration beobachten zu können. Außerdem litten die Patienten der humanmedizinischen Studien bereits unter einer Hyperphosphatämie, während die in dieser Studie eingesetzten Katzen alle klinisch gesund waren und weder vor noch zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie erhöhte Phosphorkonzentrationen im Serum hatten. Bei chronisch niereninsuffizienten Katzen, bei denen bereits eine Hyperphosphatämie vorliegt, dürfte es eher möglich sein, den Phosphorgehalt des Serums durch die Verabreichung von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ zu reduzieren. Da diese Studie jedoch nur ein Pilotprojekt darstellt, wäre es ethisch nicht zu vertreten gewesen, die Nierenmasse der Katzen durch Nephrektomie chirurgisch zu verringern, um einen der Niereninsuffizienz funktionell ähnlichen Zustand zu schaffen.

5.5.2 Renale Phosphorexkretion

Nach Fütterungsperiode 2, in der an die Katzen der Versuchsgruppe $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ verabreicht wurde, sinkt die Phosphorexkretion mit dem Harn in der Kontrollgruppe um etwa 4 %, während die der Versuchsgruppe um etwa 23 % sinkt.

Diese Verminderung der renalen Phosphorexkretion legt den Schluss nahe, dass $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ in einer Dosierung von 34 mg/kg KM/d soviel diätetisches Phosphor binden kann, dass die Menge des renal filtrierte Phosphors deutlich gesenkt wird. Die gleichzeitige Verringerung der Phosphorkonzentration im Urin bestätigt diese Aussage zusätzlich.

Allerdings muss bei der Beurteilung dieses Ergebnis bedacht werden, dass die renale Phosphorexkretion großen individuellen, aber auch Tagesschwankungen unterliegen kann. So beobachtete z. B. PESSINGER (1996) in einem ihrer Versuche Schwankungen der renalen Phosphorausscheidung von 2 - 30 mg P/kg KM sowohl zwischen den einzelnen Tagen als auch zwischen den einzelnen Tieren.

Berücksichtigt man die Phosphoraufnahme von Fütterungsperiode 1 (Alleinfutter) im Vergleich zu Fütterungsperiode 2 (Alleinfutter + $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$) (159 vs. 110 mg/kg KM/d), so liegt die Verminderung der renalen Phosphorexkretion möglicherweise gar nicht an der Wirkung des $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$, sondern nur an der geringeren Aufnahme. Diese Vermutung wird durch die Tatsache, dass die prozentual zur Aufnahme renal ausgeschiedene Phosphormenge ebenfalls ansteigt, anstatt abzusinken, bekräftigt (s. Abb. 3 und 4).

Die in diesem Versuch gefundenen Ergebnisse lassen daher darauf schließen, dass das von uns eingesetzte $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (Merck - Nr. 325767) in der gewählten Dosierung über den Versuchszeitraum nur einen geringen Einfluss auf den renalen Phosphorstoffwechsel hatte.

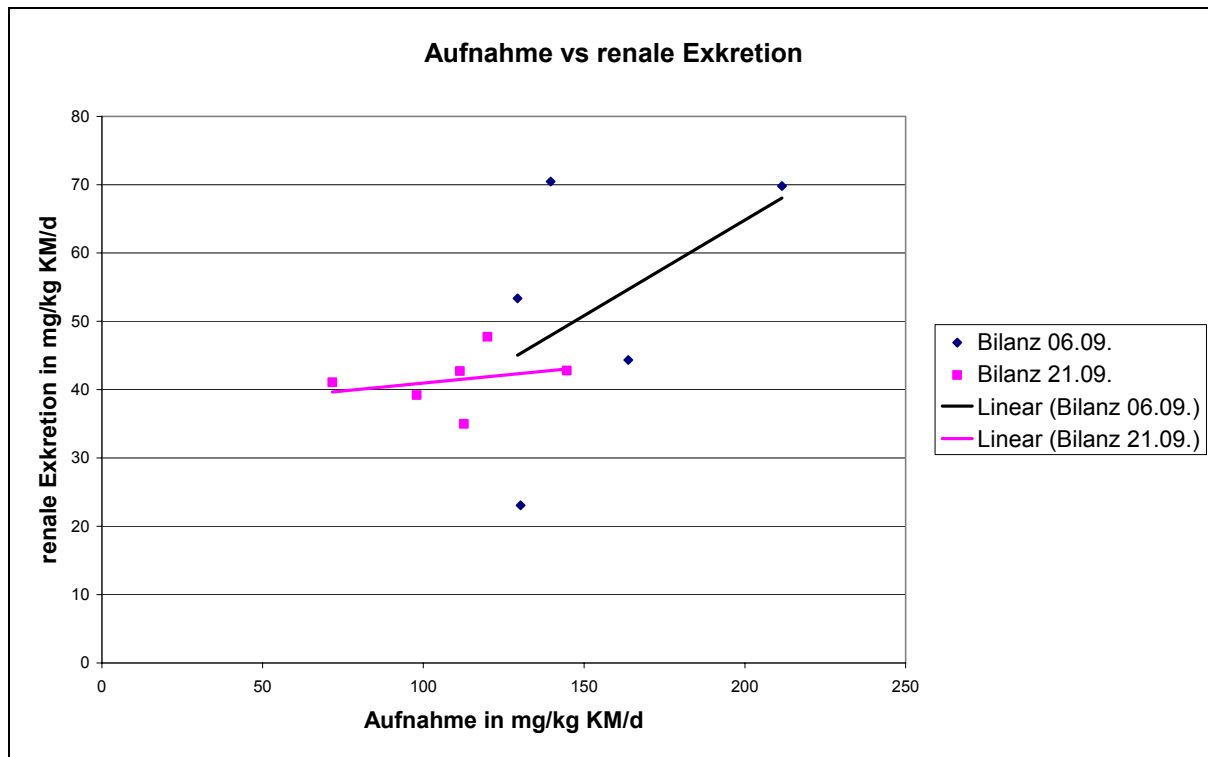


Abbildung 3: Phosphoraufnahme vs. -auscheidung, jeweils in mg/kg KM/d der Versuchsgruppe an den Bilanztagen vor und nach Fütterungsperiode 1 (Alleinfutter) und 2 (Alleinfutter + Lanthancarbonat)

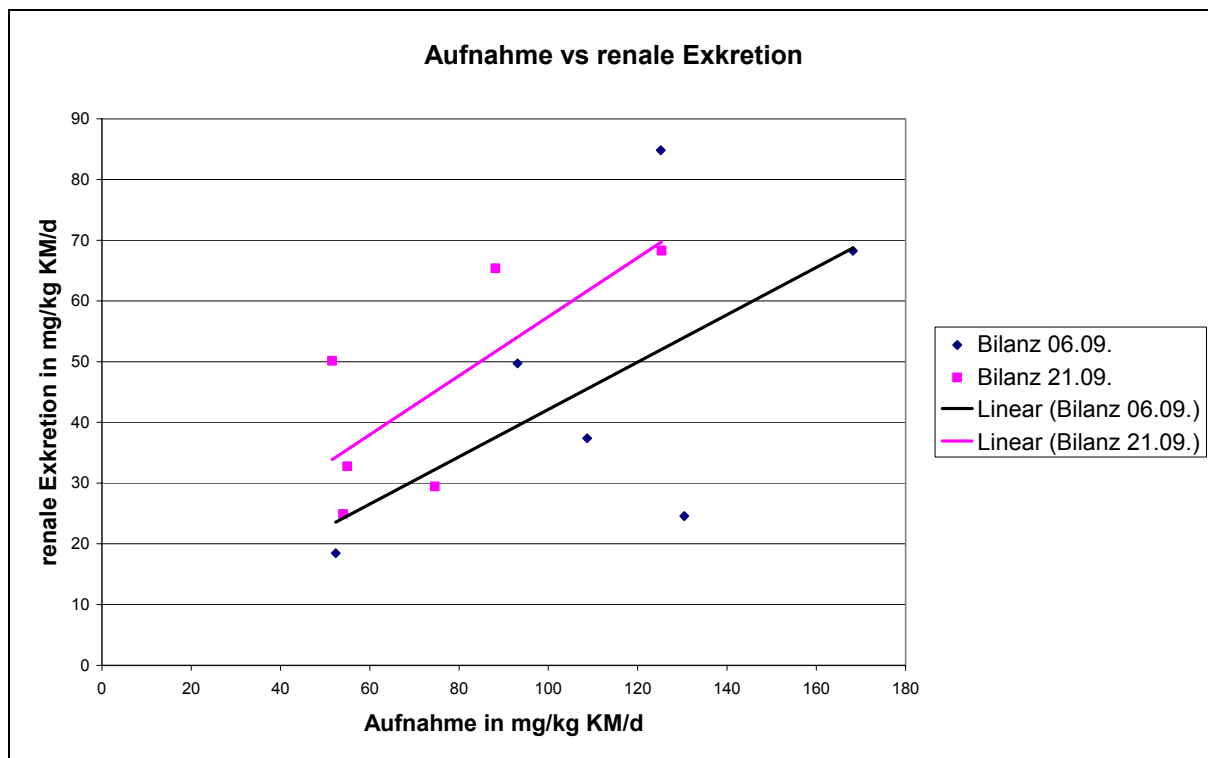


Abbildung 4: Phosphoraufnahme vs. -auscheidung, jeweils in mg/kg KM/d der Kontrollgruppe an den Bilanztagen vor und nach Fütterungsperiode 1 (Alleinfutter) und 2 (Alleinfutter)

5.5.3 Fäkale Phosphorexkretion

Lanthancarboxonat soll das mit der Nahrung zugeführte Phosphor im Magen–Darm-Trakt binden und so die Resorption vermindern. Daher wurde ein Anstieg der fäkalen Phosphorexkretion nach Fütterungsperiode 2, in der an die Katzen der Versuchsgruppe $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ verabreicht wurde, erwartet.

Die in dieser Fütterungsperiode beobachtete Verminderung der durchschnittlichen fäkalen Phosphorexkretion liegt mit Sicherheit zumindest zum Teil an der deutlich geringeren Phosphoraufnahme der Tiere und möglicherweise auch an einer willkürlichen Kotverhaltung, die aufgrund der deutlich kleineren Menge an TS Kot vermutet wird. Bei den geringen Tierzahlen und der begrenzten Zeit der Kotsammelphase von 24 h könnte dies zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben.

Möglicherweise war $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ jedoch trotz der relativ hohen Dosierung von 34 mg/kg KM/d wirkungslos. Angesichts der Tatsache, dass sich auch die Phosphorkonzentration im Kot verringert, erscheint diese Möglichkeit sehr wahrscheinlich. Allerdings ist bekannt, dass die fäkale Phosphorexkretion nur sehr träge auf die veränderte Phosphorversorgungslage reagiert (DIBARTOLA, 1992). Daher war die Dauer der Verabreichung möglicherweise nicht ausreichend um einen Anstieg der fäkalen Phosphorexkretion und der -konzentration beobachten zu können. Andererseits hätte zumindest das durch $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ gebundene Phosphor aus der Nahrung zu einem Anstieg des Phosphors im Kot führen müssen.

Die vorliegenden Ergebnissen lassen keinen Effekt des in diesem Versuch in der gewählten Dosierung eingesetzten $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ (Merck - Nr. 325767) auf den fäkalen Phosphorstoffwechsel erkennen.

5.6 Zu den Effekten von Aluminiumhydroxid

5.6.1 Serumphosphorgehalt

$\text{Al}(\text{OH})_3$ wird in der Tiermedizin als Phosphatbinder zur Behandlung der Hyperphosphatämie eingesetzt.

Ähnlich wie Lanthancarboxonat bindet auch $\text{Al}(\text{OH})_3$ Phosphor in Komplexen, die nicht mehr vom Körper aufgenommen werden können. Daher war das Absinken des

durchschnittlichen Serumphosphorgehaltes der Versuchsgruppe nach dem Verabreichen von $\text{Al}(\text{OH})_3$ erwartet.

Da der durchschnittliche Serumphosphorgehalt jedoch trotz einer Verringerung um 9 % innerhalb des Referenzbereiches bleibt, ist es möglich, dass dieses Absinken lediglich durch physiologische Schwankungen bedingt ist. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung bekräftigt, dass der durchschnittliche Serumphosphorgehalt der Kontrolltiere, die in den Fütterungsperioden 1–5 ausschließlich mit Alleinfutter gefüttert wurden, bis zu 28 % schwankt.

Es muss allerdings bedacht werden, dass keine der in dieser Studie eingesetzten Katzen unter einer Hyperphosphatämie litt und der Versuchszeitraum lediglich zwei Wochen betrug. Wie oben erwähnt, ist der Organismus zudem bestrebt, den Serumphosphorgehalt in physiologischen Grenzen zu halten. Daher ist davon auszugehen, dass $\text{Al}(\text{OH})_3$ in der hier gewählten Dosierung, die von verschiedenen Autoren (ROSS, 2003; KRAFT, 2003b) empfohlen wird, erst bei länger dauernder Verabreichung und eventuell nur bei niereninsuffizienten Katzen einen phosphatsenkenden Effekt hat.

5.6.2 Renale Phosphorexkretion

Aluminiumsalze lösen sich im sauren Milieu des Magens. Die freigesetzten Aluminiumionen binden dann die Phosphorionen, die im Dünndarm, vor allem im Duodenum und Jejunum aus der Nahrung freigesetzt werden (EMMETT, 2004).

Nachdem an die Katzen der Versuchsgruppe $\text{Al}(\text{OH})_3$ verabreicht wurde, sank der Wert des durchschnittlich renal ausgeschiedenen Phosphors um 17 %. Die Konzentration sinkt ebenfalls. Da sich das ausgeschiedene durchschnittliche Harnvolumen nur äußerst geringfügig ändert, scheint keine willkürliche Harnverhaltung und damit auch keine scheinbare Phosphorretention vorzuliegen.

Da aber keine Daten zur Phosphoraufnahme in Fütterungsperiode 4 vorliegen, ist es möglich, dass die Katzen weniger Futter und damit auch weniger Phosphor aufnahmen und ein Absinken der Exkretion nicht durch Wirkung des $\text{Al}(\text{OH})_3$ erzielt wurde, sondern durch die Verringerung der Aufnahme. Obwohl die äußeren Bedingungen der beiden Perioden exakt gleich waren, ist dies nicht unwahrscheinlich, da genau dieser Fall in den vom Aufbau her identischen ersten beiden Fütterungsperioden auftrat.

Außerdem gilt es auch hier wieder zu beachten, dass die renale Phosphorexkretion großen Tagesschwankungen unterliegen kann (PESSINGER, 1996).

Die durchschnittliche Phosphorkonzentration des Urins fällt innerhalb der Kontrollgruppe um zwei Prozentpunkte mehr ab als innerhalb der Versuchsgruppe (15 vs. 13 %). Daher kann aus dieser Verminderung nur in Verbindung mit den Ergebnissen der fäkalen Phosphorexkretion ein leichter Effekt abgelesen werden.

5.6.3 Fäkale Phosphorexkretion

Durch die Verabreichung von Aluminiumhydroxid sollte eine Steigerung der fäkalen Phosphorausscheidung zur Entlastung der Nieren erreicht werden und tatsächlich scheiden die Tiere der Versuchsgruppe nach Verfütterung von Aluminiumhydroxid im Durchschnitt mehr als doppelt so viel Phosphor mit dem Kot aus als nach Fütterungsperiode 3, in der sie ausschließlich mit Alleinfutter gefüttert wurden.

Der geringere Wert der Phosphorexkretion kann kaum durch eine willkürliche Kotverhaltung zustande kommen, da die Kotmenge in TS sehr deutlich ansteigt.

Eine größere Phosphoraufnahme in Fütterungsperiode 4, in der die Versuchstiere $\text{Al}(\text{OH})_3$ erhielten, ist grundsätzlich möglich, würde aber nicht mit der sinkenden renalen Phosphorexkretion übereinstimmen.

Aluminiumhydroxid (Aludrox®, Riemser Arzneimittel GmbH, Greifswald) scheint daher in der von uns eingesetzten Dosierung über den gewählten Versuchszeitraum diätetischen Phosphor binden zu können und so die fäkale Phosphorausscheidung zugunsten der Nieren zu steigern.

5.7 Zu den Effekten einer Nierendiät

5.7.1 Serumphosphorgehalt

Die Verfütterung der phosphorreduzierten Diät lässt bereits nach zwei Wochen die durchschnittlichen Serumphosphorkonzentrationen in beiden Katzensgruppen statistisch signifikant absinken. Eine Erklärung für diese deutliche Phosphorabsenkung könnte der prozentual zur Energie geringere Phosphoranteil in der Diät sein. Eine andere Erklärung könnte eine absolut geringere Futteraufnahme

sein. Da in Fütterungsperiode 5 und 6, in denen die Katzen zuerst Alleinfutter und dann das Nierendiätfutter erhielten, keine Daten zur Futteraufnahme vorliegen und Katzen bekanntermaßen sehr wählerisch bezüglich des Futters sind, könnte die Umstellung auf das möglicherweise weniger schmackhafte Nierendiätetikum zu einer Futterverweigerung geführt haben.

5.7.2 Renale Phosphorkonzentration

Die Verabreichung der phosphorreduzierten Diät führte bei allen Katzen bereits nach zwei Wochen zu einem deutlichen Absinken der renalen Phosphorexkretion.

Ein falsch positives Ergebnis durch Phosphorretention aufgrund einer willkürlichen Harnverhaltung der Tiere erscheint ausgeschlossen, da die Kontrolltiere nur unwesentlich kleinere Mengen Harn nach der Umstellung auf die Nierendiät absetzten als vorher und auch die Differenz des durchschnittlichen Harnvolumens der Versuchsgruppe nur um 14 % kleiner ist als vor der Futterumstellung.

Eine geringere Futteraufnahme könnte zu einer verminderten renalen Phosphorausscheidung führen, berücksichtigt man jedoch das gleichbleibende Gewicht der Tiere, ist dies so gut wie ausgeschlossen.

Die Abnahme der Phosphorkonzentration um 41 bzw. fast 50 % bestätigt die Wirksamkeit des Nierendiätetikums.

5.7.3 Fäkale Phosphorexkretion

Da die fäkale Phosphorausscheidung nach den Untersuchungen von ZENTEK (1987) eng mit der Phosphoraufnahme korreliert, wurde - im Gegensatz zur Verabreichung der oralen Phosphatbinder - mit dem Absinken der fäkal ausgeschiedenen Phosphormenge nach Umstellung auf das phosphoreduzierte Diätfuttermittel gerechnet.

Geht man jedoch davon aus, dass die fäkale Phosphorexkretion nur sehr träge auf das reduzierte Phosphorangebot reagiert, wie es DIBARTOLA (1992) beschreibt, erscheint eine signifikante Wirkung nach zwei Wochen unwahrscheinlich.

Eine andere Erklärung für diese signifikante Abnahme der Phosphorausscheidung könnte eine vorgetäuschte Phosphorretention durch willkürliche Kotverhaltung sein.

Da aber in beiden Tiergruppen die durchschnittlich ausgeschiedene TS Kot zunimmt, ist dies sehr unwahrscheinlich.

Bezüglich der Futteraufnahme gelten die in Kapitel 5.7.1 gemachten Aussagen.

Die in diesem Versuch verfütterte Nierendiät (Royal Canin Tiernahrung GmbH & Co. KG, Köln; Bezeichnung „Renal S/O with chicken“) führte daher in diesem Versuch offensichtlich zu einem deutlichen Absinken der Phosphorkonzentration des Serums, sowie einer stark verringerten renalen und fäkalen Phosphorexkretion.

5.8 Zu den Effekten einer auf drei tägliche Gaben verteilten Phosphatbinder - Verabreichung

5.8.1 Serumphosphorgehalt

Die auf drei Gaben verteilte Verabreichung der Phosphatfänger konnte in keiner der drei Gruppen, die entweder $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ bzw. $\text{Al}(\text{OH})_3$ erhielten, die Phosphorkonzentration des Serums senken.

Da sich die Körpermasse bei keinem der Tiere ändert und in beiden Fütterungsperioden das Nierendiätfutter verfüttert wurde, können falsch negative Ergebnisse durch eine plötzliche Phosphormehraufnahme über das Futter, die die Bindungskapazität der Phosphatbinder vor Erreichen des Serumphosphorgehaltes ausschöpft, sehr wahrscheinlich ausgeschlossen werden.

Es scheint keinen Unterschied auf die Wirksamkeit von $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ zu machen, ob die Gesamtdosis auf eine oder drei Gaben am Tag verteilt wurde. Aber auch hier gilt, dass die Gesamttagesdosis über einen Zeitraum von zwei Wochen möglicherweise zu gering war, um einen Effekt auf die Serumphosphorkonzentration klinisch gesunder Tiere ausüben zu können.

$\text{Al}(\text{OH})_3$ hatte bei der Verabreichung dreimal täglich keinen Effekt mehr. Dies kann entweder zu der Annahme führen, dass die Wirkung durch eine einmalige Gabe intensiver ist oder aber, dass die in der Fütterungsperiode 5 scheinbar erzielte Phosphatsenkung tatsächlich nur durch eine physiologische Schwankung bedingt war.

5.8 Zu den Effekten einer auf drei tägliche Gaben verteilten Phosphatbinder - Verabreichung

Letzteres erscheint angesichts der Tatsache, dass in der Literatur eine auf dreimal verteilte Verabreichung empfohlen wird (ROSS, 2003; KRAFT, 2003b), bei der ein gleichmäßiger Spiegel im Organismus erreicht wird, sehr viel wahrscheinlicher. Möglicherweise ist die Wirkung auch nur bei niereninsuffizienten Katzen zu beobachten.

5.8.2 Renale Phosphorexkretion

Die Phosphorausscheidung sank in der Versuchsgruppe 1, die ihr $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ auf drei Rationen verteilt erhielt, um 50 % und die der Gruppe 3, die dreimal täglich $\text{AL}(\text{OH})_3$ verabreicht bekam, um 66 %, während die der Versuchsgruppe 2, die einmal am Tag die Gesamtdosis $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ erhielt, nicht auswertbar ist, da lediglich drei von sechs Urinproben gewonnen werden konnten.

Auf den ersten Blick scheint die Aufteilung der Gesamttagesdosis der beiden Phosphatbinder auf drei Teilrationen der einmaligen Gabe deutlich überlegen zu sein.

Betrachtet man aber nicht nur die durchschnittliche Phosphorexkretion, sondern auch das Harnvolumen, so wird deutlich, dass die vermeintliche Verminderung der Ausscheidung vermutlich an einer willkürlichen Harnverhaltung lag, da die Versuchsgruppe 1 (3 x tgl. $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$) nur noch etwa ein Drittel und die Versuchsgruppe 3 (3 x tgl. $\text{AL}(\text{OH})_3$) nur noch etwa ein Viertel der vorherigen Harnmenge ausschied.

Eine andere Ursache der abnehmenden renalen Ausscheidung könnte wiederum eine verringerte Phosphoraufnahme sein. Da das Futter in beiden Perioden gleich war, erscheint dies unwahrscheinlich.

Da durch die dreimal tägliche Fütterung deutlich mehr Unruhe während des Bilanztages herrschte, scheint die willkürliche Harnverhaltung die wahrscheinlichste Erklärung zu sein. Daher kann weder bei $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ noch bei $\text{AL}(\text{OH})_3$ von einer phosphatsenkenden Wirkung auf die renale Phosphorausscheidung gesprochen werden.

Da in diesen letzten beiden Fütterungsperioden die Tierzahl je Versuchsgruppe sehr begrenzt war ($n = 3$), haben diese Ergebnisse nur eine begrenzte Aussagekraft.

5.8.3 Fäkale Phosphorexkretion

In Fütterungsperiode 7, in der die Katzen in drei Gruppen aufgeteilt waren und in der die Effektivität einer auf drei Teildosierungen aufgeteilten Phosphatbindergabe getestet werden sollte, konnten zu wenig Kotproben gesammelt werden, um eine Auswertung zu ermöglichen. Lediglich die Versuchsgruppe 3, die in Fütterungsperiode 7 dreimal täglich $\text{Al}(\text{OH})_3$ erhielt, ist auswertbar. In dieser Gruppe steigt sowohl die fäkale Phosphorexkretion als auch die Phosphorkonzentration im Kot geringgradig an, was die bereits nach P 5 (gleiche Dosis einmal am Tag) vermutete phosphatsenkende Wirkung bestätigt.

Eine Mehraufnahme an Phosphor scheint angesichts der Gewichtsentwicklung wiederum ausgeschlossen und auch eine willkürliche Kotverhaltung ist angesichts der gleich bleibenden durchschnittlichen Menge an TS Kot unwahrscheinlich.

Die gleichbleibende Menge an Kot widerspricht allerdings der Theorie, dass die Tiere in Fütterungsperiode 7 häufiger durch die dreimalige Fütterung gestört wurden, da die Katzen während des ganzen Versuches eher den Kot- als den Harnabsatz unterdrückt haben.

Als letzte Erklärung für ein möglicherweise falsch positives Ergebnis bleibt daher nur eine physiologische Schwankung der fäkalen Phosphorexkretion, die angesichts der geringen Tierzahlen in dieser letzten Fütterungsperiode leicht zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen könnte.

5.9 Zur scheinbaren Verdaulichkeit von Phosphor

Die Phosphorverdaulichkeit war in diesem Versuch von Anfang an überraschend hoch und stieg während der ersten drei Fütterungsperioden stetig an. Andere Autoren fanden in ihren Versuchen an Katzen, bei vergleichbarem Ca/P-Verhältnis im Futter für Phosphor eine scheinbare Verdaulichkeit zwischen 21 und 38 %, in Ausnahmefällen von bis zu 56 % (ZENTEK, 1987; SCHNEIDER, 1988; PESSINGER, 1996; WAGNER et al., 2004).

Nachdem an die Tiere der Versuchsgruppe $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ verabreicht wurde, rechneten wir mit einer geringeren scheinbaren Phosphorverdaulichkeit. Allerdings könnte die

5.9 Zur scheinbaren Verdaulichkeit von Phosphor

Reaktion der fäkalen Phosphorexkretion auf das veränderte Phosphorangebot verzögert gewesen sein.

Eine andere Erklärung wäre die kompensatorische Zunahme der scheinbaren Verdaulichkeit bei reduziertem Phosphorangebot, wie sie von WILMS-EILERS (1992) beobachtet werden konnte.

6 Zusammenfassung

Seltene Erde Elemente sind eine Gruppe ähnlicher Elemente, zu denen das Lanthan und die 14 im Periodensystem folgenden Elemente Cer, Praeseodym, Neodym, Promethium, Samarium, Europium, Gadolinium, Terbium, Dysprosium, Holmium, Erbium, Thulium, Ytterbium und Lutetium zugerechnet werden.

Lanthancarboxidat wird in der Humanmedizin in neuester Zeit als Phosphatbinder bei Dialysepatienten eingesetzt. Es handelt sich dabei um einen nicht aluminiumhaltigen Phosphatbinder, der ein ebenso großes Phosphatbindungspotenzial aufzuweisen scheint wie Aluminiumhydroxid.

In der vorliegenden Arbeit wurde der phosphorsenkende Effekt von Lanthancarboxidat im Vergleich mit Aluminiumhydroxid und einer Nierendiät bei Katzen untersucht.

Die Untersuchung wurde als Fütterungsversuch über einen Zeitraum von zehn Monaten an zwölf Europäisch Kurzhaarkatzen durchgeführt, die randomisiert in zwei bzw. vier Gruppen aufgeteilt wurden. Während dieses Versuchszeitraumes wurde dem Futter in insgesamt sieben verschiedenen Fütterungsperioden entweder Lanthancarboxidat (34 mg/kg KM/d) oder Aluminiumhydroxid (90 mg/kg KM/d) in einer oder mehrmaliger Dosierung als Phosphatbinder zugesetzt. Die Effekte dieser Phosphatbinder wurden dabei bei bedarfsgerechter Phosphorversorgung (Alleinfutter) bzw. bei phosphorreduzierter Fütterung (Nierendiätfutter) untersucht. Als Proben wurden am Ende jeder Fütterungsperiode Blut, 24h-Urin und Kot genommen. In diesen Proben wurde jeweils der Phosphorgehalt bestimmt. Anhand der jeweiligen Gesamturin- bzw. -kotmenge wurde zusätzlich die Phosphorexkretion pro kg Körpermasse und Tag ermittelt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sowohl Lanthancarboxidat als auch Aluminiumhydroxid bei klinisch gesunden Katzen im gewählten Untersuchungszeitraum (14 Tage) und einer Dosierung von 34 bzw. 90 mg/kg Körpermasse/1 x tgl. kaum Effekte auf den Phosphorstoffwechsel erzielten. Die Verfütterung eines Nierendiätetikums konnte im gleichen Untersuchungszeitraum und im gleichen Versuchsaufbau die Phosphorkonzentrationen des Serums, des Urins und des Kotes senken und die renale und fäkale Gesamtexkretion an Phosphor vermindern.

Um eine endgültige Bewertung der Wirkung von Lanthancarbonat im Vergleich mit Aluminiumhydroxid auf den Phosphorstoffwechsel der Katze vorzunehmen, müssten allerdings weitere Untersuchungen mit höheren Dosierungen, längeren Versuchszeiträumen und über den Tag verteilten Dosierungen durchgeführt werden.

7 Summary

Nina Ines Brugger

Investigations on the phosphate decreasing effects of lanthanum carbonate in comparison to aluminium hydroxide in cats

Rare earth elements are a group of similar elements, which include lanthanum and the 14 following chemical elements of the periodic table called cerium, praseodymium, neodymium, promethium, samarium, europium, gadolinium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, thulium, ytterbium and lutetium.

Medicine has been using lanthanum carbonate for some little time now as a phosphate binder in patients undergoing haemodialysis. It is a non-aluminium phosphate binder, which seems to have similar phosphate-binding potency to aluminium hydroxide.

The aim of this study was to investigate the effect of lanthanum carbonate, aluminium hydroxide and a renal diet on the content of phosphorus in blood serum, feces and urine. Twelve European short-haired cats were used for this feeding trial over a period of ten months. Cats were sequentially exposed to seven different feeding regimes, in which they received lanthanum carbonate (34 mg/kg BDW) or aluminium hydroxide (90 mg/kg BDW) added to the diet either once or three times a day. The effects of these phosphate binders were investigated while feeding a diet with a phosphorus content according to requirements (complete diet) and a phosphorus restricted diet (renal diet).

On the last day of each period blood samples were taken and urine and feces samples were collected. Thereafter the total amount of urine and feces excreted over 24 hours was measured. The content of phosphorus in blood, urine and feces was determined and the amount of phosphorus per kg BDW in urine and feces was calculated.

The results of this study demonstrate that lanthanum carbonate and aluminium hydroxide (34 mg/kg BW and 90 mg/kg BW, respectively) fed once a day in a complete diet over a period of 14 days do not influence the phosphorus metabolism of clinically healthy cats. Feeding of a renal diet designed for the management of cats with chronic kidney disease led to a decrease of the phosphorus concentration in blood, urine and feces and thus to a lowered excretion in urine and feces.

More studies with different dosages and longer periods of application should be conducted to evaluate the effect of lanthanum carbonate and aluminium hydroxide on the phosphorus metabolism of cats.

8 Literaturverzeichnis

- ADAMS, L. G., POLZIN, D. J., OSBORNE, C. A., O'BRIEN, T. D. und HOSTETTER, T. H. (1994) *Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy.*
Lab Invest **70** (3): 347-57.
- AL-BAAJ, F., SPEAKE, M. und HUTCHISON, A. J. (2005) *Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study.*
Nephrol Dial Transplant **20** (4): 775-82.
- ALFREY, A. C., LEGENDRE, G. R. und KAEHNY, W. D. (1976) *The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication.*
N Engl J Med **294**: 184 - 8.
- ALLEN, T. A., POLZIN, D. J. und ADAMS, L. G. *Nierenerkrankungen* In: *Klinische Diätetik für Kleintiere* 4th edition, HAND, M. S., THATCHER, C. D., REMILLARD, R. L. und ROUDEBUSH, P., Schlütersche GmbH & Co KG, Hannover, Germany (2002): 951 - 1007.
- ALMADEN, Y., CANALEJO, A., HERNANDEZ, A., BALLESTEROS, E., GARCIA-NAVARRO, S., TORRES, A. und RODRIGUEZ, M. (1996) *Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro.*
J Bone Miner Res **11** (7): 970-6.
- ALMADEN, Y., HERNANDEZ, A., TORREGROSA, V., CANALEJO, A., SABATE, L., FERNANDEZ CRUZ, L., CAMPISTOL, J. M., TORRES, A. und RODRIGUEZ, M. (1998) *High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro.*
J Am Soc Nephrol **9** (10): 1845-52.
- ANDREOLI, S. P., BERGSTEIN, J. M. und SHERRARD, D. J. (1984) *Aluminium intoxication from aluminium-containing phosphate binders in children with azotemia undergoing dialysis.*
N Engl J Med **310**: 1079 - 84.
- ANDREW, J. W. (1983) *Plant growth stimulators comprising metal ions and long-chain alkyl carboxylic acids and salts and derivatives thereof.*
UK Patent Great Britain 2118 158 A 26.
- BAEHR, G. und WESSLER, H. (1909) *The use of cerium oxalate for the relief of vomiting: an experimental study of the effects of some salts of cerium, lanthanum, praeeseodymium, neodymium and thorium.*
Archives of Internal Medicine **2**: 517-531.

- BARBER, P. J. und ELLIOTT, J. (1998) *Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995.*
J Small Anim Pract **39** (3): 108-16.
- BARRET, J. P., GOMEZ, P., SOLANO, I., GONZALEZ-DORREGO, M. und CRISOL, F. J. (1999) *Epidemiology and mortality of adult burns in Catalonia.*
Burns **25** (4): 325-9.
- BEASER, S. B., SEGEL, A. und VANDAM, L. (1942) *The Anticoagulant Effects in Rabbits and Man of the Intravenous Injection of Salts of the Rare Earths.*
J Clin Invest **21** (4): 447-54.
- BEHETS, G. J., DAMS, G., VERCAUTEREN, S. R., DAMMENT, S. J., BOUILLON, R., DE BROE, M. E. und D'HAESE, P. C. (2004b) *Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure?*
J Am Soc Nephrol **15** (8): 2219-28.
- BEHETS, G. J., VERBERCKMOES, S. C., D'HAESE, P. C. und DE BROE, M. E. (2004a) *Lanthanum carbonate: a new phosphate binder.*
Curr Opin Nephrol Hypertens **13** (4): 403-9.
- BEN HAMIDA, F., EL ESPER, I., COMPAGNON, M., MORINIÈRE, P. und FOURNIER, A. (1993) *Long-term (6 months) cross-over comparison of calcium acetate with calcium carbonate as phosphate binder.*
Nephron **63** (3): 258-62.
- BLOCK, G. A., HULBERT-SHEARON, T. E., LEVIN, N. W. und PORT, F. K. (1998) *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study.*
Am J Kidney Dis **31** (4): 607-17.
- BOECKX, W., BLONDEEL, P. N., VANDERSTEEN, K., DE WOLF-PEETERS, C. und SCHMITZ, A. (1992) *Effect of cerium nitrate-silver sulphadiazine on deep dermal burns: a histological hypothesis.*
Burns **18** (6): 456-62.
- BOECKX, W., FOCQUET, M., CORNELISSEN, M. und NUTTIN, B. (1985) *Bacteriological effect of cerium-flamazine cream in major burns.*
Burns Incl Therm Inj **11** (5): 337-42.
- BOEGEHOLD, M. A. und KOTCHEN, T. A. (1989) *Relative contributions of dietary Na⁺ and Cl⁻ to salt-sensitive hypertension.*
Hypertension **14** (6): 579-83.
- BORGER, C. (2003) *Alternative Methoden in der Schweinemast. Untersuchungen zum leistungssteigernden Potential von Seltenen Erden und zur Jodanreicherung im Gewebe durch die Verfütterung von Meeresalgen.*
 Diss. med. vet., Tierärztl. Fak., München,

- BRAUN, J., OLDENDORF, M., MOSHAGE, W., HEIDLER, R., ZEITLER, E. und LUFT, F. C. (1996) *Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients.*
Am J Kidney Dis **27** (3): 394-401.
- BRO, S. und OLGAARD, K. (1997) *Effects of excess PTH on nonclassical target organs.*
Am J Kidney Dis **30** (5): 606-20.
- BROWN, P. H., RATHJEN, A. H., GRAHAM, R. D. und AND TRIBE, D. E. *Rare earth elements in biological systems* In: *Handbook on the physics and chemistry of rare earths.* volume 13, GSCHNEIDNER, J., K. A., EYRING, L. R., Elsevier, North-Holland, Amsterdam, Oxford (1990): 423 - 53.
- BROWN, S. A., CROWELL, W. A., BARSANTI, J. A., WHITE, J. V. und FINCO, D. R. (1991) *Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass.*
J Am Soc Nephrol **1** (10): 1169-79.
- BROWNING, E. (1969) *Toxicity of Industrial Metals, Butterworths, London.*
- BRUSHINSKY, D. *Disorders of calcium and phosphorus homeostasis.* In: *Primer on Kidney Diseases* 2nd ed, GREENBERG, A. E., Academic Press, San Diego, USA (1998): 106 - 13.
- CHEN, H. (1997) *Influence of rare earth compounds on the growth of pigs.*
Journal of Chinese Rare Earth Society **15**: 441-443.
- CHEW, D. und NAGODE, L. *Calcitriol in the treatment of chronic renal failure* In: *Current Veterinary Therapy*, Bonagura, J (ed.), WB Saunders Co. , Philadelphia, USA (1992): 857 - 60.
- COCHRAN, K. W., DOULL, J., MAZUR, M. und DUBOIS, K. P. (1950) *Acute toxicity of zirconium, columbium, strontium, lanthanum, cesium, tantalum and yttrium.*
Arch Ind Hyg Occup Med **1** (6): 637-50.
- COWGILL, L. D. und KALLET, A. J. *Systemic hypertension* In: *Current Veterinary Therapy IX.* KIRK, R. W., WB Saunders Co, Philadelphia, USA (1986): 360 - 4.
- D'HAESE, P. C., SPASOVSKI, G. B., SIKOLE, A., HUTCHISON, A., FREEMONT, T. J., SULKOVA, S., SWANEPOEL, C., PEJANOVIC, S., DJUKANOVIC, L., BALDUCCI, A., COEN, G., SULOWICZ, W., FERREIRA, A., TORRES, A., CURIC, S., POPOVIC, M., DIMKOVIC, N. und DE BROE, M. E. (2003) *A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients.*
Kidney Int Suppl (85): S73-8.

- DAMMENT, S. und SHEN, V. (2005) *Assesment of Effects of Lanthanum Carbonate with and without Phosphate Supplementation on Bone Mineralisation in Uremic Rats*.
 Clinical Nephrology **63** (2): 127 - 37a
- DAMMENT, S. J., GREAVES, P. und DOWNES, N. (2003a) *The toxicology of lanthanum carbonate (Fosrenol), a novel, non-aluminium, non-calcium phosphate binder*.
 Poster presented at 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology: San Diego, USA.
- DAMMENT, S. J. P., WEBSTER, I. und SHEN, V. (2003b) *Bone mineralisation Defect with High Dose of Phosphate Binder in Uremic Rats- an Artefact of Phosphate Depletion?*
 ERA-EDTA/ World Congress of Nephrology 8.-12. London, UK.
- DE BROE, M. E. und D'HAESE, P. C. (2004) *Improving outcomes in hyperphosphataemia*.
 Nephrol Dial Transplant **19** (Suppl 1): i14-8.
- DE GRACIA, C. G. (2001) *An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns*.
 Burns **27** (1): 67-74.
- DEVECI, M., ESKI, M., SENGEZER, M. und KISA, U. (2000) *Effects of cerium nitrate bathing and prompt burn wound excision on IL-6 and TNF-alpha levels in burned rats*.
 Burns **26** (1): 41-5.
- DIATLOFF, E., SMITH, F. W. und ASHER, C. J. (1995) *Rare earth elements and plant growth. First effects of lanthanum and cerium on root elongation of corn and mungbean*.
 Journal of Plant Nutrition **18**: 1963-1976.
- DIBARTOLA, S. P. *Fluid therapy in small animal practice*
 1. Aufl. W. B. Saunders Company (1992)
- DIBARTOLA, S. P., BUFFINGTON, C. A., CHEW, D. J., MCLOUGHLIN, M. A. und SPARKS, R. A. (1993) *Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet*.
 J Am Vet Med Assoc **202** (5): 744-51.
- DIBARTOLA, S. P., RUTGERS, H. C., ZACK, P. M. und TARR, M. J. (1987) *Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984)*.
 J Am Vet Med Assoc **190** (9): 1196-202.

- DOW, S. W. und FETTMAN, M. J. (1992) *Chronic renal disease and potassium depletion in cats.*
Semin Vet Med Surg (Small Anim) **7** (3): 198-201.
- DOW, S. W., FETTMAN, M. J., LECOUTEUR, R. A. und HAMAR, D. W. (1987)
Potassium depletion in cats: renal and dietary influences.
J Am Vet Med Assoc **191** (12): 1569-75.
- DOW, S. W., FETTMAN, M. J., SMITH, K. R., HAMAR, D. W., NAGODE, L. A.,
REFSAL, K. R. und WILKE, W. L. (1990) *Effects of dietary acidification and
potassium depletion on acid-base balance, mineral metabolism and renal function
in adult cats.*
J Nutr **120** (6): 569-78.
- DRUEKE, T. B. (2002) *Intestinal absorption of aluminium in renal failure.*
Nephrol Dial Transplant **17** (Suppl 2): 13 - 6.
- DURBIN, P. W., WILLIAMS, M. H., GEE, M., NEWMAN, R. H. und HAMILTON, J. G.
(1956) *Metabolism of the lanthanons in the rat.*
Proc Soc Exp Biol Med **91** (1): 78-85.
- ELLIOTT, J. und BARBER, P. J. (1998) *Feline chronic renal failure: clinical findings in
80 cases diagnosed between 1992 and 1995.*
J Small Anim Pract **39** (2): 78-85.
- ELLIOTT, J., RAWLINGS, J. M., MARKWELL, P. J. und BARBER, P. J. (2000)
*Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary
management.*
J Small Anim Pract **41** (6): 235-42.
- EMMETT, M. (2004) *A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients
with chronic kidney failure.*
Kidney Int Suppl (90): S25-32.
- ESKI, M., DEVECI, M., CELIKOZ, B., NISANCI, M. und TUREGUN, M. (2001)
*Treatment with cerium nitrate bathing modulate systemic leukocyte activation
following burn injury: an experimental study in rat cremaster muscle flap.*
Burns **27** (7): 739-46.
- EVANS, C. H. (1990) *Biochemistry of the lanthanides*
Plenum Press, New York, London.
- FANG, Y., CHEN, Y. und WEI, D. (1996) *Effects of wound wet dressing with cerium
nitrate on cell-mediated immunity after severe burn.*
Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi **12** (4): 265-7.

- FIDDLER, G., TANAKA, T. und WEBSTER, I. (2003) *Low systemic absorption and excellent tolerability during administration of Lanthanum Carbonate (Fosrenol) for 5 days.*
Poster presented at the 9th Asian Pacific Congress of Nephrology, Pattaya, Thailand.
- FINCO, D. R., BROWN, S. A., CROWELL, W. A., DUNCAN, R. J., BARSANTI, J. A. und BENNETT, S. E. (1992) *Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure.*
Am J Vet Res **53** (12): 2264-71.
- FINCO, D. R., CROWELL, W. A. und BARSANTI, J. A. (1985) *Effects of three diets on dogs with induced chronic renal failure.*
Am J Vet Res **46** (3): 646-53.
- FINN, W. F. (2005) *Phosphorus management in end-stage renal disease.*
Semin Dial **18** (1): 8-12.
- FINN, W. F., JOY, M. S. und HLADIK, G. (2004) *Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis.*
Clin Nephrol **62** (3): 193-201.
- FOX, C. L., JR., MONAFO, W. W., JR., AYVAZIAN, V. H., SKINNER, A. M., MODAK, S., STANFORD, J. und CONDUCT, C. (1977) *Topical chemotherapy for burns using cerium salts and silver sulfadiazine.*
Surg Gynecol Obstet **144** (5): 668-72.
- FREEMONT, A., DENTON, J. und JONES, C. (2004) *The effects of the phosphate binders Lanthanum Carbonate and Calcium Carbonate on bone: a comparative study in patients with chronic kidney disease.*
Poster presented at the 19th Congress of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association, Lisbon, Portugal.
- FRICKER, S. P. (2006) *The therapeutic application of lanthanides.*
Chem Soc Rev **35** (6): 524-33.
- GARNER, J. P. und HEPPELL, P. S. (2005) *The use of Flammacerium in British Burns Units.*
Burns **31** (3): 379-82.
- GHAZALI, A., HAMIDA, F., BOUZERNIDJ, M., ESPER, N., WESTEEL, P. und FOURNIER, A. (1993) *Management of hyperphosphatemia in patients with renal failure.*
Curr Opin Nephrol Hypertens **2**: 566-579.

- GOODMAN, W. G., GOLDIN, J., KUIZON, B. D., YOON, C., GALES, B., SIDER, D., WANG, Y., CHUNG, J., EMERICK, A., GREASER, L., ELASHOFF, R. M. und SALUSKY, I. B. (2000) *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis*.
N Engl J Med **342** (20): 1478-83.
- GOODMAN, W. G. und LONDON, G. (2004) *Vascular calcification in chronic kidney disease*.
Am J Kidney Dis **43** (3): 572 - 9.
- GOOSENS, N. (1964) *Side effects of anticoagulants and thrombolytic agents. The rare earths*.
Intern Congr Chemotherapy. Proc 3rd Stuttgart **2**: 1795 - 98.
- HALEY, T. J. (1965) *Pharmacology and toxicology of the rare earth elements*.
J Pharm Sci **54** (5): 663-70.
- HALEY, T. J. (1979)
North Holland Publishing Company: 553-579.
- HAMILTON, J. G. (1949) *The metabolism of the radioactive elements created by nuclear fission*.
The New England Journal of Medicine **240**: 863-870.
- HAND, M. S., THATCHER, C. D., REMILLARD, R. L. und ROUDEBUSH, P.
Klinische Diätetik für Kleintiere.
4. Aufl. Schlütersche GmbH und Co. Kg, Hannover, Germany (2002): 543 - 5
- HARTE, J. G., MARKWELL, P. J., MORAILLON, R. M., GETTINBY, G. G., SMITH, B. H. und WILLS, J. M. (1994) *Dietary management of naturally occurring chronic renal failure in cats*.
J Nutr **124** (12 Suppl): 2660S-2662S.
- HE, R. und XIA, Z. (1998) *Effects of rare earth elements on growing and fattening pigs*.
Guangxi Agricultural Science **5**: 243-245.
- HERGESELL, O. und RITZ, E. (2002) *Phosphate binders in uraemia: pharmacodynamics, pharmacoeconomics, pharmacoethics*.
Nephrol Dial Transplant **17** (1): 14-7.
- HIRANO, S. und SUZUKI, K. T. (1996) *Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds*.
Environ Health Perspect **104** (Suppl 1): 85 - 95.
- HU, Z., RICHTER, H., SPAROVEK, G. und SCHUG, E. (2004) *Physiological and biochemical effects of rare earth elements on plants and their agricultural Significance: A Review*. Journal of Plant Nutrition **27**: 183-220.

- HU, Z., WANG, J., YANG, Y. und MA, Y. (1999) *Effect of REE on the nutrients digestibility for growing pigs.* .
Feed world **11** (1): 29 - 31.
- HUNTER, R. B. und WALKER, W. (1956) *Anticoagulant action of neodymium 3-sulpho-isonicotinate.*
Nature **178** (4523): 47.
- HUTCHESON, D. P., GRAY, D. H., VENUGOPAL, B. und LUCKEY, T. D. (1975) *Studies of nutritional safety of some heavy metals in mice.*
J Nutr **105** (6): 670-5.
- HUTCHINSON, A. (1998) *Lanthanum carbonate: a novel non-calcium containing phosphate binder in CAPD patients.*
Perit Dial Int **18**: 38.
- HUTCHINSON, A. und AL-BAAJ, F. (2003) *Safety and Efficacy of Lanthanum Carbonate for Treatment of Hyperphosphataemia in Haemodialysis Patients over 12 Months.*
Poster presented at the Natinal Kidney Foundation Clinical Meeting, Dallas, TX, USA.
- HUTCHINSON, A., SPEAKE, M. und AL-BAAJ, F. (2004) *Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate.*
Nephrol Dial Transplant **19**: 1902 - 6.
- HUTCHISON, A. J. (2004) *Improving phosphate-binder therapy as a way forward.*
Nephrol Dial Transplant **19** (Suppl 1): i19 - 24.
- HUTCHISON, A. J., MAES, B., VANWALLEGHEM, J., ASMUS, G., MOHAMED, E., SCHMIEDER, R., BACKS, W., JAMAR, R. und VOSSKUHNER, A. (2006) *Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study.*
Nephron Clin Pract **102** (2): c61-71.
- HÜTING, J. (1994) *Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease who are undergoing dialysis.*
Chest **105**: 383-388.
- INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS) (2006) *Staging of CKD World Wide Web* http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml, abgerufen am: 19.03.2006
- JACOB, F., POLZIN, D. J., OSBORNE, C. A., ALLEN, T. A., KIRK, C. A., NEATON, J. D., LEKCHAROENSUK, C. und SWANSON, L. L. (2002) *Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs.*
J Am Vet Med Assoc **220** (8): 1163-70.

- JAKUPEC, M. A., UNFRIED, P. und KEPPLER, B. K. (2005) *Pharmacological properties of cerium compounds*.
Rev Physiol Biochem Pharmacol **153**: 101-11.
- JI, Y., CUI, M., WANG, Y. und ZHANG, X. *Toxicological Study on Safety Evaluation of Rare Earth Elements Used in Agriculture* In: *New frontiers in rare earth science and applications, Proceedings of the 1st international conference of rare earth development and applications, Beijing, September 10 - 14, 1985*, IN: XU, G. und XIAO, J. E., Science Press, Beijing (1985): 700 - 4.
- JOY, M. S. und FINN, W. F. (2003) *Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia*.
Am J Kidney Dis **42** (1): 96-107.
- KABATA-PENDIAS, A. und PENDIAS, H. (2001) *Trace Elements in Soils and Plants*.
CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington D.C., 3. edition.
- KIDNEY DISEASE OUTCOME QUALITY INITIATIVE (K/DOQI) (2006) *Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease*
World Wide Web http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/GUIDE3.htm, abgerufen am: 21.11.2006
- KIENZLE, E., OPITZ, B., EARLE, K. E., SMITH, P. M., MASKELL, I. E. und IBEN, C. (1998a) *The development of an improved method of predicting the energy content in prepared dog and cat food*.
J Am Physiol Anim Nutr **79**: 69 - 79.
- KIENZLE, E., PESSINGER, C. und THIELEN, C. (1998b) *Phosphorous requirements of adult cats*.
J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr. **80**: 90 - 100.
- KIMMEL, P. *Management of the patient with chronic renal disease* In: *Primer on Kidney Diseases* GREENBERG, A., Academic Press, San Diego (1998): 433 - 40.
- KISTLER, D., HAFEMANN, B., SCHOENENBERGER, G. A. und HETTICH, R. (1990) *Increased survival rates by topical treatment of burns with cerium nitrate*.
Eur Surg Res **22** (5): 283-90.
- KLAHR, S. (1989) *The kidney in hypertension--villain and victim*.
N Engl J Med **320** (11): 731-3.
- KLAHR, S. und SLATOPOLSKY, E. (1973) *Renal regulation of sodium excretion*.
Archives of Internal Medicine **131**: 780-791.
- KOLLER, J. und ORSAG, M. (1998) *Our experience with the use of cerium sulphadiazine in the treatment of extensive burns*.
Acta Chir Plast **40** (3): 73-5.

- KRAFT, W. *Krankheiten der Harnorgane* In: *Katzenkrankheiten - Klinik und Therapie* 5. Aufl., KRAFT, W., DÜRR, U. M. und HARTMANN, K., M. & H. Schaper, Alfeld-Hannover, Germany (2003a): 857 - 930.
- KRAFT, W. *Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Hund und Katze* 3.Aufl. Schattauer Stuttgart, Germany (2003b): 6
- KRAFT, W., DÜRR, U. M., KLEE, W., BOSTEDT, H. und HEINRITZI, K. *Harnapparat* In: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin* 6. Aufl., KRAFT, W. und DÜRR, U. M., Schattauer, Stuttgart, Germany (2005): 186 - 219.
- KRUGER, J. M., OSBORNE, C. A., NACHREINER, R. F. und REFSAL, K. R. (1996) *Hypercalcemia and renal failure. Etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment.* Vet Clin North Am Small Anim Pract **26** (6): 1417-45.
- KURLANSKY, M. (2002) *Salt: A World History.* Walker Publishing Company
- KURTZ, T. W., AL-BANDER, H. A. und MORRIS, R. C., JR. (1987) *"Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important?* N Engl J Med **317** (17): 1043-8.
- LOCATELLI, F., CANNATA-ANDIA, J. B., DRUEKE, T. B., HORL, W. H., FOUQUE, D., HEIMBURGER, O. und RITZ, E. (2002) *Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia.* Nephrol Dial Transplant **17** (5): 723-31.
- LOCATELLI, F., D'AMICO, M. und PONTORIERO, G. (2003) *Lanthanum carbonate (Shire).* IDrugs **6** (7): 688-95.
- LORENZ, C., SPECHT, U., BEYER, W., STROHMANN, F., GARBE, S. und MAU, H. (1988) *[Experiences with the use of cerium nitrate silver sulfadiazine in the local treatment of thermal injuries in childhood].* Zentralbl Chir **113** (19): 1273-9.
- LULICH, J. (1992) *Feline renal failure: questions, answers, questions.* Compend Cont Ed Pract Vet **14**: 127-152.
- LUO, Z. H. (1990) *The combined modulating effects of cerium nitrate with certain Chinese traditional drugs on altered cell-mediated immunities in scald mice.* Zhonghua Wai Ke Za Zhi **28** (9): 562 - 5.
- MACTIER, R. A., VAN STONE, J. und COX, A. (1987) *Calcium carbonate is an effective phosphate binder when dialysate calcium concentration is adjusted to control hypercalcemia.* Clin Nephrol **28**: 222 - 6.

MALLUCHE, H. H. und MAWAD, H. (2002) *Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions.*

Nephrol Dial Transplant **17** (7): 1170-5.

MEYER, H. und HECKÖTTER, E. *III. Empfehlungen zur Versorgung der Katze mit Energie und Nährstoffen* In: *Futterwerttabellen für Hunde und Katzen* MEYER, H., Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover (1986): 12 - 14.

MINKUS, G. (1994) *Evaluation of renal biopsies in cats and dogs.*

J Small Anim Pract **35**: 465-472.

MITCH, W. E. (1998) *Mechanisms causing loss of lean body mass in kidney disease.*

Am J Clin Nutr **67**: 359 - 69.

MOELLER, T. *The Chemistry of the Lanthanides*

Reinhold Publishing Cooperation New York, London (1963)

MONAFO, W. W., TANDON, S. N., AYVAZIAN, V. H., TUCHSCHMIDT, J., SKINNER, A. M. und DEITZ, F. (1976) *Cerium nitrate: a new topical antiseptic for extensive burns.*

Surgery **80** (4): 465-73.

MUHAMMEDI, M. A., PIRAINO, B. und RAULT, R. (1991) *Iatrogenic hypercalcemia in hemodialysis patients.*

Clin Nephrol **36**: 258 - 61.

NAGODE, L. A., CHEW, D. J. und PODELL, M. (1996) *Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism.*

Vet Clin North Am Small Anim Pract **26** (6): 1293-330.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC) *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*

National Academy of Sciences, Washington, D. C., USA (2006)

PASTOOR, F. J., OPITZ, R., VAN 'T KLOOSTER, A. T. und BEYNEN, A. C. (1994) *Substitution of dietary calcium chloride for calcium carbonate reduces urinary phosphorus and urinary phosphorus excretion in adult cats.*

Vet Q **16** (3): 157-60.

PENNICK, M., DAMMENT, S. J. und GILL, M. (2003) *The pharmacokinetics and tissue distribution of lanthanum carbonate (Fosrenol), a new nonaluminium, noncalcium phosphate binder.*

Poster represented at the 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology (ASN), San Diego, CA, USA.

PERSY, V. P., BEHETS, G. J., BERVOETS, A. R., DE BROE, M. E. und D'HAESE, P. C. (2006) *Lanthanum: a safe phosphate binder.*

Semin Dial **19** (3): 195-9.

- PESSINGER, C. (1996) *Untersuchungen zum Phosphor-Bedarf adulter Katzen*.
Diss. med. vet., Tierärztl. Fak., München,
- POLI, A., ABRAMO, F., MATTEUCCI, D., BALDINOTTI, F., PISTELLO, M.,
LOMBARDI, S., BARSOTTI, P. und BENDINELLI, M. (1995) *Renal involvement in
feline immunodeficiency virus infection: p24 antigen detection, virus isolation and
PCR analysis*.
Vet Immunol Immunopathol **46** (1-2): 13-20.
- POLZIN, D. J., OSBORNE, C. A. und ROSS, S. *Chronic Kidney Disease* In:
Textbook of Veterinary Internal Medicine - Diseases of the Dog and Cat 6th
edition, ETTINGER, S. J. und FELDMAN, E. C., Elsevier Saunders, St. Louis,
Missouri, USA (2005): 1756 - 85.
- RAMBECK, W., HE, M., CHANG, J., ARNOLD, R., HENKELMANN, R. und SUß, A.
(1999) *Possible role of rare earth elements as growth promoters*.
Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, 7. Symposium,
22-23. September, Jena, Thüringen, Germany: 311-317.
- RAMBECK, W. A., HE, M. L. und WEHR, U. (2004) *Influence of the alternative
growth promoter "Rare Earth Elements" on meat quality in pigs*.
Proceedings International Conference pig and poultry meat safety and quality of
meat science and technology, Krakow, Poland, 14-15 October 2004.
- REINERS, C. S. (2001) *"Was ist das Seltene an Seltenen Erden?"*
Chemie in unserer Zeit **35** (2): 110 - 5.
- REISS, E., CANTERBURY, J. M., BERCOVITZ, M. A. und KAPLAN, E. L. (1970) *The
role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man*.
Journal of Clinical Investigation **49**: 2146-2149.
- REUSCH, C. (1999) *Nierenerkrankungen von Hund und Katze*.
Skript der Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich.
- RIBEIRO, S., RAMOS, A., BRANDAO, A., REBELO, J. R., GUERRA, A., RESINA,
C., VILA-LOBOS, A., CARVALHO, F., REMEDIO, F. und RIBEIRO, F. (1998)
*Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate
metabolism*.
Nephrol Dial Transplant **13** (8): 2037-40.
- RICHTER, H. (2003) *Hinweise zur Toxikologie von Seltenen Erden*.
XVI. Tage der Seltenen Erden, 4. - 6. Dezember, Berlin, Deutschland.
- RITZ, E. (2004) *Managing mineral balance in end-stage renal disease*.
Nephrol Dial Transplant **19** (Suppl 1): i1 - 3.

- ROSS, L. A., FINCO, D. R. und CROWELL, W. A. (1982) *Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass.*
Am J Vet Res **43** (6): 1023-6.
- ROSS, S. (2003) *Renal Disease/ Urology World Wide Web*
<http://www.dcavm.org/03sept.html>, abgerufen am: 03.04.2006
- SACK, M., BRUNNER, L. J. und FRAZER, N. (2002) *Fosrenol™ (Lanthanum Carbonate) is well tolerated in patients requiring haemodialysis: results of a phase I clinical trial.*
J Am Soc Nephrol **13**: 386A (abstract).
- SALUSKY, I. B., FOLEY, J., NELSON, P. und GOODMAN, W. G. (1991) *Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease.*
N Engl J Med **324** (8): 527-31.
- SCHAEFER, K. (1993) *Alternative phosphate binders: an update.*
Nephrol Dial Transplant **8** (Suppl 1): 35 - 9.
- SCHNEIDER, R. (1988) *Untersuchungen zur Akzeptanz, Verdaulichkeit und Verträglichkeit verschiedener schwer verdaulicher Futtermittel bei der Katze*
Diss. med. vet., Tierärztl. Hochschule, Hannover,
- SCHULLER, S. (2001) *Seltene Erden als Leistungsförderer beim Geflügel. Untersuchungen an Broilern und Japanischen Wachteln.*
Diss. med. vet., Tierärztl. Fak., München,
- SCHULTZE, R. G. (1973) *Recent advances in the physiology and pathophysiology of potassium excretion.*
Arch Intern Med **131** (6): 885-97.
- SEBERT, J. L., FOURNIER, A., LEFLON, P., FOHRER, P., DE FREMONT, J. F., MORINIERE, P., GALY, C., MARIE, A., DEMONTIS, R., BOUDAILLIEZ, B. und ET AL. (1986) *Comparative evaluation of bone aluminum content and bone histology in patients on chronic hemodialysis and hemofiltration.*
Nephron **42** (1): 34-40.
- SHEN, Q., ZHANG, J. und WANG, C. (1991) *Application of Rare Earth Elements on animal production.*
Feed industry **12**: 21 - 2.
- SIMPSON, J. (1854) *Note on the therapeutic action of the salts of cerium.*
Month J Med Sci **19**: 564.
- SLATOPOLSKY, E., WEERTS, C., LOPEZ-HILKER, S., NORWOOD, K., ZINK, M., WINDUS, D. und DELMEZ, J. (1986) *Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis.*
N Engl J Med **315** (3): 157-61.

- SLATOPOLSKY, E., WEERTS, C., NORWOOD, K., GILES, K., FRYER, P., FINCH, J., WINDUS, D. und DELMEZ, J. (1989) *Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism.*
Kidney Int **36** (5): 897-903.
- SPARKES, B. G. (1993) *Mechanisms of immune failure in burn injury.*
Vaccine **11** (5): 504-10.
- SPARKES, B. G., MONGE, G., MARSHALL, S. L., PETERS, W. J., ALLGOWER, M. und SCHOENENBERGER, G. A. (1990) *Plasma levels of cutaneous burn toxin and lipid peroxides in thermal injury.*
Burns **16** (2): 118-22.
- STEWART, A., FIDDLER, G. und WEBSTER, I. (2003) *Lanthanum Carbonate (Fosrenol), a Novel, Non-Calcium, Non-Aluminium Phosphate Binder, is Well Tolerated When Given With or After Food.*
Poster presented at the 9th Asian Pacific Congress of Nephrology, Pattaya, Thailand.
- STEWART, J. und FRAZER, N. (2002) *Administration of a Novel Phosphate Binder, Fosrenol, with Food is Associated with Good Tolerability and Low Systemic Absorption.*
Poster presented at the annual meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA.
- SWAINSTON HARRISON, T. und SCOTT, L. J. (2004) *Lanthanum carbonate.*
Drugs **64** (9): 985-96; discussion 997-8.
- THOMAS, J. und AL, E. (1993) *Association of renal disease indicators with feline immunodeficiency virus infection.*
J Am Anim Hosp Assoc **29**: 320-326.
- TOPP, N. E. (1965) *The Chemistry of the Rare-Earth-Elements.*
Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York.
- TOUAM, M., MARTINEZ, F., LACOUR, B., BOURDON, R., ZINGRAFF, J., DI GIULIO, S. und DRUEKE, T. (1983) *Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies.*
Clin Nephrol **19** (6): 295-8.
- TRIFONOV, D. N. *The Rare - Earth - Elements*
Vickery, R. C. Ed. Pergamon Press Oxford, London, New York, Paris (1963)
- TUCHER, S. V., GOY, C. und SCHMIDHALTER, U. *Effect of lanthanum on growth and composition of mineral nutrients of Phaseolus vulgaris L. var. nanus and Zea mays L. con. Saccarata* In: *14th International Plant Nutrition Colloquium, Hannover, Germany 27 July - 2 August 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, *Developements in Plant and Soil Sciences* **92** (2001) 524 - 5.

- VENUGOPAL, B. und LUCKEY, T. (1975) *Toxicology of Non-Radioactive Heavy Metals and Their Salts*.
Environmental Quality and Safety (Supplement 1): 4 - 73.
- WAGNER, E., SCHWENDENWEIN, I. und ZENTEK, J. (2004) *Effects of a dietary chitosan and calcium supplement on Ca and P metabolism in cats*.
Berl Munch Tierarztl Wochenschr **117** (7-8): 310-5.
- WAN, Q., TIAN, J., PENG, H., ZHANG, X., LEE, D., WOO, C., RYU, J. und PARK, C. *The effects of rare earth on increasing yield, improving quality and reducing agricultural chemical remained in crop production* In: *2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain*, 12. - 15. Nov. 1998 Wuhan, China (1998): 25.
- WANG, M. und XU, Z. (2003) *Effect of supplemental lanthanum on growth performance of pigs and its security as a feed additive*.
Chinese Journal of Veterinary Science **23**: 88-90.
- WASSERMANN, D., SCHLOTTERER, M., LEBRETON, F., LEVY, J. und GUELF, M. C. (1989) *Use of topically applied silver sulphadiazine plus cerium nitrate in major burns*.
Burns **15** (4): 257-60.
- WEN, H. Y., PENG, R. Z. und CHEN, X. W. (2000) *Application of rare earth compound fertilizer in some crops in central Yunnan*.
Chinese Rare Earths **21**: 50-54.
- WILCOX, R. (1916) *The therapeutics of cerium*.
New York Journal of Medicine **114**: 836-838.
- WILMS-EILERS, S. (1992) *Einfluß von Ammoniumchloridzulagen auf den Säure - Basen- und Mineralstoffhaushalt der Katze*.
Diss. med. vet., Tierärztl. Hochschule, Hannover,
- WU, J., ZHANG, Z. und YAN, J. (1994) *A initial study on effect of adding rare earth element on productivity of egg laying breeder hens*.
NingXia Science and Technology of Farming and Forestry **4**: 36-38.
- XIA, Z. und HE, R. (1997) *A review of applying REE in agricultural production*.
unpublished report, Chinese.
- XIE, J. und WANG, Z. (1998) *The effect of organic rare earth compounds on production performance of chicken*.
2nd International Symposium on Trace Elements and Food Chain, Wuhan, China: 74.
- XU, Z., WANG, M. und CHEN, L. (1999) *Growth response of pigs fed supplemental lanthanum and approach of mechanism*.
Journal of Chinese Rare Earth Society **17**: 53-59.

YAPHE, W. und FORRESTER, S. (1994) *Renal secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, diagnosis and treatment.*

Compend Cont Ed Pract Vet **16** (2): 173-177, 180-181.

YUAN, F. (1994) *Research group of apply ion type REE in agricultural.*

Hunan Agricultural Science **2**: 41 - 2.

YUDD, M. und LLACH, F. (2000) *Current medical management of secondary hyperparathyroidism.*

Am J Med Sci **320** (2): 100-6.

ZAPATA-SIRVENT, R. L., HANSBROUGH, J. F., BENDER, E. M., BARTLE, E. J., MANSOUR, M. A. und CARTER, W. H. (1986) *Postburn immunosuppression in an animal model. IV. Improved resistance to septic challenge with immunomodulating drugs.*

Surgery **99** (1): 53-9.

ZENTEK, J. (1987) *Untersuchungen zum Mineralstoffhaushalt der Katze unter besonderer Berücksichtigung des Magnesiums.*

Diss. med. vet., Tierärztl. Hochschule, Hannover,

ZHANG, B. und SHAO, L. (1995) *Effect of inorganic REE on growth performance of broilers.*

Chinese Journal of Husbandry **31**: 38-39.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Rambeck für die Überlassung des Themas sowie für die jederzeit gewährte hervorragende Betreuung, Hilfe und Motivation bedanken.

Besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn Dr. Ulrich Wehr, der durch sein Engagement, seine Anregungen und Verbesserungen maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Bei Frau Dr. Britta Dobenecker möchte ich mich herzlich für die Hilfe und Betreuung rund um meine Versuchskatzen bedanken.

Bei Herrn Prof. Braun möchte ich mich herzlich für die Hilfe bei der Übersetzung bedanken. Ihm und meinen beiden Kolleginnen Frau Dr. Beate Kienzle und Frau Christiane Otzdorff möchte ich außerdem für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung während der Anfertigung dieser Dissertation danken.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an die Mitarbeiter des Lehrstuhles für Tierernährung. Bei der Betreuung der Katzen und Probennahme war die Hilfe von Frau Stadler, Gaby Reder, Nadja Al-Tokmaschi, Chrissi Funk, Uli Gindhardt, Adrian Frille und Jenny Lange unersetzlich. Bei der Verarbeitung der Proben standen mir Herr Werner Hesselbach, Frau Elke Kleinert, Frau Antje Wetzels und Herr Stefan Lochbrunner jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Ohne sie hätte ich die Verarbeitung der Proben und ihre Auswertung nicht so schnell bewältigen können.

Frau Dr. Nathalie Zorn und Frau Dr. Sylvia von Rosenberg gilt mein Dank für die Hilfe bei der Literatursuche.

Meinen Freunden möchte ich für die stetige und vor allem zu jeder Tages- und Nachtzeit gewährte Hilfe und ihren Zuspruch danken. Besonders Friedhelm Jung und Christian Stauch waren bei der Textverarbeitung und Formatierung unersetzbar. Susanne Lenk half oft und zuverlässig bei der Fütterung der Katzen und konnte mir immer meine Fragen zu Erstellung von Tabellen und Statistik beantworten.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern danken ohne deren Motivation, das in mich gesetzte Vertrauen, den Zuspruch und nicht zuletzt finanzielle Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Nina Ines Brugger

Geb. am 10.10.1979 in Stuttgart
als Tochter von
Eberhard Brugger (Dipl.-Kfm.) und
Elza Brugger, geb. Morozovas (Lehrerin)

Schulbildung

1986-1990 Grundschule Österfeld, Stuttgart
1990-1999 Fanny-Leicht-Gymnasium, Stuttgart
29.06.1999 Abitur

Studium

1999-2005 Studium der Tiermedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
25.01.2005 3. Staatsexamen
14.02.2005 Approbation als Tierärztin

Berufserfahrung

03.2006-03.2007 Teilnahme am Intership-Programm der Chirurgischen und
Gynäkologischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Promotion

04.2005-03.2007 Anfertigung vorliegender Dissertation
am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

München, im März 2007

