

Dopplersonographische Untersuchung der Niere bei der Ratte

von Marie-Christine Klein

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

Dopplersonographische Untersuchung der Niere
bei der Ratte

von Marie-Christine Klein

aus Wadern

München 2018

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Anatomie, Histologie und Embryologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Angefertigt bei: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße 50,
67061 Ludwigshafen

Mentor: Dr. med. vet. Andreas Popp

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Andreas Parzefall

Tag der Promotion: 10. Februar 2018

Meinem Vater Stefan Klein

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung	1
II Literatur	3
1. Etablierung des 3R-Prinzips in der Versuchstierkunde	3
2. Die Ratte in der biomedizinischen Forschung	3
3. Anästhesie bei der Ratte und Auswahl des geeigneten Anästhesieverfahrens .4	
3.1. Injektionsnarkose:	5
3.2. Inhalationsnarkose:	5
4. Ultraschalldiagnostik beim Kleinsäuger und in der Forschung	7
5. Ultraschalldiagnostik bei der Ratte	8
6. Nierensonographie in der Humanmedizin	10
7. Anatomie der Niere bei der Ratte	11
8. Sonographische Anatomie	13
9. Pathologische Veränderungen der Niere bei der Ratte	14
9.1. Chronisch progressive Nephropathie (CPN)	15
9.2. Pathologische Befunde der CPN	15
9.3. Nephrokalzinose	17
9.4. Harnkonkremente und Urolithiasis	17
9.5. Hydronephrose.....	17
9.6. Hyperplasie der Papilla renalis.....	18
10. Sonographische Pathologie der Niere	18
10.1. Angeborene Erkrankungen.....	18
10.2. Diffuse parenchymale Veränderungen.....	18
10.3. Nierenzysten.....	18
10.4. Nierenabszesse	19
10.5. Neoplasien	19
10.6. Niereninfarkte.....	19
10.7. Hydronephrose	19
10.8. Nephrokalzinose	19
10.9. Nierenbiopsien.....	20
11. Dopplersonographie mit Ermittlung von RI und PI	20

11.1. Continuous-Wave-Doppler	20
11.2. Pulsed-Wave-Doppler	20
11.3. Array-Schallköpfe	20
11.4. Farbdoppler	20
12. Aussagekraft von Dopplersonographie, RI, PI und ihre Relevanz für die Diagnostik und in der Forschung.....	22
III Material und Methode	29
1. Material	29
1.1 Technische Ausrüstung.....	29
1.2. Ultraschallgerät und Schallkopf.....	30
1.3. Dokumentation.....	31
1.4. Rasierer und Gel.....	31
1.5. Tiere.....	31
2 Methode.....	32
2.1. Klinische Untersuchung	32
2.2. Vorbereitung und Lagerung	32
2.3. Sonographie.....	33
2.4. Dopplersonographie.....	36
2.5. Statistische Auswertung	38
2.6. Histopathologie	38
IV Ergebnisse.....	39
1. B-Bild-Sonographie	39
1.1. Sagittalschnitt	40
1.2. Transversalschnitt	41
1.3. Dorsalschnitt	42
2. Größenmessung der Niere.....	42
2.1. Ergebnisse der Größenmessungen.....	42
2.2. Volumen	47
3. Dopplersonographie	55
3.1. Gefäßdarstellung	55
3.2. Sonographie mit dem Duplex-Doppler	55
V Diskussion.....	77
1. Methode.....	77

2. B-Bild-Sonographie	78
2.1. Sagittalschnitt:	79
2.2. Transversalschnitt:	79
2.3. Volumen	80
3. Doppler-Sonographie mit PW-Doppler	80
3.1. Beurteilung der Dopplerkurven	81
3.2. Beurteilung der messbaren Parameter.....	81
4. Abschließende Bewertung.....	84
VI Zusammenfassung	87
VII Summary.....	89
VIII Anhang	91
1. Längenmessung der Nieren im Sagittalschnitt.....	91
1.1. Männliche Sprague Dawley	91
1.2. Weibliche Sprague Dawley	92
1.3. Männliche Wistar.....	93
1.4. Weibliche Wistar	94
2. Längenmessung der Nieren im Transversalschnitt.....	95
2.1. Männliche Sprague Dawley	95
2.2. Weibliche Sprague Dawley	97
2.3. Männliche Wistar.....	99
2.4. Weibliche Wistar	101
3. Pulsfrequenzmessung	103
4. Größenmessung Hydronephrose	105
4.1. Sagittalschnitt.....	105
4.2. Transversalschnitt	106
IX Literaturverzeichnis.....	109
X Abbildungsverzeichnis.....	117
XI Tabellenverzeichnis	119
XII Danksagung.....	121

I Einleitung

Die Medizin und die Forschung im Bereich der Veterinär- und der Humanmedizin entwickeln sich ständig weiter. Dies hat neben verbesserten Lebensumständen dazu geführt, dass sowohl Mensch als auch Tier wesentlich älter werden als früher. Lag das Durchschnittsalter der Bevölkerung im Jahre 1900 noch bei 46,4 Jahren für Männer und 52,5 Jahren bei Frauen, so liegt die durchschnittliche Lebenserwartung für Männer, die im Jahr 2015 geboren wurden, bei 78,4 und für Frauen, die im gleichen Jahr geboren wurden, bei 83,4 Jahren (statista 2017).

Dies bringt aber auch den Umstand mit sich, dass Mensch und Tier im Laufe ihres Lebens tendenziell mehr Medikamente zu sich nehmen, als dies noch vor einigen Jahren der Fall war. Eine Analyse des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) zeigte, dass sich der Medikamentenkonsum der Deutschen in den Jahren von 2004 zu 2012 fast verdoppelt hat (WIdO 2017). Besonders betroffen von Medikamenteneinnahmen ist dabei die Niere. Sie ist in ihrer Funktion für den Körper lebensnotwendig und dient hauptsächlich zur Regulation der Ionenhomöostase und zur Ausscheidung von Endprodukten des körpereigenen Metabolismus, aber auch von körperfremden potentiell toxischen Substanzen. Die Niere ist zudem auch an der Regulation der Blutdruck-Homöostase über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beteiligt. Des Weiteren stellt die Niere Erythropoetin (EPO) her, das bei der Bildung roter Blutkörperchen als Regulationsfaktor dient. Durch diese mannigfaltigen Funktionen und die enorme Wichtigkeit des Organs für den Gesamtorganismus ist es bedeutsam, bei der Medikamentenentwicklung auf potentielle pharmakologische und toxische renale Nebenwirkungen zu achten. Der Berücksichtigung altersabhängiger Veränderungen der Nierenphysiologie und Leistungsfähigkeit der Niere kommt dabei eine immer größere Bedeutung zu.

Medikamentenkandidaten werden vor der Erstanwendung am Menschen in Tierversuchen auf ihre Unbedenklichkeit und Wirksamkeit überprüft. Ein seit langem etabliertes Versuchstier stellt dabei die Ratte dar. Im Gegensatz zum Menschen ist bisher für die Ratte nicht bekannt, ob und wenn ja in welchem Umfang hämodynamische Parameter, die beim Menschen standardmäßig dopplersonographisch erfasst werden, in den Nierengefäßen in Abhängigkeit vom Lebensalter variieren.

Die Sonographie gewinnt in der Versuchstierkunde als nicht-invasives bildgebendes Verfahren im Sinne des 3R-Prinzips einen immer größeren Stellenwert. Für die weitere Etablierung dieses Diagnostikums werden allerdings grundlegende Daten benötigt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Nieren von zwei verschiedenen, in der Forschung häufig verwendeten, Rattenstämme ultrasonographisch zu untersuchen. Es sollen mit dieser Methode Referenzwerte für die Größe der Nieren und die Blutflussparameter Resistenzindex und Pulsatilitätsindex in Abhängigkeit von Alter (11 verschiedene Untersuchungszeitpunkte) und Geschlecht etabliert werden. Zusätzlich wird untersucht, ob spontan auftretende pathologische Veränderungen der Nieren mit Hilfe der B-Bild-Sonographie detektierbar sind und ob sich medikamentöse Beeinflussungen des Blutdrucks in Veränderungen der Blutflussparameter in der Niere zeigen.

II Literatur

1. Etablierung des 3R-Prinzips in der Versuchstierkunde

Im Jahre 1959 wurde von dem Zoologen William Russel und dem Mikrobiologen Rex Burch ein Buch zur Verbesserung der Lebensbedingungen von Versuchstieren veröffentlicht (Guhad 2005). Es trug den Titel „The Principles of Humane Experimental Technique“ und beinhaltete das sogenannte „3R-Konzept“: Reduction (Reduzierung der verwendeten Tierzahlen auf das unerlässliche Maß), Refinement (verbesserte Versuchsbedingungen und eine Optimierung der angewandten Methoden) und Replacement (Ersatz des Tierversuchs durch eine gänzlich andere Methodik, im Idealfall durch ein in vitro Modell, beziehungsweise durch den Einsatz von Lebewesen sinnesphysiologisch niederer Spezies). Es handelte sich hierbei um Empfehlungen, die zu einer ethischen Hinterfragung bei der Nutzung von Versuchstieren vor einer Versuchsplanung führen sollen (Guhad 2005, Flecknell 2006).

Da dieses Konzept steigende Bedeutung in der Versuchstierkunde hatte, wurde im Jahr 2010 das Prinzip der 3R international in der Europäischen Richtlinie 2010/63/EU festgehalten und fand so auch seine gesetzliche Grundlage (2010/63/EU 2010). Auch im deutschen Tierschutzgesetz werden Tierversuche reglementiert (TierSchG 1972). Alle Versuche, die geplant werden, müssen auf der Grundlage dieser Richtlinien und Gesetze geprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Viele Versuche sind vom Gesetz vorgeschrieben (Medizinprodukteverordnung (MDR 2017), Chemikaliengesetz (ChemG 1980), ICH Guidelines (Guidelines), Arzneimittelprüfrichtlinien-Verordnung (AMPV 2016)) und werden häufig von der Gesellschaft akzeptiert, solange das Ergebnis einem höheren Zweck dienlich ist, es keine Alternative gibt und den Tieren keine unnötigen Leiden, Schmerzen oder Schäden zugeführt werden (Wolfensohn and Lloyd 2008).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Etablierung von Referenzwerten der beiden renalen Durchblutungsparameter Resistenzindex (RI) und Pulsatilitätsindex (PI) mit Hilfe der dopplersonographischen Untersuchung der Niere. Durch Nutzung der dadurch entstandenen Referenzbereiche können ungewollte Substanzeinwirkungen auf die Niere im in-vivo-Rattenmodell so frühzeitig wie möglich detektiert werden. Die vorliegende Arbeit leistet daher einen Beitrag zur Umsetzung des 3R-Prinzips.

2. Die Ratte in der biomedizinischen Forschung

Die Ratte spielt, neben der Maus, seit jeher in der Forschung eine äußerst wichtige Rolle als Versuchstier, da sie sich leicht vermehren lässt, wenige Ansprüche an ihre Umgebung stellt und gut zu handhaben ist. Es liegen zahlreiche historische Daten zu dieser Spezies vor (Sharp and Villano 2012). Sie ist sehr anpassungsfähig und hat sich deshalb für verschiedenste Haltungsformen und Verhaltens-tests als geeignet erwiesen. Der generelle Einsatz von Ratten in der Forschung umfasst, neben der Grundlagenforschung, Alterungsstudien, den Bereich Onkologie, Toxikologie (sicherheitspharmakologische Prüfungen), Teratologie, kardiovaskulären Fragestellungen und den Bereich Neurowissenschaft und Verhaltensforschung. Operative Eingriffe mittels Stereotakt kommen im neurowissenschaftlichen Zweig häufig zum Einsatz (Sharp and Villano 2012).

Die verschiedenen Rattenstämme zeigen unterschiedliches Aggressionsverhalten, wobei männliche Tiere generell einfacher zu handhaben sind als weibliche (Wolfensohn and Lloyd 2008). Ratten sind zumeist ab einem Alter von 5 Wochen geschlechtsreif und mit 15 Wochen adult. Die Wachstumsfuge

der Knochen ist, wenn überhaupt, erst zum Lebensende hin geschlossen, zum Beispiel nach Wolfensohn und Lloyd bei Männchen erst nach dem zweiten Lebensjahr (Wolfensohn and Lloyd 2008).

Die heute in der Forschung verwendeten Rattenstämme stammen überwiegend von der Wanderratte (*Rattus norvegicus*) ab. Diese war zunächst im gemäßigten Ostasien, in Sibirien und China beheimatet und konnte sich mittels Seeweg weltweit verbreiten (Wilson and Reeder 2005).

Die Ratte gilt als eines der ersten Tiere, die systematisch für die Forschung und den Einsatz als Versuchstier gezüchtet wurden (Barthold, Griffey et al. 2016). Eine der ersten Zuchten wurde 1906 in den USA etabliert. Federführend beteiligt waren Milton Greenman und Henry Donaldson am Wistar-Institut in Philadelphia, das auch zur Namensgebung für eine der wichtigsten Zuchtlinien in der heutigen Forschung diente. Bei der Wistar Ratte handelt es sich um einen Auszuchtstamm. Dieser wird auf fast allen Gebieten der Forschung, vor allem im Bereich der Grundlagenforschung, für toxikologische Screenings und im Rahmen von Alterungsstudien eingesetzt (The Wistar Institute 2017). Eine besondere Rolle kommt der alten Wistar Ratte zu (Wistar (Han)). Diese Gruppe wird vor allem für Alterungsstudien genutzt. Es handelt es sich um ausschließlich männliche Tiere, die schon beim Absetzen ausgewählt werden, um in die Alterungskolonie zu kommen. Diese Tiere werden bis zu einem Alter von 20 Monaten bei den Züchtern belassen (Charles River 2017).

Ein weiterer, breit in der Forschung eingesetzter Auszuchtstamm, ist Sprague Dawley. Hierbei handelt es sich um eine gelehrige und schnell wachsende Albino-Ratte, die sehr vielseitig in der Forschung eingesetzt werden kann, unter anderem in der Metabolismusforschung, der Pharmakologie/Toxikologie und der experimentellen Chirurgie. Sie stammt ursprünglich von der Wistar Ratte ab (Charles River 2017). Sprague Dawley und Wistar Ratten stellen als albinotische Formen besondere Anforderungen an die Haltung und experimentellen Rahmenbedingungen. Die Beleuchtung sollte der pigmentlosen und damit sehr empfindlichen Retina der Tiere angepasst und unter 60 LUX gehalten werden, um Schädigungen der Netzhaut vorzubeugen (Wolfensohn and Lloyd 2008, Sharp and Villano 2012).

3. Anästhesie bei der Ratte und Auswahl des geeigneten Anästhesieverfahrens

Um Schmerzen, Schäden und Belastungen für die in der Forschung eingesetzten Tiere zu vermindern, müssen viele Verfahren, die zu Schmerzen oder Unwohlsein führen können, in leichter Sedation oder in Narkose durchgeführt werden (TierSchG 1972, TierSchVersV 2013). Bei schmerzhaften Prozessen ist auch die Gabe von Analgetika vorgeschrieben. Dies erhöht die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, da die Untersuchung bei allen Tieren gleich abläuft und die individuellen Stressoren (z.B. Handling) verringert sind (Wolfensohn and Lloyd 2008, Sharp and Villano 2012). Wie in der Human- und Veterinärmedizin üblich, muss jeder Narkose eine Allgemeinuntersuchung des Tieres vorangehen (Wolfensohn and Lloyd 2008). Tiere, die Veränderungen im Allgemeinbefinden, eine Untertemperatur oder andere auffällige Befunde zeigen, sollten von einer Narkose ausgeschlossen werden. Direkt vor einer Narkose muss Transportstress auf jeden Fall vermieden werden. Schon ein Transport zwischen verschiedenen Tierräumen kann zu einem solch hohen Stresslevel führen, dass sich manche Tiere erst bis zu vier Tagen später wieder beruhigt haben. Stress vor einer Narkose führt außerdem zu veränderten Messwerten (Wolfensohn and Lloyd 2008).

Im Gegensatz zu Hund und Katze sind Rodentia nicht in der Lage zu erbrechen. Daher besteht bei dieser Tierart keine Gefahr von Aspirationspneumonien und das Fasten vor einem anästhetischen

Eingriff entfällt. Hungerphasen führen sogar zu unerwünschten Effekten wie Hypoglykämie und gesteigerter Koprophagie (Sharp and Villano 2012).

Die Auswahl des Narkotikums richtet sich nach dem geplanten Eingriff, der Testmethodik und dem Testendpunkt. Eine Kombination verschiedener Narkotika zum Erreichen von Muskelrelaxation, Sedation und Analgesie ist häufig. Optimalerweise besitzen Narkosemedikamente einen hohen Sicherheitsabstand, sowohl für den Anästhesisten als auch für das Tier. Es sollte außerdem zuverlässig und reproduzierbar eingesetzt werden können ohne die Physiologie des anästhesierten Tieres zu verändern oder mit den wissenschaftlichen Zielen und Fragestellungen zu interagieren. Des Weiteren ist ein schnelles Einschlafen und Aufwachen der Tiere wünschenswert, um Stress zu vermindern, indem das Exzitationsstadium so schnell wie möglich durchlaufen wird (Wolfensohn and Lloyd 2008).

Für eine Allgemeinanästhesie stehen sowohl Injektions- als auch Inhalationsnarkosen zur Verfügung. Bezüglich der Anästhesie speziell bei der Ratte ist zu beachten, dass nach einer Injektionsanästhesie mit Ketamin und Alpha-2-Agonisten, wie beispielsweise Xylazin, bei Wistar und Long-Evans häufiger Kornealäsionen und Keratokonjunktivitis sicca auftreten als bei Lewis und bei Sprague Dawley. Dieses Risiko ist bei allen Stämmen mit einer Inhalationsanästhesie deutlich niedriger (Hankenson 2013).

3.1. Injektionsnarkose:

Der große Vorteil vieler Injektionsnarkosen besteht in der Antagonisierbarkeit des Anästhetikums, dennoch kann eine einmal applizierte Dosis nicht mehr ohne weiteres antagonisiert oder der Abbau beziehungsweise die Elimination beschleunigt werden. Daher sollten gerade beim Kleinsäuger Medikamente mit einer großen therapeutischen Breite verwendet und die Tiere vorher exakt entsprechend des aktuellen Körpergewichts dosiert werden (Sharp and Villano 2012). Ein weiterer Nachteil ist die Narkoseaufrechterhaltung: wird weder ein Perfusor noch eine Spritzenpumpe verwendet, kann es über die Zeit zu einer ungleichmäßigen Narkosetiefe kommen (Wolfensohn and Lloyd 2008). Eine intravenöse Injektionsnarkose ist durch einen sehr raschen Wirkungseintritt mit sofortiger Bewusstseinsausschaltung des Tieres verbunden. Intramuskuläre oder intraperitoneale Applikationen können zu sehr starken individuellen Schwankungen bezüglich des Wirkungseintritts führen, da sehr ängstliche oder aufgeregte Tiere mehr Narkotikum benötigen als ihre entspannten Artgenossen (Wolfensohn and Lloyd 2008). Bei länger dauernden Eingriffen empfiehlt sich eine Sauerstoffzufuhr, da so die Gefahren von Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose deutlich gemindert werden können. Bei allen intravenösen Narkosen muss zusätzlich darauf geachtet werden, dass das Volumen langsam appliziert wird, sonst droht die Gefahr einer Apnoe (Wolfensohn and Lloyd 2008).

3.2. Inhalationsnarkose:

Die Inhalationsanästhesie hat bei der Ratte deutliche Vorteile gegenüber der Injektionsnarkose. Sie ist bei dieser Spezies sehr effektiv, gut steuerbar, ermöglicht eine gute Steuerung der Sauerstoffversorgung und kürzere Regenerationszeiten. Dadurch ist die Ausfallrate durch Narkosezwischenfälle deutlich geringer (Sharp and Villano 2012). Sie sollte, wenn möglich, die bevorzugte Narkosemethode sein (Sharp and Villano 2012). Der größte Vorteil besteht darin, dass sich die Narkosetiefe sehr schnell und zuverlässig ändern lässt. Es findet keine Interaktion mit den normalen Stoffwechselprozessen der Tiere statt. Sie eignet sich daher hervorragend für kurze Eingriffe und für Verlaufsuntersuchungen. Ein großer Nachteil ist die mangelhafte analgetische Wirkung. Werden unter einer reinen Inhalationsnarkose schmerzhaft Prozesse durchgeführt, so ist auf eine adäquate Schmerzausschaltung zu achten. Idealerweise sollten Schmerzmittel 30 Minuten vor Setzen des ersten Schmerzreizes

erfolgen (Erhardt, Kölle et al. 2012). Im Vergleich zur Injektionsanästhesie wird mehr Equipment benötigt (Narkosegasverdampfer, Sauerstoffzufuhr, Induktionskammer) und das potentielle Gesundheitsrisiko für den Untersucher ist durch ungewolltes Einatmen von Narkosegasen erhöht. Daher muss auf eine ausreichende Absorption des Narkosegases über Filteranlagen geachtet werden.

Die zwei gängigsten Narkosegase in der Forschung sind Isofluran und Sevofluran. Lachgas, das beim Menschen häufig bei Zahnbehandlungen angewandt wird, findet in der Versuchstierkunde aufgrund der geringen Wirtktiefe kaum Verwendung, da es keinen analgetischen Effekt besitzt (Wolfensohn and Lloyd 2008).

Isofluran ist ein nicht brennbares, schnell anflutendes Gas. Es führt bei wenig schmerzhaften Prozessen zu einer akzeptablen Analgesie, Relaxation und Narkosetiefe. Einflüsse auf die Leber sind bisher nicht beschrieben. Allerdings kann es zu einer negativen Beeinflussung von Herz- und Lungenfunktion mit nachfolgendem Blutdruckabfall kommen. Isofluran besitzt einen beißenden Geruch, daher muss bei der Induktion auf einen langsamen Zufluss des Narkosegases geachtet werden (Wolfensohn and Lloyd 2008).

Isofluran wurde in der Humanmedizin durch das ebenfalls nicht brennbare Sevofluran ersetzt. Da es süßer riecht als Isofluran, zeigt sich auch bei der Anwendung am Tier eine bessere Akzeptanz und es wirkt nicht aversiv (Sharp and Villano 2012). Mit Sevofluran erfolgt ebenfalls eine sehr schnelle Anflutung und Abatmung des Narkosegases. Es darf jedoch keines Falls in zirkulierenden Narkosesystemen mit Atemkalk verwendet werden, da es dort nicht stabil ist. Es bildet sich hierbei nierentoxisches „Compound A“ (Sharp and Villano 2012).

Es existieren mehrere Veröffentlichungen bezüglich einer intravenösen Anästhesie mittels Propofol im Vergleich zu Inhalationsanästhesien mit Sevofluran oder Isofluran. Yoo, Shim et al. zeigten in ihrer Studie an 112 Menschen, die einer kardiovaskulären Bypass-Operation unterzogen wurden, dass Propofol im Gegensatz zu Sevofluran die deutlich besseren nierenschützenden Wirkungen entfaltet (Yoo, Shim et al. 2014). Da das Nierenmark aufgrund seiner besonderen Blutversorgung und der begrenzten Speicherkapazität für Sauerstoff besonders anfällig für eine Ischämie ist, birgt jede chirurgische Intervention am Herzen ein renales Risiko. In der oben genannten Studie zeigten lediglich 6 Patienten aus der Propofol-Gruppe nach OP eine akute Niereninsuffizienz, während es in der Sevofluran-Gruppe 21 Patienten waren. Von letzterer Gruppe wurden zwei Patienten sogar dialysepflichtig. Dennoch weisen die Autoren darauf hin, dass aufgrund der geringen Stichprobenanzahl und der zahlreichen anderen Studien mit entgegengesetzten Ergebnissen keine abschließende Schlussfolgerung getroffen werden kann. Dieser Versuch müsste laut Aussage der Autoren an einer größeren Patientenzahl wiederholt werden, um adäquate und allgemeingültige Aussagen treffen zu können.

Ray et al. (Ray, Abdel-Kader et al. 2015) zeigten 2015 in einer Fallvorstellung, dass es bei inhalativen Anästhetika wie Sevofluran und Isofluran bei einem Patienten zu einer vorübergehenden Glykosurie und Proteinurie als Folge einer Beeinträchtigung der proximalen Tubuli kam.

Eine Studie an sechs Katzen im Cross-Over Design zeigte, dass es bei Narkosen mit Propofol, einer Sedation mit Butorphanol oder bei Untersuchung der wachen Tiere kaum Unterschiede im renalen Blutfluss gab. Die Nieren der Tiere wurden mit kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) untersucht. Die Medikamente Propofol und Butorphanol wurden wegen ihres sicheren Einsatzes bei der Anästhesie von Patienten mit bestehenden Nierenschädigungen ausgewählt. Ein signifikanter Unter-

schied zeigte sich in der langsameren Einwaschphase (wash-in) bei der Narkose mit Propofol, dennoch waren die gemessenen Parameter des Blutflusses gleich. Die Gabe von Butorphanol hatte keinen Effekt auf die Durchblutung selbst, im Vergleich zur Untersuchung am wachen Tier. Die Autoren wiesen darauf hin, dass eine Narkose mit Propofol die Untersuchung und Darstellung der Nieren deutlich erleichterte, da Bewegungsartefakte, mit Ausnahme von Atmungsartefakten, vollkommen vermieden wurden. Butorphanol besaß zwar keinen renalen Effekt, reichte bei der Katze allerdings nicht aus, um eine adäquate Sedation und Ruhigstellung des Tieres zu bewirken (Stock, Vanderperren et al. 2014).

4. Ultraschalldiagnostik beim Kleinsäuger und in der Forschung

Frings (Frings 2004) veröffentlichte 2004 eine Arbeit bezüglich der Abdomensonographie beim wachen Frettchen. Sie untersuchte 24 männliche und 29 weibliche Tiere aus privater Haltung, die drei Stunden vor der Sonographie gefastet wurden. Die Fixation der Tiere gelang auch bei wehrhaften Tieren problemlos. Die 7 bis 13 MHz Linearsonde (Mittelfrequenz 12 MHz) ermöglichte die Darstellung des gesamten Abdomens mit Ausnahme des Pankreas. Der häufigste Befund waren Nierenzysten (n = 20), die aber nur bei zwei Tieren zu einem gestörten Allgemeinbefinden führten. 22 Tiere zeigten hyperechogene Veränderungen des Nierenmarks und drei Tiere wiesen eine geringgradige Hydronephrose auf, die sich auf das Nierenbecken beschränkte. Die Untersuchung beschrieb Frings als sehr gut durchführbar und aussagekräftig (Frings 2004).

Bitzinger (Bitzinger 2008) führte bei 30 Meerschweinchen (13 m, 17 w) mit einer 6 bis 13 MHz Linearsonde ohne Sedation einen Abdomenultraschall durch. Die Nierendarstellung gestaltete sich dabei aufgrund des prominenten Magendarmkonvolutes schwieriger als im Vergleich zu anderen Heimtieren. Das Pankreas war nicht darstellbar.

In einer Dissertation von Angeli (Angeli 2008) zur Ultraschalluntersuchung des Kaninchens erfolgte die Untersuchung mit einer 7 bis 13 MHz Linearsonde (Mittelfrequenz 12 MHz) am wachen Tier. Die angewendete Methode wurde als gut durchführbar eingeschätzt. Bei drei von 63 untersuchten Tieren konnten Nierenzysten in der Nierenrinde festgestellt werden. Als Schlussfolgerung wird die Sonographie sehr zur Anwendung in der Routine-Diagnostik in der Praxis empfohlen.

Für die abdominale Sonographie der Mongolischen Rennmaus, die in der Forschung häufig eingesetzt wird, empfiehlt sich eine 15 MHz Linearsonde (Grodtmann 2007). Die Untersuchungsmethode ist auch bei bissigen Tieren ohne Narkose gut durchführbar. Grodtmann entwickelte eine neue Methode um einen Sagittalschnitt der Niere zu erhalten, indem sie die Tiere von der dorsalen Bauchwand aus untersuchte. Die Nierenrinde zeigte sich dabei feinkörnig, homogen und echoreicher als das Parenchym von Leber und Milz. Das Nierenmark stellte sich im Vergleich zur Rinde anechogen dar. Mark und Rinde waren immer deutlich voneinander abgrenzbar. Zu beachten gilt allerdings, die Untersuchungszeit zu beschränken, da mongolische Rennmäuse zu stressbedingter Epilepsie neigen (Grodtmann 2007). Bei einer länger dauernden Untersuchung sollten die Tiere gegebenenfalls sediert werden.

Auch der Degu wurde bereits zu sonographischen Studien herangezogen. Allerdings erschwert der Magendarmtrakt die Darstellung der Niere im Sagittalschnitt und die des rechten Ovars. Eine Doppleruntersuchung der Niere beim unsedierten Degu beschreibt Gneiser (Gneiser 2006) zwar als möglich, aber weder sei sie praktikabel noch standardisierbar.

Die Anwendung von kontrastmittelverstärkten Ultraschalluntersuchungen („CEUS“: contrast enhanced ultrasonography) steigt stetig an. Üblicherweise werden dazu sogenannte Microbubbles verwendet, kleine Mikrobubbles, die sich wie Erythrozyten verhalten und als ungefährlich gelten (Kalantarinia and Okusa 2007). In der Kardiologie wurde dies bereits in Standardverfahren angewandt und soll auch in der Nephrologie Anwendung finden (Kalantarinia and Okusa 2007). Die Mikrobubbles werden mittels intravenöser Infusion verabreicht und im zu untersuchenden Gewebe mit einem hochfrequenten Ultraschallsystem zerstört. Anhand der Wiederauffüllung mit neuen Mikrobubbles können Rückschlüsse über die Gewebedurchblutung und die Geschwindigkeit des Blutflusses getroffen werden (Kalantarinia and Okusa 2007). Die Mikrobubbles sind nur 1 bis 6 Mikrometer groß und können dadurch wie die Erythrozyten den Lungenkreislauf passieren. Die Autoren sehen in der Nutzung von CEUS eine gute und sichere Möglichkeit zur besseren Untersuchung von renalen Blutflüssen, Stenosen und transplantierten Nieren (Kalantarinia 2009).

Yi et al. (Yi, Ji et al. 2012) stellten die Nierendurchblutung bei Mischschweinen mittels kontrastmittelverstärktem Ultraschall dar. Dazu wurden anästhesierten Schweinen über einen Katheter in der Ohrvene Mikrobubbles injiziert und die Durchblutung der rechten Niere wurde sonographisch dargestellt. Bei den 8 untersuchten Mischschweinen war, bedingt durch die anatomische Lage, die rechte Niere besser darstellbar. Das Kontrastmittel verteilte sich sehr schnell und deutlich in der Nierenrinde, wohingegen die Verteilung im Nierenmark deutlich langsamer und weniger ausgeprägt verlief.

Ein ähnlicher Versuchsaufbau wurde an wachen Katzen mit kontrastverstärktem Ultraschall durchgeführt (Schweiger, Ohlerth et al. 2015). Die Katzen wurden mit Buprenorphin prämediziert und tolerierten dadurch die Untersuchung und Fixation sehr gut. Auch hier trat, ähnlich wie bei Yi et al. (Yi, Ji et al. 2012), die Schallverstärkung zunächst im Hilus auf. Diese breitete sich dann über die Interlobararterien und Aa. arcuatae weiter zur Nierenrinde aus und erst später wurde die Verstärkung im Nierenmark sichtbar.

5. Ultraschalldiagnostik bei der Ratte

Im Sinne des 3R-Prinzips bietet die nicht invasive diagnostische Bildgebung in Form von Röntgen, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und Ultraschall den Wissenschaftlern die Möglichkeit, weniger Tiere in einem Versuch einzusetzen und gleichzeitig mehr Informationen zu gewinnen. Zusätzlich sind mit der Bildgebung, sowohl in der Forschung als auch in der Praxis, Verlaufskontrollen an einzelnen Tieren möglich. Da die Tiere für die meisten Bildgebungsverfahren ruhig gelagert werden müssen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden, ist eine Anästhesie der Kleinsäuger meist unabdingbar. Das Haupteinsatzgebiet der Ultraschalldiagnostik in der Forschung ist die Kardiologie, die Tumorforschung und die Trächtigkeitsuntersuchung (Sharp and Villano 2012).

Durch die Entwicklung hochauflösender Sonden mit kleinerer Auflagefläche gewinnt die Ultraschalldiagnostik auch in der biomedizinischen Forschung einen immer größeren Stellenwert und bedient damit das Konzept der 3R bezüglich des Refinements, da auf invasive Untersuchungsmethoden wie Laparoskopie und Laparotomie verzichtet werden kann (Cootney 2001). So können verschiedene Organsysteme bei Maus und Ratte problemlos untersucht werden und diese Methodik wird von den Autoren als sehr vielseitig anwendbar eingestuft.

Ultraschalluntersuchungen werden routinemäßig bei Operationen am Gehirn angewandt. Zur besseren Darstellung bietet sich auch hier die Anwendung von Kontrastmittel in Form von Mikrobubbles an (D'Arrigo, Simon et al. 1991). Mit Hilfe dieses Kontrastverstärkers konnten künstlich induzierte

Gliome bei Ratten bereits an Tag 4 nach der Injektion von C6-Gliomazellen identifiziert werden. Ohne Kontrastmittel war dies erst an Tag 6 möglich (D'Arrigo, Simon et al. 1991).

Zur besseren Darstellbarkeit der Microbubbles können diese mit Antikörpern verknüpft werden. Dies wurde sich zunutze gemacht, um potentielle mikrovaskuläre Schäden der Niere, wie sie beispielsweise bei Diabetes mellitus auftreten, besser als mit normalen Mikrobläschen erkennen zu können. Die Antikörper heften sich an das geschädigte Endothel und können dieses dadurch besser darstellen (Liu, Liang et al. 2015).

Auch zur Früherkennung von Transplantatabstoßungen eignet sich die Ultraschalldiagnostik ebenso wie das MRT (Gaschen, Schuurman et al. 2001). Gaschen et al. transplantierten syngene und allogene Spendernieren in Lewis Ratten. Die Untersuchung erfolgte mit einem 7,5 MHz Linear Array Schallkopf. MRT und Sonographie zeigten bei der akuten Abstoßung eine hundertprozentige Übereinstimmung mit der anschließend durchgeführten histologischen Untersuchung der Organe. Die starken Abstoßungsreaktionen stellten sich im Ultraschall durch verdickte renale Kortizes mit deutlicher Echogenität und leichter Hydronephrose dar. Bei leichteren Abstoßungsreaktionen fehlte die Hydronephrose (Gaschen, Schuurman et al. 2001).

Keirstead et al. setzten die Ultraschalluntersuchung ein, um bei rückenmarksgeschädigten Ratten die Wiederherstellung der Blasenfunktion zu überprüfen und zu detektieren (Keirstead, Fedulov et al. 2005). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass dies mit der angewandten Diagnostik bereits am sechsten Tag nach der Rückenmarksverletzung möglich war. Die Ultraschalluntersuchung wurde in Narkose durchgeführt, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten (Keirstead, Fedulov et al. 2005).

Suzuki et al. führten Ultraschalluntersuchungen der Organe des Beckens bei männlichen Ratten durch und verglichen diese mit der Schnittbildanatomie. Das Ziel der Arbeit war die langfristige Reduktion der Tierzahlen bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Prostata- und Blasenkrebs (Suzuki, Takezawa et al. 1991).

Systematische Ultraschalluntersuchungen des Rattenabdomens liegen von Lehmann (Lehmann 2007) vor. Lehmann hat dabei Standardschnittebenen zur Untersuchung eingeführt, die auf den von Poulsen Nautrup beschriebenen Ebenen für Hund und Katze basieren (Poulsen Nautrup 2001). Die Darstellungsmöglichkeit der Nieren wurde von ihr als gut durchführbar beschrieben. Die Tiere, die Lehmann zur Untersuchung zur Verfügung standen (11 m, 14 w), waren Farbratten aus privater Haltung und daher sehr gut an die menschliche Hand gewöhnt. Dies machte eine stressfreie Ultraschalluntersuchung am wachen Tier möglich. Als Schallkopf wurde ein 6 bis 15 MHz Linearschallkopf mit einer Frequenz von 15 MHz genutzt. In dieser Frequenz weist der Schallkopf eine maximale axiale Auflösung von 0,1 mm und eine laterale Auflösung von 0,3 mm auf. Die Tiere wurden in die hohle Untersucherhand gebettet, die Hinterbeine fanden auf dem Oberschenkel des Untersuchers Halt und die beiden Vorderbeine wurden mit Daumen und Zeigefinger vor der Rattenbrust gekreuzt. Mit der freien Hand wurde die Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Somit war eine weitere Person zur Bedienung des Ultraschallgerätes selbst notwendig. Das Pankreas war, wie in anderen Veröffentlichungen bereits beschrieben (Gneiser 2006, Grodtmann 2007, Bitzinger 2008), auch hier bei keinem der Tiere darstellbar. Von Niere, Nebenniere und Ovar wurden Messungen der Länge, Breite und Dicke durchgeführt. Zur Untersuchung der rechten Niere setzte Lehmann (Lehmann 2007) den Transducer auf der rechten Körperseite hinter dem Rippenbogen auf und kippte den Schallkopf kraniodorsal zur Darstellung des intrathorakalen Nierenpols. Die linke Niere konnte Lehmann darstellen,

indem sie den Schallkopf etwa ein fingerbreit kaudal des Rippenbogens positionierte und den Schallkopf entsprechend der Längsachsenverkipfung von der linken Niere nach kranio-medial drehte. Der Sagittalschnitt wurde von dorsal durchgeführt. Hier erreichte sie eine sehr gute Darstellung durch Aufsetzen des Schallkopfes paramedian zur Wirbelsäule und knapp kaudal des Rippenbogens. Lehmann (Lehmann 2007) weist auch hier auf das Vorliegen einer Längsachsenverkipfung der linken Niere hin. Die ultrasonographische Darstellung der Ovarien war nicht bei allen Tieren durchführbar. Das rechte Ovar konnte bei 6 von 14 Tieren und das linke Ovar bei 8 von 14 Tieren dargestellt werden. Bei keinem der untersuchten Tiere war der fünfschichtige Aufbau von Magen und Dünndarm zu erkennen. Lehmann (Lehmann 2007) konnte in ihrer Arbeit alle Organschnitte und Befunde zu nahezu 100 Prozent reproduzierbar darstellen und sah die Stichprobenanzahl daher als repräsentativ an. Sie beschrieb die komplette Untersuchung des Abdomens als sehr gut durchführbar und benötigte dafür lediglich 20 Minuten pro Tier.

6. Nierensonographie in der Humanmedizin

Die sonographische Untersuchung der Niere ist in der Humanmedizin ein Standardverfahren, das sich vor allem durch die bettseitige Anwendung etabliert hat. Sie kann auch bei solchen Patienten angewendet werden, die nicht fähig zur Umlagerung sind, beispielsweise auf der Intensivstation. Es ist ein gut reproduzierbares und nicht-invasives Verfahren. Die Ergebnisse sind jedoch von Gerät, Untersucher und dem Patienten selbst abhängig. Ultraschallgestützte Nierenbiopsien werden in der Humanmedizin häufig durchgeführt, da sie zur Diagnostik von Hämaturien, chronischem oder akutem Nierenversagen bei Eigennieren und zur Erkennung von Transplantatabstoßungen bei Spendernieren dienen. Die Punktion der Eigennieren erfolgt dabei am unteren Nierenpol, Transplantatnieren werden am oberen Pol punktiert (Wolters, Herget-Rosenthal et al. 2012).

Die B-Bild-Sonographie wird genutzt um pathologische Veränderungen, wie chronische Glomerulonephritiden oder intrarenale Abnormitäten (z. B. Nierensteine, Nierenzysten) zu detektieren. Die Dopplersonographie wird beim Menschen vor allem für die Erkennung und Charakterisierung von Nierenarterienstenosen genutzt. Der Dopplerwinkel muss unter 60 ° gehalten werden, da es sonst zu Messungenauigkeiten kommt. Durch dieses Verfahren lassen sich mehr als 60 % der Stenosen (Sensitivität: 80 %, Spezifität 99 %) durch den geübten Untersucher erkennen. Im Gegensatz zum Einsatz im Tierversuch ist die Anwendung von Mikrobläschen zur Kontrastverstärkung (CEUS) laut der Food and Drug Administration (FDA) bisher nur im kardiologischen Bereich zugelassen (Wolters, Herget-Rosenthal et al. 2012).

Die Doppleruntersuchung wird auch in der Neonatologie häufig genutzt. Die Menge an eingeatmetem Sauerstoff hat einen direkten Einfluss auf die Gefäßspannung in der Niere und autoregulatorische Mechanismen (Flemming, Seeliger et al. 2000). Säuglinge, die im Rahmen der Geburt unzureichend mit Sauerstoff versorgt sind (perinatale Asphyxie), erleiden in mehr als 60 % der Fälle ein Nierenversagen. Eine Hyperventilation dieser Patienten beeinträchtigt die renale Perfusion weiter. Hier dient die Dopplersonographie als Früherkennungssystem und Verlaufskontrolle für renale Schädigungen (Robel-Tillig 2017).

7. Anatomie der Niere der Ratte

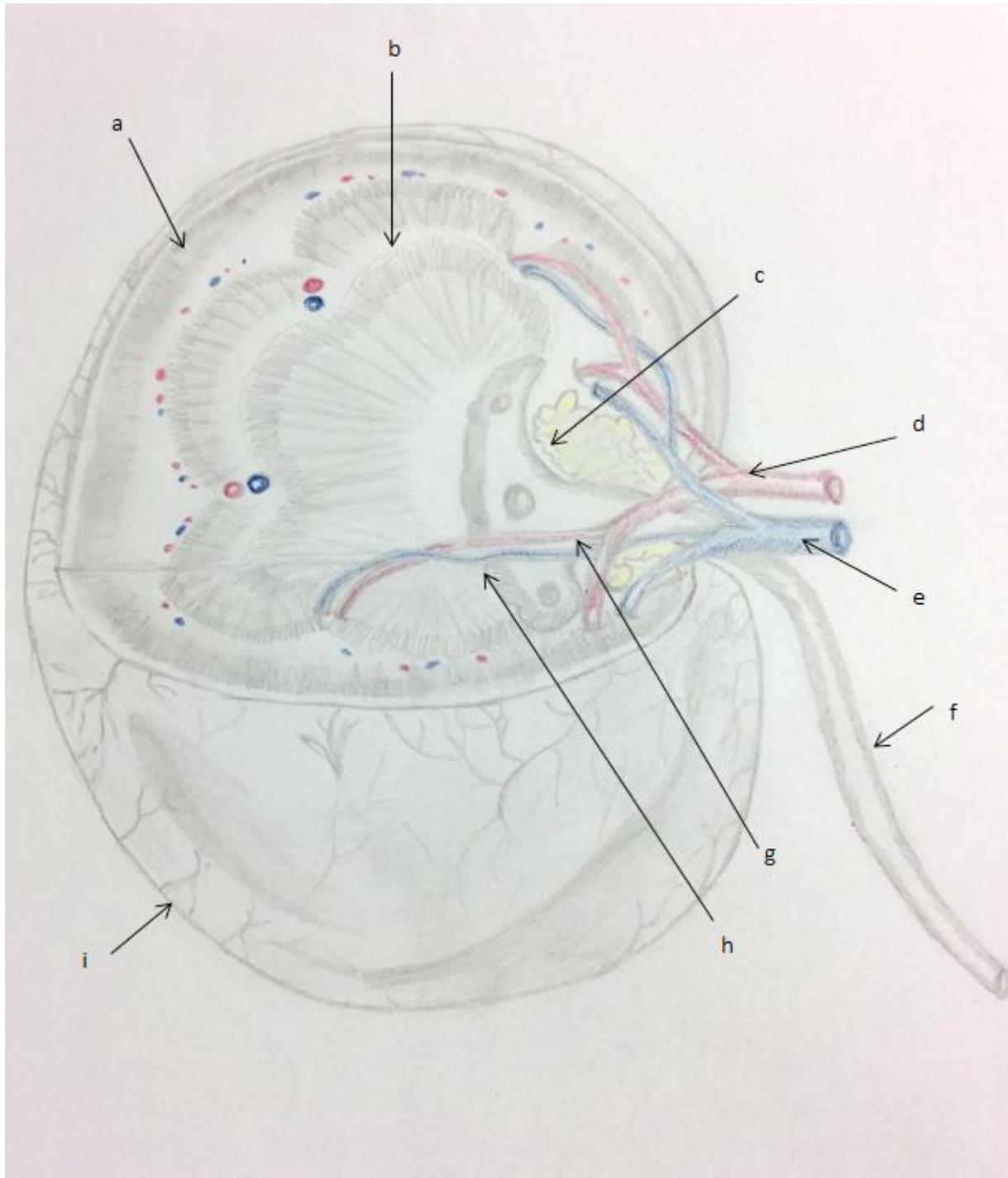


Abbildung 1: Nierenanatomie – schematische Zeichnung (Original von J. Staudt; Veröffentlichung mit Erlaubnis von J. Staudt, Freihandzeichnung, angefertigt 2017): a) Nierenrinde b) Nierenmark c) Nierenbinnenraum mit eingelagertem Fett d) A. renalis e) V. renalis f) Harnleiter (Ureter) g) A. interlobaris h) V. interlobaris i) Nierenkapsel

Die Nieren der Ratte entsprechen im Aufbau denen von Hund und Katze (Reese 2010) und liegen als paariges Organ retroperitoneal beidseits der Wirbelsäule an der dorsalen Bauchwand (König and Liebich 2014). Hebel und Stromberg beschreiben die Rattenniere als rotbraunes und bohnenförmiges

Organ mit glatter Oberfläche. Die Farbe der Niere wird dabei durch die enthaltene Blutmenge bestimmt (Hebel and Stromberg 1976, Nickel, Schummer et al. 2004).

Der kraniale Pol der rechten Niere liegt auf Höhe des ersten Lendenwirbelkörpers und damit noch im intrathorakalen Teil der Bauchhöhle. Der kaudale Pol der rechten Niere befindet sich etwa auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers. Die linke Niere ist im Bezug zur rechten Niere um etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Nierenlänge nach kaudal verschoben (Hebel and Stromberg 1976, König and Liebich 2014).

Bei der Rattenniere handelt es sich um eine Niere des glatten, einwarzigen Typs, da sich die Spitzen der Markpyramiden zu der zusammenhängenden Crista renalis verbinden (König and Liebich 2014). Der Mensch besitzt, genau wie das Schwein, im Gegensatz dazu eine glatte, mehrwarzige Niere. Beide Nieren liegen im gleichen Abstand zur Medianen und sind entlang ihrer Längsachse nach kranial verkippt.

Bei gut genährten Tieren werden sowohl der Nierenhilus als auch die Seiten der Niere, mit Ausnahme der Dorsal- und Ventralfläche, von Fett bedeckt. Die perirenale Fettkapsel dient dabei als Puffer und soll die Niere vor dem Druck der benachbarten Bauchorgane schützen (König and Liebich 2014). Hebel und Stromberg geben die Nierenlänge mit 20 ± 5 mm und die Nierenbreite mit 10 – 15 mm an. Das relative Nierengewicht macht etwa 0,76 % des Gesamtkörpergewichtes aus (Hebel and Stromberg 1976).

Es können bei der Sektion der Niere verschiedene Bereiche abgegrenzt werden (Hebel and Stromberg 1976):

1. Nierenrinde / Cortex renis (1,3 – 1,7 mm)
2. Nierenmark / Medulla renis
 - a. Äußeres Band (0,55 – 0,75 mm)
 - b. Inneres Band (1,0 – 1,4 mm)
 - c. Zona interna (3,55 – 4,05 mm) mit Papilla renalis

Die kegelförmigen Markstrahlen in der Nierenrinde reichen nicht bis zur Nierenoberfläche. Sie sind von dieser durch, aus Nierenkörperchen und proximalen und distalen Tubuli bestehender, Rindensubstanz getrennt (Hebel and Stromberg 1976). Eine ausgewachsene Ratte besitzt etwa 30000 Glomerula pro Niere (Sharp and Villano 2012).

Im Nierenhilus gibt die Nierenarterie (A. renalis) drei bis vier Äste ab, die sich dichotom in sechs bis acht Interlobararterien (Aa. interlobares) aufzweigen (Cotchin and Roe 1967, Hebel and Stromberg 1976, Nickel, Schummer et al. 2004, König and Liebich 2014). Diese laufen entweder dorsal oder ventral über den Nierensinus. In einem Winkel von 60 bis 80 Grad geben die Interlobararterien wiederum 8 – 10 Aa. arcuatae hervor. Die Aa. arcuatae ihrerseits spalten sich in die Aa. interlobulares auf und versorgen den Bereich der Nierenrinde. Dort bilden sie zusammen mit den Vv. Interlobulares ein Kapillarnetz aus. Die Nierenarterien bilden, im Gegensatz zu den Nierenvenen, keine Anastomosen untereinander aus. Sie sind damit Endarterien (Hebel and Stromberg 1976, Nickel, Schummer et al. 2004, König and Liebich 2014).

Die Ratte ist in der Lage den Urin zweimal so stark zu verdünnen wie dies beim Menschen der Fall ist (Sharp and Villano 2012). Zusätzlich sind Ratten die einzige Spezies, die eine deutliche Menge L-Aminosäureoxidase in der Niere enthalten. Dieses Enzym dient bei der Bildung weiterer 13 Amino-

säuren als Katalysator. Es findet sich auch Glutaminsynthetase in der Niere der Ratte. Dies ist zwar auch von anderen Spezies beschrieben, kommt sonst aber überwiegend im Gehirn aller Vertebraten vor (Sharp and Villano 2012).

8. Sonographische Anatomie

Bei Ultraschallwellen handelt es sich im Gegensatz zu elektromagnetischen Wellen (Röntgenstrahlung) um gewebeunschädliche Longitudinalwellen, die sich nicht im Vakuum ausbreiten können. Man unterscheidet Infraschall (bis 16 Hz), Hörschall (16 Hz– 16 kHz) und Ultraschall (ab 16 kHz). Im medizinisch genutzten Ultraschall sind vor allem die Absorption und Reflexion der Schallwellen an der Bildgebung beteiligt (Habermehl and Hackelöer 1983).

In der Nephrologie gehört die B-Bildsonographie (B: Brightness) zur Standarduntersuchung. Hier wird ein Bild in Echtzeit durch verschiedene Helligkeiten dargestellt. Gewebe, das eine starke Reflexion bewirkt, wird weiß dargestellt (beispielsweise Knochen), Flüssigkeiten und Luft werden hingegen schwarz dargestellt (Habermehl and Hackelöer 1983, Wolters, Herget-Rosenthal et al. 2012)

Die Ultraschalluntersuchung der Niere findet in den drei Standardschnittebenen Sagittal-, Transversal- und Dorsalschnitt statt (Reese 2010). Die Darstellung des Sagittalschnitts kann sich bei Nagetieren schwieriger als bei Hund und Katze gestalten, da der Magen-Darm-Trakt die Nieren häufig überlagert.

Die Niere stellt sich im Sagittalschnitt folgendermaßen dar (Reese 2010): Die feinkörnige Echotextur der Nierenrinde mit mittlerer Echogenität stellt die äußerste Zone dar. Dieser folgt das Nierenmark, das sich hypoechogen zeigt. Von der Nierenrinde ziehen die Columnae renales in das Nierenmark und führen so zu dem Bild runder Pseudopapillen (Reese 2010). Der zentral liegende Sinus renalis, der die dritte Zone darstellt, ist wiederum echoreich, da er mit Fettgewebe gefüllt ist. Die Nierengefäße, die den Sinus durchziehen, können sehr gut dargestellt werden. Im Transversalschnitt wird die hypoechogene Nierenpapille C-förmig von der Nierenrinde umgeben. Bei einem sehr gut durchgeführten Dorsalschnitt lässt sich das Nierenmark dreiteilig darstellen. Der Hilus ist dabei nach medial gerichtet. Hier findet auch die Gefäßdarstellung im Dopplermodus statt. Häufig gelingt bei den sehr kleinen Nagern jedoch eine genaue Differenzierung zwischen Nierenrinde und Nierenmark nicht, da hier die Echogenitätsunterschiede sehr gering sind (Reese 2010). Die Nebennieren lassen sich bei den Kleinsäugetieren einfacher finden und darstellen als bei Hund und Katze, da sie im Verhältnis größer sind. Bei der Ratte liegen die Nebennieren auf Höhe des kranialen Pols und lassen keine Differenzierung von Nebennierenmark und Nebennierenrinde zu. Sie zeigen sich hypoechogen im Vergleich zur Nierenrinde (Reese 2010).

Lehmann (Lehmann 2007) zeigte in ihrer Veröffentlichung, dass sich die Nieren bei der Ratte beidseits gut darstellen lassen. In allen drei Untersuchungsebenen ließ sich ein intensiver und echoreicher Kapselreflex nachweisen. Ihm schloss sich die mittelgradig echogene und eher feinkörnige Nierenrinde an. Im Vergleich zu den benachbarten Organen Leber und Milz war die Nierenrinde am echoreichsten. Nahezu anechogen zeigte sich das Bild des Nierenmarks. Es ließ sich jedoch die Grenzfläche zwischen Zona externa und Zona interna durch einen echoreichen Streifen darstellen. Arterien und Venen konnten als echofreie Strukturen dargestellt werden. Als umgebende Strukturen beschrieb Lehmann (Lehmann 2007) das echogene Fettgewebe mit eher grobkörniger Textur und die benachbarte Nebenniere, die die gleiche Echogenität besaß wie das Nierenmark. Nierenrinde und Nierenmark ließen sich in der Ultraschalluntersuchung voneinander differenzieren. Die Niere der

Ratte erschien im Dorsalschnitt beidseits bohnenförmig, im Sagittalschnitt oval oder eiförmig und im Organquerschnitt rund bis leicht oval. Die Oberfläche der gesunden Rattenniere zeigte sich kontinuierlich und glatt. Im Dorsalschnitt konnte Lehmann die Nierenkapsel, Rinde, Hilus renalis und ein- und austretende Nierengefäße sowie den Ureter darstellen. Zusätzlich gelang ihr die Darstellung der Zona interna des Marks mit Papille und die Darstellung der Grenzfläche zwischen äußerem und innerem Markanteil. Im Sagittalschnitt war zentral der stark echogene und lang ausgezogene Hilus renalis sichtbar. Die Markpyramiden wurden von dazwischenliegenden, zentripetal ziehenden Rindensäulen unterbrochen. Im Transversalschnitt zeigte sich die Markpapille zum Hilus hin zapfenartig ausgezogen und die Grenzfläche zwischen Zona interna und Zona externa war, ebenso wie die halbmondförmige äußere Markzone, sichtbar. Die Nierenrinde umgab das Mark kranzförmig, mit Ausnahme des Hilusbereiches. Gefäße und Harnleiter konnten im Hilus renalis dargestellt werden. Im Ultraschallbild wies das Nierenmark eine nahezu anechogene Textur auf. Die Grenzfläche zwischen interner und externer Zone war durch einen echoreifen Streifen sichtbar. Die Nierenrinde zeigte sich feinkörnig und mittelgradig echogen. Im Vergleich zu Leber und Milz war die Nierenrinde am echoreichsten und auch das Parenchym war deutlich echoreicher als Leber und Milz, vor allem im Vergleich zu Hund, Katze und Frettchen (Gorgas 2004). Die Niere wurde mit ihrem deutlichen und sehr echoreichen Kapselreflex von echogenem und grobkörnigem Fettgewebe umgeben. Kranial der Niere ließ sich leicht die dazugehörige Nebenniere darstellen. Diese entspricht in ihrer Echogenität dem Nierenmark. Bei 13 der untersuchten 25 Tiere konnte eine Größenmessung durchgeführt werden:

Rechte Niere – Größenmessung (mm):

Länge: 15,1 - 20,6 (Median: 18,1)

Breite: 10,0 – 12,8 (Median: 11,1)

Dicke: 9,1 – 11,7 (Median: 10,1)

Linke Niere – Größenmessung (mm):

Länge: 15,4 – 22,0 (Median: 16,6)

Breite: 7,7 – 11,5 (Median: 10,3)

Dicke: 8,4 – 11,0 (Median: 9,42)

Da die Nieren individuell stark kraniomedial verkippt waren, bedingte dies eine individuelle Anpassung der Schallkopfpositionen. Die Darstellung von Papilla renalis, Hilus renalis und der ein- und austretenden Gefäßen waren gut und reproduzierbar möglich.

9. Pathologische Veränderungen der Niere bei der Ratte

Owen und Heywood (Owen and Heywood 1986) untersuchten bei 500 männlichen und 500 weiblichen Sprague Dawley Ratten potentielle Nierenveränderungen im Verlauf des Alterns. Die signifikantesten Ergebnisse waren ein starker Anstieg des Eiweißverlustes im alternden Tier, besonders bei Männchen. Die Harnstoffkonzentration im Plasma stieg dagegen nur bei sehr alten Rattenmännchen relevant an. Makroskopische Befunde waren bei männlichen Tieren häufiger als bei weiblichen, vor allem eine Abnahme an Rindensubstanz. Nur bei sehr wenigen Tieren konnte über alle Altersgruppen hinweg eine milde Aufweitung des Nierenbeckens festgestellt werden. Richtige Hydronephrosen mit

Beckendilatation und atrophischen Parenchymveränderungen konnten die Autoren bei keinem Tier feststellen. Da die makroskopische Untersuchung der Rattenniere wenig sensitiv war, war eine Histopathologie unverzichtbar. In der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich am häufigsten chronisch progressive Nephropathien (Owen and Heywood 1986).

9.1. Chronisch progressive Nephropathie (CPN)

Die chronisch-progressive Nephropathie ist auch als Glomerulosklerose, progressive Glomerulonephrose oder Alte-Ratten-Nephropathie bekannt (Wijnbergen 2010, Sharp and Villano 2012, Jones, Hard et al. 2013, Barthold, Griffey et al. 2016). Das Vorkommen in der alternden Ratte variiert, kann aber bis zu 75 % und mehr in empfänglichen Linien betragen. Bei der Entwicklung einer chronisch progressiven Nephropathie gibt es mehrere potentielle Prädispositionen:

1) Alter:

Veränderungen treten meist erst ab einem Alter von 12 Monaten auf, können aber auch schon bei Ratten in einem Alter von 3 Monaten gefunden werden (Barthold, Griffey et al. 2016).

2) Geschlecht:

Bei männlichen Tieren tritt die Erkrankung deutlich häufiger und meist auch schlimmer auf, als bei weiblichen Tieren (Barthold, Griffey et al. 2016).

3) Stamm:

Besonders betroffen sind die Stämme Sprague Dawley und Fischer 344 (Weaver, Gray et al. 1975).

4) Ernährung:

Ein hoher Eiweißgehalt in der Nahrung kann das Auftreten der CPN forcieren. Zusätzlich fördert auch die ad libitum Fütterung das Auftreten der Erkrankung. Eine restriktive Fütterung kann das Vorschreiten der Erkrankung hingegen verlangsamen (Barthold, Griffey et al. 2016).

5) Immunologische Faktoren:

Auch wenn keine primär immunbedingte Erkrankung vorliegt, wurden Ablagerungen von Immunkomplexen und IgM in betroffenen Glomeruli gefunden (Barthold, Griffey et al. 2016).

6) Endokrine Einflüsse:

Erhöhte Prolaktinlevel können eine Krankheitsentstehung begünstigen (Barthold, Griffey et al. 2016).

Klinische Zeichen sind Proteinurie, Gewichtsverlust und in fortgeschrittenen Stadien erhöhte Plasma-Kreatininlevel mit renaler Insuffizienz.

9.2. Pathologische Befunde der CPN:

Die Nierenrinde zeigt sich häufig vernarbt und unregelmäßig. Teilweise sind die Nieren vergrößert und blass. Auf der Schnittoberfläche zeigt sich häufig eine braune Pigmentation. In der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich das Bild einer chronischen Glomerulopathie. In sehr weit fortgeschrittenen Fällen kann es sogar zu einem renalen sekundären Hyperparathyreoidismus kommen. Dabei finden sich mineralisierte Ablagerungen in der Niere, der Magenschleimhaut, der Lunge und der Media großer Arterien. Hypercholesterolämie, Hypoproteinämie und erhöhte Blutharnstoff-Werte treten zusammen mit Niereninsuffizienz auf. Daher dienen die Bestimmung des Serum-Cholesterols und

eine deutliche Proteinurie als gute Diagnostika. Differentialdiagnostisch müssen andere degenerative Nephropathien ausgeschlossen werden, beispielsweise chronisch bakterielle Pyelonephritis, angeborene Hydronephrose, und ischämische Verletzungen. Außerdem kann eine Überdosierung mit Amino-Glykosid Antibiotika zu einer toxischen Nephrose führen. Bei einer vorgeschädigten Niere kann auch eine therapeutische Dosis renal metabolisierter Medikamente (beispielsweise Metronidazol und Metamizol) ausreichen, um eine Nephrose zu induzieren (Barthold, Griffey et al. 2016).

CPN tritt in der alternden Ratte sehr häufig auf, vor allem bei Sprague Dawley. Einem statistischen Modell zufolge ist der Proteinverlust bei diesem Stamm doppelt so hoch wie bei Wistar Ratten und führt damit deutlich schneller zu einem Auftreten der chronisch progressiven Nephropathie (Weaver, Gray et al. 1975). Es ist eine lebenslimitierende Erkrankung mit schnell auftretenden Todesfällen. Zudem ist sie häufig mit anderen Erkrankungen wie Bluthochdruck, Polyarteritis nodosa und renalen Tumoren vergesellschaftet.

Polyarteritis nodosa ist eine nekrotisierende Gefäßentzündung kleinerer bis mittelgroßer Arterien der Muskulatur, die häufig bei Sprague Dawley und SHR-Ratten („spontaneously hypertensive rats“) auftritt (Sharp and Villano 2012).

Das Auftreten einer CPN kann durch restriktive Fütterung, besonders der alten Ratten, und durch einen geringeren Eiweißgehalt des Futters vermindert werden.

Ein Rattenmodell zur Untersuchung der chronischen Nierenerkrankung ist das STNx (subtotal nephrectomy) Modell. Dieses Modell wurde entwickelt, um die Auswirkungen chronischer Nierenerkrankungen (CKD) auf das Herz-Kreislauf-System zu untersuchen. Das Risiko eines plötzlichen Herztods ist bei CKD-Patienten um 10 – 30 % höher als das Risiko einer gesunden Kontrollgruppe. Hintergrund dafür ist die durch die Hypertension verursachte Hypertrophie des Herzens (Brown, Zhang et al. 2005).

Fütterungsstudien zeigten, dass ein restriktives Futterregime die Entstehung einer CPN im Endstadium verhindern kann (Tapp, Wortham et al. 1989). Männlichen Fischerratten wurde die rechte Niere vollständig entfernt und bei der linken Niere erfolgte eine Ligatur von zwei der drei vorhandenen Segmentaläste (5/6 Nephrektomie). Die operierten Tiere wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt: Gruppe I (Kontrollgruppe, ad libitum), Gruppe II (restriktive Fütterung mit restriktivem Eiweißgehalt), Gruppe III (restriktive Fütterung mit normalem Eiweißgehalt), Gruppe IV (ad libitum mit reduziertem Eiweißgehalt), Gruppe V (Natriumchlorid-reduziert). 21 Wochen nach der Operation zeigten die Gruppen I, IV und V deutliche Nierenschädigungen mit Anzeichen eines renalen Endstadiums. Die Tiere aus den restriktiv gefütterten Gruppen hingegen zeigten eine geringere Proteinurie und ein gesundes Allgemeinbefinden während der Dauer der Studie (Tapp, Wortham et al. 1989).

Richardson und Luginbühl applizierten männlichen Ratten 10 Wochen lang ovines Prolaktin und konnten zeigen, dass es zu einer Verdickung der Bowman-Kapsel und zu starken Proteinablagerungen in den erweiterten Tubuli kam. Zusätzlich zeigte das Epithel mangelnde Organisation, übermäßiges Wachstum und Hyperplasie. Die auftretenden chronischen Entzündungszellreaktionen waren lokal oder diffus verteilt. Prolaktin verschlimmerte die auftretende chronisch progressive Nephropathie im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich. Die Gabe von Bromocriptin, einem Hemmer der Prolaktinsekretion, resultierte in einer deutlichen Verminderung der Eiweißausfällungen und Entzündungsanzeichen (Richardson and Luginbühl 1976).

9.3. Nephrokalzinose

Kalzifikationen der Niere werden gelegentlich bei der Ratte gefunden, auch wenn die Tiere kommerzielles Futter erhalten haben. Variationen in der Zusammensetzung der Nahrung, wie beispielsweise ein geringer Magnesium- oder ein hoher Kalziumgehalt, können das Auftreten von Kalzifikationen fördern. Charakteristisch für die Läsionen ist eine Ablagerung von Kalzium in der Mark-Rindengrenze. In sehr ernsten Fällen kann es sogar zu einer renalen Dysfunktion mit Albuminurie kommen (Barthold, Griffey et al. 2016).

9.4. Harnkonkremente und Urolithiasis

in einer unbehandelten Ratte finden sich sehr selten spontane Harnsteine. Häufiger finden sich Harnkonkremente in der Blase, wenn eine Hämaturie, eine hämorrhagische Zystitis oder eine Ureterobstruktion vorliegen. Allerdings können Konkremente auch im Nierenbecken und in den Harnleitern oder der Harnröhre auftreten. Es gibt bei der Laborratte keine primär vorherrschende Steinart, wie es beispielsweise bei Dalmatinern mit Uratsteinen der Fall ist (Sharp and Villano 2012, Hankenson 2013). Am häufigsten sind Kombinationen wie zum Beispiel Ammonium-Magnesium-Phosphat-Steine. Da dies bei der Ratte aber äußerst selten vorkommt, gibt es kaum Literatur zu prädisponierenden Faktoren. Klinisch zeigen die Tiere Hämaturie, Berührungsempfindlichkeit im Bereich des Abdomens, struppiges Fell und gegebenenfalls eine Anurie, wenn die Urolithen zu einem Verschluss der harnableitenden Wege führen (Hankenson 2013). Mukoide Ablagerungen müssen dabei von sogenannten „copulatory plugs“ unterschieden werden. Letztere werden erst agonal in die Harnröhre und Blase abgegeben (Sharp and Villano 2012). Es können auch über die Nieren ausgeschiedene Substanzen oder deren Metabolite im Harn auskristallisieren und zur Bildung von Konkrementen führen.

9.5. Hydronephrose

Hydronephrose ist ein häufiger Nebenbefund bei verschiedenen Stämmen bei der Sektion, allerdings gibt es in manchen Stämmen auch eine erbliche Grundlage. Beispielsweise liegt bei der Brown Norway Ratte eine polygenetische autosomale Erbgrundlage vor. Bei der Gunn Ratte wird es dominant vererbt und es kann in einem homozygoten Erbgang zu Totgeburten führen. In Sprague Dawley Auszuchtstämmen wurden Untersuchungen bezüglich der Häufigkeit von Hydronephrosen durchgeführt, die zeigten, dass bei der Vererbung vermutlich mehr als ein Gen verantwortlich ist (Barthold, Griffey et al. 2016).

Eine spontane und meist einseitige Hydronephrose ist vor allem bei männlichen Tieren bekannt. Meist ist die rechte Niere betroffen (Solleveld and Boorman 1986). Als Ursache hierfür wird der Samenstrang vermutet, der in seinem Verlauf den Ureter kreuzt und dies durch mechanische Obstruktion zur Rückstauung von Harn in die betreffende Niere führt. Allerdings konnte in einer Studie an jungen Wistar Ratten, denen der rechte Samenstrang entfernt wurde, keine verringerte Häufigkeit von Hydronephrosen festgestellt werden. Sie zeigten diese genauso häufig wie die nicht operierte Kontrollgruppe (Solleveld and Boorman 1986). Bei einer stark ausgeprägten Hydronephrose zeigt sich in der Sektion häufig ein flüssigkeitsgefüllter Hohlraum anstelle der gesunden Niere. Mikroskopisch lässt sich eine starke Dilatation des Nierenbeckens mit Aushöhlung des Nierenmarkes feststellen. Die Sammelrohre sind verkürzt und es lassen sich keine Entzündungszeichen nachweisen. Differentialdiagnostisch muss man Pyelonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen und eine Nekrose der Nierenpapille ausschließen. Obwohl es für manche Stämme eine erbliche Grundlage gibt, ist in den meisten Stämmen eine ein- oder beidseitige Hydronephrose jedoch ein Zufallsbefund in der Sektion.

9.6. Hyperplasie der Papilla renalis

Eine überwiegend beim männlichen Tier der Stämme Lewis und Brown Norway auftretende intermittierende Hämaturie wurde bei dem Krankheitsbild der renalen Papillen-Hyperplasie beschrieben. Manche dieser Tiere zeigen zusätzlich ein- oder beidseitige Hydronephrosen. Die Proliferationen des Urothels beschränken sich dabei auf die Nierenpapille. Es kommt zu Blutungen und Nekrose des Nierenstromas (Weiss 2007, Jones, Hard et al. 2013, Barthold, Griffey et al. 2016).

10. Sonographische Pathologie der Niere

Aufgrund der besonderen Anatomie des Verdauungsapparates der Kleinsäuger ist eine Röntgenaufnahme zur Erstuntersuchung der Niere häufig ungeeignet. Hier ist die Ultraschalluntersuchung vorzuziehen, da Größenveränderungen nicht nur detektiert werden können, sondern auch meist direkt die Ursache für die Größenzunahme ermittelt werden kann. Die Niere sollte systematisch dargestellt werden, um keine pathologischen Veränderungen zu übersehen. Es empfiehlt sich, das Organ von kranial nach kaudal und von lateral nach medial zu durchmustern (Pennick and d'Anjou 2008). Dabei sollte auch der Verlauf der renalen Gefäße untersucht werden.

10.1. Angeborene Erkrankungen

Angeborene Erkrankungen finden sich bei den Haussäugetieren und Heimtieren selten, mit Ausnahme der polyzystischen Nierenkrankheit der Katze (Pennick and d'Anjou 2008). Angeborene Hypoplasien führen zu einer deutlichen Hypertrophie der ursprünglich normal entwickelten Niere (Pennick and d'Anjou 2008).

10.2. Diffuse parenchymale Veränderungen

Verschiedene Nierenerkrankungen führen zu einer erhöhten Echogenität der Niere: Nephritiden, akute tubuläre Nephrosen, Nephrokalziosen und Nekrosen. Dabei kann sich die Hyperechogenität auf die Nierenrinde oder das Nierenmark beschränken, jedoch auch beide Kompartimente gleichermaßen betreffen. Häufig zeigt sich dann auch ein hyperechogenes Band im Nierenmark, das sogenannte „medullary rim sign“. Dies kann jedoch auch bei gesunden Hunden und Katzen auftreten (Pennick and d'Anjou 2008).

Die Differenzierung der Prozesse ist häufig schwierig. Akute Erkrankungen sind meist mit einer Größenzunahme des Organs verbunden, während chronische Erkrankungen zu einer Verkleinerung der Niere führen (Pennick and d'Anjou 2008). Die beim Kaninchen recht häufig vorkommende Infektion mit *Enzephalitozoon cuniculi* befällt überwiegend Gehirn und Niere. Es entwickelt sich eine chronisch interstitielle Nephritis, die man ultrasonographisch darstellen kann (Reese 2010, Sharp and Villano 2012): es zeigt sich das Bild einer unebenen Nierenoberfläche mit Einziehungen, einer unzureichenden Mark-Rinden-Differenzierung und eine Abnahme von Rindensubstanz.

10.3. Nierenzysten

Nierenzysten lassen sich leicht als anechogene, rundliche oder ovale Strukturen darstellen, die häufig eine distale Schallauslöschung besitzen (Pennick and d'Anjou 2008). Sie sind sehr gut vom umgrenzenden Gewebe abgrenzbar. Die meisten Zysten befinden sich in der Nierenrinde oder im kortikomedullären Übergang (Pennick and d'Anjou 2008). Sie treten sehr häufig beim Frettchen auf (Frings 2004, Pennick and d'Anjou 2008, Reese 2010).

10.4. Nierenabszesse

Abszesse weisen häufig keine adäquate Grenze zur Umgebung auf und beinhalten Sedimente oder reflektierende Echos in der anechogenen Flüssigkeit (Pennick and d'Anjou 2008).

10.5. Neoplasien

Tumore der Niere lassen sich aufgrund ihres vielfältigen Aussehens nur schwer mittels Ultraschalldiagnostik differenzieren. Eine ultraschallgestützte Biopsie oder eine Feinnadelaspiration ist hier das Mittel der Wahl (Pennick and d'Anjou 2008).

10.6. Niereninfarkte

Infarkte stellen sich senkrecht zur Nierenkapsel als gerade oder keilförmige Einziehungen der Nierenrinde dar (Pennick and d'Anjou 2008) und sind damit sonographisch gut nachweisbar.

10.7. Hydronephrose

Die Hydronephrose kann durch Obstruktion der harnableitenden Wege, durch forcierte Diurese, angeborene Erkrankungen oder durch Pyelonephritis entstehen. Sie wird auch als Pyelektasie bezeichnet (Pennick and d'Anjou 2008). Die Aufweitung des Nierenbeckens stellt sich ultrasonographisch anechogen dar.

10.8. Nephrokalzinose

Lagern sich im Bereich der harnableitenden Wege oder im Bereich des Nierenbeckens Konkreme ab, kann dies einerseits zu einer Hydronephrose durch mangelnden Harnabfluss führen, andererseits aber auch zu einer Pyelonephritis. Diese lässt sich durch eine Zunahme der Echogenität im Nierenmark (diffus oder inhomogen) diagnostizieren. Bei sehr weit voran geschrittenen Erkrankungen kann daraus eine Verkleinerung der Nierenpapille resultieren (Reese 2010). Die Urolithen und Konkreme selbst sind meist gut darstellbar, da sie deutlich echoreich sind (Pennick and d'Anjou 2008).

Von Kalantarinia wird die Ultraschalluntersuchung als eine sehr sichere, schonende und gut verfügbare Bildgebungsmethode zur Einordnung einer akuten Nierenschädigung (AKI) bewertet. Von großem Vorteil ist zusätzlich die Portabilität der Untersuchungsgeräte, die eine bettseitige Untersuchung und Diagnostik auch auf Intensivstationen ermöglicht. Die wichtigste Information im zweidimensionalen B-Bild besteht dabei in der Längenmessung der Niere. Bei der AKI ist die Niere im Verhältnis zur gesunden Niere größer, während sie bei einer chronischen Nierenschädigung (CKD) an Größe verliert (Kalantarinia 2009). Auch bei Lymphomen, akuten Glomerulonephritiden, akuten interstitiellen Nephritiden und akuter Tubulonekrose ist die Niere vergrößert (Kalantarinia 2009). Das gleiche ist bei venösen Thrombosen und Transplantatabstoßung zu beobachten (Kalantarinia 2009). Im B-Bild ist außerdem die Beurteilung des Nierenbeckens relevant, da eine Erweiterung ein Hinweis auf eine Obstruktion der harnableitenden Wege sein kann. Allerdings kann eine Dilatation des Beckens auch bei Diabetes insipidus und bei einer Schwangerschaft auftreten (Kalantarinia 2009).

Bei Kaninchen mit künstlicher induzierter Nephrokalzinose durch Gabe von Phosphaten, Vitamin D, Oxalat und Furosemid war die Ultraschalldetektion sensitiver als eine Computertomographie. Cramer et al. induzierten bei 75 weißen Neuseeländern eine Nephrokalzinose (NC). Bei 65 Tieren konnte eine Verlaufskontrolle erfolgen. Die Autoren konnten mit einer Sensitivität von 96 % im Ultraschall eine NC nachweisen (CT: 64 % Sensitivität). Die Spezifität lag bei 85 % in der Ultraschalluntersuchung und bei 96 % in der computertomographischen Darstellung (Cramer, Husa et al. 1998).

10.9. Nierenbiopsien

Die Niere eignet sich beim Menschen hervorragend zur Entnahme von Nierenbiopsien oder Feinnadelaspirationen (Wolters, Herget-Rosenthal et al. 2012). Tiere sollten für eine Biopsie-Entnahme sediert werden, um das Verletzungsrisiko bei der Punktion zu minimieren. Nadellänge und Nadelgröße müssen dem zu untersuchenden Tier und der Nierengröße angepasst werden (Pennick and d'Anjou 2008). Bei der Ratte muss aufgrund der sehr kleinen Nierengröße mit besonderer Vorsicht gearbeitet werden. Ditscherlein et al. erzielten in ihrer Studie mit 90 Ratten die besten Ergebnisse bei der Nierenpunktion am eröffneten Abdomen. Sie beschrieben die Blindpunktion als schwer durchführbar und weniger gut geeignet (Ditscherlein, Spann et al. 1968).

11. Dopplersonographie mit Ermittlung von RI und PI

Bei der Dopplersonographie werden die ausgesendeten Schallwellen überwiegend von den Erythrozyten reflektiert. Anhand der Frequenzverschiebung („Doppler Shift“) der zum Schallkopf zurückfließenden Wellen, kann die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes gemessen werden (Kiefer 2005, ELCAT 2017). Dieser Shift ist jedoch stark vom Untersuchungswinkel, der nicht mehr als 60° betragen sollte, abhängig. Abweichungen dieses Winkels führen zu sehr starken Messfehlern (Kiefer 2005).

11.1. Continuous-Wave-Doppler

Der Continuous-Wave Doppler sendet und empfängt die Schallwellen kontinuierlich mit zwei verschiedenen Kristallen (Sendekristall und Empfangskristall). Es erfolgt eine graphische Darstellung der arteriellen Vorwärtsflüsse als Kurven oberhalb der Nulllinie während venöse Rückflüsse graphisch unterhalb der Nulllinie aufgezeichnet werden (Kiefer 2005, ELCAT 2017). Dieses Verfahren eignet sich sehr gut zur qualitativen Beurteilung von Flusskurven.

11.2. Pulsed-Wave-Doppler

Bei dem Pulsed-Wave-Doppler arbeitet nur ein Kristall als Sende- und Empfangseinheit, indem er zwischen dem Aussenden und dem Empfangen von Schallwellen hin und her wechselt (Kiefer 2005). Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass der Bereich, der untersucht werden soll, mittels eines Messvolumens (auch „Sample Volume“ oder Dopplergate genannt) genau bestimmt werden kann (ELCAT 2017). Die Pulswiederholungsfrequenz (PRF, Pulse Repetition Frequency) ist die Frequenz, mit der die Impulse ausgesendet werden und ist abhängig von der Tiefe des untersuchten Gefäßes: je tiefer das Messvolumen, desto geringer die PRF.

11.3. Array-Schallköpfe

Array-Schallköpfe machen eine gleichzeitige Darstellung von 2-D-Bild und Dopplerverfahren möglich, da hier mehrere Kristalle nebeneinander positioniert sind. Man unterscheidet Linear-Arrays, Convex-Arrays und Phased-Arrays. Durch diese Technologie ist eine Messung des Blutflusses mit der Option zur Korrektur des „Sample Volumes“ in Echtzeit möglich (ELCAT 2017).

11.4. Farbdoppler

Mit Hilfe der Doppleruntersuchung können die Blutgefäße auch farblich durch Farb-Duplex-Systeme (Farbdoppler) dargestellt werden (Kiefer 2005). Zuflüsse auf den Schallkopf werden rot, vom Schallkopf wegfließende Blutströme werden blau dargestellt. Die Farben lassen nicht auf arterielles oder venöses Blut schließen. Die Geschwindigkeit des Blutflusses spiegelt sich in der Helligkeit der Farbe wieder (ELCAT 2017). In der vorliegenden Arbeit wurde zur Doppleruntersuchung der Aa. interloba-

res der Farbdoppler zur Gefäßdarstellung und der Pulsed-wave-Doppler (PW-Doppler) zur Messung der Blutfließparameter angewandt.

Die mit dem Dopplerverfahren erstellten Flusskurven (PW-Dopplerkurven) können jeweils qualitativ und quantitativ ausgewertet werden.

11.4.1. Qualitative Auswertung

Widerstandsgefäße können durch Kontraktion der glatten Muskulatur ihr Lumen verändern und dadurch den Widerstand des gesamten Blutgefäßsystems beeinflussen. Bei den Nierenarterien handelt es sich um Niedrigwiderstandsgefäße mit einem niedrigen peripheren Widerstand und einem kontinuierlichen Vorwärtsfluss. Bei der Doppleruntersuchung zeigt sich ein klassisches Bild für ein Niedrigwiderstandsgefäß, gekennzeichnet durch einen steilen Peak in der Systole und einem Abfall in der Diastole bei monophasischem Auftreten. Der Gefäßwiderstand und die Compliance beeinflussen das Profil der Flusskurve. Die qualitative Auswertung erfolgt deskriptiv und bezieht die Parameter des Flussmusters, der Richtung und Art der Strömung und die Geschwindigkeit des Vorwärtsflusses mit ein (Kiefer 2005, Holder 2012, Ullrich 2013).

11.4.2. Quantitative Auswertung

Bei der quantitativen Auswertung der PW-Dopplerkurven werden winkelabhängige von winkelunabhängigen Parametern unterschieden.

11.4.2.1. Winkelabhängige Parameter

Zu den winkelabhängigen Parametern gehört die Blutfließgeschwindigkeit mit Bestimmung von mittlerer amplitudengewichteter Geschwindigkeit (TAV), zeitlich gemittelter Geschwindigkeit (TAMAX), diastolischer Maximalgeschwindigkeit (DPV), systolischer Maximalgeschwindigkeit (SPV) und enddiastolischer Geschwindigkeit (EDV). Um Messungenauigkeiten zu vermeiden, sollte das Blut nahezu parallel zur Schallrichtung fließen. Ist dies nicht der Fall, so muss eine Winkelkorrektur vorgenommen werden. Allerdings darf der Winkel 60° nicht überschreiten, da sonst Messfehler von mehr als 20 % die Folge sind (Kiefer 2005, ELCAT 2017). Aufgrund dieser Schwierigkeiten wird in der Dopplersonographie meist auf die winkelunabhängigen Parameter zurückgegriffen.

11.4.2.2. Winkelunabhängige Parameter

Resistenzindex, Pulsatilitäts-Index und Ratio gehören zu den winkelunabhängigen Parametern.

11.4.2.2.1. Resistenzindex nach Pourcelot (RI)

Der Resistenzindex, auch Resistance-Index, Resistive Index oder Pourcelot-Index genannt, ist unabhängig vom Dopplerwinkel und hat keine Einheit. Er berechnet sich aus den unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten in der diastolischen und systolischen Phase der Herzarbeit. Er wurde 1974 von Pourcelot folgendermaßen bestimmt (Pourcelot 1974):

$$RI = \frac{\text{max. systolische Strömungsgeschwindigkeit} - \text{enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit}}{\text{max. systolische Strömungsgeschwindigkeit}}$$

Die Messung des Resistenzindex ist in allen Niedrigwiderstandsgefäßen parenchymatöser Organe möglich. Zur Messung werden lediglich die maximale systolische Geschwindigkeit und die enddiastolische Geschwindigkeit ermittelt, daher kann diese Auswertung nur an monophasischen Flusskurven erfolgen. Die Fließgeschwindigkeit des Blutes, Durchmesser und Elastizität des Gefäßes sowie die Viskosität beeinflussen den Resistenzindex ebenfalls (Kiefer 2005). Er zeigt also nicht nur den Wider-

stand selbst an. Beispielsweise steigt der RI in Gefäßen mit einem kleinen Lumen an, da sich in diesen die Fließgeschwindigkeit des Blutes verlangsamt. Bei einem hohen peripheren Widerstand ist auch der RI erhöht. Allerdings liegt der maximal erreichbare Wert bei 1 (ELCAT 2017). Eine Abnahme des RI ist bei steigender Herzfrequenz zu verzeichnen (Kiefer 2005).

Der RI wird in der Humanmedizin sehr häufig nach Nierentransplantationen zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Abstoßungen der neuen Niere können damit frühzeitig erkannt werden (Gaschen, Schuurman et al. 2001). Auch Stenosen und alte Niereninfarkte können mit der Messung des RI erkannt werden.

Bekannt ist mittlerweile, dass sich der Resistenzindex sowohl beim Menschen als auch bei unseren Haussäugetieren in sehr engen Grenzen befindet. In aller Regel bei Adulten zwischen 0,5 und 0,7 (Gorgas 2004, Kiefer 2005, Ullrich 2013, Schweiger, Ohlerth et al. 2015). Abweichungen von diesem Referenzbereich stehen in direktem Zusammenhang mit Nierenpathologien. Bei juvenilen Patienten ist der Index zunächst vergleichsweise hoch, sinkt im Laufe des Alterns wieder ab, um dann bei geriatrischen Patienten wieder anzusteigen (Kiefer 2005, Ullrich 2013). Seitenunterschiede zwischen rechter und linker Niere konnten bei gesunden Patienten bisher weder bei Tieren noch bei Menschen festgestellt werden.

11.4.2.2.2. Pulsatilitätsindex nach Gosling (PI)

Auch dieser Messparameter besitzt, ähnlich wie der RI, keine Einheit und ist unabhängig vom Doppler-Winkel. Die Berechnung sieht folgendermaßen aus (Gosling and King 1974):

$$PI = \frac{\text{max. systolische Geschwindigkeit} - \text{enddiastolische Geschwindigkeit}}{\text{mittlere Geschwindigkeit eines Herzzyklus}}$$

Auch dieser Wert wird durch externe Faktoren wie Viskosität des Blutes, Größe des Gefäßes und Geschwindigkeit des Blutes beeinflusst. Zusätzlich wirkt der Herzrhythmus auf diesen Wert mit ein. Da im Gegensatz zur Berechnung des Resistenzindex hier auch die Geschwindigkeit während eines Herzzyklus herangezogen wird, kann man den Pulsatilitätsindex auch bei dreiphasigen Flussprofilen anwenden (Kiefer 2005).

Bei der Messung des PI tritt deutlich mehr Variabilität auf, als bei der Messung des Resistenzindex. Daher wird diese Messung in der Veterinärmedizin nur selten routinemäßig angewandt.

11.4.2.2.3. Ratio (A/B Quotient, B/A Quotient)

Auch dieser Parameter eignet sich zur Messung in Niedrigwiderstandsgefäßen parenchymatöser Organe und beschreibt den Quotienten aus enddiastolischer Geschwindigkeit und systolischer Maximalgeschwindigkeit. Dabei können Zähler und Nenner getauscht werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Ratio jedoch nicht ermittelt.

12. Aussagekraft von Dopplersonographie, RI, PI und ihre Relevanz für die Diagnostik und in der Forschung

Parallel zu der Arbeit von Frings (Frings 2004) fertigte Gorgas (Gorgas 2004) im gleichen Zeitraum eine Publikation zur sonographischen und dopplersonographischen Untersuchung der Frettchenniere an. Sie untersuchte 38 Tiere (18 m, 20 w) mit einem 12 MHz Linearschallkopf. Dabei erfolgte die Sonographie im B-Bild an beiden Nieren, die Doppleruntersuchung jedoch nur an der linken Niere. Gorgas (Gorgas 2004) nahm die Messungen der Fließparameter an den Aa. interlobares vor, da die klei-

neren Gefäße nicht zuverlässig dargestellt werden konnten. Auch hier fielen, ähnlich wie in der Arbeit von Frings (Frings 2004), zahlreiche Tiere mit Zysten und / oder hyperechogenen Veränderungen der Niere auf. An anderen Organen konnten keine zystischen Veränderungen festgestellt werden. Somit konnten nur 9 der 38 Tiere als gesund eingestuft werden, da sie weder Störungen des Allgemeinbefindens noch Veränderungen in der Sonographie aufwiesen. Rüden zeigten mit einem RI von $0,55 \pm 0,03$ höhere Widerstände als Fähen mit einem RI von $0,52 \pm 0,06$. Die Ursache hierfür konnte nicht geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen. Die Bilder der dopplersonographischen Untersuchung der Nieren des Frettchens entsprachen weitestgehend denen von Hund und Katze. Auffällig war, dass dem frühsystolischen Peak kein zweiter Peak, der sogenannte compliance peak, folgte. Ein Grund hierfür könnte die hohe Pulsfrequenz des Frettchens sein. Sowohl der PI als auch der RI waren stark vom Allgemeinbefinden der Tiere abhängig. Tiere mit einem gestörten Allgemeinbefinden hatten signifikant höhere Indizes als die gesunde Kontrollgruppe, während die Fließgeschwindigkeiten abnahmen. Während bei Hund und Katze bei steigender Herzfrequenz ein Abfall der Indizes bekannt ist (Schwerk and Restrepo 1994, Restrepo-Schäfer, Schwerk et al. 1999, Kiefer 2005), konnte Gorgas (Gorgas 2004) in ihrer Arbeit keine Zusammenhänge zwischen Pulsfrequenz und verändertem Index feststellen. Zahlreiche andere Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass ein Resistenzindex größer als 0,7 bei Adulten als nierenpathologisch anzusehen ist. Trotz der zahlreichen Nierenveränderungen erreichte keines der Tiere aus Gorgas' Studie (Gorgas 2004) diesen Wert. Dadurch schlussfolgerte die Autorin, dass die klinische Nutzung des RI gemäß dem Ergebnis ihrer Arbeit als fragwürdig anzusehen sei, da Tiere mit sonographischen Nierenveränderungen, die gleichzeitig ein ungestörtes Allgemeinbefinden zeigten, auch normale Blutflussparameter aufwiesen. Sie wies auch darauf hin, dass die ermittelten Dopplerkurven immer eine Interaktion vieler interner und externer Einflussfaktoren darstellten.

2012 untersuchte Holder 8 männliche und 17 weibliche ungedierte Meerschweinchen mit einem 12 MHz Linearschallkopf beziehungsweise einem 20 MHz Schallkopf. Letzterer wurde bei sehr kleinen oder sehr jungen Tieren eingesetzt. Holder (Holder 2012) führte die Längenmessung der Niere im Sagittal- und im Dorsalschnitt durch und kam bei beiden Messungen zu den gleichen Ergebnissen. Abweichungen von mehr als 10 % wurden als pathologisch angesehen, Abweichungen unter 10 % wurden als Messungenauigkeit interpretiert. Bei der Breitenmessung zeigte sich die linke Niere im Transversalschnitt durchgehend minimal größer als im Sagittalschnitt. Bei der Höhenmessung gelang die reproduzierbare Darstellung und Messung im Dorsalschnitt besser als im Transversalschnitt. Im Dorsalschnitt wurden Abweichungen der Höhe ab 9 – 10 % als relevant angesehen, im Transversalschnitt erst ab 15 %. Holder rät von dem Umfahren der Niere mit dem Cursor zur Einschätzung der Nierengröße als Standardverfahren ab, da sie es als zu schwierig und zeitaufwendig erachtet. Sie beschreibt zusammenfassend die Längenmessung am Besten im Sagittalschnitt und Breiten- und Höhenmessung am Besten im Transversalschnitt durchführbar. Sie stellte keine relevanten Größenunterschiede zwischen rechter und linker Niere fest. Holder (Holder 2012) berechnete das Nierenvolumen anhand der Formel für ellipsoide Körper und bestimmte danach das relative Volumen. Es gab keine Abhängigkeiten des Volumens von Alter und Geschlecht der Tiere, aber es bestand ein positiver Zusammenhang zwischen Nierenvolumen und Körpergewicht der Tiere. Die während der Untersuchung mitgemessene Pulsfrequenz ergab keine Abhängigkeit zum Alter, Geschlecht und Gewicht der Tiere. Die dargestellten Nierengefäße zeigten den klassischen Verlauf eines Niedrigwiderstandsgefäßes: sie hatten ein einphasiges Flussprofil mit eingipfligem Peak und gleichmäßigem Abfall bei kontinuierlichem Vorwärtsfluss. Die Messung des Resistenzindex zeigte, dass eine Abweichung von $\pm 13,2$

% als Messfehler angesehen wurde, während bei der Messung des PI erst eine Abweichung von ± 30 % als Abweichung angesehen werden konnte. Holder schließt daraus, dass für den praktischen und klinischen Gebrauch die Messung des RI deutlich zuverlässiger und reproduzierbarer ist, als die Messung des PI. Sie empfiehlt daher primär die Messung des Resistenzindex und gegebenenfalls nur zusätzlich die Messung des Pulsatilitätsindex. Der gemessene RI betrug $0,61 \pm 0,057$ und der gemessene PI $0,79 \pm 0,15$. Da die von Holder (Holder 2012) gemessenen und untersuchten Fließparameter beim Meerschweinchen relativ unabhängig von Herzfrequenz, Alter, Geschlecht und Körpermasse sind, rät die Autorin weitere Studien an, um zu klären, in wie weit sich die Parameter zur Diagnostik von Nierenerkrankungen eignen.

Ullrich (Ullrich 2013) ermittelte Referenzwerte für Fließparameter bei gesunden Kaninchennieren. Dazu untersuchte sie 44 Kaninchen (19 m, 25 w) mit einem Linearschallkopf mit einer Arbeitsfrequenz von 10 MHz im B-Bild und mit einer Arbeitsfrequenz von 8 MHz bei der Doppleruntersuchung. Die Längenmessung erfolgte im Sagittalschnitt, die Messung von Höhe, Breite und Hilus im Transversalschnitt. Sie ermittelte einen durchschnittlichen RI von 0,54 sowie einen durchschnittlichen PI von 0,79. Außerdem stellte sie eine positive Korrelation der Blutfließparameter mit dem Alter fest, jedoch waren die Werte unabhängig von Geschlecht und Gewicht. Auch Ullrich (Ullrich 2013) zieht ebenso wie Holder (Holder 2012) für die klinische Diagnostik die Messung des Resistenzindex der Messung des Pulsatilitätsindex vor. Generell beschreibt sie die Durchführung der Ultraschalluntersuchung bei den wachen Kaninchen als sehr gut und daher gut in den Praxisalltag integrierbar. Als Nachteil bei allen Nagetieren und dem Kaninchen stellt sie heraus, dass durch die besondere Anatomie des Magendarmtrakts die Darstellung der abdominalen Organe erschwert sein kann.

Kalantarinia (2009) zeigte, dass die Doppleruntersuchung mit Messung des RI als Diagnostikum in der Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Nierenschädigung eingesetzt werden kann. Der mittlere RI lag bei Patienten mit einer akuten Schädigung und Vaskulitis bei 0,78 bis 0,82 (Kalantarinia 2009). Der Autor unterstreicht, dass die Untersuchung und die Ergebnisse abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, des Patientenhabitus und der Vorbereitung des Patienten sind. Kalantarinia merkte außerdem an, dass die Messung des RI wenig zuverlässig sei, da der Resistenzindex im Alter auch bei gesunden Patienten anstiege (Kalantarinia 2009).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kalantarinia wird der RI von einigen Autoren als deutlicher Marker zur Vorhersage oder Persistenz einer akuten Niereninsuffizienz favorisiert:

In einer Studie an 125 Patienten einer Intensivstation (Boddi, Bonizzoli et al. 2016) waren Werte von 0,85 und höher verbunden mit akuter Niereninsuffizienz und häufig mit Todesfolge. Sehr hohe Werte bei der Erstdiagnose wiesen zusätzlich auf die Gefahr einer persistierenden Niereninsuffizienz hin. Da die Untersuchungen problemlos auch bei Patienten durchgeführt werden kann, die intensivmedizinisch betreut werden müssen, empfehlen die Autoren dieses Diagnostikum als effektives Hilfsmittel in der Früherkennung und Behandlung einer akuten Niereninsuffizienz. Bei chronischen Niereninsuffizienzen dient der renale Widerstandsindex als Marker von systemischer Atherosklerose und kann damit zur Vorhersage der Sterblichkeit herangezogen werden.

Weiterhin nutzten Yoon et al. den RI zur Vorhersage eines akuten Nierenversagens. Sie induzierten bei Kaninchen künstlich ein akutes Nierenversagen durch Applikation von Glycerol in die Oberschenkelmuskulatur. Die Tiere wurden anschließend engmaschig mit Dopplerultraschall untersucht. Im Anschluss an jede Untersuchung wurden die Kreatininwerte im Serum untersucht. Der RI zeigte 12

Stunden nach Applikation seinen höchsten Wert und fiel dann bis zum 7. Tag wieder ab. Kreatinin erreichte erst nach einem Tag Höchstwerte und sank innerhalb der folgenden 14 Tage auf ein normales Niveau. Der Resistenzindex diente also als effektive Vorhersage des künstlich induzierten akuten Nierenversagens (Yoon, Kim et al. 1995).

Bei der Vorhersage über potentielle Abstoßungen einer Spenderniere nach Transplantation oder sogar über mögliche Todesfolgen, wird der RI häufig als Marker herangezogen. Wird ein sehr hoher RI gemessen, so ist das Risiko einer Abstoßung ebenfalls erhöht (Radermacher, Mengel et al. 2003). Generell muss hierbei beachtet werden, dass sich der Resistenzindex altersabhängig verändert. Werden bei einem jungen Erwachsenen Werte von über 0,7 als pathologisch angesehen (Platt 1992), so beträgt der mittlere Wert bei den gesunden über 60-Jährigen $0,74 \pm 0,05$ (Janetschek, Frauscher et al. 1997). Platt weist ebenfalls daraufhin, dass die Doppleruntersuchung sehr gewissenhaft ausgeführt werden muss, um adäquate physiologische Werte zu erhalten (Platt 1992).

Die Abhängigkeit des Resistenzindex von dem Widerstand der Gefäße aber auch der Gefäßcompliance wurde in einem in-vitro Modell untersucht (Bude and Rubin 1999). Dazu wurde der Blutkreislauf schematisch mit einer pulsierenden Pumpe und einer Flüssigkeit mit blutähnlicher Viskosität nachgebaut. Die Compliance dient als Maß für die Gefäßelastizität und gibt an, ab welcher Flüssigkeitsmenge eine Druckerhöhung im Gefäß festzustellen ist. Der Gefäßwiderstand beschreibt den Quotienten aus Druckdifferenz und Herzzeitvolumen und ergibt sich aus mehreren Gefäßwiderständen (Bude and Rubin 1999). In dem in-vitro Modell von Bude und Rubin konnten sowohl die Compliance als auch der Widerstand der Gefäße verändert werden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Compliance den RI direkt beeinflusst: so führte eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes zu einem erhöhten RI, wenn Gefäßcompliance vorhanden war. Wurde diese künstlich ausgeschaltet, zeigte sich der Resistenzindex unbeeinflusst von den Gefäßwiderständen. Die Autoren fordern deshalb eine Umbenennung des Resistenzindex in Impedanz-Index, da so die Einflüsse auf den Messwert deutlicher gemacht werden (Bude and Rubin 1999).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Reichart (Reichart 2011). Der RI ergibt sich aus der Summe von Compliance, dem Gefäßwiderstand und dem Pulsdruck. Daher eignet sich der Resistenzindex aber auch zur Beurteilung atherosklerotischer Befunde. Vor allem bei chronischen Nierenerkrankungen dient er damit als wertvolles Diagnostikum (Reichart 2011, Boddi, Bonizzoli et al. 2016).

Alter und Herzfrequenz beeinflussen den Resistenzindex beim Menschen (Grün, Herath et al. 2012). Um Messwerte zu erhalten, die unabhängiger von extrarenalen Einflüssen sind, wurde untersucht, ob die Differenz zwischen den Resistenzindices von Milz und Niere (DI-RISK) genauere Informationen über intrarenale Schädigungen geben kann, als der Resistenzindex der Niere allein (Grün, Herath et al. 2012). Als Marker für systemische Gefäßerkrankungen wurde IMT (Intima-Media-Dicke der A. carotis) eingesetzt. In der gesunden Kontrollgruppe (n=152) korrelierten die Indices von Niere und Milz miteinander. Beide Werte wurden durch Alter und Fälle von subklinischer Atherosklerose beeinflusst. Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen Blutdruck und Herzfrequenz festgestellt werden. Durch die Bestimmung des DI-RISK wurde der Einfluss von Atherosklerose auf die Werte ausgeschaltet. Auch in der Studiengruppe mit 290 nierenkranken Patienten, wurden die RI's alleine durch zahlreiche extrarenale Faktoren beeinflusst: Blutdruck, Alter, Herzfrequenz. Hier war auch der IMT deutlich angestiegen. Die ermittelten DI-RISK Werte waren auch in dieser Gruppe unabhängig von den extrarenalen Einflüssen und lieferten so genauere Ergebnisse (Grün, Herath et al. 2012).

Es existieren zahlreiche kontroverse Aussagen bezüglich der Effektivität und des Nutzens der Doppelsonographie mit Bestimmung der Blutflussparameter (Rawashdeh, Djurhuus et al. 2001). Befürworter sehen in der nicht invasiven Untersuchung eine starke Bereicherung, während Gegner die Blutflussparameter für unzuverlässig halten, da diese von mannigfaltigen Faktoren beeinflusst werden (Rawashdeh, Djurhuus et al. 2001).

Tublin et al. sehen die Ermittlung des Resistenzindex sehr kritisch, da er zwar gute Ergebnisse bei der Diagnose kompletter Gefäßverschlüsse liefert, jedoch partielle Verschlüsse nur in 50 % der Fälle erkennen lässt (Tublin, Bude et al. 2003). Dennoch erkennen die Autoren den Nutzen in der Transplantatdiagnostik an. Sie weisen aber darauf hin, dass bislang noch zu wenig über die genauen Zusammenhänge bei der Bildung der Flusskurven bekannt ist, um die Doppleruntersuchung als Standarddiagnostikum anzuwenden.

Die Darstellung und Untersuchung der Blutflussparameter kann durch die Gabe von Kontrastmitteln deutlich verbessert werden. Sommer untersuchte in ihrer Arbeit die Auswirkungen von Kontrastmittel auf die Niere. Sie konnte bei der Gabe von hochviskösen dimeren Mitteln wie Iodixanol Anzeichen für Hypoxie und Nierenschädigungen feststellen (erhöhte Expression von Biomarkern). Auf diese Kontrastmittel sollte bei Vorschädigungen der Niere verzichtet werden (Sommer 2011).

Eine gewebeschonendere Anwendung ist die Gabe von Mikrobubbles (oder: Microbubbles) zur Kontrastverstärkung (CEUS) (Benozzi, Cappelli et al. 2009). Die Ultraschalluntersuchung mittels Doppler ist zur Untersuchung der Niere seit langem etabliert. Dennoch ist die Unterscheidung zwischen akuten Prozessen äußerst schwierig. So ist eine alleinige Diagnostik einer akuten tubulären Nekrose, Medikamentennebenwirkungen mit renalem Effekt oder akuten Abstoßungsreaktionen kaum möglich (Benozzi, Cappelli et al. 2009). Die Arbeitsgruppe um Benozzi et al. verglich Dopplerultraschall mit kontrastmittelverstärktem Ultraschall bei 39 Patienten, die ein Nierentransplantat erhielten und an Tag 5, 15 und 30 nach Implantation untersucht wurden. Als Kontrastmittel wurden SonoVue Bolus Injektionen mit Mikrobubbles gegeben. 14 Patienten zeigten unerwünschte Reaktionen auf das Transplantat: 10 entwickelten eine akute tubuläre Nekrose (ATN) und 4 zeigten akute Abstoßungsreaktionen (ARE). Bei diesen Patienten wurden Nierenbiopsien genommen. Die Blutuntersuchung beinhaltete die Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und die Bestimmung des Kreatininspiegels im Blut (Benozzi, Cappelli et al. 2009). Die Doppleruntersuchung ergab zwar einen erhöhten RI, jedoch konnte keine Differenzierung zwischen beiden Gruppen (ATN und ARE) geleistet werden. Mit der CEUS konnte bei der ARE-Gruppe ein deutlicher Anstieg des sogenannten „Time to Peak“ (TTP) nachgewiesen werden. Die Autoren schließen daraus, dass nur die CEUS, neben der routinemäßigen Nierenbiopsie, geeignet ist, um akute tubuläre Nekrosen von akuten Abstoßungsreaktionen zu unterscheiden und dadurch Auskünfte über die Prognose zu erhalten (Benozzi, Cappelli et al. 2009).

Dennoch können auch bei diesem bildgebenden Verfahren Artefakte oder Messungenauigkeiten auftreten. Die Position des Gates („region of interest“, ROI) hat Auswirkungen auf die Ergebnisse der Peakstärke. Leinonen et al. (Leinonen, Raekallio et al. 2011) stellten bei der Untersuchung von 10 anästhesierten Katzen fest, dass sowohl die Tiefe als auch die Größe der ROI einen Einfluss auf die Peakintensität haben. Diese nimmt bei steigender Tiefe und Größe ab. Auch variieren die Messergebnisse bezüglich des ersten Auftretens der Schallverstärkung in Abhängigkeit der Position der ROI in der Nierenrinde. Die Autoren empfehlen daher standardisierte Messpositionen zu etablieren, um keine Messfehler zu erhalten (Leinonen, Raekallio et al. 2011).

Etwa 20 % aller akuten Niereninsuffizienzen sind auf eine Nierenschädigung durch Medikamentengabe bei schwer kranken Patienten zurückzuführen (Albers 2008). Zur Erkennung einer akuten Nierenschädigung wird häufig die Bestimmung von Serumkreatinin und Blutharnstoff herangezogen. Beide Parameter reagieren jedoch recht spät auf einen vorangegangenen Schaden. Cisplatin, ein in der Chemotherapie angewandtes Zytostatikum, ist bekannt für seine nierentoxischen Wirkungen. Es führt in proximalen Tubuli und den Sammelgängen zu Zellnekrosen und zu ansteigenden Kreatinin und Harnstoff Werten im Blut. In einem Cisplatin-Rattenmodell konnte 2016 gezeigt werden, dass die Erhöhung der Blutflussparameter RI und PI deutlich vor Anstieg des Serumkreatinins erfolgte und dass die Pulswelle unter Cisplatin-Therapie flacher verlief als bei Tieren der unbehandelten Kontrollgruppe. Die Sonographie erfolgte im mehrstündigen Abstand unter Narkose. Die Autoren hoben hervor, dass die Ultraschalluntersuchung einen wichtigen Beitrag zum 3R-Prinzip liefert, da in dem Versuch deutlich weniger Tiere eingesetzt werden mussten, um signifikante Ergebnisse zu erhalten (Fisch, Liao et al. 2016).

Auch nach Lebertransplantationen sind akute Niereninsuffizienzen eine häufig beschriebene Komplikation, bedingt durch die kurzzeitige Minderdurchblutung. Ischämien stellen einen Hauptgrund für die Entstehung einer ANI dar. In einem Rattenmodell zur Lebertransplantation konnte zwar ein starker Anstieg des RI nach Entfernung der Leber gezeigt werden (Kong, Chen et al. 2013). Dieser normalisierte sich aber sofort mit Implantation der Leber und Reperfusion der Organe. In diesem Modell brachte die Ultraschalluntersuchung mit Bestimmung der Blutflussparameter keine weiteren Auskünfte über potentielle Nierenschädigungen durch Ischämien. Die Autoren merken jedoch an, dass es sich bei dem Modell um eine Kurzzeitstudie handelte und Aussagen zur Langzeitprognose somit nicht getroffen werden können (Kong, Chen et al. 2013).

Aktuell gibt es mehrere Untersuchungen, um die Nutzung von RI und PI in der Kardiologie zu etablieren (Quisi, Kurt et al. 2014, Wybraniec, Chudek et al. 2017). Kardiologische Erkrankungen sind häufig mit renalen Funktionseinschränkungen verknüpft und umgekehrt. Dies wird unter dem Begriff kardiorenales Syndrom (KRS) zusammengefasst: ist das eine Organ in seiner Funktion eingeschränkt, so schränkt es auch das andere Organ in dessen Funktion ein.

Operative Eingriffe an der Aorta werden häufig durch das postoperative Auftreten einer ANI verkompliziert. 2016 wurden 62 Patienten untersucht, bei denen mit Hilfe einer sogenannten „Elephant Trunk“ – Implantation eine Aortendissektion behoben wurde. Die Patienten wurden unmittelbar vor der Operation dopplersonographisch untersucht, sowie 6, 24 und 48 Stunden nach dem Eingriff. 22 Patienten entwickelten keine akute Niereninsuffizienz und wiesen einen RI von $0,67 \pm 0,03$ auf. 21 Patienten zeigten eine vorübergehende ANI mit einem Resistenzindex von $0,71 \pm 0,05$ und 19 Patienten waren von einer persistierenden ANI betroffen (RI: $0,78 \pm 0,05$). Der Resistenzindex konnte am Besten in den Aa. arcuatae gemessen werden und war bei allen Patienten vor dem chirurgischen Eingriff im gleichen Bereich. Die Autoren konnten mit einer 94,7 prozentigen Sensitivität und einer Spezifität von 72,1 % eine persistierende ANI anhand der RI-Werte vorhersagen. Dennoch empfehlen sie, die Aussagekraft des RI bei anderen kardiologischen Interventionen zu untersuchen (Wu, Qin et al. 2017).

Eine Studie des gleichen Modells mit 61 Patienten kam zu ähnlichen Ergebnissen. Hier lag der maximal gemessene RI-Wert in der Gruppe der ANI-Patienten bei $0,73 \pm 0,08$ sechs Stunden nach dem operativen Eingriff. Der Kreatininwert stieg langsamer an und erreichte sein Maximum nach 24 Stunden (Qin, Wu et al. 2017).

Bei der im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen durchgeführten Koronarangiographie werden die Gefäße nach Röntgenkontrastmittelgabe unter Durchleuchtung sichtbar gemacht. Diese Kontrastmittel können jedoch zu Nierenschädigungen führen (Sommer 2011). Wybraniec et al. untersuchten, ob die Blutflussparameter RI und PI zur Vorhersage einer ANI nach Kontrastmittelapplikation herangezogen werden können. Dazu führten sie bei 95 Patienten vor und eine Stunde nach der Koronarangiographie eine Doppleruntersuchung der Nieren durch. Sowohl der Resistenz- als auch der Pulsatilitätsindex stiegen bei Patienten mit einer kontrastmittelinduzierten ANI (CI-AKI) an. Die Autoren empfehlen daher zusätzlich zu den normalen Urinbiomarkern den Einsatz des Dopplerultraschalls (Wybraniec, Chudek et al. 2017).

Verengungen oder vollständige Verschlüsse der Koronararterien führen zu einem akuten Koronarsyndrom (ACS: acute coronary syndrome). Dieses wird unterteilt in einen ST-Hebungsinfarkt (STEMI), einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (UA). Mit Hilfe des SYNTAX-Score Systems kann die Komplexität der akuten Koronarerkrankung klassifiziert werden. Die Zusammenhänge zwischen dem renalen Resistenzindex und der SYNTAX-Einteilung wurden von Quisi et al. an 235 Patienten (195 m, 40 w) untersucht. Die Gruppe wurde in Patienten mit ST-Hebungsinfarkten (STEMI-Gruppe, 123 Personen) und Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI-Gruppe, 112 Personen) eingeteilt. In der NSTEMI-Gruppe erwiesen sich RI, PI und der Durchmesser des linken Ventrikels in der Endsystole als unabhängige Vorhersager einer erhöhten oder sehr hohen SYNTAX-Einteilung. Zudem war der mittlere RI in dieser Gruppe im Vergleich zur STEMI-Gruppe deutlich erhöht (Quisi, Kurt et al. 2014).

Somit findet die Messung des Resistenz- und Pulsatilitätsindex nicht nur in der Nephrologie, sondern auch in der Kardiologie, Anwendung.

III Material und Methode

1. Material

1.1 Technische Ausrüstung

Alle sonographischen und dopplersonographischen Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit wurden in Narkose durchgeführt. Für die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose wurde ein mobiles Narkosegerät der Firma UNO verwendet. Dieses bestand aus einer Induktionsbox (6), einem Sauerstoffkonzentrator (10), einem CO₂-Absorber (11), einem Sevofluran-Verdampfer (5), einer Absaugvorrichtung mit Dreiwegehahn (7) zur Verteilung von Narkosegas und Sauerstoff sowie einem sogenannten Mouse Monitor (3, 4).

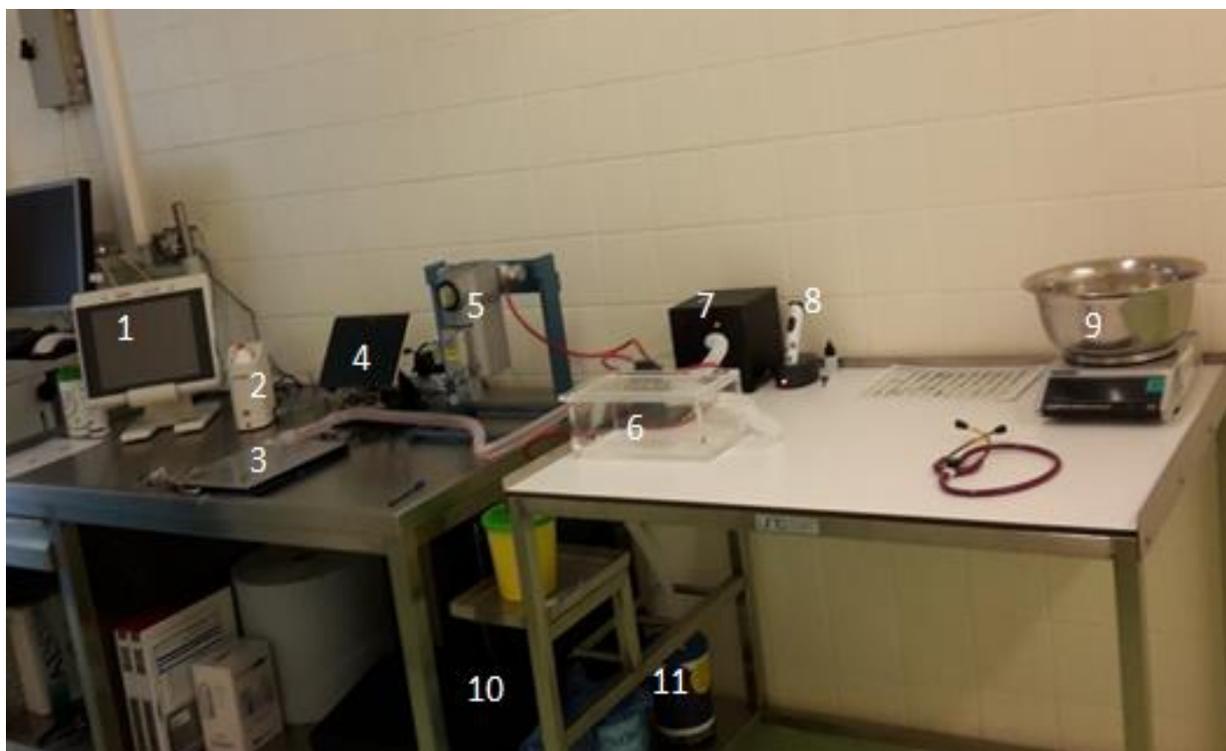


Abbildung 2: Setup: 1) Ultraschallgerät 2) Gelwärmer 3)+4) Mouse-Monitor 5) Sevofluran-Verdampfer 6) Induktionsbox 7) Absaugvorrichtung 8) Rasierer 9) Waage 10) Sauerstoffkonzentrator 11) Absorber

Die Narkoseeinleitung erfolgte in der Induktionsbox (6), die Narkoseaufrechterhaltung mittels Nasenmaske.



Abbildung 3: Setup: a) Wärmeplatte b) Rektalsonde c) EKG-Elektrode d) Tablet

Der Mouse Monitor bestand aus einer Wärmeplatte (a), einer Rektalsonde zur Temperaturmessung (b), einem Elektrokardiogramm (EKG) mit Elektroden zur subkutanen Anwendung (c) und einem dazugehörigen Tablet (d). Während der Untersuchungen wurde lediglich die Rektalsonde zur Temperaturmessung und die Wärmeplatte verwendet. Das EKG wurde nicht verwendet, da sich in Vorversuchen gezeigt hat, dass sich die Elektroden nicht ausreichend fixieren ließen und damit die Ultraschalluntersuchungen störten.

Bei der erstmaligen Durchführung der Ultraschalluntersuchung im Alter von sieben bis acht Wochen wurden alle Ratten zur eindeutigen Identifikation mit einem Transponder markiert. Dies fand unter Anästhesie statt. Vor allen weiteren Untersuchungen wurden die Tiere dann mittels Chip-Reader eindeutig identifiziert.

Um ein Austrocknen der Augen aufgrund des fehlenden Lidschlusses in der Narkose zu vermeiden, wurde Bepanthen® Augensalbe (Bayer Vital GmbH) in beide Augen eingegeben.

1.2. Ultraschallgerät und Schallkopf

Die Sonographie der Ratten erfolgte mit dem portablen Ultraschallgerät MyLabOne von der Esaote Biomedica Deutschland GmbH Köln. Es standen zwei Linearschallköpfe mit den Sonden SL3116 und SL3235 zur Verfügung.

Die Linearsonde SL3116 ist eine hochauflösende Sonde mit einer Auflagefläche von nur 1,6 cm x 0,4 cm. Die Darstellung der gesamten Niere bei der ausgewachsenen Ratte ist aufgrund des relativ kleinen Schallkopfes daher nicht möglich. Diese Sonde wäre aber zur Untersuchung bei kleineren Tieren, wie beispielsweise Maus und Hamster, sehr gut geeignet.

Die Sonde SL3235 ist ebenfalls eine Linearsonde, hat eine Auflagefläche von 3 cm x 1 cm und eignet sich daher zur sonographischen Untersuchung von sowohl der heranwachsenden als auch der aus-

gewachsenen Ratte besser. Eine Untersuchung mit dieser Sonde ist im Bereich von 6 bis 18 MHz möglich. Die Aufnahmen der B-Bild-Sonographie wurden mit einer Arbeitsfrequenz von 18 MHz angefertigt. Bei der Dopplersonographie betrug die Arbeitsfrequenz 6,6 MHz.

1.3. Dokumentation

Die Dokumentation der angefertigten Bilder und kurzer Videosequenzen erfolgte über eine digitale Aufzeichnung im Ultraschallgerät selbst und wurde im vorhandenen internen Speicher abgelegt. Die Daten wurden am Ende jedes Untersuchungstages mittels eines USB-Sticks (Firma Esaote) auf einen Laptop der Firma Dell übertragen und wurden später mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogramms von Esaote „MyLabDesk“ ausgemessen und analysiert. Die endgültige Archivierung aller Bild- und Videodateien erfolgte dann auf einem firmeneigenen Server.

1.4. Rasierer und Gel

Zur Gewährleistung eines guten Kontakts des Schallkopfes und des Ultraschallgels wurden die Haare im Untersuchungsareal entfernt. Dies erfolgte mit der Schermaschine „Isis“ von Aesculap, die mit ihrem 3 cm breiten Scherkopf eine Kürzung der Haare auf 0,5 mm ermöglicht. Als Ultraschallgel wurde ein hypoallergenes Gel auf Wasserbasis der Firma Parker (Aquasonic 100 Ultraschallgel) verwendet, das mit beiden Ultraschallsonden kompatibel ist. Die Erwärmung des Ultraschallgels erfolgte mit dem „Gel Warmer“ von Thermasonic der Firma Parker.

1.5. Tiere

Es wurden insgesamt 86 Ratten verwendet (Züchter: Charles River Laboratories, Sulzfeld). Die Tiere wurden unter kontrollierten Standardbedingungen ($22 \pm 2^\circ\text{C}$ Raumtemperatur; 40 – 65 % Luftfeuchte; 12/12 Stunden Lichtzyklus) paarweise in Typ IV Käfigen (Polycarbonat-PC, TECNIPLAST) gehalten. Futter (Ssniff Spezialdiäten GmbH) und Trinkwasser (Stadtwerke Ludwigshafen) standen ad libitum zur Verfügung. Als Enrichment dienten Holz und Sizzle-Nest (Ssniff Spezialdiäten GmbH). Für die Dauer des Versuches wurden männliche und weibliche Tiere im gleichen Raum gehalten. Dort befanden sich auch die mobile Narkoseeinheit und das portable Ultraschallgerät, sodass die Tiere für die Untersuchung nicht in einen anderen Raum verbracht werden mussten. Zweimal täglich erfolgte eine Gesundheitskontrolle der Tiere durch die Tierpfleger.

Die 86 Ratten wurden in folgende Behandlungs- und Untersuchungsgruppen eingeteilt:

1.5.1. Versuchsdesign 1

10 männliche Tiere (Sprague Dawley) wurden im Alter von 7 Wochen (220-260 g KGW) zu Voruntersuchungen verwendet. In diesen Voruntersuchungen wurde das Untersuchungs- und Anästhesie - Setup getestet und optimiert und das Equipment optimal aufeinander angepasst. Die Tiere wurden dazu einmal wöchentlich in Narkose gelegt und die Nieren wurden ultrasonographisch untersucht. Zwischen den Narkosen lagen mindestens sechs Ruhetage. Der Zeitraum der Voruntersuchungen betrug vier Wochen.

In einem zweiten Schritt wurde mit dieser Tiergruppe eine zweiteilige Studie durchgeführt.

Hier wurde am sedierten Tier der RI-Wert als Baseline und nach Behandlung mit blutdruckändernden Substanzen erhoben. Nach Ermittlung der Baseline wurde den Tieren ein Venenverweilkatheter (B. Braun Melsungen AG) an der Schwanzvene gelegt und Medikamente zur Blutdruckänderung appli-

ziert. Die Applikation erfolgte durch eine zweite Person, um parallel zur Injektion die Dopplerkurven aufzeichnen und Veränderungen des RI-Wertes zeitgleich detektieren zu können.

In der ersten Studienphase wurde einmalig zur Blutdruckerhöhung Adrenalin (InfectoPharm) in einer Dosierung von 2 µg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Zwei Wochen später wurde der gleiche Studienablauf mit einem blutdrucksenkenden Betablocker (Esmolol, Handelsname Brevibloc (Baxter)) in einer Dosierung von 2,3 mg/kg Körpergewicht durchgeführt.

1.5.2. Versuchsdesign 2

In diesem Versuch wurden insgesamt 48 Tiere in vier Gruppen eingesetzt.

Gruppe	Alter zum Untersuchungszeitpunkt	Stamm	Geschlecht	Tierzahl	Tierzahl gesamt
1	7 Wochen bis 12 Monate	Sprague Dawley	Männlich	12	48
2			Weiblich	12	
3		Wistar	Männlich	12	
4			weiblich	12	

Abbildung 4: Übersicht der in der Arbeit untersuchten Tiere

Zu Versuchsbeginn waren die Tiere 7 Wochen alt und wogen zwischen 192 und 430 Gramm. Die Tiere wurden einmal pro Monat unter Narkose untersucht und die geplanten Messparameter wurden ermittelt.

1.5.3. Versuchsdesign 3

Der letzte Versuch wurde mit 28 alten Tieren einer Wistar(Han) Population durchgeführt. Diese umfasste ausschließlich männliche Tiere mit einem Alter von 25 Monaten und einem Gewicht von 480 bis 830 Gramm.

Diese Tiere wurden einmalig untersucht. Auch hier erfolgte die Untersuchung unter einer kurzen Narkose mit Erhebung aller geplanten Parameter.

2 Methode

2.1. Klinische Untersuchung

Vor jeder sonographischen Untersuchung wurden die Tiere einer allgemeinen Untersuchung und damit einer Untersuchung auf Narkosetauglichkeit unterzogen.

Das Allgemeinbefinden wurde beurteilt, Herz und Lunge wurden auskultiert und die Tiere wurden mit einer geeichten Waage (Mettler Toledo) gewogen. Waren alle Untersuchungsergebnisse unauffällig, so wurden die Tiere in die Induktionskammer gesetzt und die Narkose wurde mittels 8 % Sevofluran und Sauerstoff als Trägergas mit einer Flussmenge von 1000 ml pro Minute eingeleitet.

2.2. Vorbereitung und Lagerung

Nach Erlöschen des Umdrehreflexes wurden die Tiere aus der Induktionskammer genommen und in Brust-Bauch-Lage auf die Wärmeplatte des Mouse Monitors verbracht. Die Gaszufuhr wurde am Dreivegehahn der Absaugvorrichtung auf die Nasenmaske umgestellt.

Zur Narkoseaufrechterhaltung wurden 3% bis 4% Sevofluran über die Nasenmaske zugeführt. Die Menge des benötigten Narkosegases richtete sich nach der Narkosetiefe der Ratten, die über das

Monitoring der Atemfrequenz der Tiere auf 45 bis 50 Atemzüge pro Minute reguliert wurde. Abweichungen in dieser Frequenz wurden über die Sevofluran Menge korrigiert.

Nach Auftragen der Bepanthen® Augensalbe in beide Augen wurden die Tiere in Rückenlage umgelagert.

Die anästhesierten Ratten wurden ventral unterhalb des Rippenbogens bis ins kaudale Bauchviertel und lateral bis etwa zur Höhe der Querfortsätze der Lendenwirbelsäule geschoren. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Zitzen beim weiblichen Tier nicht verletzt wurden.

Auf eine Entfettung der Haut mittels Alkohol wurde verzichtet, um ein Auskühlen der Tiere und eine mögliche Hautirritation zu vermeiden.

Als Kontaktgel wurde ein Ultraschallgel auf Wasserbasis aufgetragen und leicht in die Haut einmassiert. Um einem Auskühlen der Tiere entgegen zu wirken, wurde das Ultraschallgel vor Benutzung auf 38 °C erwärmt. Zur Überprüfung der Körpertemperatur wurde eine Rektalsonde eingeführt. Die nach dem Ende der Untersuchung gemessene Körpertemperatur wurde notiert.

Um während der Untersuchung ein Verrutschen der Tiere durch die Bewegung der Ultraschallsonde auf dem Tierkörper zu vermeiden, wurden sie leicht mit Hilfe eines Klebebands auf der Wärmematte fixiert. Dazu wurde jeweils ein Streifen auf Höhe des Brustkorbs und ein weiterer auf Höhe des Beckens locker an Tier und Unterlage angebracht.

Direkt vor Beginn der Ultraschalluntersuchung wurde das erwärmte Kontaktgel erneut auf Rattenkörper und Schallkopf aufgetragen. Während der Untersuchung wurde das Gel bei Bedarf erneuert. Um eine gute Ankopplung zu erreichen, musste das Gel etwa zwei Minuten auf der Haut einwirken.

Die Ultraschalluntersuchung der einzelnen Tiere dauerte etwa 10 bis 15 Minuten mit einer maximalen Untersuchungszeit von 40 Minuten und einer minimalen Untersuchungszeit von 8 Minuten. Die Narkosedauer vom Zeitpunkt der Vollnarkose bis zum Wiedererwachen betrug damit insgesamt zwischen 9 und 42 Minuten.

Nach Untersuchungsende wurde das Ultraschallgel gründlich mittels Zellstoff vom Rattenkörper entfernt, um eine orale Aufnahme durch die Tiere zu verhindern.

Die Ratten wurden in Brust-Bauch-Lage gedreht und verblieben am Sauerstoff und auf der Wärmeplatte, bis sie erste Reflexe und Bewegungen zeigten. Anschließend wurden sie in einen Aufwachkäfig (Größe IV) gesetzt, bis sie vollständig erwacht waren. Nach Wiedererlangen aller Reflexe konnten die Tiere zu ihrem Partnertier in die Haltungseinheit zurückgesetzt werden. Während dieser Zeit befanden sie sich durchgehend unter tierärztlicher Beobachtung.

Eine weibliche Wistar Ratte war trotz einer unauffälligen Allgemeinuntersuchung und einer normalen Lungenauskultation nicht narkosetolerant, da sie nach Einleitung des Narkosegases Schnappatmung zeigte. Dieses Tier wurde von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Es verblieb jedoch als Partnertier in der Haltungseinheit.

2.3. Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung der Nieren erfolgte in den drei Standarduntersuchungsebenen.

Der Sagittal- und der Transversalschnitt wurden im B-Mode durchgeführt. Hierbei wurden die Größe, die Lage und Form sowie Echogenität und Echotextur des Organs untersucht und beurteilt. Anhand

des gespeicherten Bildmaterials wurden im Sagittalschnitt Nierenlänge und Nierenbreite und im Transversalschnitt Nierenhöhe, Nierenbreite und Hilusbreite gemessen.

Für die Doppleruntersuchung wurde die Niere im Dorsalschnitt dargestellt. Dazu wurde der Schallkopf seitlich am Tierkörper aufgesetzt und mit Hilfe von Farb- und Powerdoppler wurden die Blutgefäße sichtbar gemacht.

Begonnen wurde jeweils mit der Untersuchung der linken Niere. Zeigte der Magen eine sehr starke Füllung und beeinträchtigte damit die Darstellung der linken Niere, so wurde mit der rechten Seite angefangen. Dies stellte jedoch eine Ausnahme dar und wurde in den Rohdaten vermerkt.

Aufgrund der Topographie der Nieren im Rattenkörper und der besseren Darstellbarkeit der linken Niere gegenüber der rechten, wurden die Messungen des Resistenzindex im Versuchsdesign 1 nur an der linken Niere durchgeführt. Dazu wurde diese im Dorsalschnitt während der intravenösen Substanzapplikation im Dopplermodus dargestellt.

2.3.1. Schallkopfpositionen und Schnittebenen

Beide Nieren wurden in drei verschiedenen, senkrecht zueinanderstehenden Schnittebenen untersucht. Dabei erfolgte die Größenmessung der Niere im B-Mode im Sagittal- und im Transversalschnitt. Der Dorsalschnitt diente ausschließlich zur Darstellung der A. renalis und der Aa. interlobares und zur Messung der Fließparameter.

2.3.1.1. Sagittalschnitt

Zur Längenmessung wurde die Verbindung zwischen dem kaudalen und kranialen Nierenpol auf Höhe der Crista renalis herangezogen. Die Nierenbreite wurde im rechten Winkel zur Längenmessung an der breitesten Stelle der Niere ermittelt.

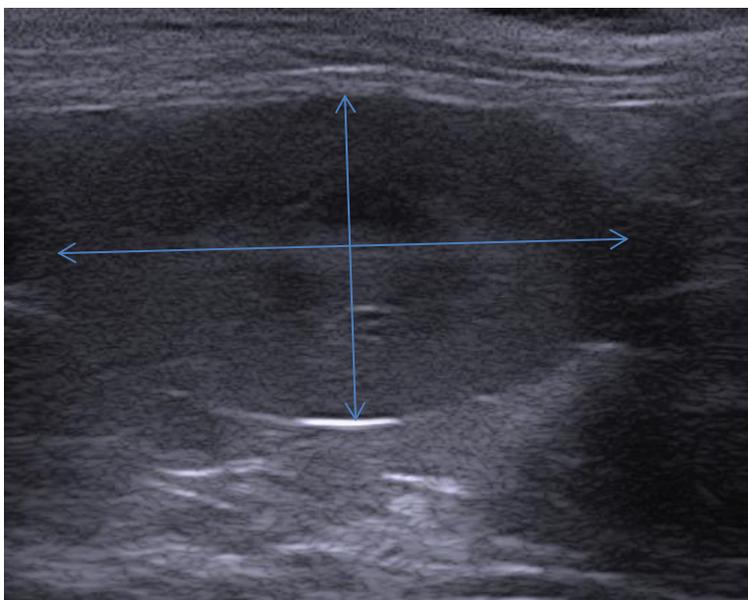


Abbildung 6: Niere im Transversalschnitt



Abbildung 5: Haltung der Sonde im Sagittalschnitt

2.3.1.2. Transversalschnitt

Die Nierenhöhe beschreibt den Abstand zwischen Margo lateralis und Margo medialis der Niere und wurde dementsprechend vermessen.

Nierenbreite und Hilusbreite wurden auf Höhe des Nierenhilus gemessen. Dabei beschreibt die Nierenbreite die Strecke zwischen der Facies ventralis und der Facies dorsalis der Niere.

Die Hilusbreite beschreibt die Verbindung zwischen den beiden spitzen Enden der Nierenrinde im Transversalschnitt.

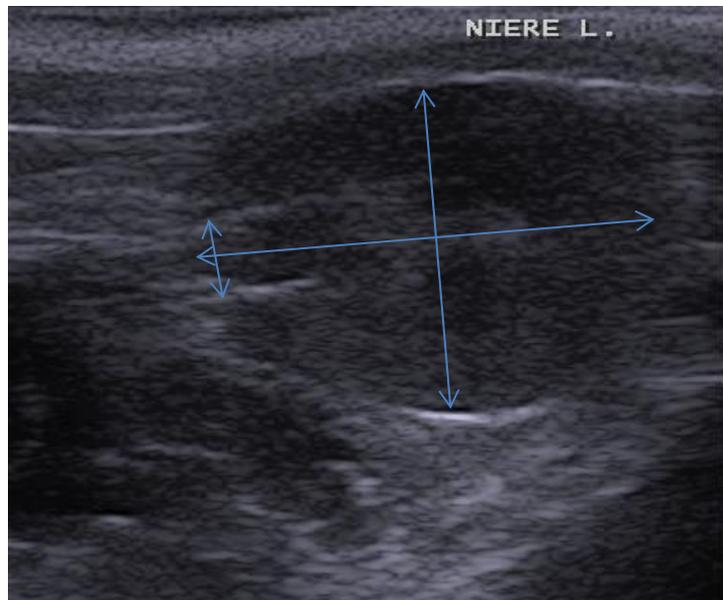


Abbildung 8: Niere im Transversalschnitt



Abbildung 7: Haltung der Sonde im Transversalschnitt

Die Berechnung des Nierenvolumens basiert auf zwei Veröffentlichungen (Holder 2012, Ullrich 2013), die die Formel für das Rotationsellipsoid angewandt haben:

$$V = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe} \times \frac{\pi}{6}$$

2.3.2. Messungen

Alle Messungen, sowohl im B-Mode und als auch mit dem Dopplerverfahren, wurden je dreimal durchgeführt und es wurde der jeweilige Mittelwert bestimmt. Die Messungen erfolgten am gespeicherten Standbild oder kurzen Videoaufzeichnungen im Anschluss an die Untersuchungen mit Hilfe der Software MyLabDesk rechnergestützt.

2.4. Dopplersonographie

Die Darstellung der Niere im Dorsalschnitt ist sowohl in Brustbauchlage als auch in Rückenlage möglich. Um ein Umlagern der Tiere zu vermeiden, wurde die Dopplersonographie, wie auch die Darstellung von Sagittal- und Transversalschnitt, in Rückenlage durchgeführt.



Abbildung 9: Haltung der Sonde im Dorsalschnitt in Rückenlage



Abbildung 10: Haltung der Sonde im Dorsalschnitt in Brust-Bauch-Lage

Zunächst wurden im Dorsalschnitt die A. renalis und die Aa. interlobares mittels des Farbdopplers identifiziert. Es wurde immer das am zuverlässigsten darstellbare Gefäß zur Messung ausgewählt. In der vorliegenden Arbeit wurden daher alle Messungen an den Aa. interlobares durchgeführt. Anschließend wurde der Bildfokus mit dem Messfenster auf das Gefäßlumen gelegt.

Es wurde darauf geachtet, dass der Untersuchungswinkel zwischen 30° und 60° lag, da schon leichte Abweichungen des Winkels zu starken Messungenauigkeiten führen. Die Markierung der Doppler-Linie kam parallel im zu untersuchenden Gefäß zu liegen.

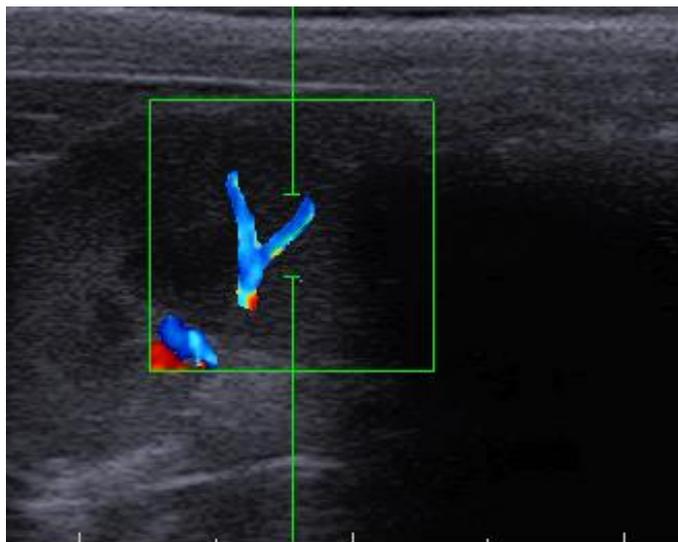


Abbildung 11: Farbdopplerdarstellung der Blutgefäße im Dorsalschnitt

Es folgte die Aktivierung des Powerdopplers und die Messungen wurden durchgeführt. Dopplerbild und B-Mode wurden währenddessen parallel in einem Bild dargestellt.

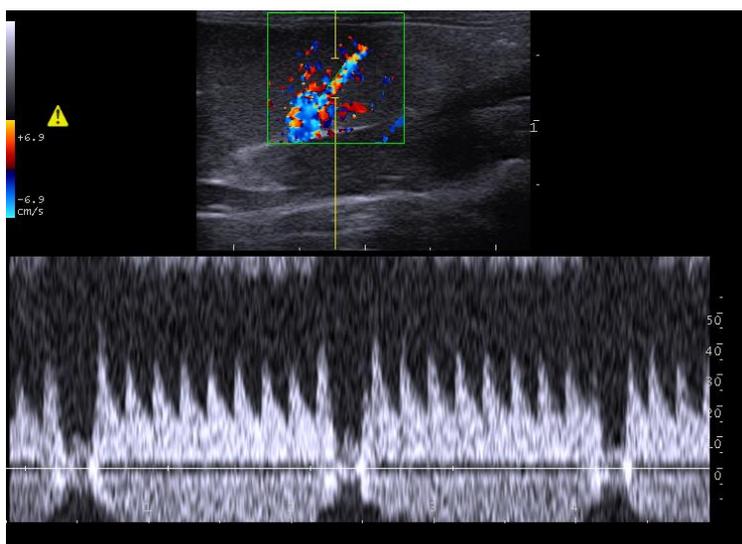


Abbildung 12: Paralleldarstellung von Dopplerkurve und Flussprofil

Jede Messung wurde dreimal wiederholt und aus den Messergebnissen wurde der Mittelwert bestimmt.

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms JMP (Version 13.1.0, SAS).

2.5.1. Versuchsdesign 1

Bei den Tieren aus Versuchsdesign 1 wurden als Messwerte nur der Pulsatilitätsindex, die Pulsfrequenz und der Resistenzindex erhoben, da es in diesem Teil der Studie primär um die Darstellung der potentiellen Änderung der Fließparameter ging.

Hier erfolgte die statistische Auswertung mittels eines verbundenen t-Tests zum zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$. Dieser hat 80 % Power, um bei einer Effektstärke von 1 mit einer mittleren Differenz von 0,1 und einer Streuung von 0,1 einen Unterschied zwischen physiologischem Baseline-Wert und Werten nach Medikamentenabgabe nachzuweisen. Es wurde nicht für multiples Testen adjustiert.

2.5.2. Versuchsdesign 2

Da bereits bei der ersten Untersuchung der Tiere aus Versuchsdesign 2 drei Tiere eine Hydronephrose zeigten, wurden diese nicht in die statistische Auswertung einbezogen. Die betroffenen Tiere wurden dennoch einmal monatlich untersucht, um die Veränderungen der Niere nachverfolgen zu können. Zusammen mit der weiblichen Wistar Ratte, die nicht narkosefähig war, konnten insgesamt 44 Tiere aus Versuchsdesign 2 statistisch ausgewertet werden.

Gruppe	Alter zum Untersuchungszeitpunkt	Stamm	Geschlecht	Tierzahl (auswertbar)	Tierzahl gesamt
1	7 Wochen bis 12 Monate	Sprague Dawley	Männlich	12	44
2			Weiblich	11	
3		Wistar	Männlich	10	
4			weiblich	11	

Abbildung 13: Darstellung der vier Subgruppen aus Versuchsdesign 2

Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung pro Tiergruppe und pro Untersuchungszeitpunkt mit Bestimmung von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum.

Danach erfolgten die Bestimmung der Prognoseintervalle und eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen.

2.5.3. Versuchsdesign 3

Die Auswertung der Tiere aus Versuchsdesign 3 erfolgte wie bei den Tieren aus Versuchsdesign 2.

2.6. Histopathologie

Ein männliches Tier mit beidseitiger Hydronephrose wurde nach Abschluss der ultrasonographischen Untersuchung seziiert. Die Nieren wurden mit Hämatoxylin-Eosin (HE) angefärbt.

IV Ergebnisse

1. B-Bild-Sonographie

Alle in der vorliegenden Arbeit untersuchten Ratten zeigten ein ungestörtes Allgemeinbefinden. Eine weibliche Wistar Ratte aus Versuchsdesign 2 entwickelte während der ersten Narkose Dyspnoe und zeigte dies auch in der Nachuntersuchung eine Woche später. Sie wurde daraufhin von allen weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, aber als Partnertier zur Gewährleistung der Paarhaltung in der Kohorte belassen. Drei Ratten, ebenfalls aus Versuchsdesign 2 (2 Wistar m, 1 Sprague Dawley w), zeigten bereits in der ersten sonographischen Untersuchung Hydronephrosen. Sie wurden von der statistischen Berechnung ausgeschlossen, jedoch weiter einmal monatlich untersucht. Vor der letzten Untersuchung (Lebensalter: 1 Jahr; Versuchsdesign 2) verstarb eine nephrologisch unauffällige, männliche Wistar Ratte der Kontrollgruppe. In der Sektion zeigte sich ein gasgefüllter Dünndarm. Alle anderen Organe waren makroskopisch unverändert.

Somit liegen Ergebnisse der Versuchsdesigns 2 und 3 von insgesamt 497 ultrasonographischen Untersuchungen vor. Es konnten 994 Mal die Nieren ausgemessen und deren Blutflussparameter bestimmt werden.

Die Tiere aus Versuchsdesign 1 wurden jeweils zwei Mal untersucht (n = 10).

Die Darstellung der drei senkrecht aufeinander stehenden Schnittebenen der Niere gelang meist problemlos. Im Regelfall war die linke Niere aufgrund der weiter kaudalen Lage besser zugänglich und wurde zuerst untersucht. Bei einigen Tieren lag eine Überlagerung der linken Niere mit Magen-Darm-Konvolut vor. Dies war vor allem in den frühen Morgenstunden zu beobachten, wenn die Tiere gerade gefressen hatten. In diesen Fällen wurde mit der Untersuchung der rechten Niere begonnen.

Zuerst wurde die äußere Nierenform beurteilt, die im Sagittalschnitt längsoval und im Transversalschnitt eher rundlich war. Beide Nieren stellten sich im Dorsalschnitt bohnenförmig dar. Die äußere Form der Nieren war bei allen Tieren unverändert.

Nierenrinde und Nierenmark ließen sich im B-Mode voneinander differenzieren. Das Nierenmark war homogen und echoarm, bei manchen Tieren sogar anechogen. Die deutlich echoreichere Nierenrinde mit feinkörniger Textur wurde von der Nierenkapsel begrenzt. Die Kapsel zeigte bei senkrechtem Auftreffen der Schallwellen einen intensiven, stark echoreichen Kapselreflex und war sowohl bei den Nieren, die Veränderungen im Sinne einer Hydronephrose aufwiesen als auch bei den gesunden Nieren kontinuierlich und glatt.

Die gesamte Niere war in grobkörniges Fettgewebe eingebettet, das eine echogene Textur zeigte.

Im Vergleich zu den benachbarten Organen Leber und Milz zeigte sich die Nierenrinde am echoreichsten.

1.1. Sagittalschnitt

Im Sagittalschnitt zeigte sich zentral der deutlich echogene Nierenbinnenraum (Sinus renalis). Das umgebende Nierenmark war hypoechogen und wurde von den echogenen Rindenpyramiden (Columnae renales) unterbrochen. Die Nierenrinde zeigte sich feinkörnig und von mittlerer Echogenität. Die Nierenkapsel war als deutlich echoreicher Streifen zu erkennen. Die Niere war ultrasonographisch in mittelgradig echogenes Fettgewebe eingebettet.

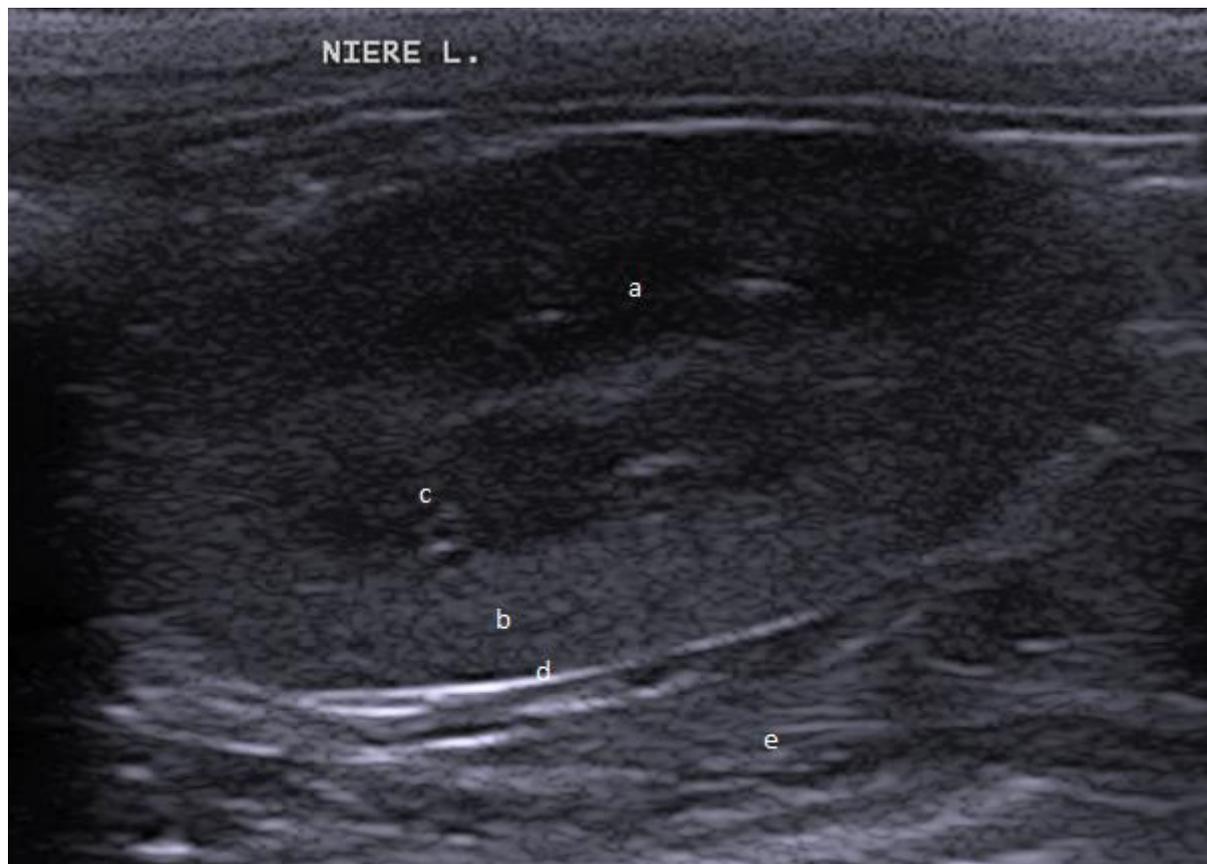


Abbildung 14: Sagittalschnitt der linken Niere: a) Nierenmark b) Nierenrinde c) Rindenpyramiden d) Nierenkapsel e) Fettgewebe

1.2. Transversalschnitt

Im Transversalschnitt zeigte sich die echogene Nierenrinde C-förmig das hypoechogene Nierenmark umschließend. Zentral stellte sich die hypoechogene Nierenpapille (Papilla renalis) dar. Sie wurde von dem echoreichen Nierenhilus und dem Nierenbinnenraum umgeben. Bei kleinen und jungen Tieren wurde im Transversalschnitt auch die angrenzende Körperwand als stark hyperechogene Grenze dargestellt.

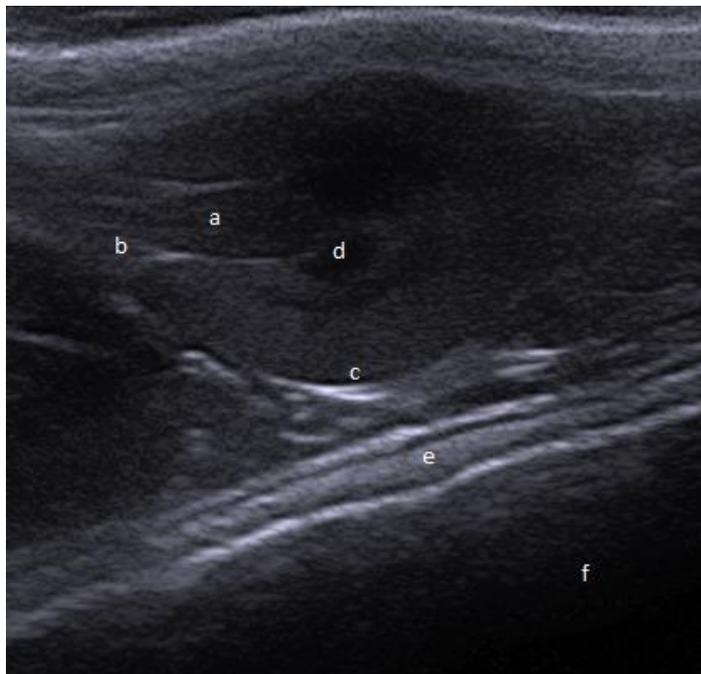


Abbildung 15: Transversalschnitt der linken Niere: a) Nierenpapille b) Nierenhilus c) Nierenrinde d) Nierenmark e) Körperwand f) Luft außerhalb des Tierkörpers

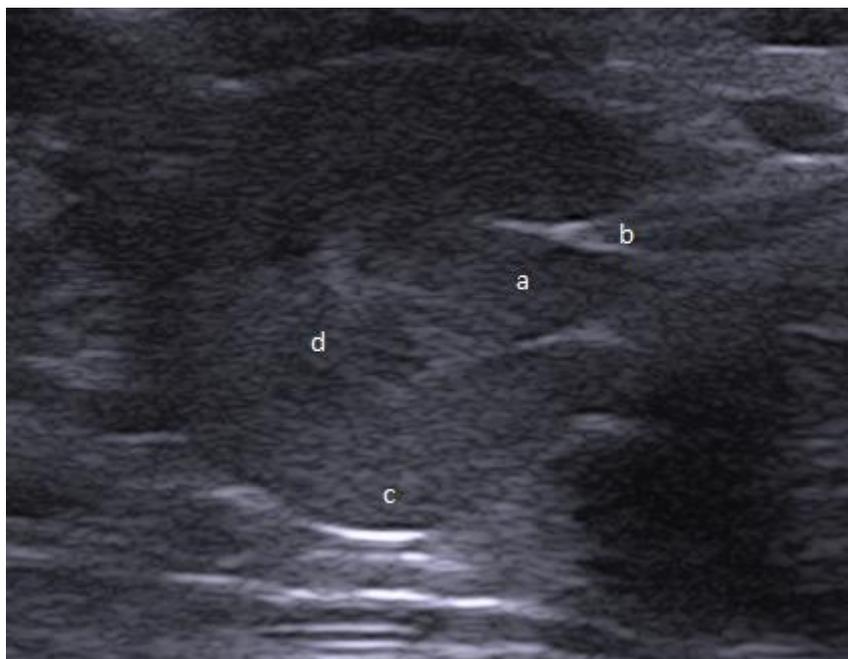


Abbildung 16: Transversalschnitt der rechten Niere: a) Nierenpapille b) Nierenhilus c) Nierenrinde d) Nierenmark

1.3. Dorsalschnitt

Im Dorsalschnitt ließen sich die hypoechogene Papilla renalis und der echoreiche Sinus renalis sehr gut darstellen. Eine Differenzierung von Rinde und Mark war schwieriger als in den anderen beiden Schnittebenen. Bei senkrechtem Schallstrahl war die Kapsel als echoreicher Streifen darstellbar.

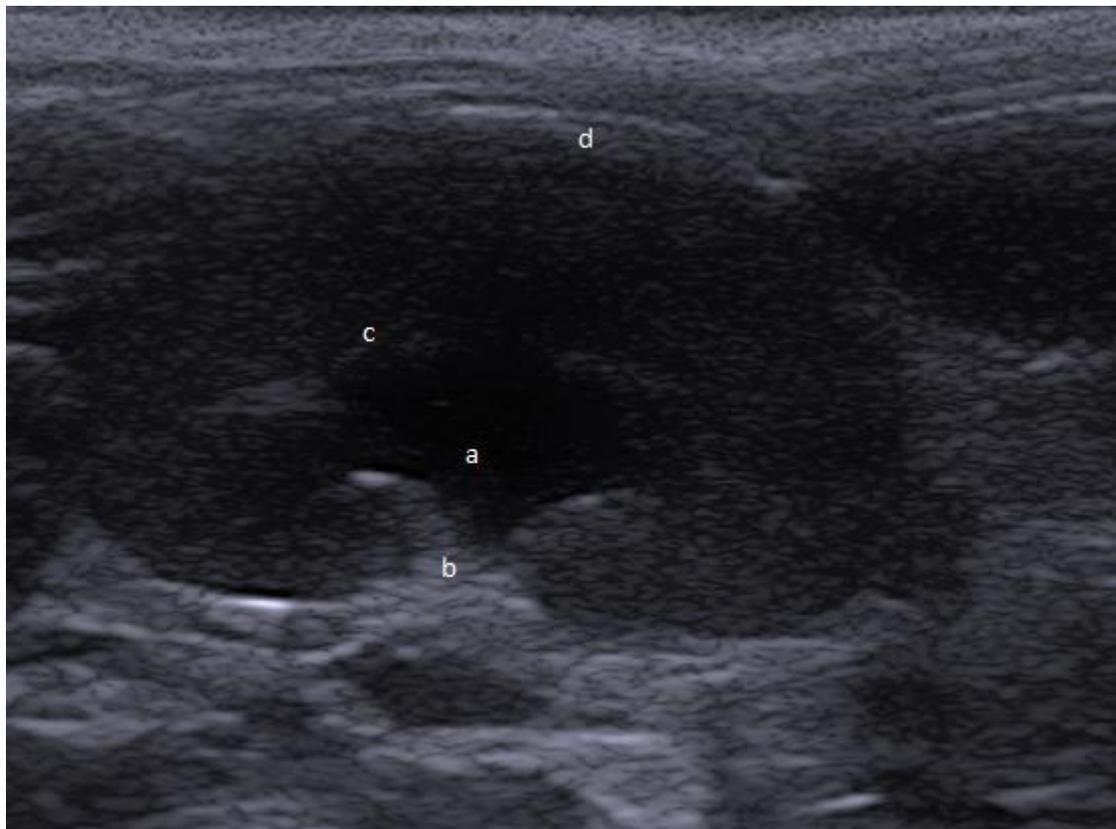


Abbildung 17: Dorsalschnitt der rechten Niere: a) Nierenpapille b) Hilusregion c) Nierenmark d) Nierenrinde

2. Größenmessung der Niere

Die Nierengröße konnte bei allen untersuchten Tieren ermittelt werden. In den Fällen, in denen die Darstellung der Niere erschwert war, beispielsweise durch überlagernde Darmabschnitte mit Luft oder Ingesta, wurde mit der jeweils anderen Niere begonnen. Eine kurze Massage des Abdomens, um die Darmschlingen aus dem Sichtfenster zu schieben, erwies sich oft als hilfreich.

2.1. Ergebnisse der Größenmessungen

Die Ergebnisse der Größenmessung sind aus Gründen der Übersichtlichkeit tabellarisch nach Untersuchungsmonat und Untergruppe gegliedert. Da zwischen rechter und linker Niere keine signifikanten Messunterschiede festgestellt werden konnten, werden die Messgrößen als Mittelwerte beider Nieren beschrieben. Die Tabellen im Anhang (Tab. 14 – Tab. 33) zeigen die gemessenen Mittelwerte, Median, Min., Max. und die jeweilige Standardabweichung.

In der graphischen Darstellung der Größenmessungen werden Median, unteres und oberes Quartil und untere und obere Antenne („Whisker“) als Boxplot dargestellt.

2.1.1. Sagittalschnitt

Die Niere war im Sagittalschnitt bei weiblichen Tieren kleiner als bei den männlichen Artgenossen ($p < 0,001$). So war bei männlichen Tieren die Niere im ersten Lebensmonat durchschnittlich 0,94 cm breit, während sie bei Weibchen des gleichen Alters nur 0,8 cm breit war. Die Länge ($p < 0,001$) lag zu diesem Zeitpunkt bei 1,95 cm für männliche Tiere und bei 1,7 cm für Weibchen. Sprague Dawley Weibchen hatten durchgehend größere Nieren als Wistar Weibchen ($p < 0,001$). Dies zeigte sich beispielsweise im 5. Untersuchungsmonat: Sprague Dawley hatten eine Nierengröße von 0,94 x 1,93 cm und Wistar eine Nierengröße von 0,91 x 1,76 cm. Die Länge zwischen beiden Stämmen variierte dabei signifikant voneinander ($p = 0,013$) während die Unterschiede in der Breite nicht statistisch signifikant waren ($p = 0,277$). Bei den männlichen Tieren waren die Größenunterschiede geringer (5. Monat Sprague Dawley: 1,06 x 2,34 cm; 5. Monat Wistar: 1,08 x 2,2 cm). Dennoch waren die Unterschiede in der Längenmessung ($p = 0,008$) und Breitenmessung ($p = 0,004$) ebenfalls statistisch signifikant. Bei Wistar (Han) waren die Nieren in der Breitenmessung (1,04 cm; $p = 0,607$) und Längenmessung (2,03 cm) kleiner als bei männlichen Wistar im Alter von einem Jahr (Breite: 1,12 cm; Länge: 2,33 cm). Auch hier war der Längenunterschied signifikant ($p = 0,013$).

Die nachfolgenden Graphiken geben eine Übersicht über die Ergebnisse der Größenmessung im Sagittalschnitt über die Zeit und im Vergleich der Stämme und des Geschlechtes untereinander.

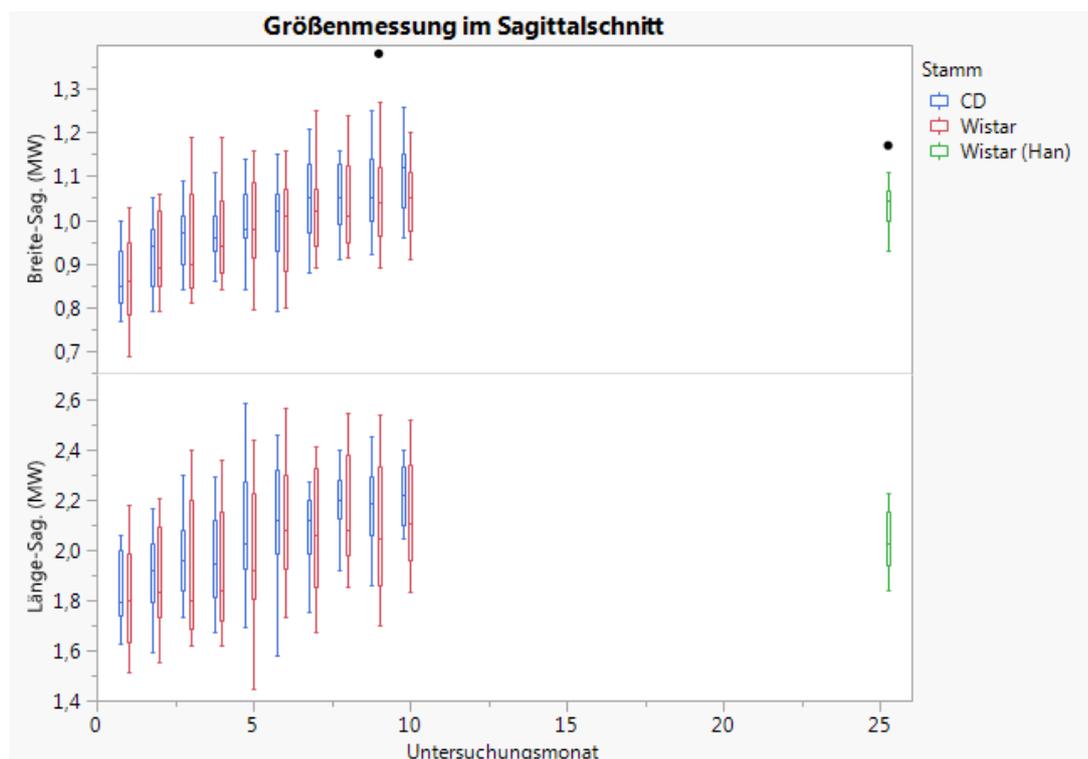


Abbildung 18: Größenmessung der Nieren im Vergleich der Stämme

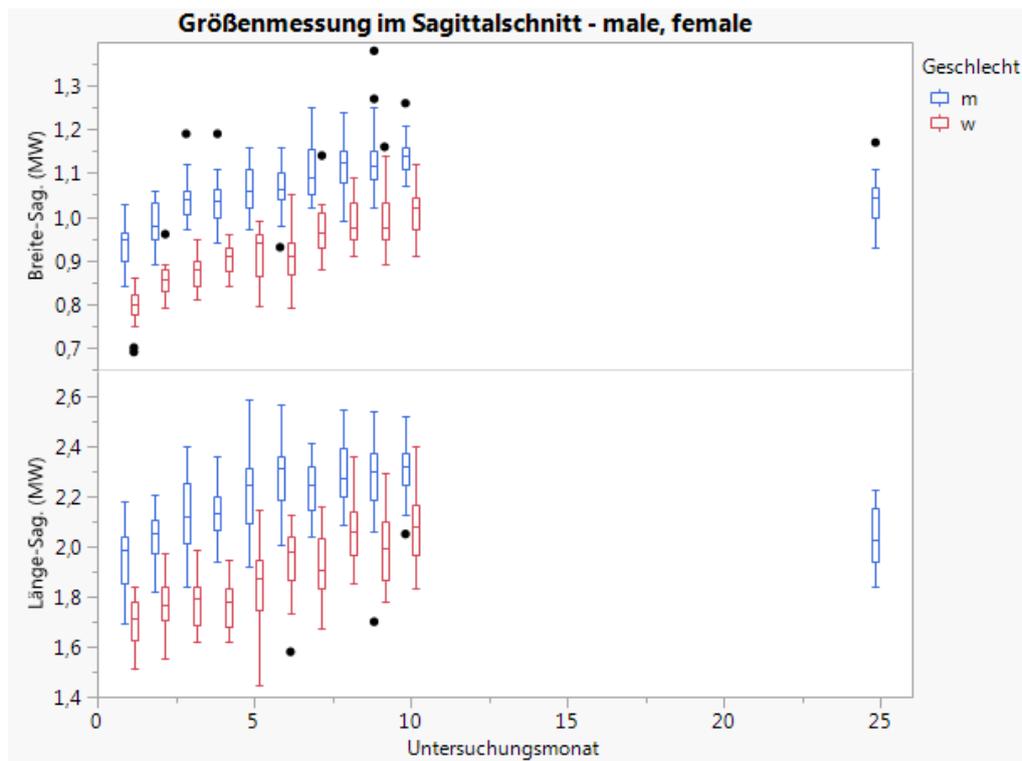


Abbildung 19: Größenmessung der Nieren im Vergleich der Geschlechter

2.1.2. Transversalschnitt

Auch im Transversalschnitt waren deutliche Unterschiede in der Nierengröße zwischen den beiden Geschlechtern zu erkennen.

Männliche Tiere hatten im 7. Monat eine Nierenbreite von 1,13 cm (Weibchen: 0,97 cm; $p < 0,001$) und eine Nierenhöhe von 1,43 cm (Weibchen: 1,1 cm; $p < 0,001$).

Während die Nierenbreite zwischen den weiblichen Tieren relativ gleich blieb (6. Monat Sprague Dawley: 0,94 cm; 6. Monat Wistar: 0,92 cm; $p = 0,626$), variierte die Höhe bei beiden Stämmen deutlich voneinander (6. Monat Sprague Dawley: 1,12 cm; 6. Monat Wistar: 1,07 cm; $p = 0,020$).

Bei den männlichen Tieren waren diese Differenzen weder in der Messung der Breite (6. Monat Sprague Dawley: 1,08 cm; 6. Monat Wistar: 1,11 cm; $p = 0,093$) noch in der Messung der Höhe (6. Monat Sprague Dawley: 1,39 cm; 6. Monat Wistar: 1,41 cm; $p = 0,671$) nachvollziehbar.

Die Hilusmessungen zwischen den Geschlechtern ergaben ähnliche Werte (Männchen: 1. Monat: 0,19 cm ($p = 0,585$) – 10. Monat: 0,24 cm ($p = 0,127$); Weibchen: 1. Monat: 0,19 cm – 10. Monat: 0,25 cm), differierten aber zwischen den beiden Stämmen. Ratten des Stammes Sprague Dawley hatten dabei einen größeren Nierenhilus (1. Monat: 0,2 cm ($p < 0,001$); 7. Monat: 0,23 cm ($p = 0,001$); 10. Monat: 0,26 cm ($P < 0,001$)) als Wistar Ratten (1. Monat: 0,17 cm; 7. Monat: 0,2 cm; 10. Monat: 0,23 cm). Diese Unterschiede waren über alle Untersuchungszeitpunkte signifikant.

Ratten des Stammes Wistar (Han) zeigten im Alter von 25 Monaten einen kleineren Nierenhilus (0,18 cm) als männliche Wistar Ratten im Alter von einem Jahr (0,23 cm; $p = 0,002$). Auch Nierenbreite und -höhe differierten zwischen beiden Stämmen. Wistar(Han) hatten eine Nierenhöhe von 1,29 cm (MW) und eine Nierenbreite von 1,07 cm (MW). Wistar Männchen im 12. Lebensmonat hatte eine Höhe von 1,46 cm ($p = 0,001$) und eine Breite von 1,16 cm ($p < 0,001$).

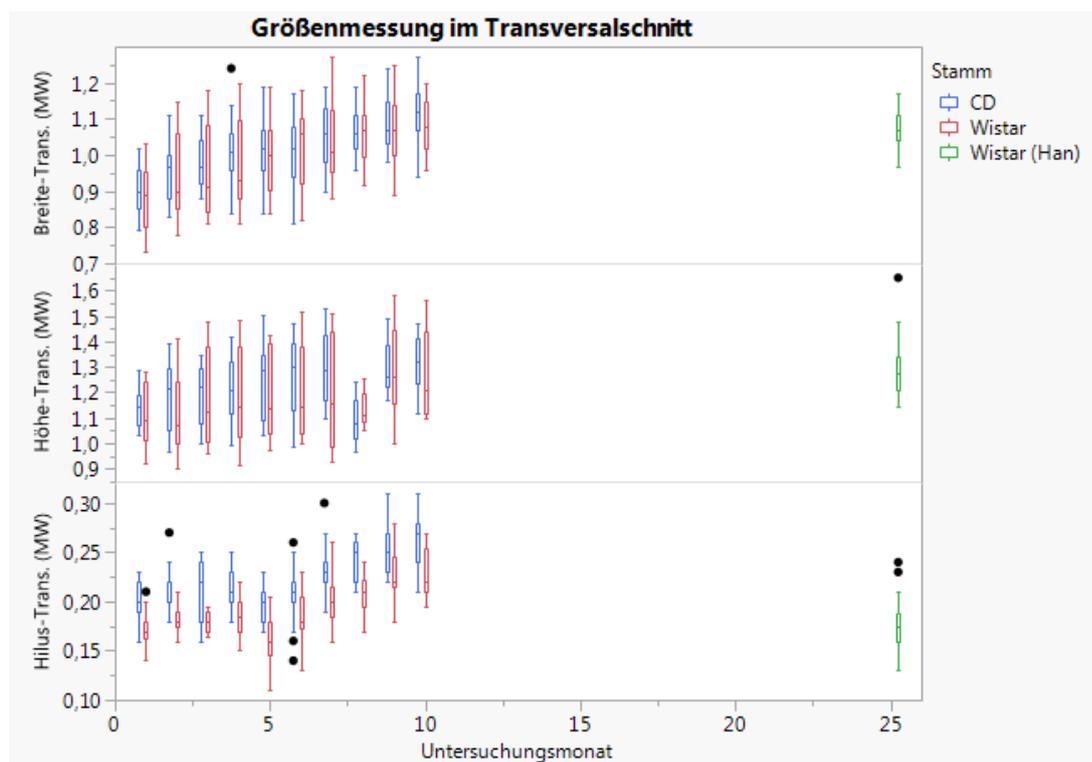


Abbildung 20: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt im Vergleich der Stämme

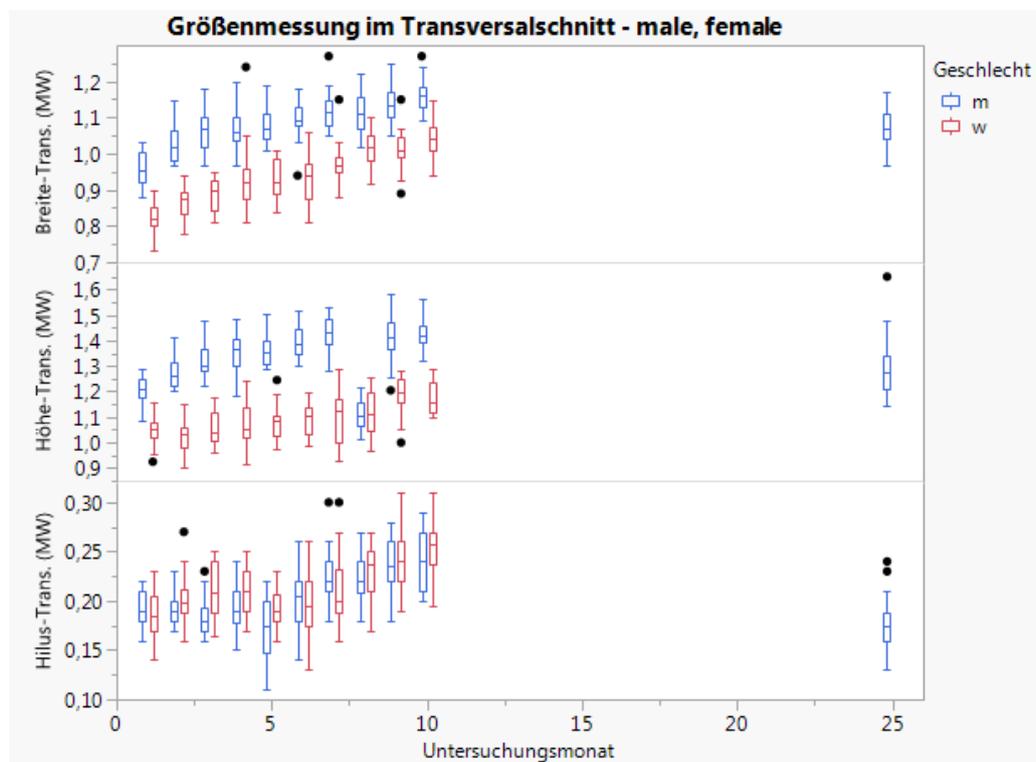


Abbildung 21: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt im Vergleich der Geschlechter

2.2. Volumen

Um Zusammenhänge zwischen der Nierengröße, Gewicht, Alter, Stamm und Geschlecht zu untersuchen, wurde für die linke und rechte Niere das Volumen anhand der Ellipsoid-Formel berechnet.

2.2.1. Abhängigkeit des Nierenvolumens von Körpergewicht, Geschlecht, Alter und Stamm

Da sich das Volumen aus den Messparametern Länge, Breite und Höhe zusammensetzt, spiegelten sich hier die Unterschiede der Größenmessungen wider. Auffallend war, dass das Nierenvolumen bei der sehr alten Ratte (Wistar (Han), 25 Monate alt) im Vergleich zu den jungen Adulten (12 Monate alt) sank ($p < 0,001$).

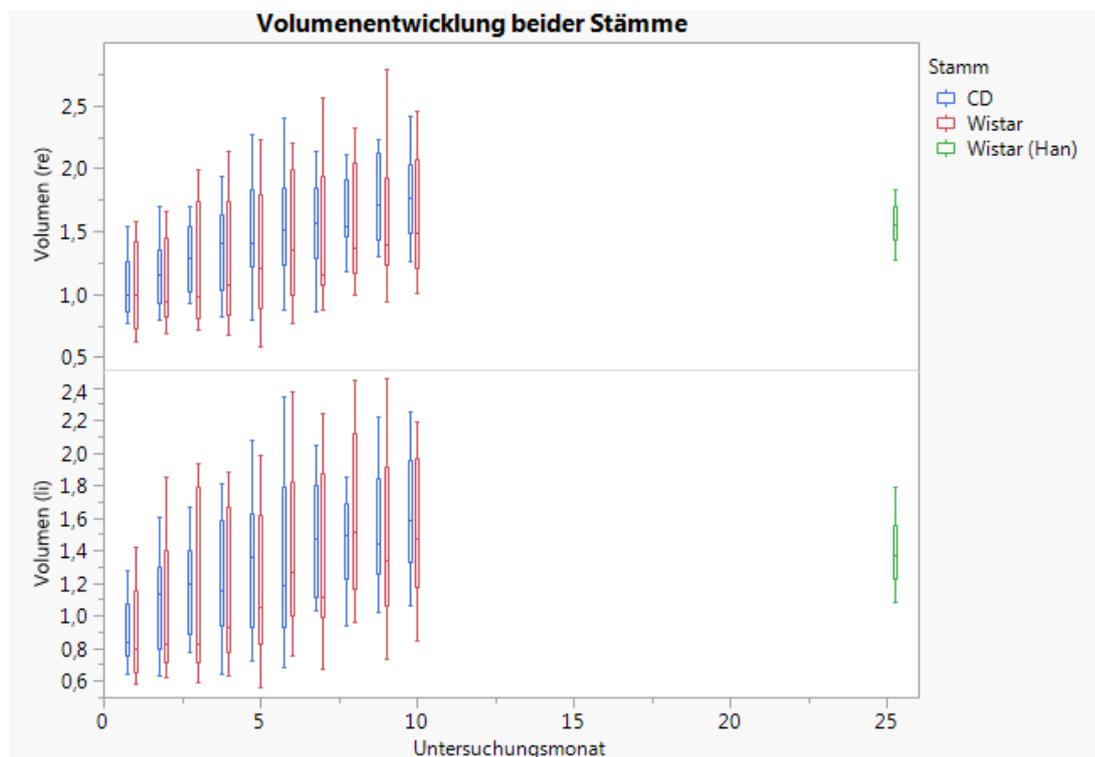


Abbildung 22 Volumenentwicklung der Nieren im Vergleich der Stämme

Betrachtete man beide Stämme unabhängig der Differenzierung in die beiden Geschlechter, so bestand über alle Altersklassen hinweg in den ersten 10 Untersuchungsmonaten eine deutliche positive Korrelation zwischen dem Nierenvolumen und dem Körpergewicht des jeweiligen Stammes (Sprague Dawley: links: $r = 0,84$; rechts: $r = 0,85$ - Wistar: links: $r = 0,9$; rechts: $r = 0,88$). Diese Korrelationen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bei Wistar(Han) ist die Korrelation weniger stark ausgeprägt (links: $r = 0,53$ mit $p = 0,594$; rechts: $r = 0,7$ mit $p = 0,004$).

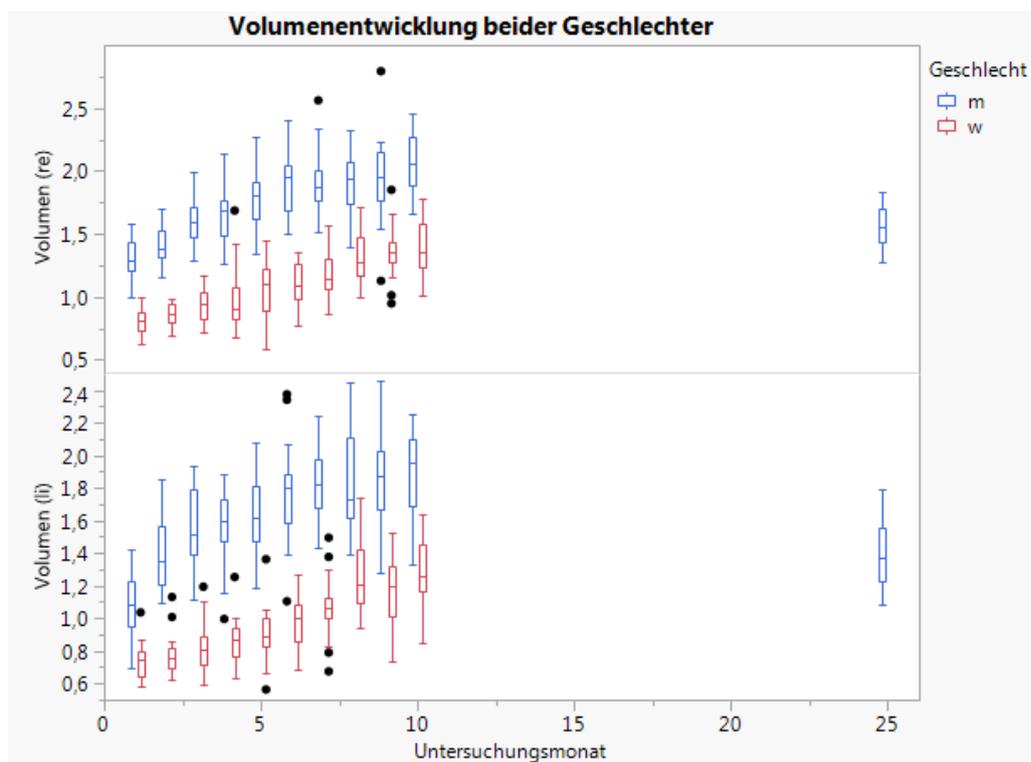


Abbildung 23: Volumenentwicklung der Nieren im Vergleich der Geschlechter

Abbildung 23 zeigt anschaulich, dass das Nierenvolumen der männlichen Tiere deutlich über dem Nierenvolumen der weiblichen Tiere lag.

Ergebnisse

Bei Betrachtung der vier Untergruppen (Sprague Dawley Männchen, Sprague Dawley Weibchen, Wistar Männchen, Wistar Weibchen) fielen jedoch Unterschiede auf.

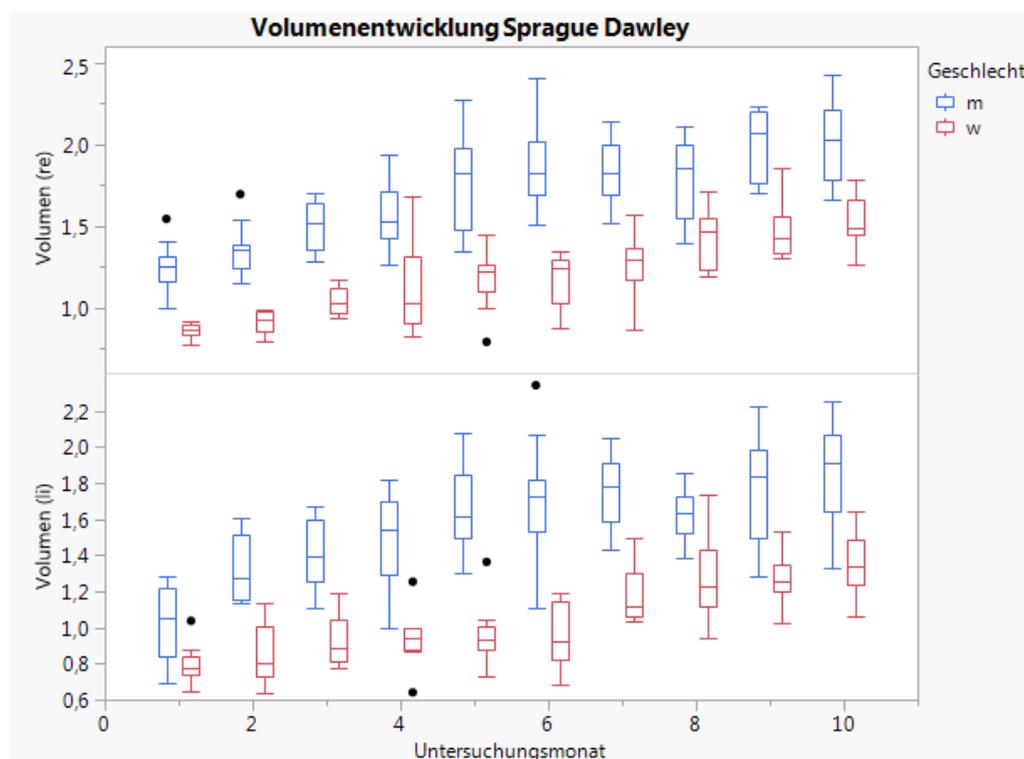


Abbildung 24: Volumenentwicklung der Nieren bei Sprague Dawley Ratten

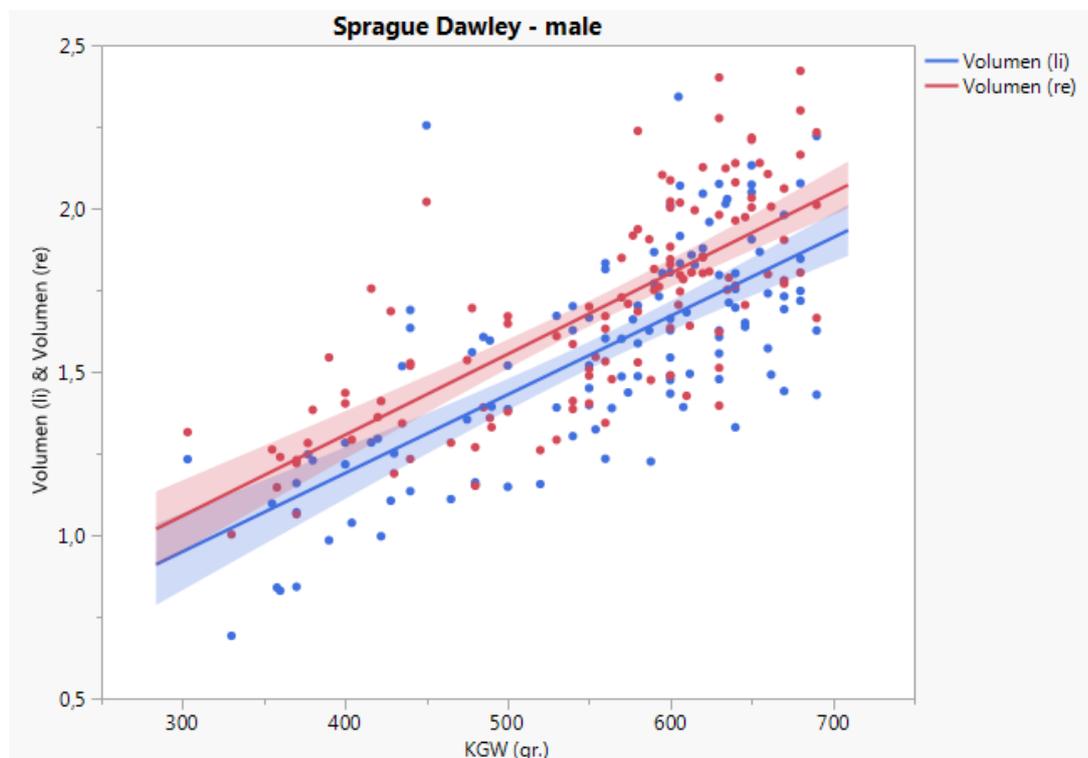


Abbildung 25: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht

Männliche Tiere des Stammes Sprague Dawley zeigten in den ersten drei Lebensmonaten eine positive Korrelation zwischen dem Volumen von rechter ($p = 0,002$; $r = 0,69$) und linker Niere ($p < 0,001$,

$r = 0,71$) zum jeweiligen Körpergewicht. Bei der letzten Untersuchung im Alter von einem Jahr trat hier erstmals eine negative Korrelation zwischen Nierenvolumen und Körpergewicht auf (li: $r = -0,38$; re: $r = -0,01$). Diese Korrelation war statistisch jedoch nicht signifikant.

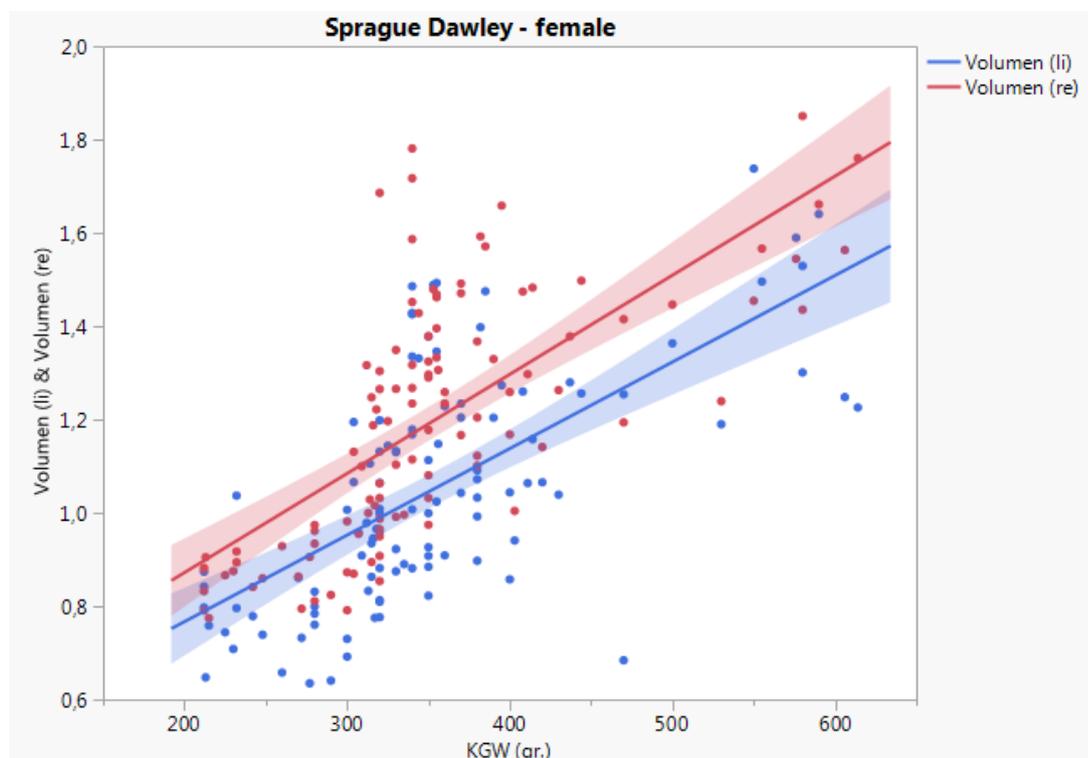


Abbildung 26: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht

Bei weiblichen Tieren des gleichen Stammes bestand eine durchgehend positive Korrelation (li: $r = 0,65$ mit $p = 0,057$; re: $r = 0,7$ mit $p < 0,001$), die jedoch in ihrer Stärke variierte. Am stärksten war die Korrelation hier im fünften Untersuchungsmonat (li: $r = 0,8$ mit $p = 0,103$; re: $r = 0,7$ mit $p = 0,651$). Dies war statistisch nicht signifikant.

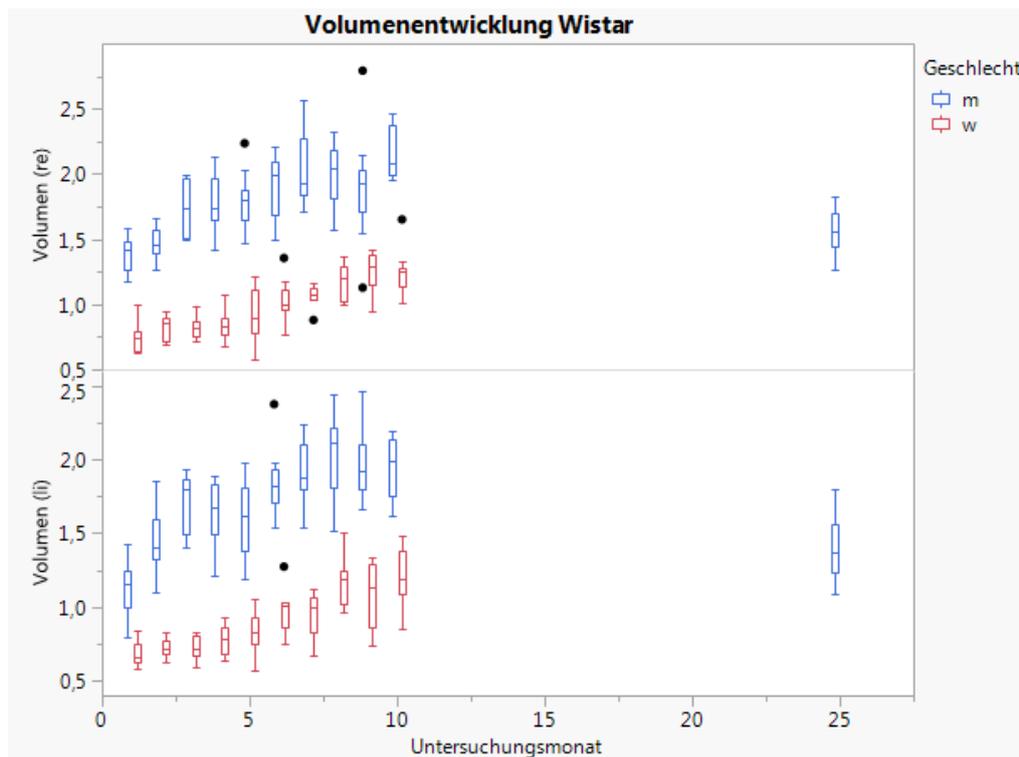


Abbildung 27: Volumentwicklung der Nieren bei Wistar-Ratten

Abbildung 27 veranschaulicht die Entwicklung des Nierenvolumens bei beiden Geschlechtern des Stammes Wistar im Verlauf des Alters.

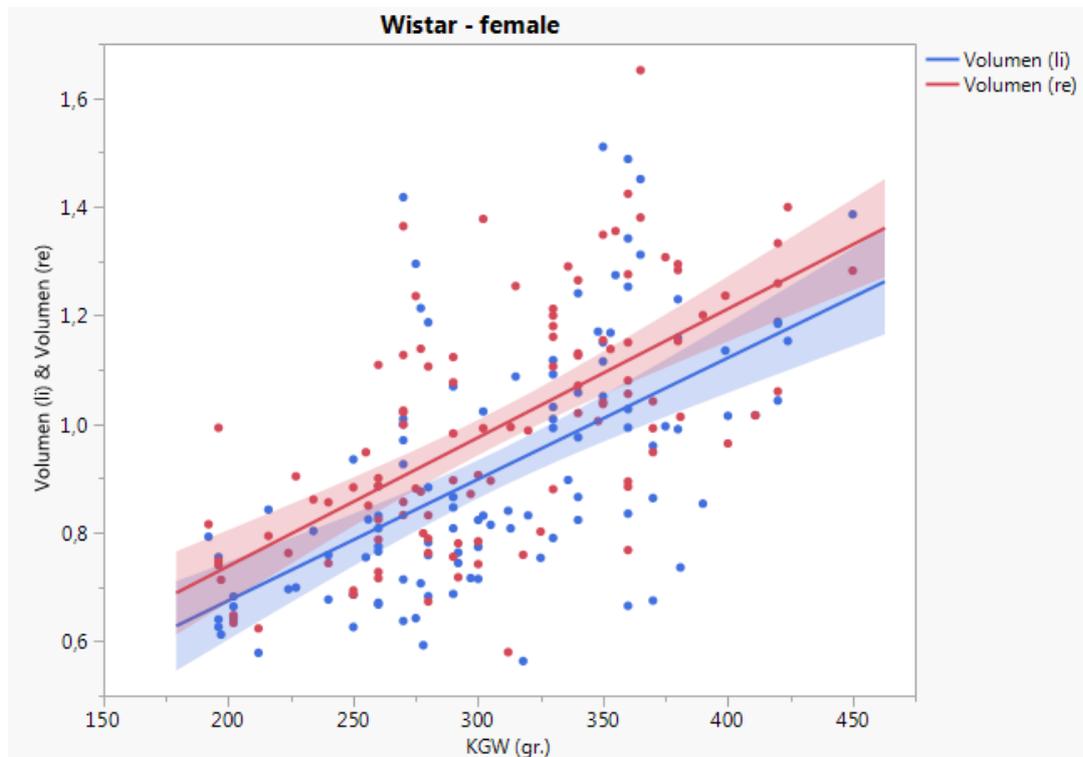


Abbildung 28: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht

Bei weiblichen Wistar-Ratten bestand bis auf wenige Ausnahmen (beispielsweise Untersuchungsmonat 6) eine negative Korrelation zwischen Nierenvolumen und Körpergewicht (li: $r = 0,59$ mit $p = 0,129$; re: $r = 0,64$ mit $p = 0,003$).

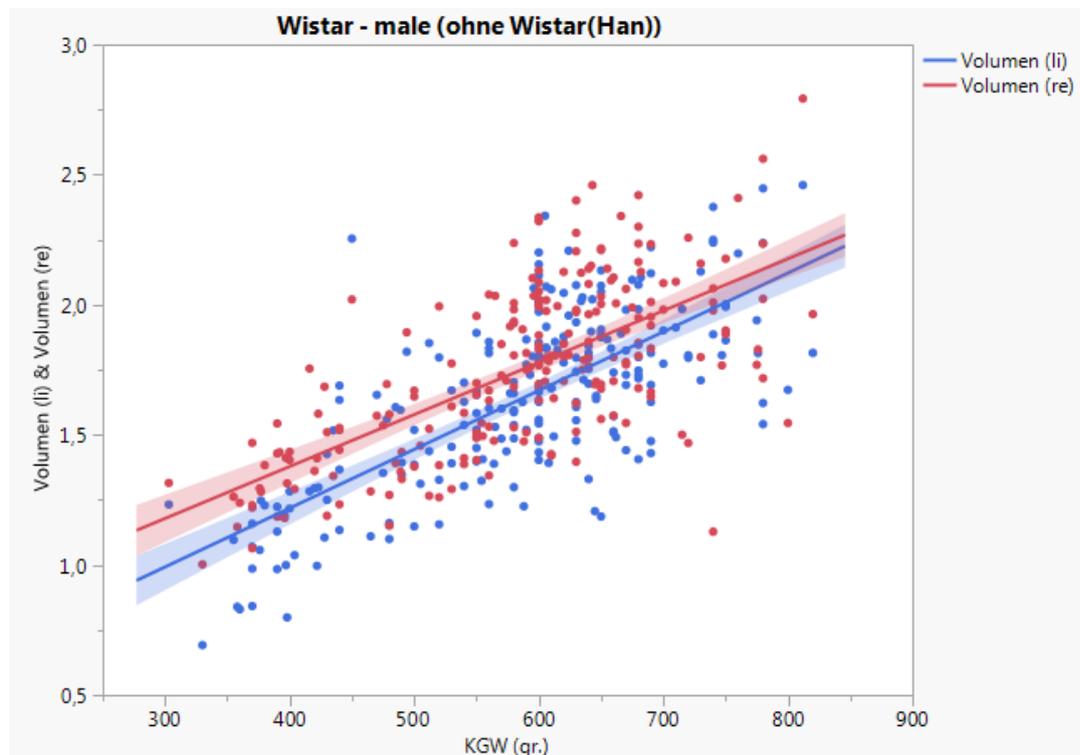


Abbildung 29: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht

Dies fand sich auch im überwiegenden Maß bei männlichen Tieren des Stammes Wistar. Eine positive Korrelation fand sich hier nur in Untersuchungsmonat 1 (li: $r = 0,61$ mit $p = 0,129$; re: $r = 0,44$ mit $p = 0,448$) und bei der Untersuchung der Wistar (Han) mit einer Korrelation von $r = 0,53$ ($p = 0,594$) für die linke und $r = 0,7$ ($p = 0,004$) für die rechte Niere.

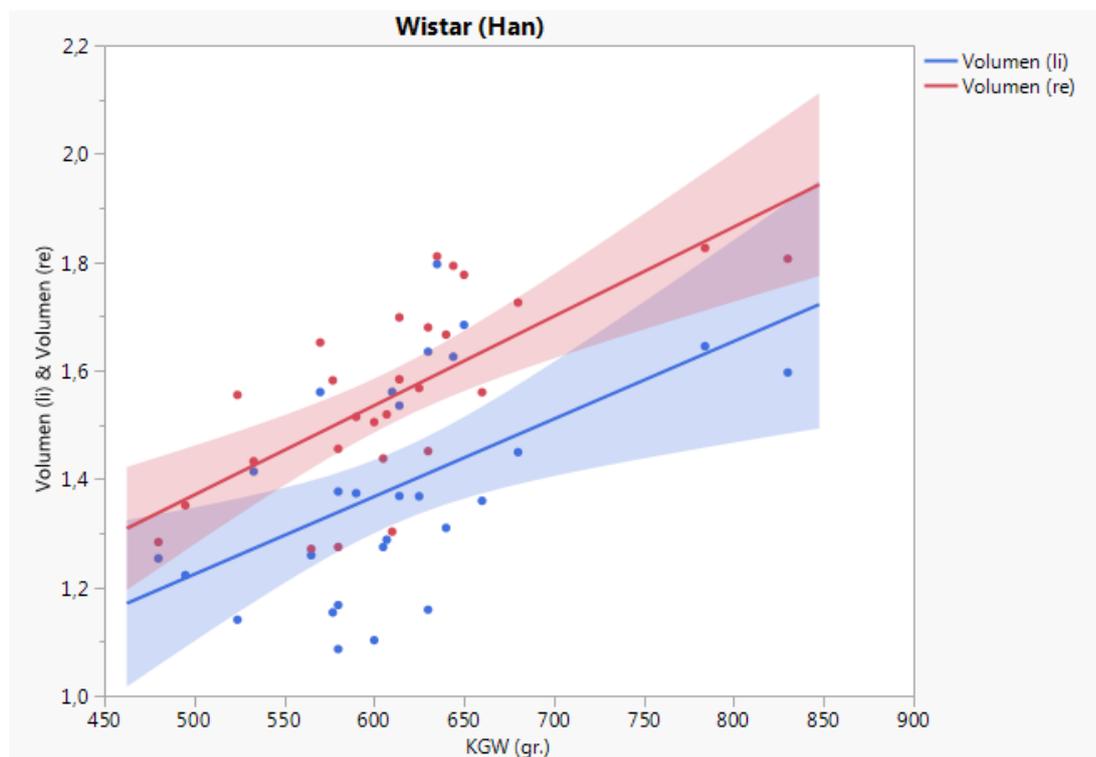


Abbildung 30: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht

Das Nierenvolumen korrelierte bei beiden Stämmen und Geschlechtern negativ mit den gemessenen Blutflussparametern RI und PI in allen 10 Untersuchungsmonaten. Die Korrelation war in den Subgruppen gering ($r < -0,4$). Für den Resistenzindex war diese Korrelation jedoch signifikant (Volumen links: $p = 0,001$; Volumen rechts: $p = 0,002$).

Auch bei Wistar (Han) waren Nierenvolumen und die Blutflussparameter negativ korreliert ($p < 0,001$). Hier lag der Korrelationskoeffizient unter $-0,32$.

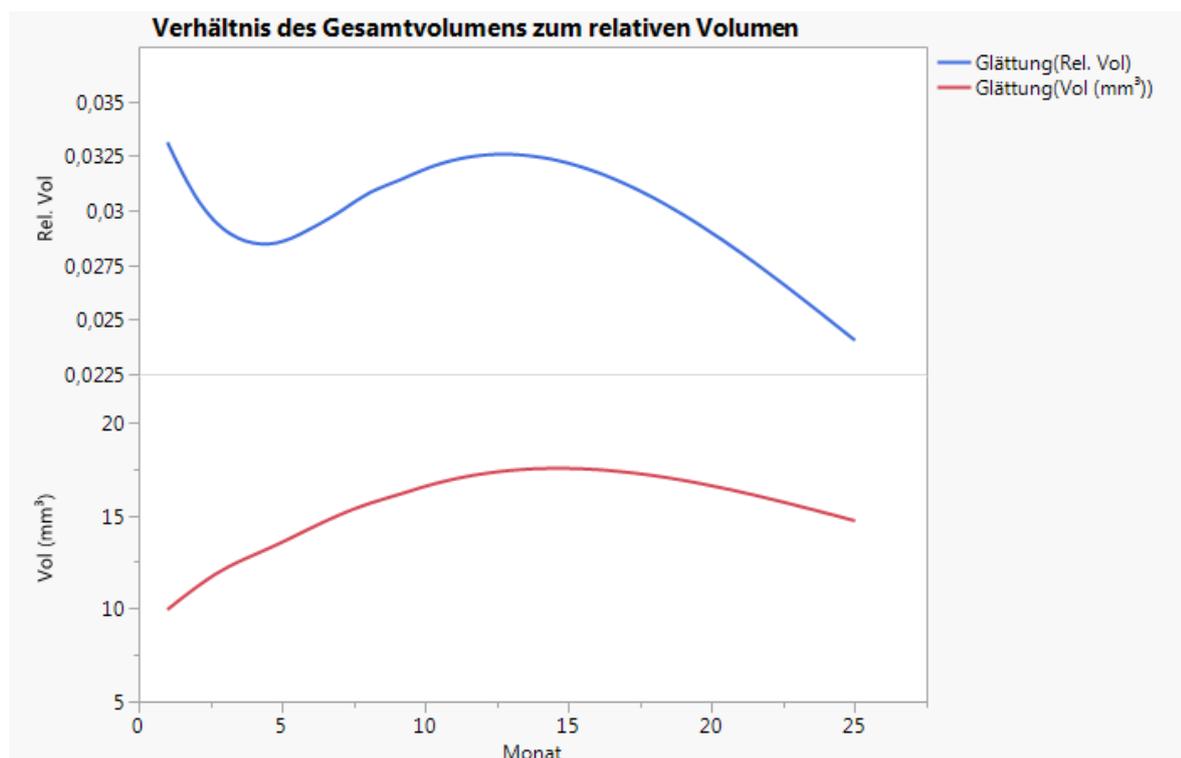


Abbildung 31: Verhältnis absolutes zu relativem Nierenvolumen

Wurde das relative Nierenvolumen bezogen auf das Körpergewicht bestimmt, so zeigte sich im Vergleich zum absoluten Volumen ein interessanter Verlauf: bis zum 5. Lebensmonat nahm das relative Nierenvolumen ab, da das Körpergewicht der Tiere bedingt durch Knochen- und Muskelwachstum im Verhältnis zum Nierenwachstum überdimensional zunahm. Nach dem 5. bis zum 12. Monat stieg dann das Nierenvolumen schneller an als das Körpergewicht. In den alten Ratten (Wistar(Han)) im Alter von 25 Monaten war das Nierenvolumen im Verhältnis zum Körpergewicht wieder deutlich abgefallen, da der Anteil des Fettgewebes am Körpergewicht im Alter anstieg.

3. Dopplersonographie

Bei allen Tieren aus Versuchsdesign 1 – 3 konnte die dopplersonographische Untersuchung der renalen Gefäße durchgeführt werden. Dabei war die Untersuchung der linken Niere aufgrund der besseren Zugänglichkeit meist deutlich einfacher durchführbar als die der rechten Niere.

3.1. Gefäßdarstellung

Die Doppleruntersuchung erfolgte im Dorsalschnitt mit Ankopplung der Ultraschallsonde an der seitlichen Bauchwand des Tieres. Der Gefäßbaum ließ sich gut darstellen und teilweise bis zu den Aa. arcuatae nachverfolgen. Die Darstellung der Gefäße bei den hydronephrotischen Tieren war teilweise durch die starke Größenzunahme der Niere erschwert. Hier nahm die Messung der Blutflußparameter mehr Zeit in Anspruch als bei der gesunden Kontrollgruppe. Die Messungen erfolgten allesamt an den Aa. interlobares.

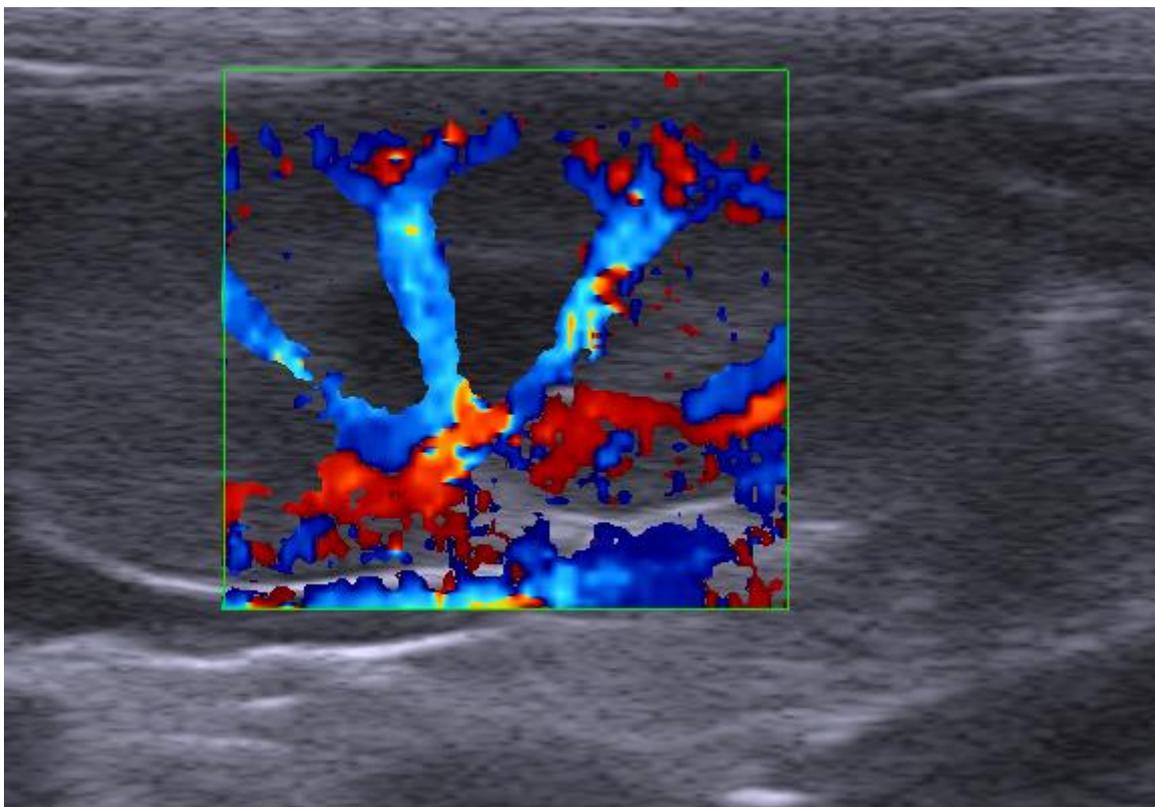


Abbildung 32: Gefäßdarstellung der Nieren mit Farbdoppler im Dorsalschnitt

3.2. Sonographie mit dem Duplex-Doppler

3.2.1. Pulsfrequenz

Da bei vorangegangenen Untersuchungen keine Unterschiede zwischen der Pulsfrequenzmessung an rechter und linker Niere festgestellt werden konnten (Holder 2012, Ullrich 2013), wurde die Messung der Pulsfrequenz (PF) in der vorliegenden Arbeit nur an der linken Niere mit Hilfe der Dopplersonographie durchgeführt.

Während die Pulsfrequenz bei männlichen Tieren in den ersten Untersuchungen höher war als die der Weibchen (Männchen, 1. Monat 345 bpm ($p = 0,035$) und 3. Monat: 334 bpm ($p = 0,047$); Weibchen, 1. Monat: 323 bpm und 3. Monat: 319 bpm) sank sie bei den adulten Männchen ab (Männ-

chen, 7. Monat: 303 bpm ($p = 0,125$); Weibchen, 7. Monat: 321 bpm). Bei der letzten Untersuchung im Alter von einem Jahr (10. Untersuchungsmonat), war sie bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich (m: 315 bpm; w: 317 bpm; $p = 0,811$). Die genauen Werte sind im Anhang (Tab. 34 – Tab. 37) zu finden.

3.2.2. Qualitative Beurteilung der Flusskurve

Die Flusskurve der A. interlobaris zeigte das klassische Flussprofil eines Niedrigwiderstandsgefäßes. Es war gekennzeichnet durch einen kontinuierlichen, monophasischen Vorwärtsfluss. Die Systole verursachte einen steilen Peak mit langsamerem Abfall in der Diastole. Es konnten keine qualitativen Unterschiede der Flussprofile zwischen den Stämmen, den Geschlechtern, mit zunehmendem Alter oder zwischen den gesunden und hydronephrotischen Tieren festgestellt werden.

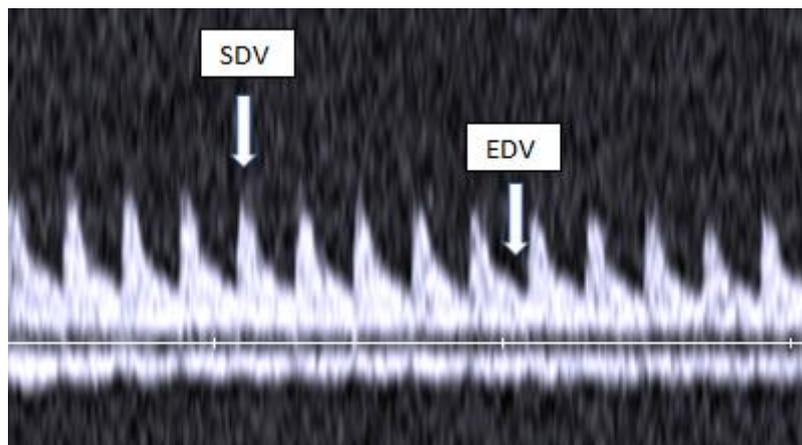


Abbildung 33: Darstellung der Dopplerkurve mit maximal systolischem (SDV) und enddiastolischem Blutfluss (EDV)

3.2.3. Quantitative Beurteilung der Flusskurve

Zur Messung der Blutflussparameter RI und PI wurden die Flussprofile der A. interlobaris herangezogen. Nach Darstellung der Gefäße im Dorsalschnitt mittels Farbdoppler wurde das am besten darstellbare Gefäß ausgesucht. Lag der Dopplerwinkel über 30° und unter 60° , wurde die Messung gestartet. Dies wurde jeweils drei Mal an der rechten und linken Niere durchgeführt.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der gemessenen Blutflussparameter RI und PI tabellarisch dargestellt.

3.2.3.1. Resistenzindex

Sprague Dawley male – RI										
Monat	Median		Min		Max		Mittelwert		Std.-Abw.	
	li	re	li	Re	li	re	li	re	li	re
1	0,55	0,58	0,5	0,49	0,64	0,66	0,55	0,57	0,04	0,05
2	0,55	0,57	0,47	0,48	0,61	0,62	0,55	0,57	0,04	0,04
3	0,54	0,54	0,46	0,46	0,67	0,61	0,55	0,54	0,06	0,04
4	0,53	0,57	0,48	0,51	0,63	0,65	0,55	0,58	0,05	0,04
5	0,55	0,55	0,44	0,48	0,63	0,6	0,54	0,55	0,06	0,04
6	0,54	0,57	0,44	0,47	0,59	0,62	0,53	0,55	0,05	0,04
7	0,55	0,54	0,5	0,49	0,62	0,61	0,56	0,55	0,04	0,04
8	0,51	0,54	0,48	0,48	0,58	0,6	0,53	0,53	0,04	0,04
9	0,54	0,55	0,48	0,46	0,58	0,62	0,53	0,54	0,03	0,05
10	0,55	0,55	0,47	0,48	0,59	0,6	0,54	0,54	0,04	0,04

Tabelle 1: Resistenzindex CD Männchen

Sprague Dawley female – RI										
Monat	Median		Min		Max		Mittelwert		Std.-Abw.	
	li	re	li	Re	li	re	li	re	li	re
1	0,63	0,64	0,51	0,54	0,68	0,68	0,61	0,63	0,06	0,05
2	0,58	0,61	0,53	0,55	0,67	0,7	0,6	0,62	0,05	0,04
3	0,57	0,61	0,53	0,51	0,64	0,65	0,58	0,59	0,04	0,05
4	0,6	0,58	0,49	0,51	0,65	0,68	0,58	0,59	0,05	0,04
5	0,58	0,59	0,52	0,52	0,66	0,65	0,58	0,59	0,05	0,04
6	0,58	0,6	0,53	0,53	0,64	0,66	0,59	0,59	0,03	0,04
7	0,61	0,6	0,52	0,55	0,66	0,66	0,6	0,6	0,04	0,04
8	0,58	0,62	0,55	0,54	0,66	0,65	0,59	0,61	0,04	0,03
9	0,55	0,56	0,5	0,49	0,64	0,64	0,56	0,56	0,04	0,05
10	0,59	0,58	0,51	0,51	0,64	0,63	0,58	0,58	0,04	0,04

Tabelle 2: Resistenzindex CD Weibchen

Wistar male – RI										
Monat	Median		Min		Max		Mittelwert		Std.-Abw.	
	li	re	li	Re	li	re	li	re	li	re
1	0,58	0,58	0,48	0,51	0,73	0,72	0,58	0,59	0,07	0,06
2	0,53	0,52	0,43	0,44	0,72	0,64	0,53	0,52	0,06	0,05
3	0,51	0,53	0,43	0,46	0,65	0,66	0,51	0,53	0,05	0,05
4	0,53	0,53	0,44	0,45	0,6	0,61	0,53	0,54	0,04	0,04
5	0,52	0,53	0,43	0,44	0,6	0,59	0,52	0,52	0,04	0,05
6	0,53	0,52	0,44	0,46	0,66	0,66	0,53	0,53	0,06	0,05
7	0,52	0,52	0,46	0,48	0,6	0,58	0,53	0,52	0,04	0,03
8	0,52	0,53	0,47	0,49	0,62	0,61	0,53	0,53	0,04	0,03
9	0,51	0,51	0,43	0,45	0,54	0,58	0,5	0,51	0,03	0,03
10	0,52	0,53	0,46	0,49	0,59	0,6	0,52	0,54	0,03	0,03
25	0,54	0,55	0,48	0,46	0,64	0,65	0,55	0,55	0,04	0,04

Tabelle 3: Resistenzindex Wistar Männchen

Wistar female – RI										
Monat	Median		Min		Max		Mittelwert		Std.-Abw.	
	li	re	li	Re	li	re	li	re	li	re
1	0,62	0,6	0,53	0,51	0,73	0,72	0,62	0,62	0,07	0,06
2	0,54	0,52	0,47	0,47	0,72	0,64	0,55	0,52	0,07	0,05
3	0,52	0,54	0,47	0,47	0,65	0,66	0,53	0,55	0,05	0,05
4	0,53	0,53	0,44	0,45	0,6	0,61	0,53	0,54	0,05	0,04
5	0,52	0,56	0,43	0,47	0,6	0,59	0,53	0,54	0,05	0,04
6	0,58	0,52	0,47	0,49	0,66	0,66	0,56	0,55	0,06	0,06
7	0,53	0,53	0,47	0,48	0,6	0,58	0,53	0,52	0,04	0,03
8	0,54	0,54	0,49	0,49	0,62	0,61	0,55	0,54	0,04	0,04
9	0,51	0,52	0,45	0,47	0,54	0,58	0,5	0,52	0,03	0,03
10	0,52	0,53	0,46	0,5	0,59	0,6	0,53	0,54	0,04	0,04

Tabelle 4: Resistenzindex Wistar Weibchen

3.2.3.2. Pulsatilitätsindex

Sprague Dawley male – PI										
Monat	Median		Min		Max		Mittelwert		Std.-Abw.	
	li	re	li	Re	li	re	li	re	li	re
1	0,95	0,93	0,73	0,74	1,24	1,33	0,94	0,97	0,14	0,16
2	0,94	0,98	0,72	0,7	1,07	1,13	0,9	0,95	0,14	0,12
3	0,79	0,8	0,6	0,65	1,12	0,95	0,94	0,79	0,16	0,09
4	0,83	0,93	0,56	0,69	1,17	1,22	0,82	0,94	0,15	0,16
5	0,85	0,88	0,66	0,69	1,36	1,2	0,92	0,9	0,21	0,16
6	0,8	0,84	0,5	0,61	1,03	1,28	0,77	0,89	0,15	0,2
7	0,87	0,86	0,59	0,66	1,05	1,11	0,85	0,86	0,15	0,15
8	0,76	0,92	0,63	0,62	1,21	1,12	0,84	0,88	0,17	0,16
9	0,88	0,89	0,61	0,62	1,16	1,16	0,88	0,88	0,16	0,2
10	0,8	0,86	0,58	0,66	1,15	1,18	0,81	0,87	0,18	0,13

Tabelle 5: Pulsatilitätsindex CD Männchen

Sprague Dawley female – PI										
Monat	Median		Min		Max		Mittelwert		Std.-Abw.	
	li	re	li	Re	li	re	li	re	li	re
1	1	1,17	0,74	0,8	1,47	1,35	1,07	1,12	0,2	0,17
2	0,98	1,01	0,7	0,85	1,29	1,45	0,97	1,1	0,22	0,2
3	0,93	0,92	0,75	0,76	1,18	1,17	0,92	0,94	0,12	0,12
4	1,01	1	0,68	0,87	1,23	1,29	0,97	1,05	0,16	0,15
5	0,87	0,95	0,75	0,76	1,26	1,25	0,94	0,99	0,17	0,15
6	0,93	1,02	0,81	0,8	1,34	1,24	0,98	1,02	0,14	0,15
7	1,03	0,98	0,74	0,85	1,25	1,35	1	1,05	0,16	0,16
8	1,03	1,02	0,74	0,89	1,25	1,29	1,01	1,08	0,16	0,14
9	0,96	0,98	0,86	0,76	1,21	1,2	0,98	0,98	0,1	0,15
10	1,05	1,08	0,79	0,85	1,34	1,3	1,04	1,07	0,16	0,14

Tabelle 6: Pulsatilitätsindex CD Weibchen

Ergebnisse

Wistar male – PI										
Monat	Median		Min		Max		Mittelwert		Std.-Abw.	
	li	re	li	Re	li	re	li	re	li	re
1	1,03	1,07	0,74	0,68	1,44	1,47	1,04	1,07	0,23	0,24
2	0,74	0,78	0,61	0,6	1,52	1,19	0,81	0,83	0,21	0,16
3	0,77	0,74	0,58	0,61	1,06	1,24	0,76	0,78	0,12	0,14
4	0,7	0,8	0,59	0,59	1,18	1,11	0,74	0,82	0,14	0,13
5	0,75	0,83	0,6	0,68	0,9	0,99	0,76	0,8	0,09	0,09
6	0,72	0,77	0,53	0,57	1,01	1,11	0,73	0,79	0,13	0,14
7	0,79	0,78	0,57	0,54	0,97	0,94	0,76	0,78	0,11	0,1
8	0,73	0,75	0,58	0,6	1,06	1,11	0,77	0,77	0,14	0,13
9	0,79	0,8	0,59	0,57	0,99	1,2	0,78	0,82	0,1	0,14
10	0,8	0,77	0,58	0,61	1,09	0,98	0,81	0,78	0,14	0,11
25	0,84	0,9	0,55	0,59	1,2	1,35	0,86	0,93	0,16	0,17

Tabelle 7: Pulsatilitätsindex Wistar Männchen

Wistar female – PI										
Monat	Median		Min		Max		Mittelwert		Std.-Abw.	
	li	re	li	Re	li	re	li	re	li	re
1	1,3	1,22	0,74	0,73	1,44	1,47	1,15	1,17	0,27	0,27
2	0,75	0,77	0,61	0,63	1,52	1,19	0,86	0,85	0,26	0,18
3	0,79	0,81	0,61	0,7	1,06	1,24	0,79	0,85	0,12	0,15
4	0,67	0,8	0,59	0,59	1,18	1,11	0,75	0,85	0,18	0,15
5	0,79	0,84	0,61	0,68	0,9	0,99	0,79	0,83	0,09	0,09
6	0,74	0,8	0,55	0,57	1,01	1,11	0,74	0,81	0,14	0,15
7	0,79	0,78	0,57	0,54	0,89	0,9	0,77	0,77	0,1	0,11
8	0,78	0,84	0,64	0,6	1,06	1,11	0,84	0,84	0,15	0,16
9	0,83	0,87	0,74	0,75	0,99	1,2	0,84	0,89	0,09	0,14
10	0,88	0,8	0,58	0,68	1,09	0,98	0,85	0,82	0,16	0,1

Tabelle 8: Pulsatilitätsindex Wistar Weibchen

3.2.4. Abhängigkeit der Blutfließparameter von Gewicht, Geschlecht, Alter und Stamm

Zwischen dem gemessenen RI und PI der linken und rechten Niere bestand bei beiden Stämmen eine negative Korrelation zur Pulsfrequenz. Dies war über alle Altersgrenzen gegeben (PI: $p < 0,001$ für Geschlecht und Stamm; RI: $p < 0,001$ für Geschlecht und Stamm).

RI und PI korrelierten negativ mit dem berechneten Volumen. Auch dies konnte in allen vier Subgruppen zu jedem Untersuchungszeitpunkt gezeigt werden. Dies war für alle Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Das Gleiche zeigte sich auch in der Korrelation des Körpergewichtes zu RI und PI ($p < 0,001$).

3.2.5. Analyse der Stammunterschiede

Die Analyse der Stammunterschiede erfolgte mit einer 2-faktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Stamm und Geschlecht. In jedem Untersuchungsmonat fanden sich sowohl für den Resistenzindex als auch für den Pulsatilitätsindex Unterschiede zwischen den Subgruppen.

Diese Unterschiede sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Resistenzindex rechts						
Monat	MW (m)	MW (w)	MW (CD)	MW (W.)	Wahrscheinlichkeit > t Geschlecht (m)	Wahrscheinlichkeit > t Stamm (CD)
1	0,56	0,63	0,6	0,59	x	-
2	0,55	0,57	0,59	0,52	-	x
3	0,53	0,57	0,56	0,53	x	x
4	0,56	0,57	0,58	0,54	-	x
5	0,53	0,57	0,57	0,52	x	x
6	0,53	0,57	0,57	0,53	x	x
7	0,53	0,56	0,57	0,52	x	x
8	0,53	0,58	0,57	0,53	x	x
9	0,52	0,54	0,55	0,51	-	x
10	0,54	0,56	0,56	0,54	x	-

Tabelle 9: ANOVA RI rechts

Resistenzindex links						
Monat	MW (m)	MW (w)	MW (CD)	MW (W.)	Wahrscheinlichkeit > t Geschlecht (m)	Wahrscheinlichkeit > t Stamm (CD)
1	0,55	0,61	0,58	0,58	x	-
2	0,53	0,58	0,57	0,53	x	x
3	0,53	0,55	0,56	0,51	x	x
4	0,53	0,56	0,56	0,53	-	x
5	0,52	0,56	0,56	0,52	x	x
6	0,52	0,58	0,56	0,53	x	x
7	0,54	0,57	0,58	0,53	x	x
8	0,52	0,57	0,56	0,53	x	x
9	0,51	0,53	0,55	0,5	x	x
10	0,53	0,55	0,55	0,52	x	x

Tabelle 10: ANOVA RI links

Ergebnisse

Weibliche Tiere hatten einen höheren RI als männliche Tiere und Wistar Ratten hatten einen kleineren RI als Sprague Dawley.

Pulsatilitätsindex rechts						
Monat	MW (m)	MW (w)	MW (CD)	MW (W.)	Wahrscheinlichkeit > t Geschlecht (m)	Wahrscheinlichkeit > t Stamm (CD)
1	0,97	1,15	1,04	1,07	x	-
2	0,89	0,97	1,02	0,83	-	x
3	0,75	0,89	0,86	0,78	x	x
4	0,88	0,95	0,99	0,82	-	x
5	0,84	0,91	0,94	0,8	x	x
6	0,84	0,92	0,96	0,79	-	x
7	0,83	0,91	0,95	0,78	-	x
8	0,8	0,96	0,98	0,77	x	x
9	0,82	0,93	0,93	0,82	x	x
10	0,8	0,95	0,96	0,78	x	x

Tabelle 11: ANOVA PI rechts

Pulsatilitätsindex links						
Monat	MW (m)	MW (w)	MW (CD)	MW (W.)	Wahrscheinlichkeit > t Geschlecht (m)	Wahrscheinlichkeit > t Stamm (CD)
1	0,93	1,11	1	1,04	x	-
2	0,84	0,91	0,93	0,81	-	x
3	0,78	0,86	0,88	0,76	-	x
4	0,78	0,86	0,89	0,74	-	x
5	0,83	0,87	0,93	0,76	-	x
6	0,74	0,86	0,87	0,73	x	x
7	0,81	0,89	0,92	0,76	x	x
8	0,77	0,92	0,92	0,77	x	x
9	0,81	0,91	0,93	0,78	x	x
10	0,79	0,95	0,92	0,81	x	x

Tabelle 12: ANOVA PI links

In den ersten Monaten war vor allem im Vergleich der beiden Stämme ein Unterschied festzustellen: Sprague Dawley hatten einen deutlich höheren PI als Ratten des Stammes Wistar ($p = 0,005$). Weibliche Tiere hatten, wie bei dem Vergleich des Resistenzindexes auch, einen höheren PI als männliche Tiere ($p < 0,001$).

3.2.6. Übersicht der Referenzwerte für RI und PI

Zur Bestimmung der Referenzwerte wurden für jeden Monat die Toleranzintervalle von RI und PI bestimmt. Hierzu wurden 95 % Prognoseintervalle zum Anteil 90 % errechnet, mit einer angenommenen Standardabweichung von 0,1 bei gesunden Tieren.

3.2.6.1. Resistenzindex

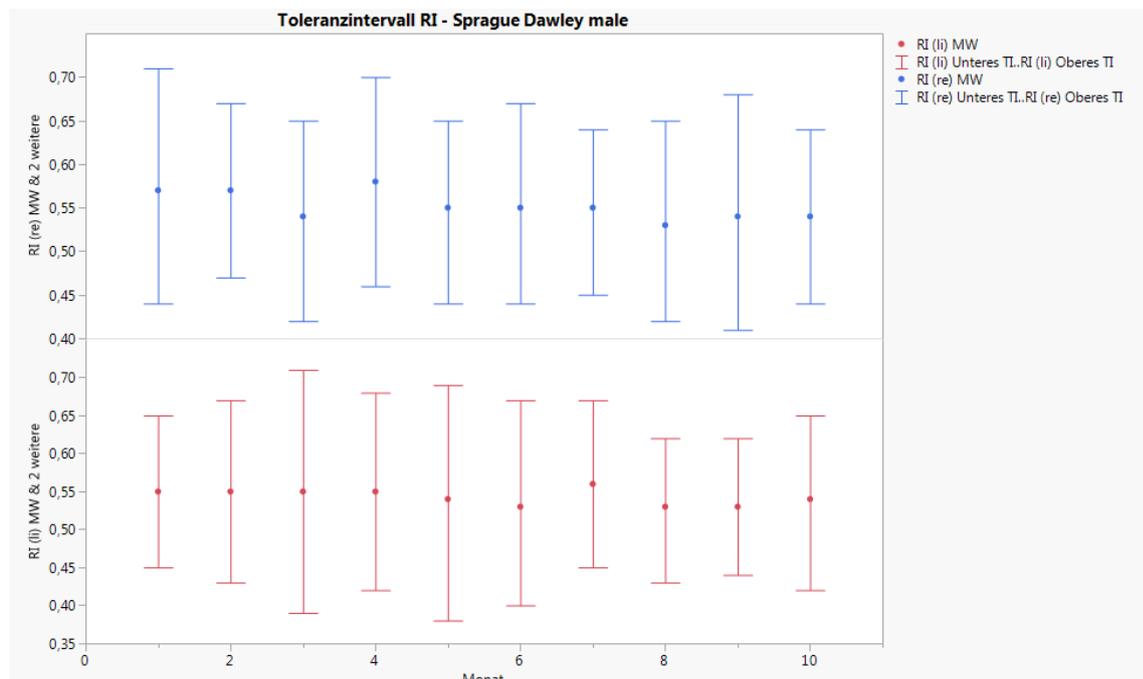


Abbildung 34: Darstellung der Toleranzintervalle männlicher Sprague Dawley (RI)

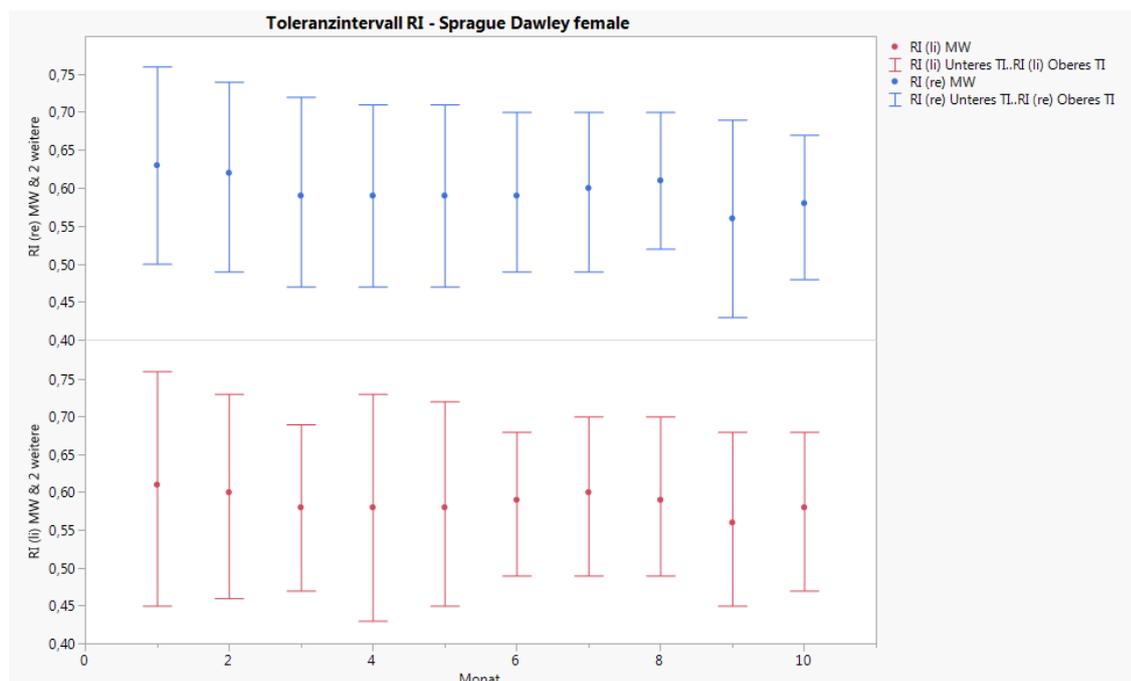


Abbildung 35: Darstellung der Toleranzintervalle weiblicher Sprague Dawley (RI)

Ergebnisse

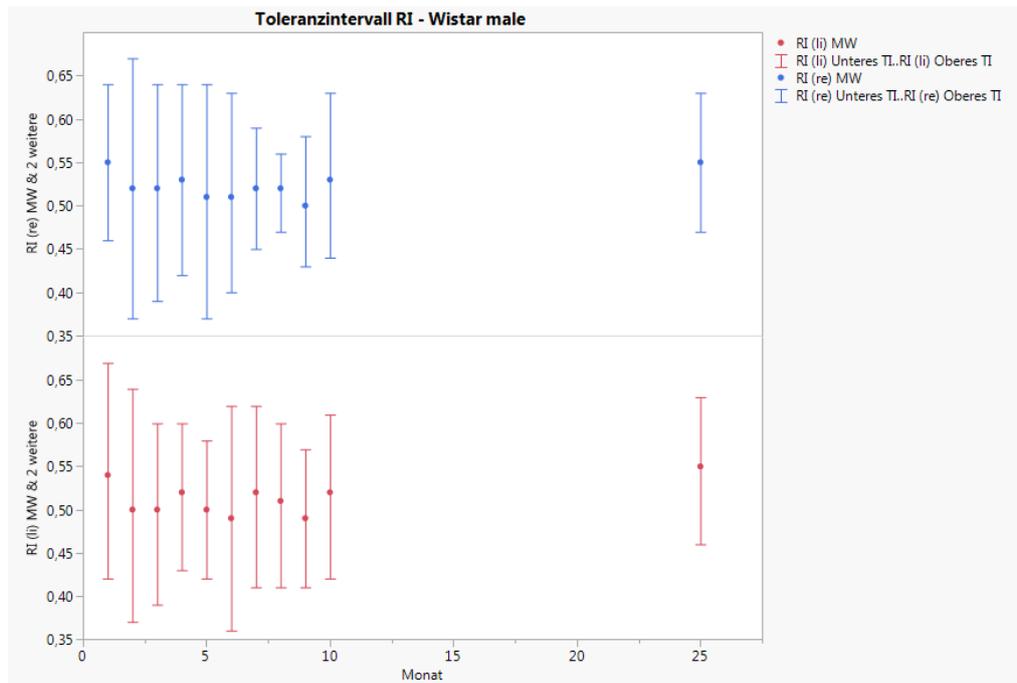


Abbildung 36: Darstellung der Toleranzintervalle männlicher Wistar (RI)

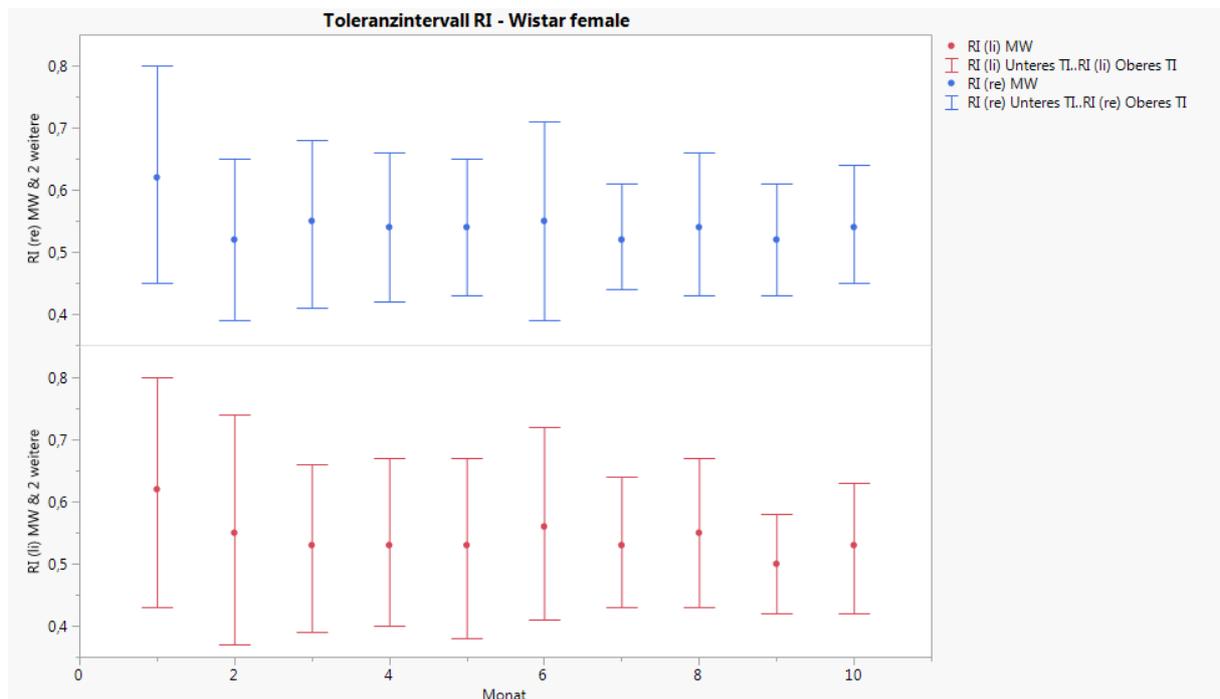


Abbildung 37: Darstellung der Toleranzintervalle weiblicher Wistar (RI)

3.2.6.2. Pulsatilitätsindex

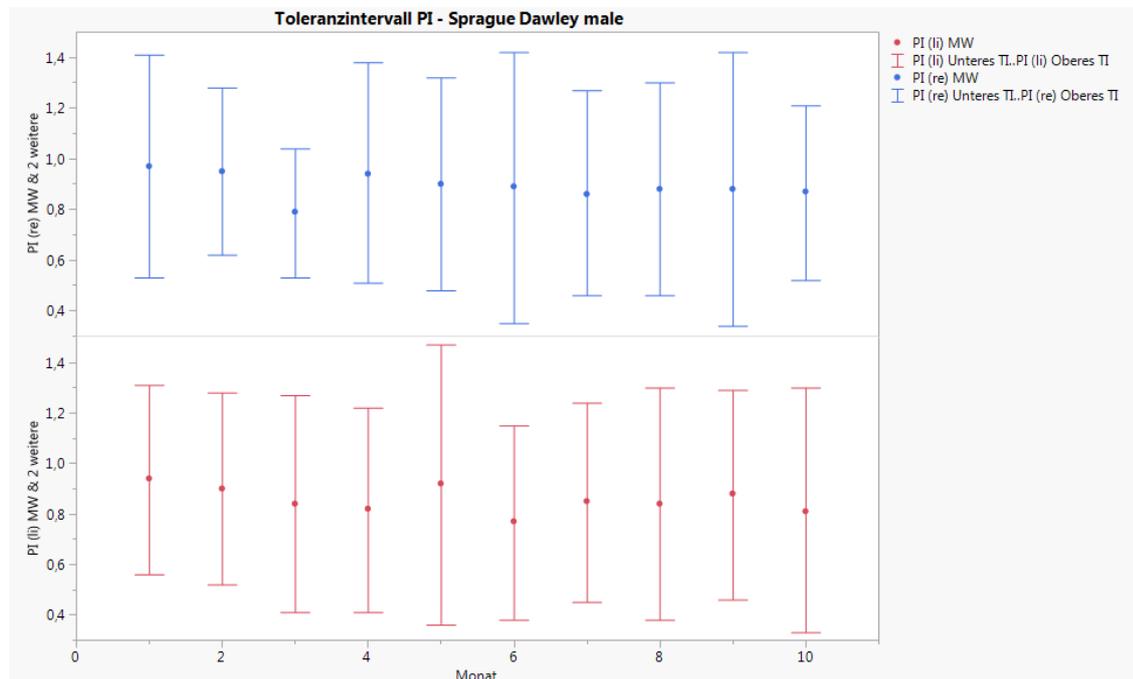


Abbildung 38: Darstellung der Toleranzintervalle männlicher Sprague Dawley (PI)

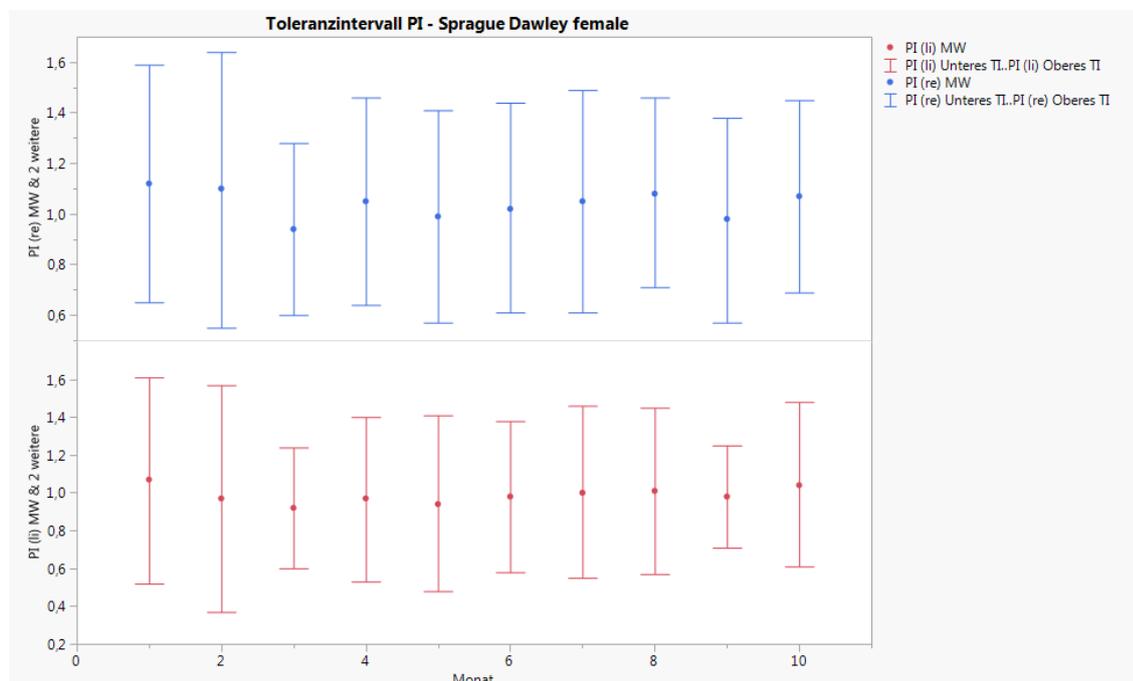


Abbildung 39: Darstellung der Toleranzintervalle weiblicher Sprague Dawley (PI)

Ergebnisse

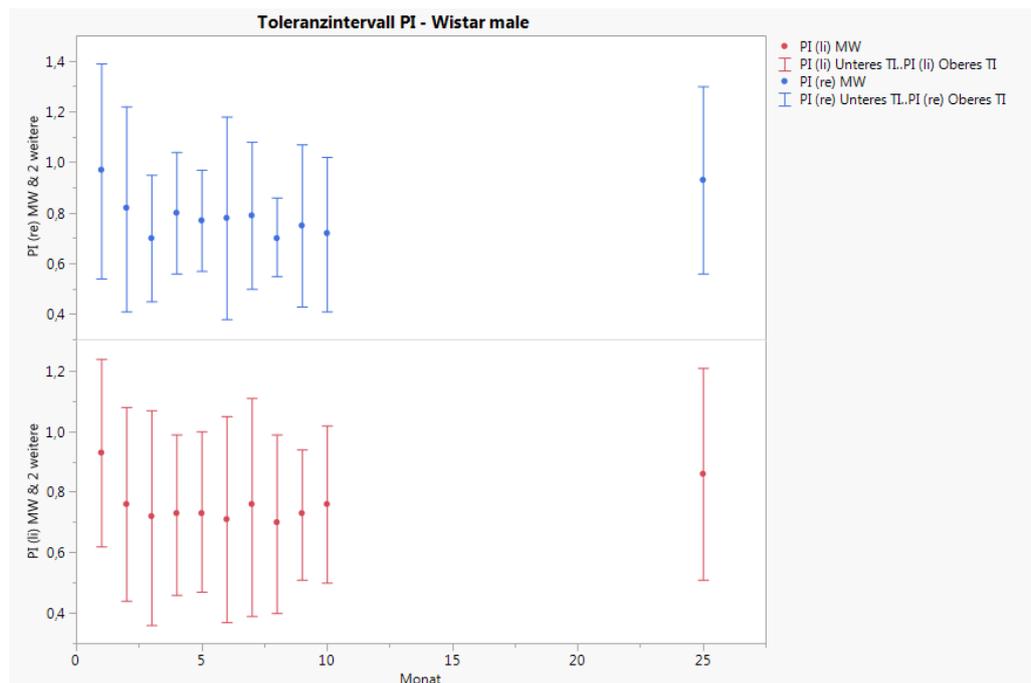


Abbildung 40: Darstellung der Toleranzintervalle männlicher Wistar (PI)

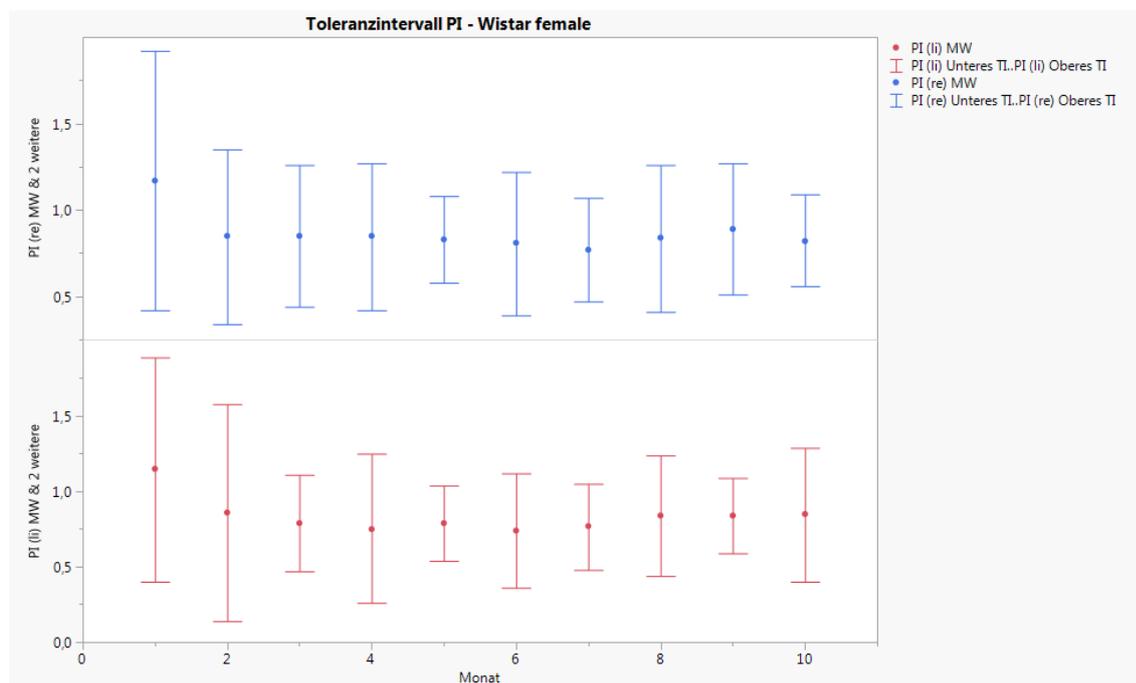


Abbildung 41: Darstellung der Toleranzintervalle weiblicher Wistar (PI)

3.2.7. Einflüsse der blutdruckwirksamen Substanzen

Nach Applikation von blutdrucksteigernden Substanzen (hier: Adrenalin) und dem Betablocker Esmolol als blutdrucksenkende Substanz zeigte jedes Tier eine individuelle Reaktion auf das jeweilige Medikament. Die entstandenen Werte wurden gegen den jeweiligen Baseline-Wert (Zeitpunkt 0) verglichen. Bei der Auswertung mittels t-Test konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen festgestellt werden.

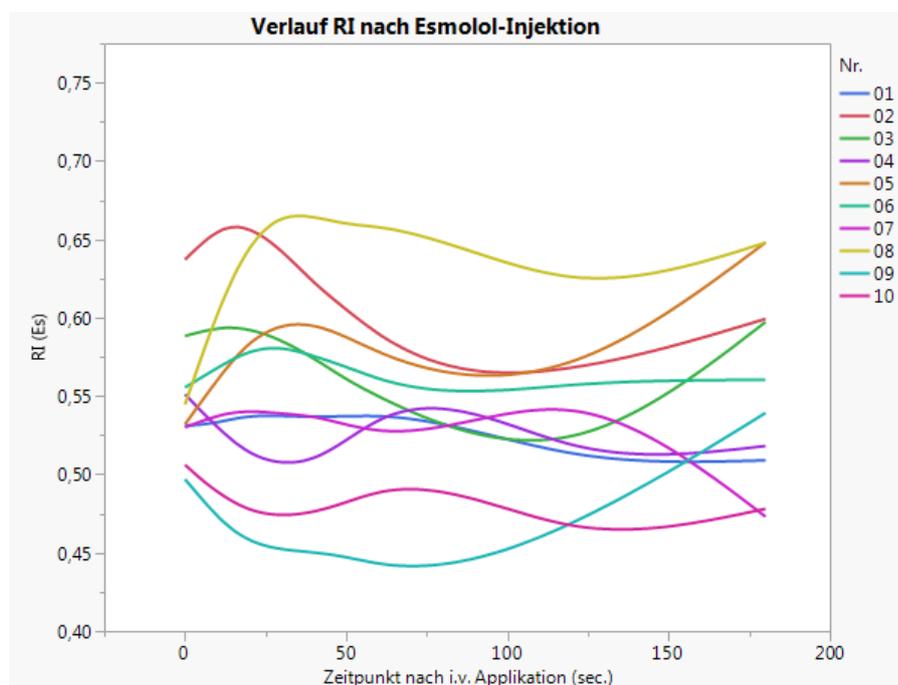


Abbildung 42: Verlauf des Resistenzindex nach Blutdruckabfall

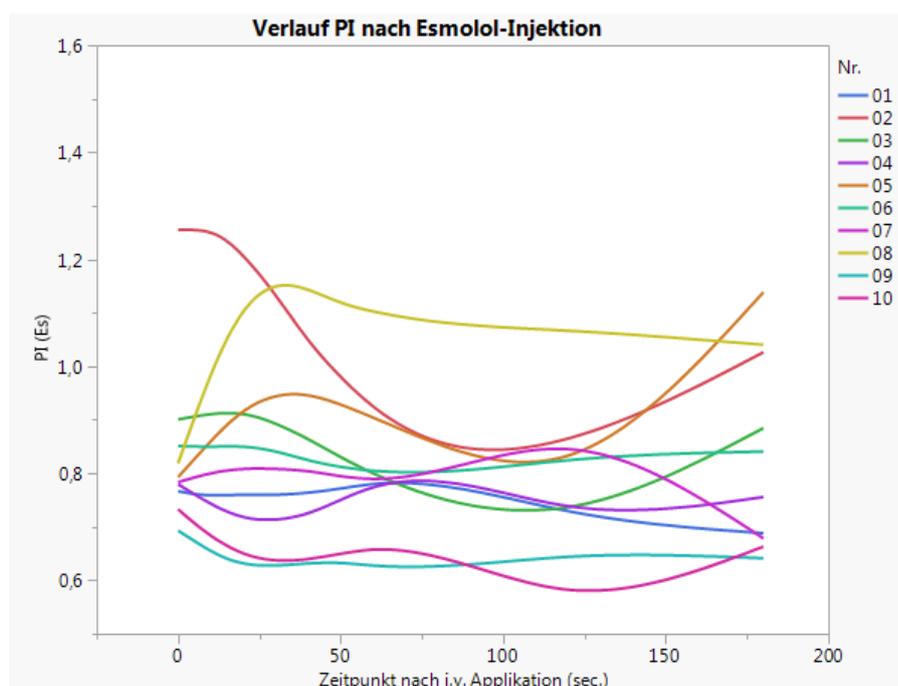


Abbildung 43: Verlauf des Pulsatilitätsindex nach Blutdruckabfall

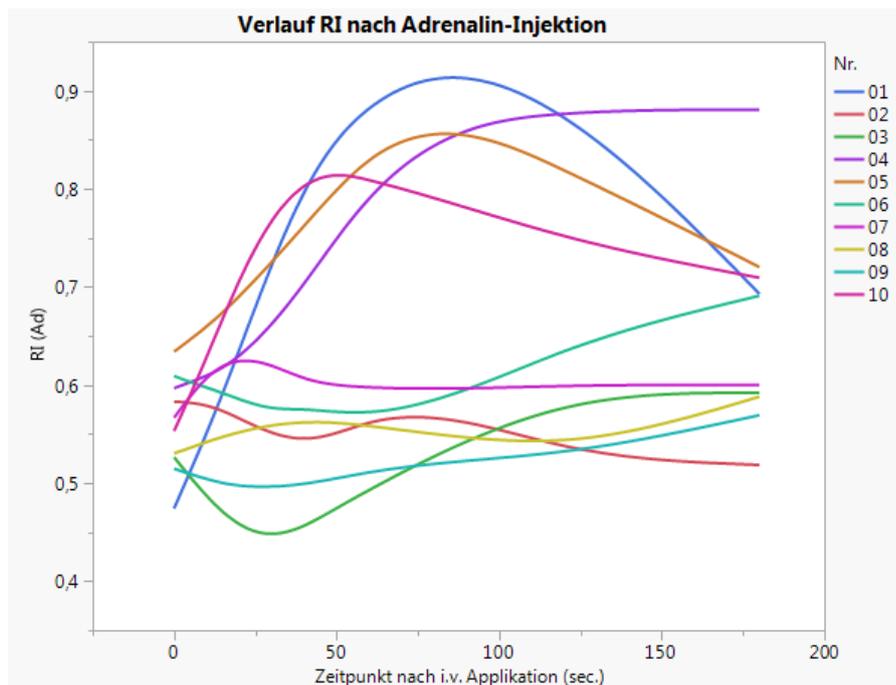


Abbildung 44: Verlauf des Resistenzindex nach Blutdrucksteigerung

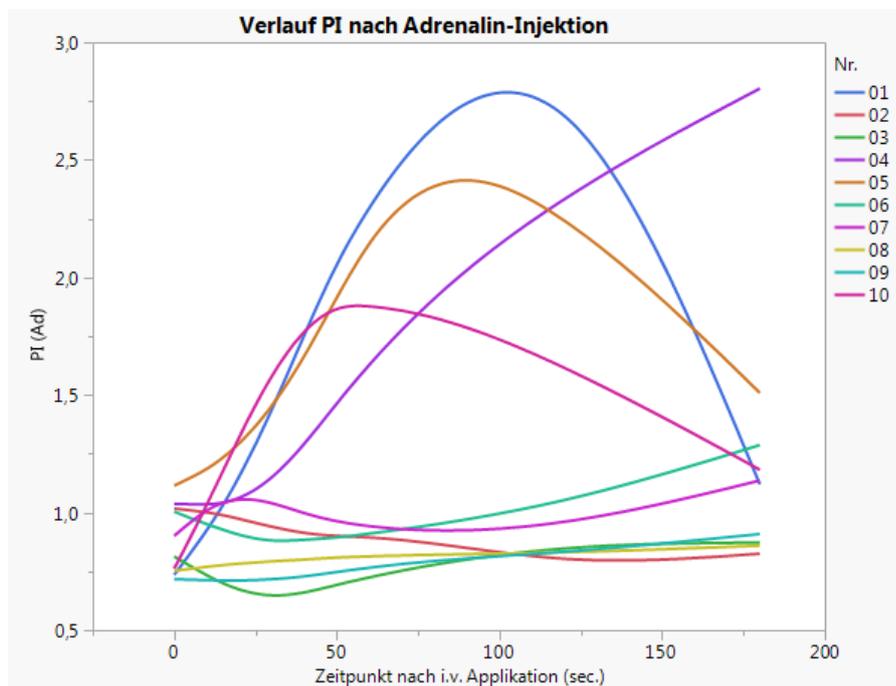


Abbildung 45: Verlauf des Pulsamplitätsindex nach Blutdrucksteigerung

3.3. Besonderheiten: Hydronephrose

Drei Tiere zeigten in der ersten Untersuchung im Alter von sieben Wochen Hydronephrosen. Betroffen waren eine weibliche Sprague Dawley Ratte und zwei Wistar Männchen. Die Hydronephrose trat zunächst einseitig auf, war bei einem Männchen (Tier 3) aber geringgradig beidseits zu finden. Mit 17 Wochen zeigte das Weibchen eine beidseitige Hydronephrose, die bis zur letzten Untersuchung vorhanden war und an Ausprägung zunahm. Das gleiche geschah mit dem Männchen, das zunächst eine geringgradige beidseitige Hydronephrose aufwies. Bei dem zweiten Wistar Männchen blieb die Hydronephrose bis einschließlich zur letzten Untersuchung im Alter von etwa 12 Monaten einseitig (Sagittalschnitt normale Niere: 1,16 x 2,25 cm; Sagittalschnitt Hydronephrose: 1,39 x 2,39 cm).

Die Nieren des Wistar Männchens (Tiernummer 3) mit beidseitiger Hydronephrose wurden mikroskopisch untersucht.

3.3.1. B-Bild-Sonographie

Im B-Bild zeigte sich eine Füllung des um die Nierenpapille gelegenen Nierenbeckens mit anechogener Flüssigkeit. Die anechogenen Bereiche dehnten sich monatlich weiter aus und der Mark-Rinden-Bereich verlor an Dicke.

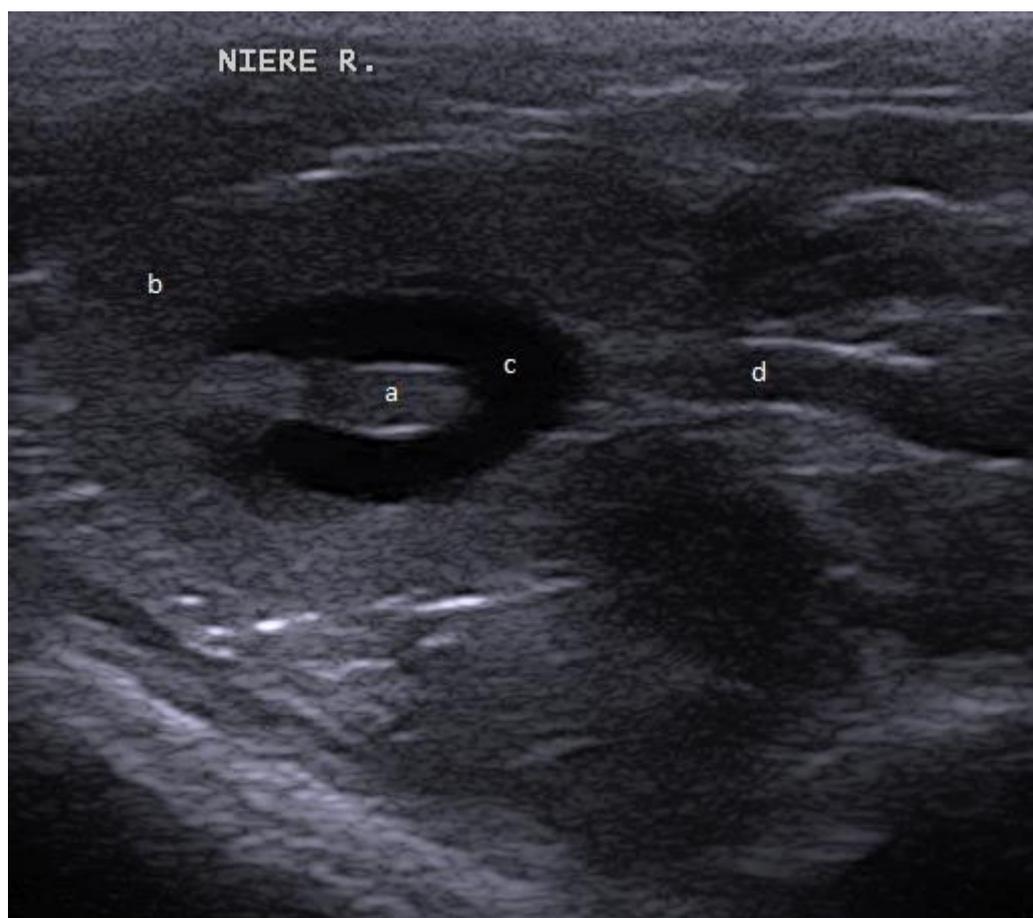


Abbildung 46: Monat 1, Transversalschnitt rechte Niere: a) Nierenpapille b) Nierenmark und -rinne c) flüssigkeitsgefüllter Hohlraum d) gestauter Harnleiter (Ureter)

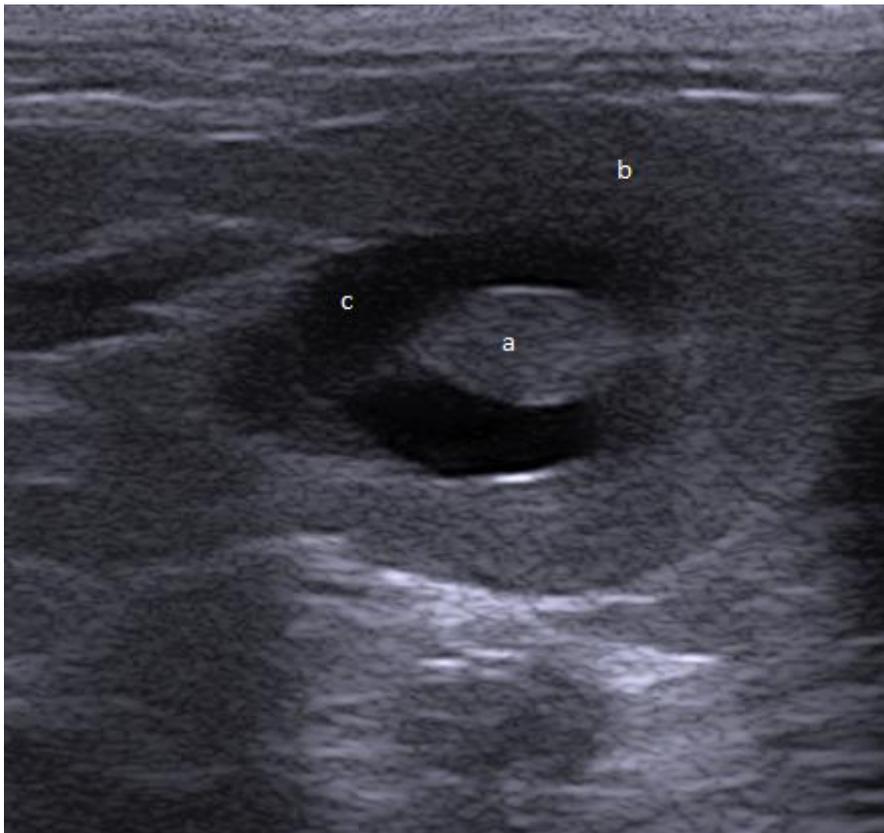


Abbildung 47: Monat 1, Transversalschnitt linke Niere: a) Nierenpapille b) Nierenmark und -rinde c) flüssigkeitsgefüllter Hohlraum

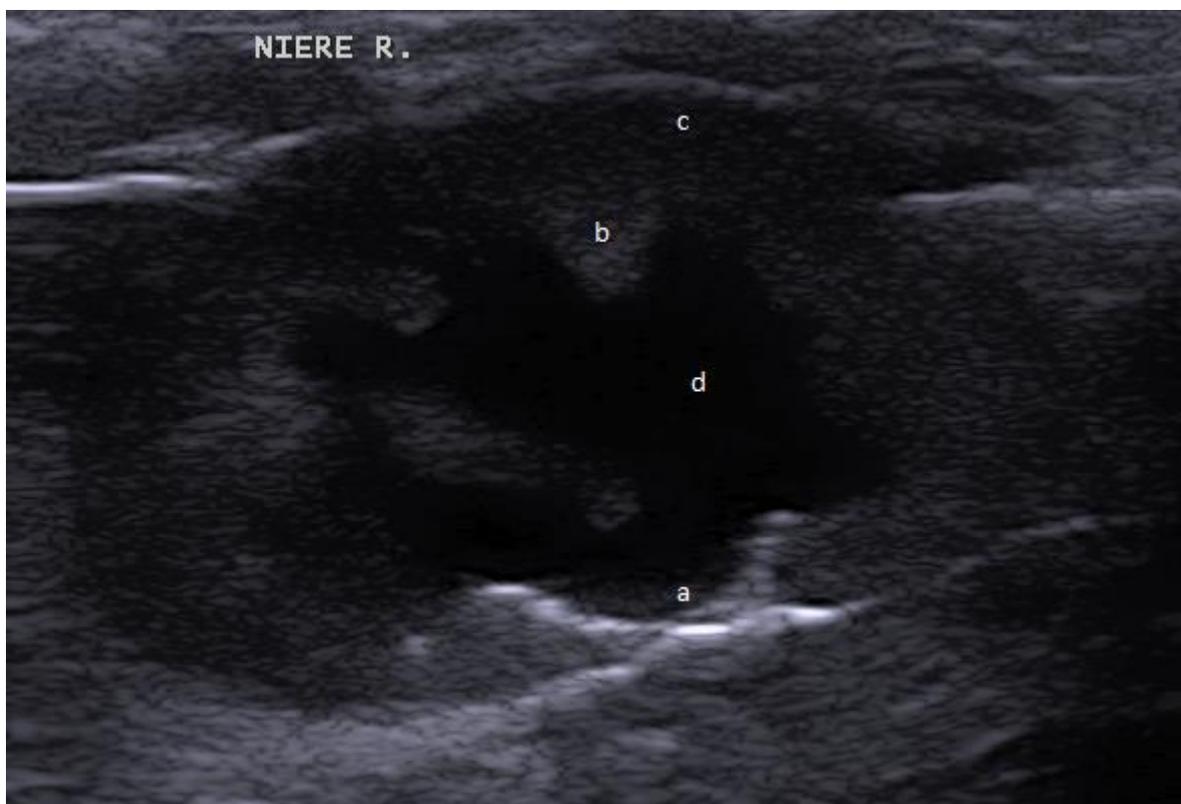


Abbildung 48: Monat 1, Dorsalschnitt rechte Niere: a) Bereich des Nierenbeckens b) Nierenmark c) Nierenrinde d) flüssigkeitsgefüllter Hohlraum

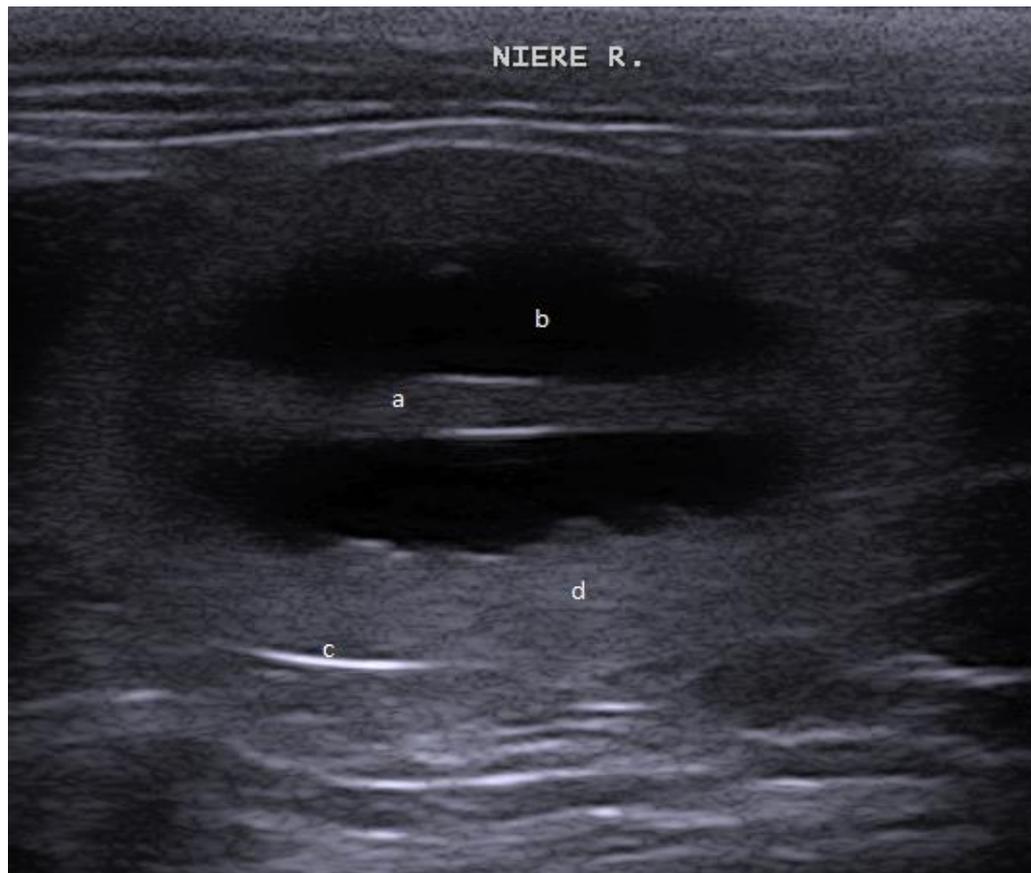


Abbildung 49: Monat 4, Sagittalschnitt linke Niere: a) Nierensinus b) flüssigkeitsgefüllter Hohlraum c) Nierenkapsel d) Nierenmark und -rinde

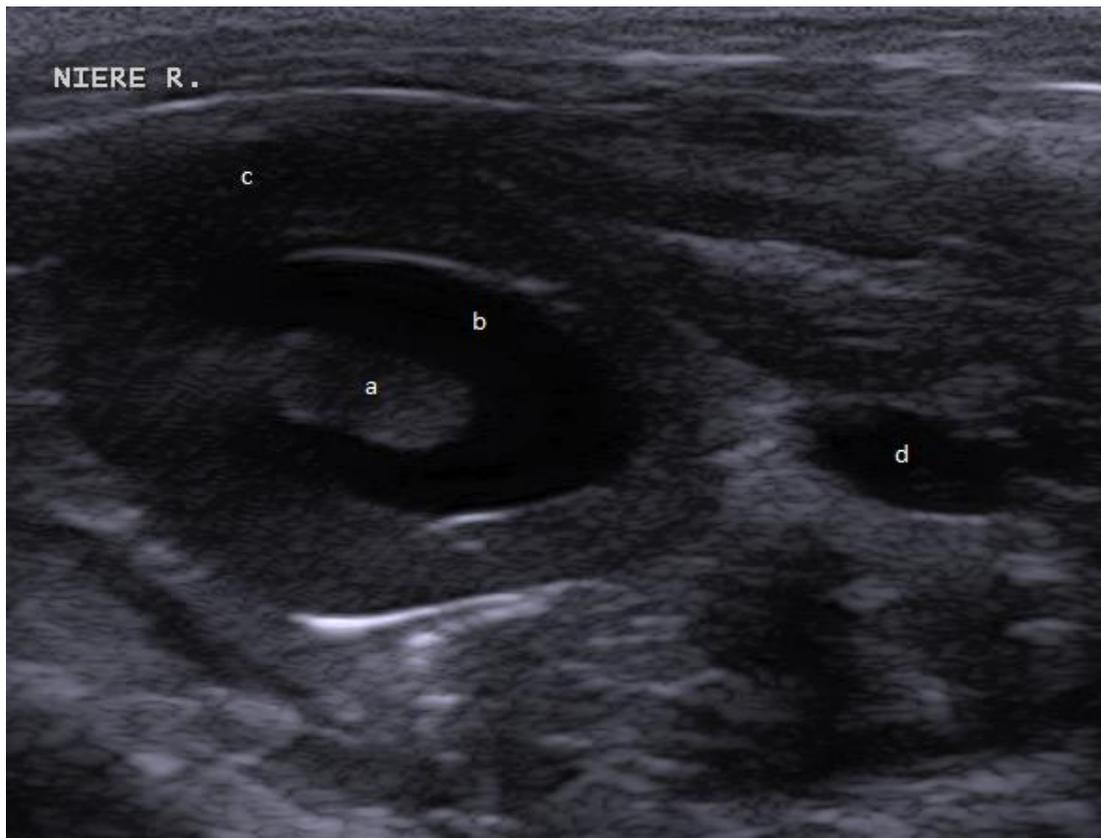


Abbildung 50: Monat 4, Transversalschnitt rechte Niere: a) Nierenpapille b) flüssigkeitsgefüllter Hohlraum c) Nierenmark und -rinde d) gestauter Ureter

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Volumenentwicklung der hydronephrotischen Nieren.

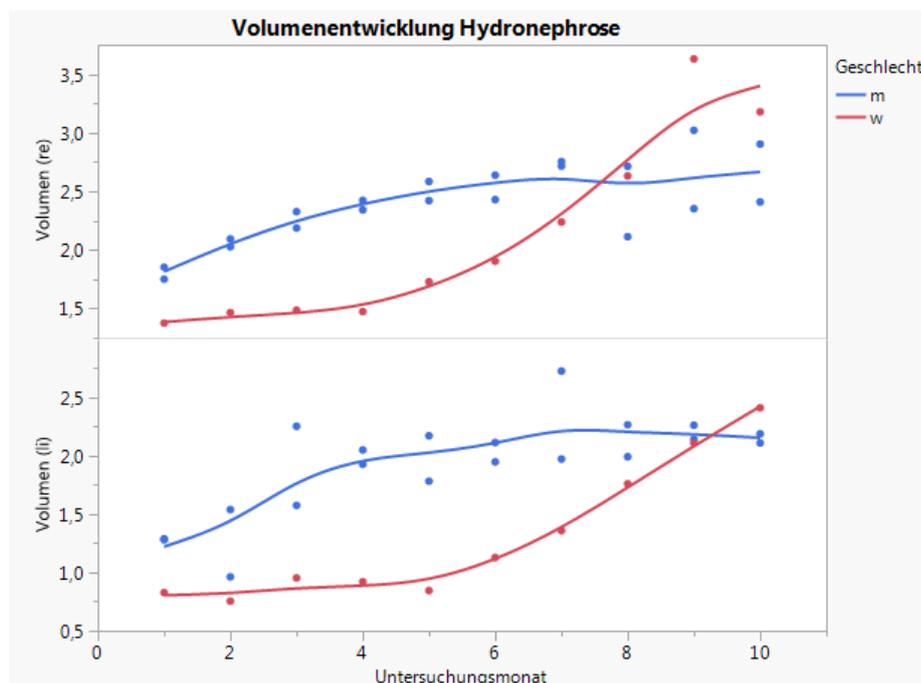


Abbildung 51: Volumenentwicklung Hydronephrose

Die genauen Messungen wurden auch tabellarisch festgehalten (siehe Anhang: Tab. 38 – Tab. 42).

3.3.2. Dopplersonographie der hydronephrotischen Tiere

Die Untersuchung mittels Doppler gestaltete sich bei den erkrankten Tieren schwieriger. Die Niere konnte im Dorsalschnitt aufgrund des sehr hohen Volumens meist nicht mehr komplett dargestellt werden.

3.3.2.1. Messung des Resistenzindex:

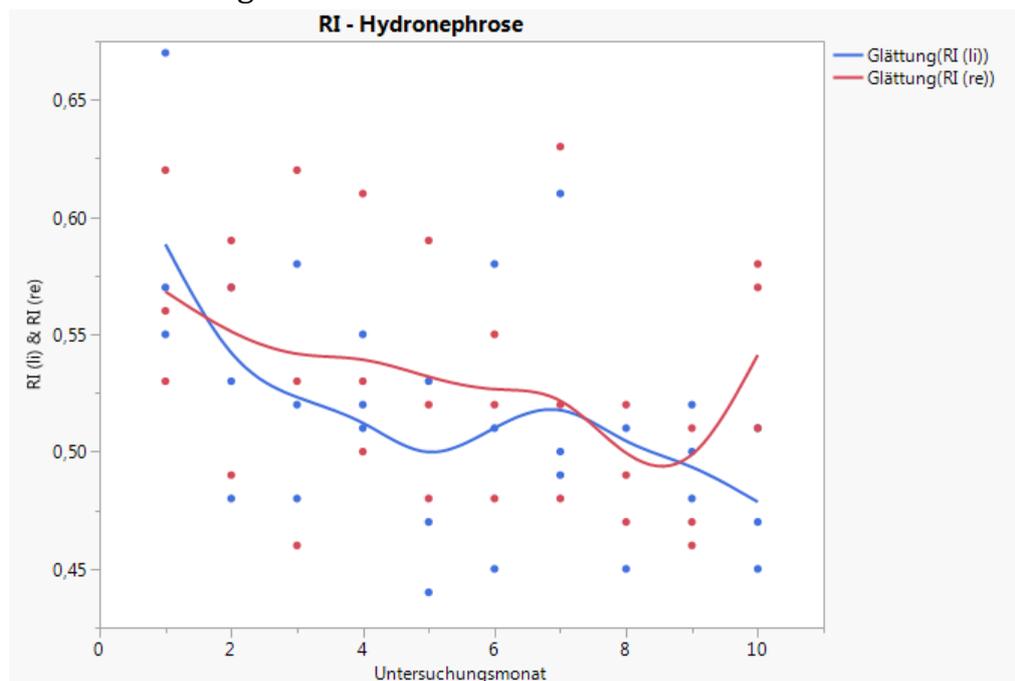


Abbildung 52: Resistenzindex der hydronephrotischen Ratten

3.3.2.2. Messung des Pulsatilitätsindex:

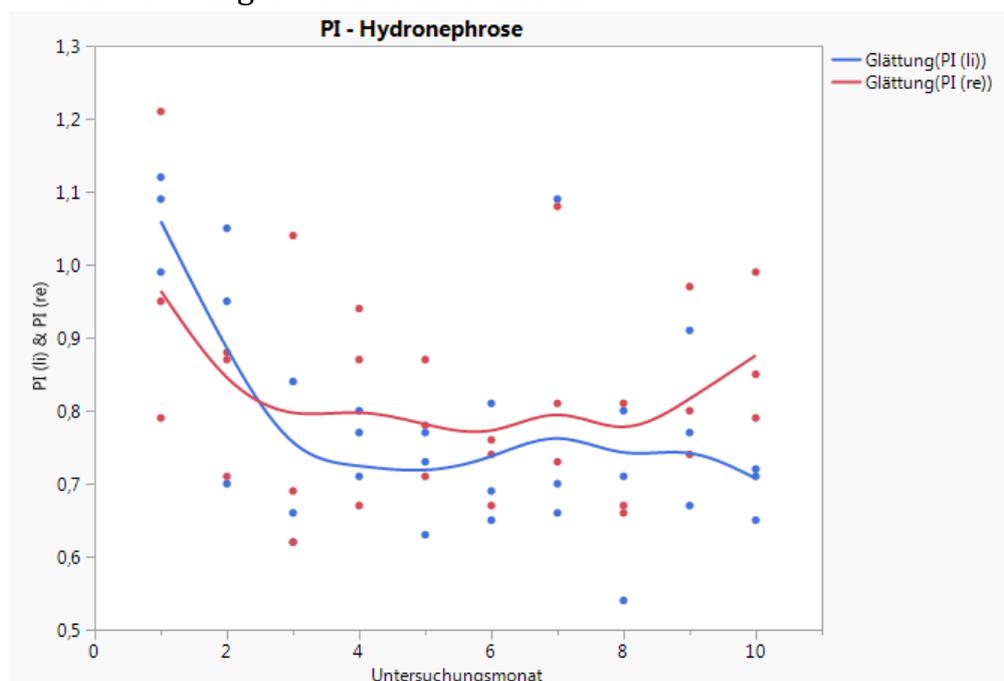


Abbildung 53: Pulsatilitätsindex der hydronephrotischen Ratten

Die Werte der gemessenen Blutflussparameter RI und PI lagen im Toleranzbereich der jeweiligen Subgruppe. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Tieren mit anatomisch normalen und den Tieren mit hydronephrotischen Nieren hinsichtlich des Blutflusses oder des Flussprofils festgestellt werden.

Es zeigte sich in den Untersuchungsmonaten 1 bis 9 eine überwiegend negative Korrelation (Korrelationskoeffizient r lag zwischen $-0,661$ und $-0,337$) zwischen dem Volumen der jeweiligen Niere und den gemessenen Parametern RI und PI. Im Untersuchungsmonat 10 war die Korrelation positiv ($r = 0,745$ bis $r = 0,978$). Sowohl die negative als auch die positive Korrelation waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die Pulsfrequenz korrelierte in den Monaten 4, 7, 8 und 9 positiv mit RI und PI und war in den übrigen Monaten negativ korreliert. Der Koeffizient erreichte dabei Werte zwischen $r = -0,397$ und $r = -0,999$ bei der negativen Korrelation und Werte von $r = 0,673$ bis $r = 0,998$ im positiven Bereich. Diese Korrelationen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$).

3.3.3. Histopathologie der Hydronephrose:

Nach Sektion des männlichen Tieres (Tiernummer 3) zeigte sich links eine milde und rechts eine moderate Dilatation des Nierenbeckens mit Atrophie des kortikalen und medullären Parenchyms. Minimale fokale interstitielle Entzündungszellinfiltrate mit Fibrose waren adäquat zum Alter des Tieres ausgeprägt. Diese Befunde entsprechen dem klassischen Bild einer Hydronephrose.

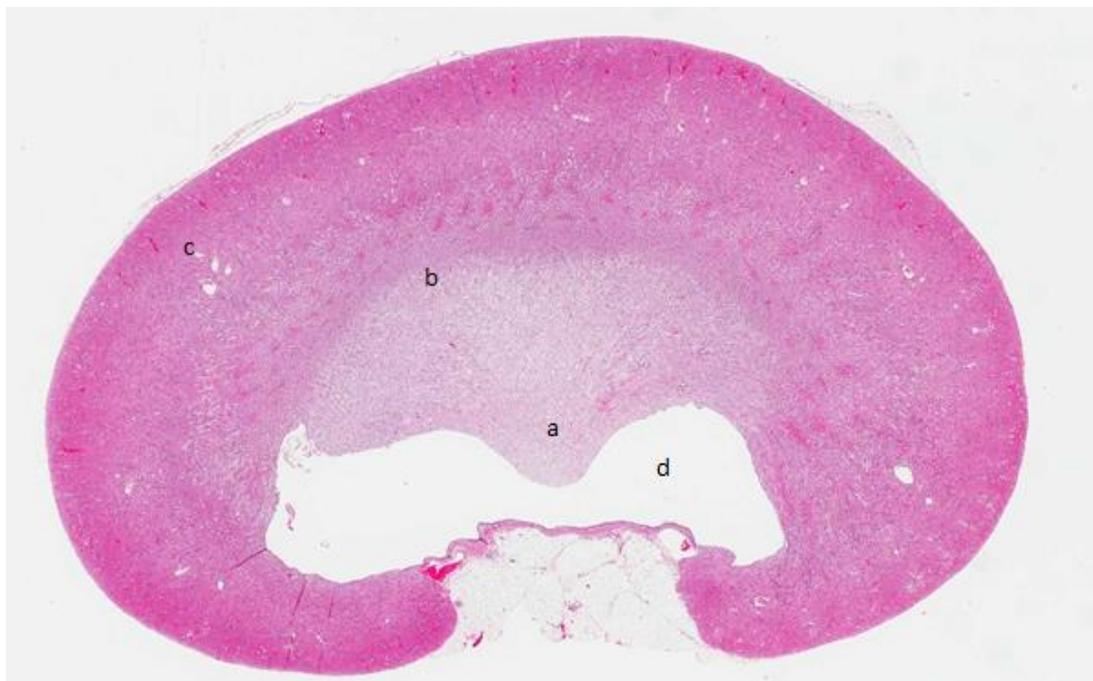


Abbildung 54: Linke Niere Tier 3: a) Nierenpapille b) Nierenmark c) Nierenrinde d) Nierenbecken (dilatiert); H&E; Orig.-Vergr.: 0,6x

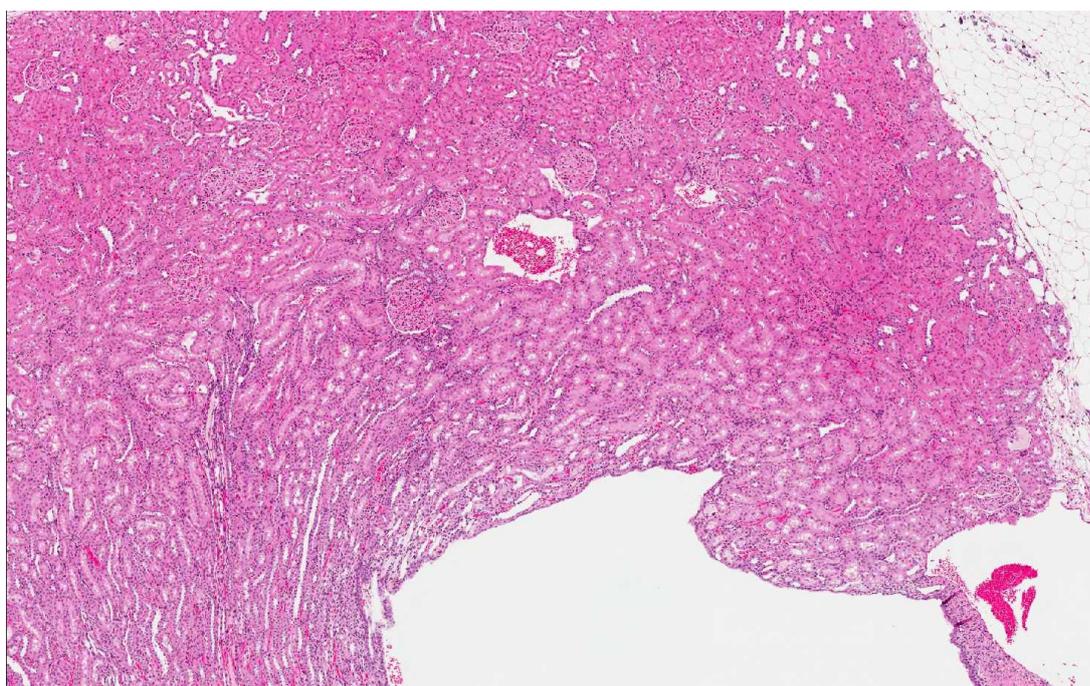


Abbildung 55: Linke Niere Tier 3: Atrophie des Parenchyms; H&E, Orig.-Vergr.: 4x



Abbildung 56: Rechte Niere Tier 3: a) Nierenpapille (partiell atrophiert) b) Nierenmark c) Nierenrinde d) Nierenbecken (dilatiert); H&E; Orig.-Vergr. 0,8x

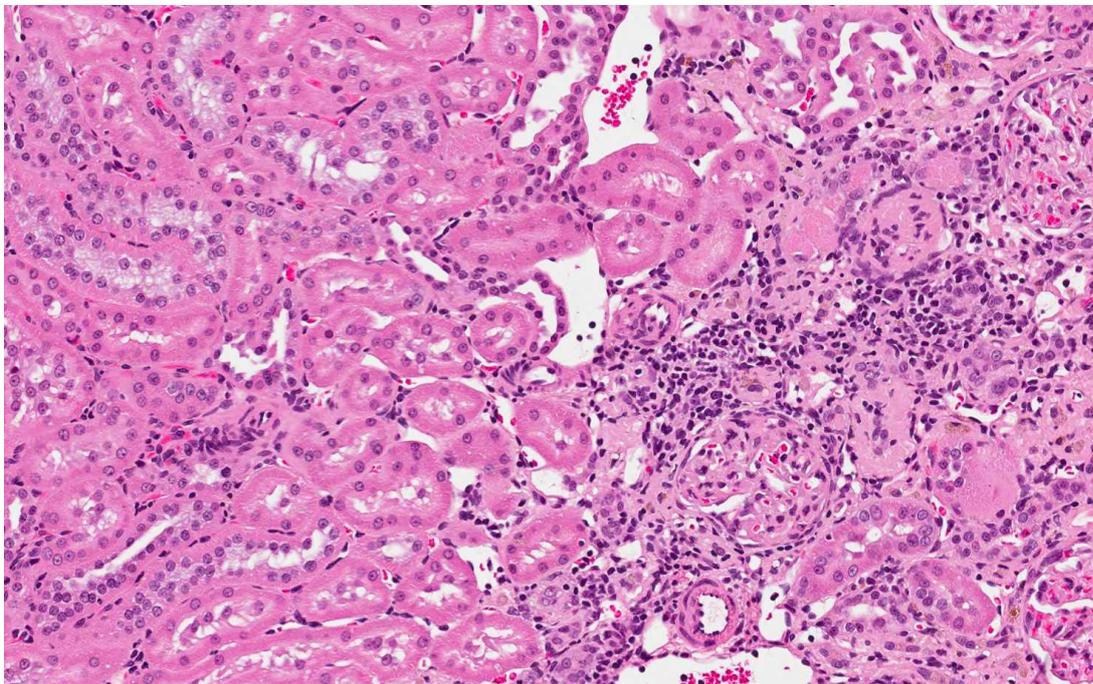


Abbildung 57: Rechte Niere Tier 3: Interstitielle Entzündungszellinfiltration und Fibrose; H&E; Orig.-Vergr. 10x

V Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Etablierung von Referenzbereichen der beiden renalen Blutflussparameter Resistenzindex und Pulsatilitätsindex für zwei in der Forschung häufig eingesetzte Rattenstämme und beide Geschlechter unter Berücksichtigung des Lebensalters. Zusätzlich erfolgten Größenmessungen der Nieren für jeden Untersuchungsmonat.

1. Methode

Ultraschalluntersuchungen sollten bei Labornagern immer unter Anästhesie oder Sedation durchgeführt werden, um die Variabilität und Exaktheit der Parameterbestimmung zu gewährleisten. Dies betrifft vor allem die Fragestellung zur Quantifizierung von Parametern unter der Voraussetzung, dass eine Beeinflussung der Messparameter durch die Narkose selbst ausgeschlossen werden kann.

Bei kardiovaskulären Eingriffen wird Propofol Sevofluran vorgezogen, da letzteres Nierenschädigungen hervorrufen kann (Yoo, Shim et al. 2014). In der vorliegenden Arbeit wurden alle Untersuchungen ausschließlich unter Sevofluran-Anästhesie durchgeführt. Dabei wurden die Tiere aus Versuchsdesign 2 einmal monatlich narkotisiert. Insgesamt durchlief diese Gruppe damit 10 Narkosen. Es konnten in der klinischen Allgemeinuntersuchung und ultrasonographisch keine Beeinträchtigungen der Nierenstruktur festgestellt werden, was auf Grund der kurzen Narkosezeit im Vergleich zu einem kardiovaskulären Eingriff oder einer chirurgischen Intervention auch nicht zu erwarten war.

Auffällig war jedoch, dass bei einigen Tieren ein Gewöhnungseffekt auftrat und für diese Tiere in der nachfolgenden Narkose mehr Narkosegas benötigt wurde, um die Exzitationsphase zu durchlaufen.

Für die Ultraschalluntersuchung an Labornagern erwies sich die Inhalationsanästhesie als Mittel der Wahl, da die Tiere zwar an die menschliche Hand gewöhnt waren, aber bei länger andauernder Fixation Stress empfanden und Abwehrbewegungen entwickelten. Dadurch wurden Bewegungsartefakte, ausgenommen der Atmungsartefakte, eliminiert (Sharp and Villano 2012, Stock, Vanderperren et al. 2014).

Wie von anderen Autoren bereits beschrieben (Gorgas 2004, Ullrich 2013), war eine gründliche Rasur von entscheidender Bedeutung für eine gute Bildqualität. Wenige überzählige Haare bewirkten bereits eine starke Schallauslöschung durch die mangelnde Ankopplung zwischen Ultraschallsonde und Haut. Anders als bei der derben Haut der Meerschweinchen (Bitzinger 2008, Holder 2012), reichte bei den Ratten eine Einwirkzeit des angewärmten Ultraschallgels auf der Haut von etwa zwei Minuten aus, um ein adäquates Bild zu erhalten.

Mit der 18 MHz Sonde war die Mark-Rinden-Grenze im Dorsalschnitt schwieriger darzustellen als von Lehmann mit der 15 MHz Sonde beschrieben (Lehmann 2007). Die Differenzierung gelang nicht in allen Fällen gleich gut. Diese Problematik ist bei sehr kleinen Säugetieren, wie beispielsweise Mäusen, beschrieben (Reese 2010), war aber in den vorliegenden Untersuchungen beherrschbar. Im Sagittalschnitt und im Transversalschnitt gelang die Unterscheidung zwischen Mark und Rinde hingegen ohne Probleme.

2. B-Bild-Sonographie

Ultrasonographisch zeigte sich das gleiche Bild wie bei Hund, Katze und kleinen Säugetieren beschrieben, da hier auch der gleiche Nierentyp vorherrscht.

Die Ergebnisse der ultrasonographisch ermittelten Nierengröße stimmte mit den von Hebel und Stromberg (Hebel and Stromberg 1976) angegebenen Werten überein. Die beiden Autoren gaben die Nierenlänge mit 20 ± 5 mm und die Nierenbreite mit 10 – 15 mm an. Die eigenen Messungen ergaben für die weiblichen Tiere im Sagittalschnitt eine Größe von 18,9 x 9,2 mm. Die Nieren der Männchen waren sowohl in der Längen- als auch in der Breitenmessung mit 21,7 x 10,6 mm größer als die der Weibchen, lagen aber in den von Hebel und Stromberg angegebenen Bereichen. Die Größenmessungen von Lehmann ergaben einen Median von 18,1 x 11,1 mm für die rechte Niere und einen Median von 16,6 x 10,3 mm für die linke Niere. Die eigenen Messungen ergaben folgende Werte:

	Längenmessung (Median)		Breitenmessung (Median)	
	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen
Rechte Niere	22,1 mm	19 mm	10,7 mm	9,4 mm
Linke Niere	21,3 mm	18,5 mm	10,4 mm	9 mm

Tabelle 13: Ergebnisse der Größenmessung (Median)

Die Nieren der männlichen Tiere wiesen in der Längenmessung damit größere Werte auf, als von Lehmann angegeben. Die Breitenmessung stimmte bei den Männchen dagegen überein, während die Nieren der weiblichen Tiere geringfügig schmaler waren.

Die eigenen Ergebnisse und die von Lehmann zeigten geringe Unterschiede zwischen der Größe der rechten und linken Niere. Bei beiden Untersuchungen stellte sich die rechte Niere geringfügig größer dar als die linke. Diese Unterschiede waren jedoch nicht als signifikant anzusehen.

Keines der Tiere wies Veränderungen in der Struktur des Nierenparenchyms auf. Es konnten keinerlei Zysten, wie sie häufig beim Frettchen vorkommen (Frings 2004, Gorgas 2004) oder Zeichen einer interstitiellen Erkrankung festgestellt werden. Es gab zusätzlich auch keinerlei Hinweise auf Harnsteine oder Konkremente, die sich häufig bei Kaninchen und Meerschweinchen finden lassen (Angeli 2008, Bitzinger 2008, Holder 2012, Ullrich 2013). Bei der unbehandelten Ratte sind Harnsteine sehr selten.

Die häufigste bei der alten Ratte auftretende Erkrankung ist die chronisch progressive Nephropathie. Sie tritt vor allem bei Männchen ab einem Alter von 12 Monaten auf (Owen and Heywood 1986). Eine ad libitum Fütterung fördert die Entstehung dieser Erkrankung. Im letzten Untersuchungsmonat waren die Tiere, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, 12 Monate alt. Zu diesem Zeitpunkt konnten bei den männlichen Tieren keine Veränderungen des Parenchyms oder der Nierengröße festgestellt werden.

Als wichtigstes Diagnostikum zur Unterscheidung von akuten oder chronischen Nierenerkrankungen wird häufig die Größenmessung der Niere im B-Bild herangezogen, da davon auszugehen ist, dass akute Erkrankungen zu einer Vergrößerung und Schwellung des Organs führen, während chronische Erkrankungen das Gegenteil bewirken (Pennick and d'Anjou 2008, Kalantarina 2009). Bei den 25 Monate alten Wistar(Han) zeigte sich eine deutliche Verkleinerung der Nierengröße bei gleichbleibenden Strukturen des Nierengewebes. Im Sagittalschnitt betrug die Nierenlänge bei den sehr alten Tieren 2,03 cm (Wistar im 10. Untersuchungsmonat: 2,33 cm; Sprague Dawley: 2,26 cm) und die Nie-

renbreite 1,04 cm (Wistar im 10. Untersuchungsmonat: 1,12 cm; Sprague Dawley: 1,16 cm). Zusätzlich waren die Wistar(Han) mit einem Mittelwert von 611,86 Gramm deutlich schwerer als ihre jüngeren, männlichen Artgenossen im 10. Untersuchungsmonat (Wistar: 518,2 Gramm), aber leichter als die männlichen Sprague Dawley mit 631,17 Gramm. Keins der Tiere zeigte eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Diese Gruppe wurde ad libitum gefüttert, bestand ausschließlich aus männlichen Tieren und war deutlich älter als 25 Monate. Die chronisch progressive Nephropathie geht üblicherweise mit interstitiellen Entzündungen und Fibrosen einher, die im Ultraschallbild als Veränderungen der Organechotextur erkannt werden können. Die Nieren der untersuchten Wistar(Han) zeigten sich ultrasonographisch diesbezüglich nicht auffällig. Histopathologische Untersuchungen zur Ursachenfindung der Nierenverkleinerung fanden nicht statt.

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels Ultraschalluntersuchung Normalwerte für die Größe der Niere im Sagittal- und Transversalschnitt für zwei verschiedene Rattenstämme getrennt nach Geschlecht ermittelt und ausgewertet. Die Messungen begannen in der 7. Lebenswoche und endeten im Alter von einem Jahr. Zusätzlich wurde die Größenmessung an einer Gruppe sehr alter Wistar Ratten (25 Monate) durchgeführt.

Die Messungen für Länge und Breite konnten dabei am zuverlässigsten im Sagittalschnitt durchgeführt werden. Im Transversalschnitt wurden Nierenhöhe, Breite und Hilusbreite gemessen. Diese Strategie erbrachte die am besten reproduzierbaren Messergebnisse. Niebergall (Niebergall 2003) empfiehlt dagegen für diese Messungen den Dorsalschnitt zu nutzen. Dieser Schnitt wurde hier nur zur Darstellung der Nierengefäße und zur Messung der Blutflussparameter angewendet.

Zwischen der rechten und der linken Niere der jeweiligen Individuen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Messergebnissen.

2.1. Sagittalschnitt:

Im Sagittalschnitt zeigten sich deutliche Stammunterschiede in der Nierenlänge und in der Nierenbreite. Weibliche Sprague Dawley hatten in diesen Parametern durchgehend höhere Werte als weibliche Wistar. Dies ist auf das generell höhere Körpergewicht der Sprague Dawley Weibchen im Vergleich zu den Wistar Weibchen zurückzuführen. Vergleicht man das relative Nierenvolumen dieser beiden Subgruppen, so zeigt sich, dass die weiblichen Sprague Dawley nur im ersten und letzten Untersuchungsmonat tatsächlich größere Nieren hatten und die Relation zwischen Nierenvolumen und Körpergewicht in den übrigen Monaten bei beiden Gruppen gleich war.

Im Sagittalschnitt wurde auch die Differenz der Größe zwischen den Wistar Männchen im Alter von einem Jahr und den sehr alten Wistar Ratten (25 Monate) deutlich: Im Alter von 12 Monaten waren die Nieren bei den Männchen 2,33 x 1,12 cm groß, während sie bei den Wistar (Han) nur noch 2,03 x 1,04 cm groß waren. Dies lässt sich nicht wie bei dem Größenunterschied der weiblichen Tiere mit dem veränderten Körpergewicht erklären: alle Wistar(Han) waren schwerer als ihre jüngeren Artgenossen des gleichen Stammes. Die Verkleinerung der Nieren könnte eventuell auf eine chronische Nephropathie der sehr alten Ratten zurückzuführen sein.

2.2. Transversalschnitt:

In diesem Schnitt waren deutliche Größenunterschiede zwischen den Geschlechtern, aber auch zwischen den Stämmen nachweisbar.

Weibliche Sprague Dawley besaßen eine größere Nierenhöhe als weibliche Wistar. Die Breite war bei beiden Stämmen jedoch gleich. Bei den männlichen Tieren konnten in diesem Schnitt in der Höhen- und Breitenmessung keine Unterschiede festgestellt werden, auch nicht im Vergleich mit den gealterten Wistar(Han). Auffällig war, dass die Hilusgröße zwischen den Stämmen deutlich variierte: der Nierenhilus von Sprague Dawley war dabei immer um etwa 0,03 cm größer als der Hilus bei Wistar Ratten. Dieser Unterschied ist in der Literatur bisher nicht gezeigt worden und die Ursache dafür bleibt offen. Bei Wistar (Han) war der Hilus, bedingt durch die generelle Verkleinerung der Niere, mit 0,18 cm deutlich kleiner als bei männlichen Wistar mit einem Jahr (0,23 cm; $p < 0,001$).

2.3. Volumen

Wurden nur die Stämme miteinander verglichen, so zeigte sich eine durchgehend positive Korrelation zwischen Nierenvolumen und Körpergewicht. Diese bestand auch bei den Wistar(Han), die aufgrund der kleineren Nierengröße auch ein kleineres Nierenvolumen aufwiesen, als ihre jüngeren Artgenossen. Bei männlichen Sprague Dawley bestand erst im letzten Untersuchungsmonat erstmals eine geringgradig negative Korrelation. Dies konnte bei weiblichen Tieren dieses Stammes nicht nachgewiesen werden. Hier war die durchweg positive Korrelation am stärksten im fünften Monat der Untersuchungen.

Nierenvolumen und Körpergewicht waren bei Wistar (männlich und weiblich) bis auf wenige Ausnahmen negativ korreliert. Die Korrelationen in den beiden Subgruppen selbst waren schwach ausgeprägt ($r < 0,4$) und nicht signifikant. Eine abschließende Erklärung konnte hierzu nicht gefunden werden.

Zwischen den gemessenen Blutflußparametern RI und PI und dem Nierenvolumen bestand in allen 10 Untersuchungsmonaten eine negative Korrelation.

Bei Betrachtung des relativen Volumens zeigten weibliche Sprague Dawley im Verhältnis zu den anderen drei Gruppen größere Nieren im 1. und 10. Monat ($0,04 \text{ mm}^3/\text{g KGW}$). In allen übrigen Monaten und bei allen anderen Subgruppen war die Relation gleich ($0,03 \text{ mm}^3/\text{g KGW}$). Bei den sehr alten Ratten zeigte sich mit 25 Monaten eine Abnahme des relativen Volumens ($0,02 \text{ mm}^3/\text{g KGW}$).

3. Doppler-Sonographie mit PW-Doppler

Die Pulsfrequenzmessung wurde nur an der linken Niere durchgeführt, da in publizierten Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Niere festgestellt werden konnten (Holder 2012, Ullrich 2013). Die bei allen untersuchten Tieren ermittelte Pulsfrequenz zeigte keine Abhängigkeit vom Gewicht, Geschlecht oder Alter der Tiere. In den eigenen Untersuchungen konnten Stammunterschiede festgestellt werden. Wistar Ratten hatten eine höhere Pulsfrequenz (Median im Untersuchungsmonat 5, m: 343; f: 343) als Sprague Dawley Ratten (Median im Untersuchungsmonat 5, m: 306; f: 282). Dieser Unterschied war über den Zeitraum der 10 Untersuchungen konstant. Bei den 25 Monate alten männlichen Wistar(Han) Ratten war die Pulsfrequenz geringer als alle gemessenen Werte der männlichen Wistar Ratten bis zum Alter von einem Jahr (Median: 301). Eine altersabhängige Abnahme der Pulsfrequenz ist auch aus der Humanmedizin bekannt.

Die Identifizierung und Beurteilung der Aa. arcuatae gelang mit der 18 MHz Sonde sehr gut, allerdings war die Darstellung der sehr kleinen Gefäße aufgrund der Atembewegungen der Tiere un-
stet, um daran die Messung der Blutflußparameter vorzunehmen. Aus diesem Grund wurden die

Messungen wie von anderen Autoren bereits beschrieben an den Aa. interlobares vorgenommen (Gorgas 2004, Holder 2012, Ullrich 2013).

3.1. Beurteilung der Dopplerkurven

Die erhaltenen Flussprofile entsprachen denen eines Niedrigwiderstandsgefäßes wie bereits in den Untersuchungen an Kaninchen, Meerschweinchen und Frettchen gezeigt (Gorgas 2004, Holder 2012, Ullrich 2013). Anhand der Flussprofile ließen sich keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Tieren oder zwischen den beiden Stämmen ausmachen. Auch bei den sehr alten Ratten konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Darüber hinaus hatten die Tiere mit den hydronephrotischen Nieren das gleiche Flussprofil wie die Kontrollgruppe. Dies zeigt, dass die Beurteilung des Flussprofils bei klinisch unauffälligen Tieren nicht isoliert oder allein zur Diagnostik herangezogen werden sollte.

Im Versuchsdesign 1 konnten nach Medikamentenapplikation deutliche Veränderungen der Flusskurven nachgewiesen werden. Die Gabe von Adrenalin führte zu sehr steilen Peaks mit einem sehr steilen Abfall. Auch der Abstand zwischen den einzelnen Peaks war deutlich kürzer als bei den unbehandelten Tieren. Umgekehrt konnte nach Esmolol-Gabe eine Verbreiterung der Abstände verzeichnet werden. Die Kurven waren flacher und der Peak deutlich kleiner als bei den naiven Tieren. Eine Abflachung der Kurve zeigte sich auch im Cisplatin-Rattenmodell (Fisch, Liao et al. 2016). Hier konnten jedoch auch erhöhte RI- und PI-Werte festgestellt werden.

3.2. Beurteilung der messbaren Parameter

Der Resistenzindex befand sich für jeden Untersuchungsmonat und jede Untergruppe in sehr engen Grenzen. Bei der Messung des Pulsatilitätsindex fielen größere Schwankungsbreiten auf.

3.2.1. Resistenzindex

Im ersten Untersuchungsmonat war der RI bei Wistar Ratten deutlich höher als in den Folgemonaten. Hier wurde bei männlichen Wistar ein Mittelwert von 0,58 für die linke und 0,59 für die rechte Niere gemessen. Ab dem 2. Monat weist diese Gruppe einen Wert von etwa 0,53 auf. Weibliche Wistar besaßen in Monat 1 einen RI von 0,62 und in den Folgemonaten einen RI von etwa 0,54. Ab dem zweiten Monat lässt sich zwischen den beiden Geschlechtern dieses Stammes kein signifikanter Unterschied mehr nachweisen.

Bei Sprague Dawley blieb der RI über alle Monate in den Subgruppen annähernd gleich.

Juvenile Patienten haben einen verhältnismäßig höheren Resistenzindex gegenüber älteren (Platt 1992, Kiefer 2005, Ullrich 2013). Dies wurde in unseren Untersuchungen auch bei den Wistar Ratten ermittelt. Warum bei Sprague Dawley Ratten dieser Unterschied nicht nachweisbar war, bleibt offen. Ein in der Humanmedizin bekannter Wiederanstieg des Resistenzindex im Alter konnte in dieser Arbeit mit der alternden Ratte nicht gesehen werden. Selbst die sehr alten Ratten wiesen ähnliche Werte auf wie ihre 13 Monate jüngeren Artgenossen.

Einen Geschlechtsunterschied beschrieb Gorgas bereits in ihrer Arbeit am Frettchen (Gorgas 2004). Hier hatten Rüden mit einem Wert von 0,55 einen höheren RI als Fähen mit einem RI von 0,52. Ein Geschlechtsunterschied trifft bei Betrachtung der Ergebnisse aus den eigenen Untersuchungen auch zu. Männliche Tiere des Stammes Sprague Dawley hatten einen mittleren RI von $0,55 \pm 0,04$ und einen mittleren PI von $0,87 \pm 0,15$, während die Weibchen mit einem RI von $0,59 \pm 0,04$ und einem PI

von $1,01 \pm 0,14$ deutlich darüber lagen. Bei Wistar war dieser Unterschied auch vorhanden, aber nicht so deutlich ausgeprägt. Der RI beträgt bei weiblichen Tieren $0,54 \pm 0,05$ mit einem Pulsatilitätsindex von $0,85 \pm 0,18$. Die männlichen Tiere zeigten einen RI von $0,52 \pm 0,03$ und einen PI von $0,78 \pm 0,11$. Sprague Dawley Weibchen hatten von den vier Subgruppen den höchsten Resistenz- und den höchsten Pulsatilitätsindex.

Dieser Befund macht deutlich, dass zukünftig Vorstudien durchgeführt werden sollten, um potentielle Unterschiede zwischen Stämmen und Geschlechter zu detektieren, da dies nicht für alle Tierarten gilt. Bei Meerschweinchen und Kaninchen zeigten sich beispielsweise keine Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht und den gemessenen Blutflussparametern (Holder 2012, Ullrich 2013).

Gorgas stellte zudem fest, dass die gemessenen Werte mit dem Allgemeinbefinden der Tiere korrelierten. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Ratten wiesen allesamt ein ungestörtes Allgemeinbefinden auf und auch die Tiere mit den hydronephrotischen Nieren waren in der klinischen Untersuchung unauffällig. Dies kann im Umkehrschluss die Feststellung von Gorgas bestätigen, dass die Blutflussparameter durch das Allgemeinbefinden beeinflusst werden können und klinisch gesunde Tiere trotz Nephropathologien normale Blutflussparameter aufweisen. Die gemessenen Indices der Tiere mit Hydronephrosen stimmten mit den Referenzwerten für gesunde Tiere überein.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass die vorliegende Arbeit an narkotisierten Tieren durchgeführt wurde. Eine Veränderung der Blutflussparameter in Narkose wurde vielfach beschrieben. Für wache Tiere müssten diese Parameter in Folgestudien auf Unterschiede für die verwendeten Rattenstämme Sprague Dawley, Wistar, Wistar(Han) und weitere Stämme untersucht werden.

3.2.2. Pulsatilitätsindex

Die Ergebnisse der Pulsatilitätsindex Messung ähneln den Ergebnissen der Resistenzindex Messung. Auch hier besteht der bereits beschriebene Geschlechtsunterschied.

Männliche Tiere des Stammes Sprague Dawley hatten einen mittleren PI von $0,87 \pm 0,15$, während der PI bei Weibchen bei $1,01 \pm 0,14$ lag. Bei Wistar war dieser Unterschied vorhanden, aber weniger ausgeprägt: Weibchen hatten einen PI von $0,85 \pm 0,18$ und Männchen einen PI von $0,78 \pm 0,11$. Sprague Dawley Weibchen haben somit auch hier von den vier Subgruppen den höchsten Index.

Zusammenfassend hatten die weiblichen Tiere einen höheren PI als männliche Tiere und Sprague Dawley hatten einen höheren PI als Wistar Ratten.

Die geringeren Werte für Resistenz- und Pulsatilitätsindex für Wistar im Vergleich zu Sprague Dawley lassen sich durch deren höhere Herzfrequenz erklären. Mit steigender Pulsfrequenz ist eine Abnahme der Indices beschrieben (Schwerk and Restrepo 1994). Damit lassen sich jedoch nicht die gleichbleibenden Indices der alten Ratten erklären, da die Herzfrequenz bei dieser Gruppe deutlich kleiner war als im 10. Untersuchungsmonat. Hier führen vermutlich arteriosklerotische Veränderungen zur Erniedrigung der ermittelten Werte, die sonst bei dem reinen Einfluss einer niedrigen Herzfrequenz größer sein müssten.

Die Blutflussparameter korrelierten negativ mit dem Volumen, der Pulsfrequenz und dem Körpergewicht.

3.2.3. Versuchsdesign 1

Die Gabe des blutdrucksenkenden Medikamentes Esmolol zeigte geringe Auswirkungen auf die gemessenen Parameter, obwohl sich das Flussprofil sichtbar veränderte. Bei Blutdruckabfall und sinkender Herzfrequenz müsste mit einer Steigerung der Werte zu rechnen sein. Dies war bei einem Tier zu beobachten, dessen RI von 0,55 auf 0,67 anstieg und auf diesem Level blieb.

Nach Adrenalingabe reagierten vier von 10 Tieren aus der Gruppe mit einem Anstieg der Werte von 0,55 auf bis zu 0,9. Ein Tier behielt diesen hohen Level, während die Werte der anderen drei Tiere wieder abfielen. Die restlichen Tiere reagierten in geringerem Maß auf die Medikamentenapplikation.

Dieser Versuch führte zu Ergebnissen, die individuell sehr unterschiedliche Reaktionsmuster widerspiegeln und lediglich entsprechende Schlussfolgerungen für das Einzeltier zulassen. Ein gemeinsamer Trend in den Veränderungen auf die gemessenen Parameter nach den beiden gegensätzlichen Behandlungsschemata war nicht zu ermitteln.

Um klare Aussagen über Trends im Einfluss blutdrucksenkender oder blutdruckerhöhender Substanzen auf PI und RI zu ermöglichen, müssten weiterführende Untersuchungen mit einer größeren Tierzahl und geändertem Versuchsdesign durchgeführt werden. Hier bieten sich Versuche an, die steigende Medikamentendosen und Substanzen mit anderen Wirkungsmechanismen beinhalten. Die alleinige Betrachtung von RI und PI scheint nicht geeignet, um Medikamenteneinflüsse auf die Blutflussparameter zu beschreiben. Eventuell müssten in künftigen Studien weitere Parameter, wie beispielsweise die zeitlich gemittelte Maximalgeschwindigkeit (TAMAX) oder die Spitzengeschwindigkeit (peak velocity) bestimmt werden.

3.2.4. Hydronephrose

Bei Ratten ist eine spontane Hydronephrose bekannt, die vor allem einseitig auftritt. Besonders betroffen ist die rechte Niere bei Rattenmännchen. Vermutet wird der Samenstrang, der rechtsseitig den Ureter einengen soll und so zu einem Harnrückstau führt. Studien zeigten jedoch, dass sich die Inzidenz nicht ändert, wenn den männlichen Tieren der rechte Samenstrang entfernt wird (Solleveld and Boorman 1986).

Bei den drei in dieser Arbeit betroffenen Tieren trifft dies auf ein Männchen zu. Dieses zeigte eine rechtsseitige Hydronephrose seit der 7. Lebenswoche. Der gestaute Ureter ließ sich jedoch nicht immer darstellen. Das andere Männchen zeigte von Beginn an eine beidseitig auftretende Hydronephrose und bei dem weiblichen Tier mit der rechtsseitigen Hydronephrose kann eine Obstruktion durch den Samenstrang ausgeschlossen werden.

Die Hydronephrose stellte sich bei der Ratte, wie bereits bei anderen Tierarten beschrieben (Pennick and d'Anjou 2008) sehr klassisch dar: das Nierenbecken war deutlich erweitert und zeigte sich durch die angestaute Flüssigkeit anechogen. Normalerweise führen chronische Erkrankungen der Niere zu einer Verkleinerung des Organs (Kalantarinia and Okusa 2007, Pennick and d'Anjou 2008, Kalantarinia 2009). Die Hydronephrose führt durch die permanente Harnretention jedoch zu einer Vergrößerung des Organs bei gleichzeitiger Atrophie von Nierenmark und Nierenrinde. Die Flüssigkeit im Nierenbecken zeigte sich klar. Liegt eine entzündliche Genese zugrunde, so zeigen sich echoreiche, kleine Aufhellungen in der sonst anechogenen und homogenen Flüssigkeit.

Bei den Tieren mit Hydronephrosen war die Darstellung der A. interlobaris teilweise deutlich erschwert. Durch die Aufweitung des Nierenbeckens und die Atrophie von Nierengewebe wurden auch die Gefäße am Nierenbecken verdrängt und nach außen verschoben. Da der Schallkopf nur eine verhältnismäßig kleine Auflagefläche besaß, war es in den meisten Fällen nicht mehr möglich, den Gefäßbaum der Niere im Dorsalschnitt ganz darzustellen. Für die Datenerfassung wurde sich dann auf ein Gefäß beschränkt, an dem die Messung vorgenommen werden konnte. Auch hier wurde streng darauf geachtet, dass sich der Messwinkel unter 60 Grad befand, um Messungenauigkeiten zu vermeiden (Kiefer 2005).

Die gemessenen Indices der Blutflußparameter lagen in den Referenzbereichen der jeweiligen Subgruppen. Das Flussprofil entsprach dem der gesunden Tiere.

4. Abschließende Bewertung

In der Humanmedizin ist eine altersbedingte Veränderung des Resistenzindex bekannt (Grün, Herath et al. 2012). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bei sehr jungen Ratten gezeigt werden, die höhere Indices als die Adulten aufwiesen.

Fasst man alle ermittelten Werte der Subgruppen zusammen, ergeben diese einen Mittelwert für den Resistenzindex von $0,55 \pm 0,05$ und einen Mittelwert von $0,86 \pm 0,17$ für den Pulsatilitätsindex. Damit liegt der Pulsatilitätsindex im gleichen Bereich wie der von männlichen Frettchen ($0,86 \pm 0,07$) (Gorgas 2004) und ist höher als der von Kaninchen ($0,79$) (Ullrich 2013) und Meerschweinchen ($0,79 \pm 0,15$) (Holder 2012). Der über alle Gruppen gemittelte Resistenzindex ist ähnlich wie bei Kaninchen ($0,54$) und Frettchen (m: $0,55 \pm 0,03$; f: $0,52 \pm 0,06$), aber niedriger als der von Meerschweinchen ($0,61 \pm 0,06$).

In der Humanmedizin zeigen sich Werte des RI von $0,78 - 0,82$ bei akuten Nierenschädigungen (Kalantarinia 2009) und bei Werten von $RI \geq 0,85$ sind diese häufig mit Todesfolgen vergesellschaftet (Boddi, Bonizzoli et al. 2016). Hier gilt jedoch zu beachten, dass gesunde Menschen, die älter als 60 Jahre sind, einen normalen RI von $0,74 \pm 0,05$ besitzen. Ähnliche Werte sind für gesunde Juvenile bekannt.

In der vorliegenden Arbeit konnten bei den hydronephrotischen Ratten Veränderungen des Nierengewebes in Form von atrophischen Parenchymveränderungen ultrasonographisch nachgewiesen werden. Auch akute Abstoßungsreaktionen bei transplantierten Nieren können mit dieser Diagnostik detektiert werden, wie die Untersuchung von Tublin zeigte (Tublin, Bude et al. 2003). Die Nieren stellten sich dort durch eine Verdickung der renalen Kortizes mit deutlicher Echogenität dar. Zugleich waren die Durchblutungsparameter erhöht.

Die Ratten der eigenen Untersuchung zeigten alle ein ungestörtes Allgemeinbefinden. Es konnten daher Aussagen bezüglich nierengesunder Ratten und Ratten mit Hydronephrose bei ungestörtem Allgemeinbefinden getroffen werden.

Die Ergebnisse aus Versuchsdesign 1 zeigten eine sehr hohe individuelle Variabilität nach Applikation von blutdruckändernden Substanzen. Dies wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Referenzwerte für die Nierengröße im Sagittalschnitt (Länge und Breite) und im Transversalschnitt (Länge, Breite und Hilushöhe) und renale Blutflußparameter (RI und PI) bei zwei verschiedenen, in der Forschung häufig genutzten Rattenstämmen und für beide Geschlechter zu etablieren. Zusätzlich konnten Werte von drei nierenkranken Tieren ermittelt werden, die sonographisch sicher detektiert werden konnten.

Die Ergebnisse dieser sonographischen Messungen wurden tabellarisch detailliert erfasst und interpretiert und können so als Vergleichswerte für weitere Untersuchungen herangezogen werden.

VI Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Etablierung von ultrasonographischen Referenzwerten für die Nierengröße und die beiden Blutflußparameter Resistenzindex und Pulsatilitätsindex für zwei forschungsrelevante Rattenstämme in Abhängigkeit von Alter (11 Untersuchungszeitpunkte) und Geschlecht. Zusätzlich wurde überprüft, wie sich blutdruckbeeinflussende Medikamente auf Resistenzindex und Pulsatilitätsindex auswirken.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Nieren von 85 Ratten ultrasonographisch untersucht. Ein Tier musste aufgrund von Narkoseunverträglichkeit von den Studien ausgeschlossen werden.

Die Darstellung und Größenmessung beider Nieren im B-Bild gelang mit einer 18 MHz-Linearsonde in allen Fällen. Das Auffinden der Nierengefäße und die durchgeführten Messungen wurden als sehr gut und reproduzierbar durchführbar empfunden.

Versuchsdesign 1:

10 männliche Tiere des Stammes Sprague Dawley wurden in einer zweiteiligen Studie mit blutdruckändernden Medikamenten behandelt. Die Tiere zeigten individuell stark schwankende Reaktionen auf die Medikamentenapplikation in den Parametern Resistenzindex und Pulsatilitätsindex, die so bisher nicht in der Literatur beschrieben wurden.

Versuchsdesign 2:

47 Tiere (12 Sprague Dawley Weibchen, 12 Sprague Dawley Männchen, 11 Wistar Weibchen, 12 Wistar Männchen) wurden ab der 7. Lebenswoche 10 Monate lang einmal monatlich untersucht. Es zeigte sich eine altersabhängige Veränderung der Blutflußparameter.

Bei juvenilen Tieren waren die gemessenen Werte für RI und PI höher als bei den Adulten. Sprague Dawley Männchen hatten einen mittleren RI von 0,55 und einen mittleren PI von 0,87, während der RI bei den weiblichen Tieren dieses Stammes bei 0,59 und der PI bei 1,01 lag. Wistar Weibchen hatten einen mittleren RI von 0,54 und einen mittleren PI von 0,85. Die Männchen besaßen einen RI von 0,52 und einen PI von 0,78 (Mittelwerte).

Somit zeigten Sprague Dawley Weibchen die höchsten Messwerte. Zwischen den beiden Stämmen und Geschlechtern bestanden keine Unterschiede in der Kurvenmorphologie der Dopplerkurven.

Bei 3 Tieren dieses Versuchsdesigns wurde ultrasonographisch bei der ersten Untersuchung Hydro-nephrosen (ein- oder beidseitig) eindeutig diagnostiziert. Die gemessenen Blutflußparameter lagen trotz dieser Diagnose zu allen Untersuchungszeitpunkten im Referenzbereich der jeweiligen Subgruppe. Das Flussprofil ließ keinerlei Änderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennen. Der mittlere RI betrug hier 0,53 und der mittlere PI lag bei 0,8.

Versuchsdesign 3:

28 weitere Tiere des Stammes Wistar(Han) wurden einmalig im Alter von 25 Monaten untersucht. Diese Tiere zeigten kleinere Nieren als die Gruppe der 12 Monate alten Tiere. Der Mittelwert des RI lag hier bei 0,55 und der Mittelwert des PI betrug 0,9.

Zusammenfassend stellt die Ultraschalluntersuchung am anästhesierten Labornager eine sehr schnelle und zuverlässige Methode dar, um pathologische Nierenveränderungen, wie beispielsweise Hydronephrosen, zu erkennen und zu diagnostizieren. Des Weiteren lassen sich die Messungen der Blutflussparameter problemlos durchführen. Die nun etablierten Referenzbereiche für die Stämme Sprague Dawley und Wistar können in künftigen Studien als Basis für die Untersuchungen von Auswirkungen potentiell nephrotoxischer Medikamentenkandidaten auf die Blutflussparameter herangezogen werden. Die vorliegende Arbeit kann damit einen grundlegenden Beitrag zur Umsetzung des 3R-Prinzips in der Forschung leisten.

VII Summary

Doppler examination of the kidney in the rat

The aim of this work was the establishment of ultrasonographic reference values for renal size, resistance index and pulsatility index in two rat strains according to age and sex. In addition, the influence of blood pressure-influencing drugs on resistance index and pulsatility index was examined.

In this study, the kidneys of 85 rats were examined using ultrasound. One animal was excluded from the investigations due to anesthesia intolerance.

The representation and size measurement of both kidneys in the B-image was achieved with an 18 MHz linear probe in all cases. The imaging of the renal vessels and the measurements carried out were found to be easy and reproducible.

Experimental design 1:

Ten male Sprague Dawley rats were treated in a two-part study with blood pressure-changing medication. The animals showed individually strongly fluctuation reactions to the drug application in the parameters resistance index and pulsatility index, which so far have not been described in the literature.

Experimental design 2:

47 animals (12 Sprague Dawley females, 12 Sprague Dawley males, 11 Wistar females, 12 Wistar males) were examined once a month for 10 months starting at the 7th week. There was an age-dependent change found in the blood flow parameters, as described in the literature. In juvenile animals, the measured values for RI and PI were higher than in the adult population. Sprague Dawley males had an average RI of 0,55 and an average PI of 0,87, while the RI was 0,59 in the females of this strain and 1.01 in the PI. Wistar females had an average RI of 0.54 and an average PI of 0,85. The males had an RI of 0,52 and a PI of 0,78 (mean values).

Sprague Dawley females showed the highest values. Between the two strains and genders there were no differences in the curve morphology of the Doppler curves.

In 3 animals hydronephrosis (one-sided or bilateral) was diagnosed ultrasonographically during the first examination. Despite this diagnosis, the measured blood flow parameters were in the reference range of the respective subgroup at all examination times. The flow profile showed no changes compared to the control group. The average RI was here 0,53 and the mean PI was 0,8.

Experimental design 3:

A further 28 Wistar (Han) rats were examined at the age of 25 months. These animals showed smaller kidneys than the group of 12 months old animals. The mean value of the RI was 0,55 and the mean value of the PI was 0,9.

In summary, ultrasound examination in the anesthetized laboratory rodent represents a very fast and reliable method for detecting and diagnosing pathological kidney changes such as hydronephrosis. Furthermore, measurements of blood flow parameters can be carried out without any problem. These established reference values for Sprague Dawley and Wistar rats can be used in future studies

as a basis for the investigation of the effects of potential nephrotoxic drug candidates on blood flow parameters. Therefore, the results of this study can achieve a fundamental contribution to the implementation of the 3R principle in research.

VIII Anhang

1. Längenmessung der Nieren im Sagittalschnitt

1.1. Männliche Sprague Dawley

Sprague Dawley male					
Nierenlänge – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,97	1,69	2,06	1,91	0,14
2	2,02	1,82	2,17	2	0,11
3	2,06	1,84	2,3	2,07	0,13
4	2,11	1,94	2,29	2,11	0,11
5	2,25	1,97	2,59	2,34	0,17
6	2,32	2,01	2,46	2,27	0,14
7	2,18	2,04	2,27	2,18	0,07
8	2,23	2,09	2,4	2,24	0,09
9	2,28	2,06	2,45	2,28	0,11
10	2,31	2,05	2,39	2,26	0,12

Tabelle 14: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt CD Männchen – Länge

Sprague Dawley male					
Nierenbreite – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,92	0,84	1	0,93	0,05
2	0,97	0,89	1,05	0,97	0,04
3	1,01	0,97	1,09	1,02	0,03
4	1,01	0,94	1,11	1,02	0,04
5	1,06	0,97	1,14	1,06	0,05
6	1,06	0,93	1,15	1,05	0,06
7	1,12	1,04	1,21	1,11	0,06
8	1,12	0,99	1,16	1,1	0,05
9	1,11	1,02	1,25	1,11	0,06
10	1,15	1,11	1,26	1,16	0,04

Tabelle 15: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt CD Männchen – Breite

1.2. Weibliche Sprague Dawley

Sprague Dawley female					
Nierenlänge – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,78	1,63	1,84	1,76	0,06
2	1,79	1,59	1,98	1,81	0,13
3	1,84	1,73	1,99	1,86	0,08
4	1,81	1,67	1,95	1,8	0,08
5	1,93	1,69	2,15	1,93	0,12
6	1,99	1,58	2,13	1,95	0,15
7	1,99	1,75	2,16	1,99	0,12
8	2,14	1,92	2,36	2,16	0,12
9	2,1	1,86	2,29	2,07	0,12
10	2,11	2,06	2,4	2,15	0,1

Tabelle 16: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt CD Weibchen – Länge

Sprague Dawley female					
Nierenbreite – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,81	0,77	0,85	0,81	0,02
2	0,85	0,79	0,96	0,86	0,05
3	0,9	0,84	0,95	0,9	0,03
4	0,93	0,86	0,96	0,92	0,03
5	0,96	0,84	0,99	0,94	0,05
6	0,93	0,79	1,05	0,93	0,07
7	0,97	0,88	1,14	0,98	0,07
8	1,03	0,91	1,09	1,01	0,06
9	1	0,92	1,16	1,01	0,08
10	1,03	0,96	1,12	1,04	0,04

Tabelle 17: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt CD Weibchen – Breite

1.3. Männliche Wistar

Wistar male					
Nierenlänge – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,99	1,83	2,18	2	0,11
2	2,1	1,96	2,21	2,09	0,08
3	2,2	1,99	2,4	2,21	0,13
4	2,16	1,99	2,36	2,16	0,1
5	2,23	1,92	2,44	2,2	0,18
6	2,3	2,18	2,57	2,3	0,11
7	2,33	2,06	2,41	2,3	0,1
8	2,38	2,1	2,55	2,35	0,13
9	2,34	1,7	2,54	2,24	0,24
10	2,35	2,05	2,52	2,33	0,13
25	2,03	1,84	2,23	2,03	0,11

Tabelle 18: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt Wistar Männchen – Länge

Wistar male					
Nierenbreite – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,95	0,89	1,03	0,95	0,04
2	1,02	0,92	1,06	1	0,05
3	1,06	0,98	1,19	1,07	0,06
4	1,05	0,95	1,19	1,05	0,07
5	1,09	0,98	1,16	1,08	0,06
6	1,07	1,01	1,16	1,08	0,05
7	1,07	1,02	1,25	1,1	0,08
8	1,13	1,08	1,24	1,14	0,06
9	1,12	1,02	1,38	1,15	0,1
10	1,11	1,07	1,2	1,12	0,04
25	1	0,93	1,17	1,04	0,05

Tabelle 19: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt Wistar Männchen – Breite

1.4. Weibliche Wistar

Wistar female					
Nierenlänge – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,65	1,51	1,8	1,65	0,08
2	1,74	1,56	1,83	1,73	0,07
3	1,69	1,62	1,8	1,7	0,06
4	1,74	1,62	1,84	1,73	0,08
5	1,85	1,45	1,95	1,76	0,17
6	1,97	1,73	2,08	1,94	0,12
7	1,86	1,68	2,07	1,86	0,1
8	1,99	1,85	2,08	1,97	0,08
9	1,87	1,78	2,05	1,92	0,1
10	1,97	1,83	2,24	2	0,12

Tabelle 20: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt Wistar Weibchen – Länge

Wistar female					
Nierenbreite – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,79	0,69	0,86	0,78	0,05
2	0,86	0,79	0,89	0,85	0,03
3	0,85	0,81	0,9	0,85	0,03
4	0,88	0,84	0,94	0,88	0,03
5	0,92	0,8	0,99	0,91	0,06
6	0,9	0,8	1,02	0,89	0,06
7	0,95	0,89	1,03	0,95	0,05
8	0,95	0,92	1,01	0,96	0,03
9	0,97	0,89	1,06	0,97	0,05
10	0,99	0,91	1,08	0,99	0,05

Tabelle 21: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt Wistar Weibchen - Breite

2. Längenmessung der Nieren im Transversalschnitt

2.1. Männliche Sprague Dawley

Sprague Dawley male					
Nierenbreite - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,95	0,88	1,02	0,95	0,05
2	1	0,97	1,11	1,01	0,04
3	1,04	0,97	1,11	1,04	0,05
4	1,05	0,97	1,14	1,05	0,05
5	1,07	1,02	1,19	1,09	0,05
6	1,08	0,94	1,17	1,08	0,06
7	1,1	1,05	1,19	1,11	0,05
8	1,1	1,02	1,19	1,1	0,06
9	1,13	1,05	1,24	1,14	0,06
10	1,17	1,09	1,27	1,17	0,05

Tabelle 22: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Männchen – Breite

Sprague Dawley male					
Nierenhöhe – Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,19	1,09	1,29	1,19	0,05
2	1,28	1,22	1,4	1,28	0,06
3	1,3	1,23	1,35	1,29	0,03
4	1,31	1,19	1,42	1,32	0,07
5	1,35	1,29	1,51	1,35	0,06
6	1,39	1,3	1,47	1,39	0,06
7	1,42	1,28	1,53	1,42	0,08
8	1,09	1,02	1,19	1,1	0,06
9	1,38	1,21	1,49	1,38	0,09
10	1,41	1,32	1,47	1,4	0,04

Tabelle 23: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Männchen – Höhe

Sprague Dawley male					
Hilusgröße - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,21	0,16	0,22	0,2	0,02
2	0,2	0,18	0,23	0,2	0,01
3	0,18	0,16	0,23	0,19	0,02
4	0,21	0,19	0,24	0,21	0,02
5	0,2	0,17	0,22	0,2	0,01
6	0,21	0,14	0,26	0,21	0,03
7	0,24	0,21	0,3	0,24	0,02
8	0,23	0,21	0,27	0,23	0,02
9	0,25	0,22	0,27	0,25	0,02
10	0,27	0,23	0,29	0,26	0,02

Tabelle 24: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Männchen - Hilus

2.2. Weibliche Sprague Dawley

Sprague Dawley female					
Nierenbreite - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,85	0,79	0,9	0,84	0,03
2	0,88	0,83	0,94	0,88	0,04
3	0,92	0,88	0,95	0,92	0,02
4	0,96	0,84	1,24	0,98	0,1
5	0,96	0,84	1,01	0,95	0,06
6	0,96	0,81	1,02	0,94	0,07
7	0,98	0,9	1,15	0,99	0,06
8	1,05	0,96	1,1	1,03	0,04
9	1,03	0,98	1,15	1,03	0,05
10	1,07	0,94	1,15	1,06	0,06

Tabelle 25: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Weibchen – Breite

Sprague Dawley female					
Nierenhöhe – Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,07	1,03	1,16	1,07	0,04
2	1,05	0,97	1,15	1,05	0,05
3	1,08	1	1,18	1,09	0,06
4	1,12	1	1,25	1,11	0,07
5	1,09	1,03	1,25	1,11	0,07
6	1,13	0,99	1,2	1,12	0,06
7	1,17	1,1	1,29	1,18	0,05
8	1,08	0,97	1,24	1,1	0,1
9	1,23	1,17	1,28	1,23	0,04
10	1,24	1,12	1,29	1,22	0,05

Tabelle 26: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Weibchen – Höhe

Sprague Dawley female					
Hilusgröße - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,2	0,19	0,23	0,21	0,02
2	0,21	0,19	0,27	0,22	0,02
3	0,24	0,22	0,25	0,24	0,01
4	0,23	0,18	0,25	0,22	0,02
5	0,2	0,17	0,23	0,2	0,02
6	0,22	0,16	0,26	0,21	0,03
7	0,23	0,19	0,3	0,23	0,03
8	0,25	0,22	0,27	0,25	0,01
9	0,26	0,23	0,31	0,26	0,02
10	0,27	0,21	0,31	0,26	0,03

Tabelle 27: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Weibchen - Hilus

2.3. Männliche Wistar

Wistar male					
Nierenbreite - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,89	0,73	1,03	0,89	0,09
2	0,9	0,78	1,15	0,95	0,12
3	0,91	0,81	1,18	0,97	0,13
4	0,93	0,81	1,2	0,98	0,12
5	1	0,84	1,19	0,99	0,1
6	1,06	0,82	1,18	1,01	0,1
7	1,01	0,88	1,27	1,05	0,12
8	1,07	0,92	1,22	1,06	0,08
9	1,07	0,89	1,25	1,06	0,09
10	1,08	0,96	1,2	1,08	0,08
25	1,07	0,97	1,17	1,07	0,05

Tabelle 28: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Männchen – Breite

Wistar male					
Nierenhöhe – Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,09	0,93	1,28	1,12	0,12
2	1,07	0,9	1,41	1,13	0,15
3	1,13	0,96	1,48	1,19	0,19
4	1,15	0,92	1,49	1,19	0,19
5	1,14	0,98	1,43	1,2	0,17
6	1,15	1	1,52	1,23	0,18
7	1,16	0,93	1,51	1,24	0,22
8	1,11	1,05	1,26	1,14	0,07
9	1,27	1	1,59	1,29	0,17
10	1,21	1,1	1,57	1,28	0,17
25	1,28	1,15	1,65	1,29	0,11

Tabelle 29: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Männchen – Höhe

Wistar male					
Hilusgröße - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,17	0,14	0,21	0,17	0,02
2	0,18	0,16	0,21	0,18	0,01
3	0,18	0,17	0,2	0,18	0,01
4	0,19	0,15	0,22	0,18	0,02
5	0,16	0,11	0,21	0,16	0,03
6	0,18	0,13	0,23	0,19	0,02
7	0,2	0,16	0,26	0,2	0,02
8	0,21	0,17	0,24	0,21	0,02
9	0,22	0,18	0,28	0,28	0,02
10	0,22	0,2	0,27	0,23	0,02
25	0,18	0,13	0,24	0,18	0,03

Tabelle 30: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Männchen - Hilus

2.4. Weibliche Wistar

Wistar female					
Nierenbreite - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,8	0,73	0,89	0,81	0,04
2	0,85	0,78	0,9	0,85	0,04
3	0,85	0,81	0,91	0,86	0,03
4	0,88	0,81	0,93	0,88	0,04
5	0,91	0,84	1	0,91	0,05
6	0,92	0,82	1,06	0,92	0,06
7	0,96	0,88	1,01	0,95	0,04
8	1	0,92	1,07	0,99	0,04
9	1,01	0,89	1,07	0,99	0,05
10	1,02	0,96	1,1	1,02	0,04

Tabelle 31: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Weibchen – Breite

Wistar female					
Nierenhöhe – Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,03	0,93	1,09	1,02	0,05
2	1,02	0,9	1,07	1	0,05
3	1,01	0,96	1,13	1,02	0,04
4	1,03	0,92	1,15	1,03	0,06
5	1,07	0,98	1,14	1,05	0,05
6	1,04	1	1,15	1,07	0,05
7	1,01	0,93	1,16	1,02	0,07
8	1,12	1,05	1,26	1,15	0,08
9	1,16	1	1,27	1,16	0,08
10	1,13	1,1	1,22	1,14	0,04

Tabelle 32: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Weibchen - Höhe

Wistar female					
Hilusgröße - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,17	0,14	0,18	0,16	0,01
2	0,19	0,16	0,21	0,19	0,01
3	0,19	0,17	0,2	0,18	0,01
4	0,2	0,17	0,22	0,2	0,02
5	0,18	0,16	0,21	0,18	0,01
6	0,18	0,13	0,21	0,18	0,02
7	0,19	0,16	0,22	0,19	0,02
8	0,21	0,17	0,24	0,21	0,02
9	0,22	0,19	0,25	0,23	0,02
10	0,25	0,2	0,27	0,24	0,02

Tabelle 33: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Weibchen - Hilus

3. Pulsfrequenzmessung

Sprague Dawley male - PF					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	336,5	296	390	338,42	34,98
2	317	306	357	325,58	20,13
3	317	286	357	318,5	19,61
4	296	238	343	293,58	30,3
5	281,5	248	330	286,33	28,62
6	291	245	330	286,08	28,56
7	276	238	343	282,58	34,9
8	300	252	373	298,25	31,4
9	311,5	238	357	304,17	32,69
10	296	245	373	296	41,92

Tabelle 34: Pulsfrequenz CD Männchen

Sprague Dawley female - PF					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	296	268	373	310,73	31,28
2	309	260	357	306,64	27,39
3	296	245	317	292,91	24,11
4	306	252	343	311,36	26,1
5	306	286	330	304,45	11,89
6	306	252	357	302,27	31,47
7	296	245	343	295,55	34,05
8	306	268	357	306,82	23,57
9	306	281	390	311,64	30,89
10	286	252	330	286,09	24,55

Tabelle 35: Pulsfrequenz CD Weibchen

Wistar male - PF					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	357	286	408	343,48	35,81
2	373	306	476	376,52	38,8
3	357	296	408	348,81	30
4	330	286	408	337,29	27,36
5	343	306	451	347,29	31,57
6	343	306	483	342,38	38,05
7	343	296	408	337	33,64
8	343	306	451	354,71	40,09
9	343	286	408	344,86	37,7
10	343	296	408	344,75	30,98
25	301	245	435	310,82	46,49

Tabelle 36: Pulsfrequenz Wistar Männchen

Wistar female - PF					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	357	286	375	335,55	34,13
2	373	306	476	374,36	50,61
3	343	296	390	345,82	31,26
4	343	286	408	340,64	31,43
5	343	306	451	349,18	39,17
6	343	306	483	352,64	47,71
7	343	296	408	346	36,27
8	343	306	451	362,64	46,45
9	373	306	408	364,91	36,92
10	343	317	390	347,55	29,49

Tabelle 37: Pulsfrequenz Wistar Weibchen

4. Größenmessung Hydronephrose

4.1. Sagittalschnitt

Hydronephrose (n = 3)					
Nierenlänge – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	2,05	1,73	2,16	1,98	0,22
2	1,92	1,84	2,04	1,93	0,1
3	2,16	1,72	2,34	2,07	0,32
4	2,11	1,77	2,21	2,03	0,23
5	2,22	1,99	2,23	2,15	0,14
6	2,28	2,07	2,35	2,23	0,15
7	2,3	1,94	2,49	2,24	0,28
8	2,23	2,19	2,33	2,25	0,07
9	2,32	2,25	2,51	2,36	0,13
10	2,35	2,32	2,38	2,35	0,03

Tabelle 38: Größenmessung Hydronephrose - Sagittalschnitt – Länge

Hydronephrose (n = 3)					
Nierenbreite – Sagittalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,02	0,91	1,04	0,99	0,07
2	1,1	0,91	1,15	1,05	0,13
3	1,21	0,99	1,25	1,15	0,14
4	1,19	1,05	1,24	1,16	0,1
5	1,23	1	1,24	1,16	0,14
6	1,13	1,06	1,16	1,12	0,05
7	1,25	1,16	1,28	1,23	0,06
8	1,24	1,14	1,27	1,22	0,07
9	1,21	1,15	1,29	1,22	0,07
10	1,26	1,22	1,28	1,25	0,03

Tabelle 39: Größenmessung Hydronephrose - Sagittalschnitt – Breite

4.2. Transversalschnitt

Hydronephrose					
Nierenbreite - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,01	0,92	1,07	1	0,08
2	1,08	0,95	1,17	1,07	0,11
3	1,19	1,04	1,22	1,15	0,1
4	1,19	1,01	1,19	1,13	0,11
5	1,18	0,98	1,22	1,13	0,13
6	1,13	1,05	1,2	1,13	0,08
7	1,25	1,18	1,25	1,23	0,04
8	1,21	1,18	1,23	1,21	0,03
9	1,23	1,16	1,28	1,22	0,06
10	1,26	1,25	1,31	1,27	0,03

Tabelle 40: Größenmessung Hydronephrose - Transversalschnitt – Breite

Hydronephrose					
Nierenhöhe – Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	1,29	1,24	1,41	1,31	0,09
2	1,33	1,18	1,45	1,32	0,14
3	1,45	1,29	1,5	1,41	0,11
4	1,58	1,27	1,68	1,51	0,22
5	1,52	1,21	1,68	1,47	0,24
6	1,54	1,32	1,71	1,52	0,2
7	1,56	1,48	1,7	1,58	0,11
8	1,23	1,18	1,58	1,33	0,22
9	1,65	1,6	1,87	1,7	0,14
10	1,6	1,45	1,8	1,62	0,18

Tabelle 41: Größenmessung Hydronephrose - Transversalschnitt – Höhe

Hydronephrose					
Hilusgröße - Transversalschnitt (cm)					
Monat	Median	Min	Max	Mittelwert	Std.-Abw.
1	0,18	0,18	0,2	0,19	0,01
2	0,16	0,15	0,28	0,2	0,07
3	0,16	0,15	0,27	0,19	0,07
4	0,13	0,11	0,19	0,14	0,04
5	0,13	0,11	0,16	0,13	0,03
6	0,16	0,11	0,2	0,16	0,05
7	0,21	0,14	0,23	0,19	0,05
8	0,2	0,16	0,22	0,19	0,03
9	0,2	0,18	0,23	0,2	0,03
10	0,17	0,17	0,19	0,18	0,01

Tabelle 42: Größenmessung Hydronephrose - Transversalschnitt – Hilus

IX Literaturverzeichnis

2010/63/EU, R. (2010). RICHTLINIE 2010/63/EU DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES. Amtsblatt der Europäischen Union.

Albers, B. (2008). "Weltnerentag 2008: Informationskampagne zur Prävention von chronischen Nierenerkrankungen." DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift **133**(11): p8-p8.

AMPV (2016). Verordnung zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien (Arzneimittelprüfrichtlinien-Verordnung - AMPV). Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz.

Angeli, C. (2008). Sonographische Untersuchung der abdominalen Organe beim Kaninchen, Diss. med. vet. Tierärztliche Fakultät LMU München.

Barthold, S. W., et al. (2016). Pathology of laboratory rodents and rabbits, John Wiley & Sons.

Benozzi, L., et al. (2009). Contrast-enhanced sonography in early kidney graft dysfunction. Transplantation proceedings, Elsevier.

Bitzinger, N. H. (2008). Abdominale Sonographie beim Meerschweinchen (*Cavia aperea f. porcellus*, L. 1758), Diss. med. vet. Tierärztliche Fakultät LMU München.

Boddi, M., et al. (2016). "Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury." European journal of clinical investigation **46**(3): 242-251.

Brown, A. S., et al. (2005). "In vivo assessment of postnatal murine ocular development by ultrasound biomicroscopy." Current eye research **30**(1): 45-51.

Bude, R. O. and J. M. Rubin (1999). "Relationship between the Resistive Index and Vascular Compliance and Resistance 1." Radiology **211**(2): 411-417.

Charles River, Wistar Rat (2017). "Wistar Rat." from <http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/wistar-wu-rat?loc=DE>.

Charles River, S. D. (2017). "Sprague Dawley Rat." from <http://www.criver.com/products-services/basic-research/find-a-model/sprague-dawley-rat?loc=DE>.

ChemG (1980). Chemikaliengesetz. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz.

Cootney, R. W. (2001). "Ultrasound imaging: principles and applications in rodent research." Ilar Journal **42**(3): 233-247.

Cotchin, E. and F. J. Roe (1967). "Pathology of laboratory rats and mice." Pathology of laboratory rats and mice.

Cramer, B., et al. (1998). "Nephrocalcinosis in rabbits—correlation of ultrasound, computed tomography, pathology and renal function." Pediatric radiology **28**(1): 9-13.

D'Arrigo, J. S., et al. (1991). "Lipid-Coated Uniform Microbubbles for Earlier Sonographic Detection of Brain Tumors." Journal of Neuroimaging **1**(3): 134-139.

Ditscherlein, G., et al. (1968). "Methoden der Nierenpunktion bei der Ratte." Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin einschließlich experimentelle Chirurgie **145**(3): 260-265.

ELCAT (2017). "Die Dopplersonographie in der Gefäßdiagnostik." from http://www.elcat.de/index.php?option=com_joomdoc&view=docman&gid=92&task=cat_view&Itemid=255&lang=de.

Erhardt, W., et al. (2012). Analgesie. Anästhesie und Analgesie beim Klein-und Heimtier: mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. S. T. Julia Henke, Wolf Erhardt, Schattauer Verlag: 383 - 433.

Fisch, S., et al. (2016). "Early Detection of Drug-Induced Renal Hemodynamic Dysfunction Using Sonographic Technology in Rats." Journal of visualized experiments: JoVE(109).

Flecknell, P. (2006). "Replacement, Reduction, Refinement." ALTEX-HEIDELBERG- **1**(2): 73-77.

Flemming, B., et al. (2000). "Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat." Journal of the American Society of Nephrology **11**(1): 18-24.

Frings, B. (2004). Abdominale Sonographie beim Frettchen (*Mustela putorius f. furo* L. 1758), Diss. med. vet. Tierärztliche Fakultät LMU München.

Gaschen, L., et al. (2001). "MRI and ultrasonographic detection of morphologic and hemodynamic changes in chronic renal allograft rejection in the rat." Journal of Magnetic Resonance Imaging **13**(2): 232-241.

Gneiser, B. (2006). Abdominale Sonographie beim Degu, Diss. med. vet. Tierärztliche Fakultät LMU München.

Gorgas, D. (2004). Sonographische Untersuchungen der Nieren beim Frettchen (*Mustela putorius f. furo* L. 1758), Diss. med. vet. Tierärztliche Fakultät LMU München.

Gosling, R. and D. King (1974). *The Role of Measurement in Peripheral Vascular Surgery: Arterial Assessment by Doppler-shift Ultrasound*, SAGE Publications.

Grodtmann, E. (2007). Abdominale Sonographie der Mongolischen Rennmaus (*Meriones unguiculatus* Milne-Edwards 1867), Diss. med. vet. Tierärztliche Fakultät LMU München.

Grün, O. S., et al. (2012). "Does the measurement of the difference of resistive indexes in spleen and kidney allow a selective assessment of chronic kidney injury?" *Radiology* **264**(3): 894-902.

Guhad, F. (2005). "Introduction to the 3Rs (refinement, reduction and replacement)." *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* **44**(2): 58-59.

Guidelines, I. "ICH harmonisation for better health." from <http://www.ich.org/products/guidelines.html>.

Habermehl, A. and B. J. Hackelöer (1983). "Physikalische und technische Grundlagen der Sonographie." *Dtsch Ärztebl* **41**: 35-48.

Hankenson, F. C. (2013). critical care management for laboratory rats. *Critical care management for laboratory mice and rats*, CRC Press: 113 - 157.

Hebel, R. and M. W. Stromberg (1976). Chapter E: The Urinary System. *Anatomy of the laboratory rat*: 62 -64

Holder, F. (2012). Dopplersonographische Untersuchung der Nieren beim Meerschweinchen (*Cavia aperea f. porcellus*, L. 1758), Diss. med. vet., Tierärztliche Fakultät LMU München.

Janetschek, G., et al. (1997). "New onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: age related incidence and prediction by intrarenal resistive index." *The Journal of urology* **158**(2): 346-351.

Jones, T. C., et al. (2013). *Urinary system*, Springer Science & Business Media.

Kalantarinia, K. (2009). "Novel imaging techniques in acute kidney injury." *Current drug targets* **10**(12): 1184-1189.

Kalantarinia, K. and M. D. Okusa (2007). "Ultrasound contrast agents in the study of kidney function in health and disease." *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* **4**(3): 153-158.

Keirstead, H. S., et al. (2005). "A noninvasive ultrasonographic method to evaluate bladder function recovery in spinal cord injured rats." Experimental neurology **194**(1): 120-127.

Kiefer, I. (2005). Sonographisch erfassbare Parameter der Nierendurchblutung beim Hund unter dem Einfluss ausgewählter Anästhesieprotokolle Diss. med. vet.

Kong, H.-Y., et al. (2013). "Intrarenal resistance index for the assessment of acute renal injury in a rat liver transplantation model." BMC nephrology **14**(1): 55.

König, H. E. and H.-G. Liebich (2014). Harnorgane (Organa urinaria). Anatomie der Haussäugetiere, Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis. J. M. H.E. König, H.-G. Liebich, Schattauer Verlag: 389 - 403.

Lehmann, J. (2007). Abdominale Sonographie bei der Ratte (*Rattus norvegicus f. domestica*), Diss. med. vet. Tierärztliche Fakultät LMU München.

Leinonen, M. R., et al. (2011). "The effect of the sample size and location on contrast ultrasound measurement of perfusion parameters." Veterinary Radiology & Ultrasound **52**(1): 82-87.

Liu, B., et al. (2015). "Renal blood perfusion in GK rats using targeted contrast enhanced ultrasonography." Asian Pacific journal of tropical medicine **8**(8): 668-673.

MDR (2017). Medizinprodukteverordnung, VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES.

Nickel, R., et al. (2004). Kapitel 6: Harnorgane. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II: Eingeweide. B. Vollmerhaus, Georg Thieme Verlag. **2**.

Niebergall, A. (2003). Sonographische Befunderhebung am männlichen und weiblichen Harntrakt und am weiblichen Geschlechtsapparat von Zwergkaninchen und Meerschweinchen Vet Med Diss, Hannover.

Owen, R. A. and R. Heywood (1986). "Age-related variations in renal structure and function in Sprague-Dawley rats." Toxicologic pathology **14**(2): 158-167.

Pennick, D. and M.-A. d'Anjou (2008). Kidneys und Ureters. Atlas of small animal ultrasonography. M.-A. d'Anjou: 339 - 365.

Platt, J. F. (1992). "Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease." AJR. American journal of roentgenology **158**(5): 1035-1042.

Poulsen Nautrup, C., , (2001). "POULSEN NAUTRUP, C. und (Hrsg.) TOBIAS R.(2001): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze 3. Auflage, Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover." Untersuchungstechniken **137**(6): 76 -82.

Pourcelot, L. (1974). "Applications cliniques de l'examen Doppler transkutane." Velocimetrie Ultrasonore Doppler: 213-240.

Qin, H., et al. (2017). "Early Detection of Postoperative Acute Kidney Injury in Acute Stanford Type A Aortic Dissection With Doppler Renal Resistive Index." Journal of Ultrasound in Medicine.

Quisi, A., et al. (2014). "Evaluation of the relationship between renal resistive index and extensivity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome." Kardiologia Polska (Polish Heart Journal).

Radermacher, J., et al. (2003). "The renal arterial resistance index and renal allograft survival." New England Journal of Medicine **349**(2): 115-124.

Rawashdeh, Y. F., et al. (2001). "The intrarenal resistive index as a pathophysiological marker of obstructive uropathy." The Journal of urology **165**(5): 1397-1404.

Ray, E. C., et al. (2015). "Case report: proximal tubule impairment following volatile anesthetic exposure." Physiological reports **3**(9): e12560.

Reese, S. (2010). Harntrakt: Nieren. Atlas der bildgebenden Diagnostik bei Heimtieren: Vögel-Kleinsäuger-Reptilien. M.-E. Krautwald-Junghanns, M. Pees and S. Reese, Schlütersche: 230

Reichart, B. (2011). "Intrarenale Widerstandsindices: reflektieren sie eine generalisierte Atherosklerose oder spiegeln sie lokale renale vaskuläre Veränderungen wider?".

Restrepo-Schäfer, I., et al. (1999). "Intrarenale Dopplerflussanalysen bei nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion." Ultraschall in der Medizin **20**(03): 87-92.

Richardson, B. and H. Luginbühl (1976). "The role of prolactin in the development of chronic progressive nephropathy in the rat." Virchows Archiv **370**(1): 13-19.

Robel-Tillig, E. (2017). Dopplersono graphische Untersuchung renaler Gefäße. Dopplersonographie in der Neonatologie, Springer: 185-202.

Schweiger, H., et al. (2015). "Contrast-enhanced ultrasound of both kidneys in healthy, non-anaesthetized cats." Acta Veterinaria Scandinavica **57**(1): 80.

- Schwerk, W. and I. Restrepo (1994). Analysen intrarenaler arterieller Dopplerflußspektren: Normbereiche bei gesunden Erwachsenen und Einfluß der Herzfrequenz. Farbkodierte Duplexsonographie in der Nephrologie, Springer: 19-25.
- Sharp, P. and J. S. Villano (2012). The laboratory rat - experimental methodology, CRC press.
- Sharp, P. and J. S. Villano (2012). The laboratory rat - important biological features, CRC press.
- Solleveld, H. A. and G. A. Boorman (1986). "Spontaneous renal lesions in five rat strains." Toxicologic pathology **14**(2): 168-174.
- Sommer, J. (2011). Untersuchung zur Retentions- und Perfusionszeit der Niere nach Applikation von Röntgenkontrastmitteln, Freie Universität Berlin.
- statista (2017). "Entwicklung der Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht in den Jahren von 1950 bis 2060 (in Jahren)." from <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/273406/umfrage/entwicklung-der-lebenserwartung-bei-geburt--in-deutschland-nach-geschlecht/>.
- Stock, E., et al. (2014). "The effect of anesthesia with propofol and sedation with butorphanol on quantitative contrast-enhanced ultrasonography of the healthy feline kidney." The Veterinary Journal **202**(3): 637-639.
- Suzuki, T., et al. (1991). "Sectional anatomy of the pelvis in the male rat with ultrasound correlations." The Anatomical Record **231**(2): 275-285.
- Tapp, D., et al. (1989). "Food restriction retards body growth and prevents end-stage renal pathology in remnant kidneys of rats regardless of protein intake." Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology **60**(2): 184-195.
- The Wistar Institute (2017). "Our history." from <https://www.wistar.org/the-institute/our-history>.
- TierSchG (1972). Tierschutzgesetz. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz.
- TierSchVersV (2013). Verordnung zum Schutz von zu Versuchszwecken oder zu anderen wissenschaftlichen Zwecken verwendeten Tieren (Tierschutz-Versuchstierverordnung - TierSchVersV).
- Tublin, M. E., et al. (2003). "The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand?" American Journal of Roentgenology **180**(4): 885-892.

Ullrich, C. (2013). Dopplersonographische Untersuchung der Nieren beim Kaninchen, Diss. med. vet. Tierärztliche Fakultät LMU München.

Weaver, R., et al. (1975). "Urinary proteins in Sprague-Dawley rats with chronic progressive nephrosis." Laboratory animal science **25**(6): 705-710.

Weiss, E. (2007). Harnorgane. Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere
E. Dahme and E. Weiss, Georg Thieme Verlag: 173 - 201.

WIdO (2017). "Wissenschaftliches Institut der AOK." from
https://www.wido.de/arz_arzneimittelverb.html.

Wijnbergen, A. (2010). Ratten. Krankheiten der Heimtiere. K. Gabrisch, Schlütersche: 133 - 159.

Wilson, D. E. and D. M. Reeder (2005). Mammal species of the world: a taxonomic and geographic reference, JHU Press.

Wolfensohn, S. and M. Lloyd (2008). Handbook of laboratory animal management and welfare,
Chapt. 2: Ethical Considerations around using Animals in Research, John Wiley & Sons.

Wolfensohn, S. and M. Lloyd (2008). Handbook of laboratory animal management and welfare,
Chapt. 9: Anaesthesia and Analgesia, John Wiley & Sons.

Wolfensohn, S. and M. Lloyd (2008). Handbook of laboratory animal management and welfare,
Chapt. 11: Small Laboratory Animals, rat, John Wiley & Sons.

Wolters, K., et al. (2012). "Nierensonographie." Der Internist **53**(3): 282-290.

Wu, H.-B., et al. (2017). "Can Renal Resistive Index Predict Acute Kidney Injury After Acute Type A Aortic Dissection Repair?" The Annals of Thoracic Surgery.

Wybraniec, M. T., et al. (2017). "Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography." Journal of Interventional Cardiology.

Yi, K., et al. (2012). "Contrast-enhanced ultrasound analysis of renal perfusion in normal micropigs." Journal of veterinary science **13**(3): 311-314.

Yoo, Y.-C., et al. (2014). "Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery." Kidney international **86**(2): 414-422.

Yoon, D. Y., et al. (1995). "Doppler Sonography in Experimentally Induced Acute Renal Failure in Rabbits: Resistive Index versus Serum Creatinine Levels." Investigative radiology **30**(3): 168-172.

X Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Nierenanatomie – schematische Zeichnung (Original von J. Staudt)</i>	11
<i>Abbildung 2: Setup I</i>	29
<i>Abbildung 3: Setup II</i>	30
<i>Abbildung 4: Übersicht der in der Arbeit untersuchten Tiere</i>	32
<i>Abbildung 5: Haltung der Sonde im Sagittalschnitt</i>	34
<i>Abbildung 6: Niere im Transversalschnitt</i>	34
<i>Abbildung 7: Haltung der Sonde im Transversalschnitt</i>	35
<i>Abbildung 8: Niere im Transversalschnitt</i>	35
<i>Abbildung 9: Haltung der Sonde im Dorsalschnitt in Rückenlage</i>	36
<i>Abbildung 10: Haltung der Sonde im Dorsalschnitt in Brust-Bauch-Lage</i>	36
<i>Abbildung 11: Farbdopplerdarstellung der Blutgefäße im Dorsalschnitt</i>	37
<i>Abbildung 12: Paralleldarstellung von Dopplerkurve und Flussprofil</i>	37
<i>Abbildung 13: Darstellung der vier Subgruppen aus Versuchsdesign 2</i>	38
<i>Abbildung 14: Sagittalschnitt der linken Niere</i>	40
<i>Abbildung 15: Transversalschnitt der linken Niere</i>	41
<i>Abbildung 16: Transversalschnitt der rechten Niere</i>	41
<i>Abbildung 17: Dorsalschnitt der rechten Niere</i>	42
<i>Abbildung 18: Größenmessung der Nieren im Vergleich der Stämme</i>	43
<i>Abbildung 19: Größenmessung der Nieren im Vergleich der Geschlechter</i>	44
<i>Abbildung 20: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt im Vergleich der Stämme</i>	46
<i>Abbildung 21: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt im Vergleich der Geschlechter</i>	46
<i>Abbildung 22: Volumenentwicklung der Nieren im Vergleich der Stämme</i>	47
<i>Abbildung 23: Volumenentwicklung der Nieren im Vergleich der Geschlechter</i>	48
<i>Abbildung 24: Volumenentwicklung der Nieren bei Sprague Dawley Ratten</i>	49
<i>Abbildung 25: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht</i>	49
<i>Abbildung 26: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht</i>	50
<i>Abbildung 27: Volumenentwicklung der Nieren bei Wistar-Ratten</i>	51
<i>Abbildung 28: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht</i>	51
<i>Abbildung 29: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht</i>	52
<i>Abbildung 30: Verhältnis Nierenvolumen zu Körpergewicht</i>	53
<i>Abbildung 31: Verhältnis absolutes zu relativem Nierenvolumen</i>	54
<i>Abbildung 32: Gefäßdarstellung der Nieren mit Farbdoppler im Dorsalschnitt</i>	55
<i>Abbildung 33: Darstellung der Dopplerkurve mit SDV und EDV</i>	56
<i>Abbildung 34: Darstellung der Toleranzintervalle männlicher Sprague Dawley (RI)</i>	63
<i>Abbildung 35: Darstellung der Toleranzintervalle weiblicher Sprague Dawley (RI)</i>	63
<i>Abbildung 36: Darstellung der Toleranzintervalle männlicher Wistar (RI)</i>	64
<i>Abbildung 37: Darstellung der Toleranzintervalle weiblicher Wistar (RI)</i>	64
<i>Abbildung 38: Darstellung der Toleranzintervalle männlicher Sprague Dawley (PI)</i>	65
<i>Abbildung 39: Darstellung der Toleranzintervalle weiblicher Sprague Dawley (PI)</i>	65
<i>Abbildung 40: Darstellung der Toleranzintervalle männlicher Wistar (PI)</i>	66
<i>Abbildung 41: Darstellung der Toleranzintervalle weiblicher Wistar (PI)</i>	66
<i>Abbildung 42: Verlauf des Resistenzindex nach Blutdruckabfall</i>	67
<i>Abbildung 43: Verlauf des Pulsatilitätsindex nach Blutdruckabfall</i>	67
<i>Abbildung 44: Verlauf des Resistenzindex nach Blutdrucksteigerung</i>	68
<i>Abbildung 45: Verlauf des Pulsatilitätsindex nach Blutdrucksteigerung</i>	68

<i>Abbildung 46: Monat 1, Transversalschnitt rechte Niere.....</i>	<i>69</i>
<i>Abbildung 47: Monat 1, Transversalschnitt linke Niere</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 48: Monat 1, Dorsalschnitt rechte Niere.....</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 49: Monat 4, Sagittalschnitt linke Niere</i>	<i>71</i>
<i>Abbildung 50: Monat 4, Transversalschnitt rechte Niere.....</i>	<i>72</i>
<i>Abbildung 51: Volumenentwicklung Hydronephrose</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 52: Resistenzindex der hydronephrotischen Ratten</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 53: Pulsatilitätsindex der hydronephrotischen Ratten</i>	<i>74</i>
<i>Abbildung 54: Linke Niere Tier 3 H&E; Orig.-Vergr.: 0,6x.....</i>	<i>75</i>
<i>Abbildung 55: Linke Niere Tier 3 H&E, Orig.-Vergr.: 4x.....</i>	<i>75</i>
<i>Abbildung 56: Rechte Niere Tier 3H&E; Orig.-Vergr. 0,8x</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 57: Rechte Niere Tier 3 H&E; Orig.-Vergr. 10x</i>	<i>76</i>

XI Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Resistenzindex CD Männchen</i>	57
<i>Tabelle 2: Resistenzindex CD Weibchen</i>	57
<i>Tabelle 3: Resistenzindex Wistar Männchen</i>	58
<i>Tabelle 4: Resistenzindex Wistar Weibchen</i>	58
<i>Tabelle 5: Pulsatilitätsindex CD Männchen</i>	59
<i>Tabelle 6: Pulsatilitätsindex CD Weibchen</i>	59
<i>Tabelle 7: Pulsatilitätsindex Wistar Männchen</i>	60
<i>Tabelle 8: Pulsatilitätsindex Wistar Weibchen</i>	60
<i>Tabelle 9: ANOVA RI rechts</i>	61
<i>Tabelle 10: ANOVA RI links</i>	61
<i>Tabelle 11: ANOVA PI rechts</i>	62
<i>Tabelle 12: ANOVA PI links</i>	62
<i>Tabelle 13: Ergebnisse der Größenmessung (Median)</i>	78
<i>Tabelle 14: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt CD Männchen – Länge</i>	91
<i>Tabelle 15: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt CD Männchen – Breite</i>	91
<i>Tabelle 16: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt CD Weibchen – Länge</i>	92
<i>Tabelle 17: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt CD Weibchen – Breite</i>	92
<i>Tabelle 18: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt Wistar Männchen – Länge</i>	93
<i>Tabelle 19: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt Wistar Männchen – Breite</i>	93
<i>Tabelle 20: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt Wistar Weibchen – Länge</i>	94
<i>Tabelle 21: Größenmessung der Nieren im Sagittalschnitt Wistar Weibchen - Breite</i>	94
<i>Tabelle 22: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Männchen – Breite</i>	95
<i>Tabelle 23: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Männchen – Höhe</i>	95
<i>Tabelle 24: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Männchen - Hilus</i>	96
<i>Tabelle 25: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Weibchen – Breite</i>	97
<i>Tabelle 26: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Weibchen – Höhe</i>	97
<i>Tabelle 27: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt CD Weibchen - Hilus</i>	98
<i>Tabelle 28: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Männchen – Breite</i>	99
<i>Tabelle 29: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Männchen – Höhe</i>	99
<i>Tabelle 30: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Männchen - Hilus</i>	100
<i>Tabelle 31: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Weibchen – Breite</i>	101
<i>Tabelle 32: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Weibchen - Höhe</i>	101
<i>Tabelle 33: Größenmessung der Nieren im Transversalschnitt Wistar Weibchen - Hilus</i>	102
<i>Tabelle 34: Pulsfrequenz CD Männchen</i>	103
<i>Tabelle 35: Pulsfrequenz CD Weibchen</i>	103
<i>Tabelle 36: Pulsfrequenz Wistar Männchen</i>	104
<i>Tabelle 37: Pulsfrequenz Wistar Weibchen</i>	104
<i>Tabelle 38: Größenmessung Hydronephrose - Sagittalschnitt – Länge</i>	105
<i>Tabelle 39: Größenmessung Hydronephrose - Sagittalschnitt – Breite</i>	105
<i>Tabelle 40: Größenmessung Hydronephrose - Transversalschnitt – Breite</i>	106
<i>Tabelle 41: Größenmessung Hydronephrose - Transversalschnitt – Höhe</i>	106
<i>Tabelle 42: Größenmessung Hydronephrose - Transversalschnitt – Hilus</i>	107

XII Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. vet. Sven Reese herzlich danken, dass er mir dieses sehr interessante und vor allem praxisnahe Thema anvertraut hat.

Des Weiteren danke ich AbbVie Deutschland GmbH und Co.KG für die Bereitstellung von Arbeitsplatz, Arbeitsmaterial und nicht zuletzt der Tiere.

Ich möchte auch ganz herzlich Dr. med. vet. Florian Hofmaier danken, der mich in den ersten und wichtigsten Monaten der Doktorarbeit tatkräftig unterstützt und ermutigt hat. Ohne seine Vorarbeit und seine Bemühungen wäre ein reibungsloser Einstieg und Ablauf nicht möglich gewesen.

Meinen Mentor Dr. med. vet. Andreas Popp bin ich zu tiefem Dank verpflichtet, da er zu einem guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Vielen Dank für die Geduld bei der Korrektur meiner Arbeit.

Frau Prof. Dr. Martina Kron danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Frau Dr. med. vet. Karen Bodié danke ich für die Anfertigung und Durchsicht der histologischen Schnitte und für das Bildmaterial.

Julia Staudt danke ich von ganzem Herzen für das handgezeichnete Bild der Niere und ihre Zeit, die sie dafür investiert hat.

Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich den beiden Tierpflegerinnen Franziska Schmidt und Vanessa Schumacher für die wundervolle Unterstützung und Zusammenarbeit während der Anfertigung meiner Doktorarbeit aussprechen. Ohne euch hätte alles nur halb so viel Spaß gemacht. Ich bin sehr froh, dass wir uns kennen lernen durften.