

Einfluss einer 10%igen intravenösen Aminosäureinfusion auf die Serumalbuminkonzentration bei hypoalbuminämischen Hunden

von Sabrina Birgit Turba, geb. Schneider

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

Einfluss einer 10%igen intravenösen Aminosäureinfusion auf die
Serumalbuminkonzentration bei hypoalbuminämischen Hunden

von Sabrina Birgit Turba, geb. Schneider

aus Fürth

München 2026

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz. Dr. René Dörfelt

Mitbetreuung durch:

Prof. Dr. Katrin Hartmann

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

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

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. René Dörfelt

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Britta Dobenecker

Tag der Promotion: 07.02.2026

Für meine Familie, meinen Mann und meine Tiere

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG.....	1
II. LITERATURÜBERSICHT	2
1. Albumin.....	2
1.1. Struktur und Eigenschaft des Albuminmoleküls.....	2
1.2. Physiologie	3
1.2.1. Synthese	3
1.2.2. Verteilung.....	3
1.2.3. Abbau	4
1.3. Physiologische Funktionen	4
1.3.1. Kolloidosmotischer Druck	5
1.3.2. Bestandteil der Glykokalyx.....	5
1.3.3. Transportfunktion.....	6
1.3.4. Effekt auf die Wundheilung	7
1.3.5. Antioxidative Eigenschaften	7
1.3.6. Effekt auf die Blutgerinnung.....	8
1.4. Prognostischer Wert der Albuminkonzentration.....	9
1.4.1. Scoring Systeme	9
1.4.1.1. Survival Prediction Index I und II.....	9
1.4.1.2. Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation Score	10
1.4.2. Mortalitätsrisiko	11
2. Hypoalbuminämie	12
2.1. Ursachen.....	12
2.1.1. Reduzierte Synthese	12
2.1.2. Umverteilung.....	13
2.1.3. Gesteigerter Verlust/Abbau	13
2.1.3.1. Verlust über die Niere	14
2.1.3.2. Verlust über den Darm	15
2.1.3.3. Verlust in Körperhöhlen.....	16
2.1.3.4. Verlust über die Haut	18
2.1.3.5. Verlust über Blutungen	19
2.2. Folgen der Hypoalbuminämie	20
2.2.1. Verminderter kolloidosmotischer Druck.....	20

2.2.2.	Beeinflussung des Medikamententransports	22
2.2.3.	Verminderte Wundheilung.....	24
2.3.	Therapie der Hypoalbuminämie.....	25
2.3.1.	Kolloide.....	25
2.3.1.1.	Synthetische Kolloide	25
2.3.1.2.	Natürliche Kolloide	27
2.3.2.	Albumin.....	27
2.3.2.1.	Kanines Albumin.....	27
2.3.2.2.	Humanes Albumin.....	28
2.3.3.	Ernährung	29
2.3.3.1.	Enterale Ernährung.....	29
2.3.3.2.	Parenterale Ernährung	30
2.3.4.	Aminosäureinfusion	30
III.	PUBLIKATION: INFLUENCE OF INTRAVENOUS 10% AMINO ACIDS INFUSION ON SERUM ALBUMIN CONCENTRATION IN HYPOALBUMINEMIC DOGS	33
IV.	DISKUSSION	41
V.	ZUSAMMENFASSUNG	50
VI.	SUMMARY.....	52
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	54
VIII.	DANKSAGUNG	68

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA	Versuchsgruppe mit Aminosäureinfusion behandelt
ANS	Akute Nierenschädigung
APPLE	Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation
CON	Versuchsgruppe konventionell - ohne Aminosäureinfusion behandelt
CPP	Cryopoor Plasma (kryoarmes Plasma)
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
Fc-Rezeptor	Fragment crystallizable-Rezeptor (kristallisierbarer Fragment-Rezeptor)
FFP	Fresh Frozen Plasma (frisch gefrorenes Plasma)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HA	Humanes Albumin
HES	Hydroxyethylstärke
ICU	Intensive-care Unit (Intensivstation)
KOD	Kolloidosmotischer Druck
PLE	Protein-losing Enteropathie (Proteinverlust-Enteropathie)
PLN	Protein-losing Nephropathie (Proteinverlust-Nephropathie)
RER	Resting energy requirement (Ruheenergiebedarf)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome (systemisches Entzündungsreaktionssyndrom)
SPI	Survival Prediction Index (Überlebensvorhersageindex)
TPN	Totale parenterale Ernährung

I. EINLEITUNG

Eine Hypoproteinämie, insbesondere eine Hypoalbuminämie, kann häufig bei kritisch kranken Patienten beobachtet werden (MAZZAFERRO et al., 2002). Die Hypoalbuminämie kann durch eine reduzierte Synthese, einen erhöhten Verlust, eine Umverteilung oder durch einen Verdünnungseffekt verursacht werden. Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, bei denen es zu einer Hypoalbuminämie kommen kann. Dazu zählen u. a. Proteinverlust-Enteropathien (PLE) und -Nephropathien (PLN), Leberversagen, Sepsis und Blutungen (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; MOORE, 1998; MAZZAFERRO et al., 2002). Schwere Hypoalbuminämien, mit einer Serumalbuminkonzentration unter 20 g/l, sind in humanmedizinischen und veterinärmedizinischen Studien mit schwereren klinischen Verläufen und einer schlechteren Prognose assoziiert (MAZZAFERRO et al., 2002; THROOP et al., 2004). Ursächlich hierfür sind lebensbedrohliche Komplikationen, wie Lungenödem, Wundheilungsstörungen, Hyperkoagulabilität und systemisches Organversagen (MAZZAFERRO et al., 2002).

Die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung ist das primäre therapeutische Ziel. Für die symptomatische Behandlung einer Hypoalbuminämie stehen verschiedene Möglichkeiten mit Vor- und Nachteilen zur Verfügung, wie z. B.: (1) Infusion von synthetischen und natürlichen Kolloiden, (2) Infusion von humanem und kaninem Albumin, (3) enterale und parenterale Ernährung und (4) Infusion von Aminosäuren (MAZZAFERRO et al., 2002). Während es bereits einige Studien zur Verabreichung der ersten drei Optionen gibt, gibt es zur Infusion mit Aminosäuren kaum veterinärmedizinische Untersuchungen. Bei neugeborenen Ferkeln und Menschen wurde dabei eine Verbesserung der Albuminsyntheserate beobachtet (HELLSTERN et al., 2002; THUREEN et al., 2003; VAN DEN AKKER et al., 2007; VLAARDINGERBROEK et al., 2013; VLAARDINGERBROEK et al., 2014; VLAARDINGERBROEK et al., 2016).

Zum Einfluss von Aminosäureinfusionen auf die Albuminsynthese bei Hunden existieren bisher keine Studien. Ziel der Studie ist es daher, die Auswirkungen intravenös verabreichter Aminosäurelösungen auf die Serumalbuminkonzentration bei Hunden mit Hypoalbuminämie zu untersuchen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Albumin

Albumin zählt zu den Plasmaproteinen (ROTHSCHILD et al., 1988). In den nächsten Abschnitten wird auf seine Struktur, seine physiologischen Funktionen sowie seinen prognostischen Wert in der (Tier-) Medizin eingegangen.

1.1. Struktur und Eigenschaft des Albuminmoleküls

Albumin gehört, wie Fibrinogen und Globulin, zu den Plasmaproteinen. Es besteht, abhängig von der Spezies, aus einer einzigen Polypeptidkette mit einer Länge von 580 – 585 Aminosäuren (ROTHSCHILD et al., 1988). Die Polypeptidkette ist als α -Helix angeordnet und wird durch 17 Disulfidbrücken gefaltet. Aus drei parallel angeordneten α -Helixes entsteht eine Subdomäne. Diese bildet mit einer antiparallel angeordneten Subdomäne eine Domäne. Die Domäne weist eine zylindrische Struktur auf, die an der Außenseite polar und im Zentrum nicht-polar ist und somit sowohl hydrophile als auch hydrophobe Eigenschaften besitzt. Drei Domänen zusammen bilden das Albuminmolekül (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991c). Dieses hat ein Molekulargewicht von 69.000 Dalton (MAZZAFERRO et al., 2002).

Die Polypeptidkette enthält keine Kohlehydratanteile und nur wenige Tryptophan- und Methioninreste. Allerdings besitzt sie viele geladene Aminosäurereste, wie z. B. Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure (ROTHSCHILD et al., 1988). Diese besitzen eine negative Ladung und führen damit zur negativen Ladung des Albuminmoleküls bei physiologischem pH-Wert. Die negative Ladung und das relativ große Molekulargewicht sorgen dafür, dass das Albuminmolekül unter normalen Bedingungen im Gefäßsystem verbleibt (MAZZAFERRO et al., 2002). Das Albuminmolekül ist flexibel und kann sich an Umwelteinflüsse und bindende Liganden anpassen. Die Disulfidbrücken ermöglichen dem Albuminmolekül Elastizität und die Wiederherstellung seiner Struktur nach Abgabe der Liganden (NICHOLSON et al., 2000). Da es sowohl Kationen als auch Anionen binden kann, fungiert Albumin als wichtiges Transportmolekül für endogene und exogene Substanzen (MAZZAFERRO et al., 2002).

1.2. Physiologie

Die Serumalbuminkonzentration ist das Ergebnis aus dem Gleichgewicht von Synthese und Sekretion aus den Hepatozyten, Verteilung im Gewebe und Abbau des Albumins. Veränderungen jeder einzelnen Komponente beeinflussen die Serumalbuminkonzentration (MAZZAFERRO et al., 2002).

1.2.1. Synthese

Albumin wird ausschließlich in den Hepatozyten synthetisiert. Anschließend wird es direkt in das Blut abgegeben. Eine Speicherung in den Leberzellen findet nicht statt (ROTHSCHILD et al., 1988; NICHOLSON et al., 2000; MAZZAFERRO et al., 2002; QUINLAN et al., 2005). Albumin wird nur in Zeiten adäquater Ernährung ausreichend synthetisiert. Hierfür wird mRNA für die Translation, eine adäquate Versorgung mit Aminosäuren, Ribosomen zum Zusammenfügen und Energie in Form von ATP/GTP benötigt (NICHOLSON et al., 2000).

Faktoren, die die Syntheserate des Albumins negativ beeinflussen können, sind u. a. Traumata, Krankheiten, Stress, Fehl- und Unterernährung und Hormone, wie Insulin, Kortikosteroide, Wachstumshormone und Schilddrüsenhormone (ROTHSCHILD et al., 1988; NICHOLSON et al., 2000). Bei normaler Ernährung und hormoneller Umgebung wird die Syntheserate vorwiegend durch den onkotischen Druck bestimmt, der durch Osmorezeptoren an den Hepatozyten gemessen wird (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991c). Bei gesunden jungen Erwachsenen beträgt die Syntheserate ca. 194 mg/kg/Tag (NICHOLSON et al., 2000).

1.2.2. Verteilung

Das in der Leber synthetisierte Albumin enthält eine terminale Sequenz aus sechs Aminosäuren, die beim im Blut zirkulierenden Albumin nicht mehr vorhanden ist. Diese Sequenz leitet das Albumin von den Ribosomen in die sekretorischen Bahnen und wird danach abgespalten. Über das hepatische Interstitium, den Sinusoid und den hepatischen venösen Abfluss gelangt das Albumin in den Plasmapool (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991c).

Der intravaskuläre Albuminpool umfasst ca. 30 – 40 % der Gesamtalbuminkonzentration im Körper. Etwa 60 – 70 % des Albumins befinden sich im extravaskulären Raum (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991c; MAZZAFERRO et al., 2002). Albumin gelangt in den extravaskulären Raum,

indem es entweder aktiv durch die Kapillaren transportiert wird (kontinuierliche Kapillaren) oder durch diese diffundiert (diskontinuierliche Kapillaren). Der extravaskuläre Raum enthält zum einen Gewebe mit kontinuierlichen Kapillaren, wie in Skelettmuskulatur und Haut, zum anderen Gewebe mit diskontinuierlichen Kapillaren, wie in Leber, Milz und Darm (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991c; NICHOLSON et al., 2000). Die extravaskuläre Verteilung variiert zwischen den Organen. Die Haut enthält etwa 11 – 18 %, die Skelettmuskulatur etwa 15 % des gesamten Albuminpools, während die Organe nur eine geringe Menge enthalten (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991c).

Der extravaskuläre Pool dient als Quelle zum Auffüllen des intravaskulären Pools in Stresssituationen oder bei akutem Proteinverlust. Etwa 75 – 85 % des intravaskulären Albuminpools werden alle 2 – 3 Tage aus dem extravaskulären Pool mittels Lymphdrainage recycelt (NICHOLSON et al., 2000; MAZZAFERRO et al., 2002). Der Verlust über den Darm und die Niere ist im physiologischen Zustand gering. Etwa 1 g Albumin geht täglich über den Darm verloren, wird jedoch in seine Aminosäuren und Peptide zerlegt, die resorbiert werden. Nur ein geringer Anteil gehen durch glomeruläre Filtration an der Niere verloren, da auch hier eine Rückresorption stattfindet (NICHOLSON et al., 2000).

1.2.3. Abbau

Die Halbwertszeit des Albumins beträgt bei Hunden durchschnittlich 8,2 Tage (MAZZAFERRO et al., 2002). Verändertes oder denaturiertes Albumin bindet an Rezeptoren an der Endotheloberfläche, die im ganzen Körper verbreitet sind, und den lysosomalen Abbau einleiten. Es kommt zu einer Aufnahme in ein endozytotisches Vesikel, das mit Lysosomen in der Endothelzelle fusioniert. Die entstehenden Abbauprodukte sind freie Aminosäuren, die für eine erneute Albuminsynthese zur Verfügung stehen (ROTHSCHILD et al., 1988; NICHOLSON et al., 2000; MAZZAFERRO et al., 2002).

1.3. Physiologische Funktionen

Albumin hat viele wichtige Funktionen im Körper, u. a. die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks (KOD) und den Transport vieler Substanzen, wie endogene Stoffe oder exogene Arzneimittel. Es verfügt über mehrere Bindungsstellen für verschiedene Substanzen mit unterschiedlicher Affinität (ROTHSCHILD et al., 1988).

1.3.1. Kolloidosmotischer Druck

Die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks (KOD) ist eine Hauptfunktion des Albumins. Es macht etwa 45 – 60 % der Gesamtproteinkonzentration aus und bestimmt, aufgrund seines Molekulargewichts von ca. 69.000 Dalton und seiner negativen Ladung, mit 65 – 80 %, den größten Anteil am KOD (MAZZAFERRO et al., 2002; ODUNAYO und KERL, 2011). Die stark negative Ladung des Albuminmoleküls hält Natriumionen in seiner Umgebung fest und verstärkt so den osmotischen Effekt um 50 % (ODUNAYO und KERL, 2011; LEVITT und LEVITT, 2016). Dies wird als Gibbs-Donnan-Effekt bezeichnet.

Der restliche Anteil des KOD wird durch andere Serumproteine, wie Globuline und Fibrinogen mit Molekulargewichten zwischen 45.000 und 1.000.000 Dalton, Hämoglobin und durch Erythrozyten bestimmt (WEIL et al., 1979; MAZZAFERRO et al., 2002; ODUNAYO und KERL, 2011). Der KOD beträgt unter physiologischen Bedingungen 21 – 26 mmHg und sorgt dafür, dass Flüssigkeit im intravaskulären Kompartiment zurück gehalten wird (WEIL et al., 1979).

1.3.2. Bestandteil der Glykokalyx

Der endothelialen Glykokalyx wird in den letzten Jahrzehnten immer mehr Bedeutung bei der Gefäßphysiologie und -pathologie beigemessen. Sie kleidet als kohlenhydratreiche Schicht das Gefäßendothel aus. Die Glykokalyx ist mit dem Gefäßendothel durch mehrere Proteoglykane und Glykoproteine verbunden. In dieses Netz aus Proteoglykanen und Glykoproteinen sind lösliche Komponenten unterschiedlicher Art, wie Proteine und lösliche Proteoglykane, eingebettet und darüber geschichtet.

Diese löslichen Komponenten, darunter das Albumin, stammen entweder aus dem Endothel oder aus dem Blutkreislauf. Durch die häufig bestehende Sulfatierung der Glykosaminoglykanketten, die Teil der Proteoglykane sind, stellt die Glykokalyx eine negativ geladene Barriere für den Blutkreislauf dar (REITSMA et al., 2007). Albumin bindet trotz seiner ebenfalls negativen Ladung aufgrund seiner amphoteren Natur fest an die Glykokalyx. Entlang der Proteinkette trägt es eine positive Ladung. Diese Bindung verringert die hydraulische Leitfähigkeit durch die Gefäßbarriere (ALPHONSUS und RODSETH, 2014). Sie dient der Aufrechterhaltung der (Ladungs-)Selektivität der Permeabilitätsbarriere.

Experimentell führt eine Neutralisierung der Glykokalyx zu einer erhöhten Albuminaufnahme in kultivierten Endothelzellen (REITSMA et al., 2007). Eine Zerstörung der Glykokalyx kann daher zu Kapillarlecks, Ödemen, beschleunigten Entzündungsreaktionen, Thrombozytenaggregation, Hyperkoagulabilität und einem Verlust der vaskulären Regenerationsfähigkeit führen (ALPHONSUS und RODSETH, 2014). Die Glykokalyx erweist sich somit als eine dynamische, aber empfindliche Schicht. Die Schädigung eines einzelnen Bestandteils kann zu einem Verlust der gesamten Funktion führen (REITSMA et al., 2007).

1.3.3. Transportfunktion

Eine weitere wichtige Rolle spielt Albumin als Transportmolekül. Es bindet sowohl endogene Stoffe (z. B. Bilirubin, Fettsäuren, Metalle, Hormone) als auch exogene Stoffe (z. B. verschiedene Medikamente) (ROTHSCHILD et al., 1988). Albumin transportiert die Stoffe zu ihren Bestimmungsorten und dient gleichzeitig als Reservoir.

Wechselwirkungen von Arzneimittel-Wirkstoffen mit Albumin sind reversible Reaktionen und folgen dem Gesetz der Massenwirkung. Die pharmakologisch aktive Form vieler Wirkstoffe ist die freie Form. Die Konzentration des ungebundenen Wirkstoffs ist abhängig von der Anzahl an Bindungsstellen, der Dissoziationskonstante, der Gesamtmenge des Medikaments und der Konzentration von Albumin. Die freie Form von Wirkstoffen wird in die Gewebe umverteilt und in der Leber oder Niere eliminiert (VALLNER, 1977; DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991b).

Eine Bindung an Albumin verringert die freie Konzentration der Substanz, wodurch ihre biologische Aktivität, ihre Verteilung und ihre Clearance-Rate eingeschränkt werden (KOCH-WESER und SELLERS, 1976; LEVITT und LEVITT, 2016). Im Zustand einer Hypoalbuminämie kommt es zu einer Veränderung der Pharmakodynamik und der Menge an freien aktiven Stoffen. Dies führt zu einer Intensivierung der pharmakologischen Effekte und kann mit Nebenwirkungen bis hin zum Erreichen der toxischen Dosis eines Medikaments verbunden sein (VALLNER, 1977; MAZZAFERRO et al., 2002). Daher sollte bei erniedrigter Serumalbuminkonzentration bei Albumin-gebundenen Wirkstoffen eine Dosisreduktion erfolgen (MAZZAFERRO et al., 2002).

1.3.4. Effekt auf die Wundheilung

Aufgrund seiner Ligandenbindungskapazität ist Albumin auch ein wichtiger Bestandteil bei entzündlichen Prozessen. Während einer Entzündung kommt es aufgrund von aktivierten neutrophilen Granulozyten zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, wodurch Albumin in das Interstitium austreten kann. Dadurch kommt es zu einem erhöhten interstitiellen Volumen, was bis zu einem gewissen Grad vorteilhaft für die Wundheilung ist (SOETERS et al., 2019). So gelangen Stoffe, wie z. B. Zink, Aminosäuren, Fettsäuren oder auch Arzneimittelwirkstoffe in den Wundbereich und unterstützen die Wundheilung (MAZZAFERRO et al., 2002). Das Albuminmolekül selbst kann in seine Bausteine, die Aminosäuren, zerlegt werden und damit die Zellproliferation unterstützen (SOETERS et al., 2019). Im Umkehrschluss ist eine Hypoalbuminämie mit einer schlechteren Wundheilung verbunden.

1.3.5. Antioxidative Eigenschaften

Die antioxidativen Eigenschaften des Albumins können die Zellen vor oxidativem Stress und Schaden schützen. Oxidativer Stress führt zu einer Zerstörung der Lipide, Proteine und Nukleinsäuren, was einen negativen Effekt auf die Wundheilung zur Folge hat (ROCHE et al., 2008). Albumin besitzt zum einen die Fähigkeit, freie Radikale, wie hypochlorige Säure und Stickoxid, zu binden. Zum anderen bindet Albumin Substanzen, die erst durch Oxygenierung zu reaktiven Sauerstoffspezies werden, wie Kupfer, Eisen und Lipide, und vermindert damit ihre negativen Effekte (ROCHE et al., 2008; LEVITT und LEVITT, 2016). Mehr als 50 % der gesamten Antioxidantien im Plasma werden von Albumin bereitgestellt. Zurückzuführen ist diese Aktivität auf die reichlich vorhandenen Sulfhydrylgruppen des Albuminmoleküls. Unkonjugiertes Bilirubin, ein starkes Antioxidans, wird ebenfalls von Albumin gebunden. Diese antioxidative Aktivität wird in der Humanmedizin als bedeutend angesehen, da eine starke inverse Korrelation zwischen der Konzentration von unkonjugiertem Bilirubin und der Morbidität und Mortalität bei vielen Krankheiten beobachtet wurde (LEVITT und LEVITT, 2016).

Bei Patienten, die schon vor Beginn der Entzündung eine Hypoalbuminämie aufwiesen, konnten durch die fehlenden positiven Eigenschaften von Albumin schwerwiegende Probleme beobachtet werden (MAZZAFERRO et al., 2002; SOETERS et al., 2019).

Als Bestandteil der Glykokalyx trägt Albumin zur Aufrechterhaltung der Glykokalyxfunktionen bei. Eine der Funktionen der Glykokalyx ist der Schutz des Endothels. Durch ihre Fähigkeit, Enzyme zu binden, welche ihrerseits Sauerstoffradikale abfangen und dadurch den oxidativen Stress verringern und die Stickstoffmonoxid-Bioverfügbarkeit aufrechterhalten, wird eine endotheliale Dysfunktion verhindert (ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

1.3.6. Effekt auf die Blutgerinnung

Albumin spielt aufgrund seiner Heparin-ähnlichen Wirkung eine subtile Rolle bei der Blutgerinnung. Heparin besitzt negativ geladene Sulfatgruppen, die an die positiv geladene Gruppe des Antithrombin III binden können. Antithrombin III ist ein Inhibitor sowohl von Thrombin als auch von den aktivierten Faktoren IX und X. Durch die Bindung an Heparin wird die thrombinhemmende Wirkung gesteigert und ein antikoagulatorischer Effekt entsteht. Albumin verstärkt durch seine Heparin-ähnliche Wirkung die Neutralisierung des Faktor Xa durch Antithrombin III (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; NICHOLSON et al., 2000; ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

Die endotheliale Glykokalyx, deren Bestandteil Albumin ist, sorgt im physiologischen Zustand für die Bindung gerinnungshemmender Mediatoren. Durch die Bindung von Antithrombin III an Heparansulfat, ein Glykoprotein der Glykokalyx, wird dessen gerinnungshemmende Wirkung verstärkt. Durch die Expression von Thrombomodulin aus den Endothelzellen, welches ein weiteres Glykosaminoglykan, das Chondroitinsulfat, enthält, kommt es zu einer Interaktion mit Thrombin. Dieses besitzt eine gerinnungshemmende Wirkung. Außerdem aktiviert Thrombomodulin die Protease Protein C, die in ihrer aktiven Form die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert (ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

Im Weiteren schwächt Albumin die Fähigkeit der Thrombozyten zur Aggregation ab. Bei einer Hypoalbuminämie kann es daher zur vermehrten Thrombozytenaggregation kommen (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; NICHOLSON et al., 2000). Ähnlich wirkt Albumin als Bestandteil der Glykokalyx. Aufgrund ihrer negativen Ladung schwächt die Glykokalyx die Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten ab. Eine Zerstörung der Glykokalyx kann daher zu vermehrter Thrombozytenaggregation und Hyperkoagulabilität führen (ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

1.4. Prognostischer Wert der Albuminkonzentration

In vielen Fällen wird die Albuminkonzentration als prognostischer Parameter herangezogen. Hierfür wird sie in Scoring-Systemen und als Mortalitätsvorhersage verwendet, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

1.4.1. Scoring Systeme

Aufgrund der vielfältigen Funktionen des Albumins ist es nicht verwunderlich, dass die Serumalbuminkonzentration als ein prognostischer Faktor in vielen Scoring-Systemen dient. In der Humanmedizin findet man sie im APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evolution)-Scoring-System, in der Veterinärmedizin im Survival Prediction Index (SPI)- und im Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE)-Score (KING et al., 1994; KING et al., 2001; HAYES et al., 2010; NIEWIŃSKI et al., 2014).

1.4.1.1. Survival Prediction Index I und II

In dem 1994 von KING (KING et al., 1994) entwickelten SPI wurde versucht, eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit des Überlebens von kritisch kranken Hunden zu treffen. Die 18 verwendeten Parameter (Alter, Gewicht, Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Serumkreatininkonzentration, Bilirubinplasmakonzentration, Körpertemperatur, Hämatokrit, Totalprotein, Blutglukose, Leukozytenzahl, Lymphozytenzahl, Natriumkonzentration, Kaliumkonzentration, Albuminkonzentration, Bicarbonat) wurden zusammen mit dem neurologischen Status, dem Bedarf einer Sauerstoffsupplementierung, dem Vorhandensein einer chronischen Erkrankung, der Vorstellung im medizinischen oder chirurgischen Service und dem Outcome nach 30 Tagen ausgewertet.

Die ersten 18 genannten Parameter wurden für die Auswertung des SPI verwendet. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse konnte eine Gleichung erstellt werden, die einen Koeffizienten für jeden der unabhängigen Variablen enthält. Aus dieser Gleichung konnte dann die Überlebenswahrscheinlichkeit für jeden Hund berechnet werden. Die erhobenen Parameter sollten die Funktion der lebenswichtigen Organsysteme, die Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und das Ausmaß der physiologischen Einschränkung darstellen. Bei einem Cut-off-Wert von 0,5 für das vorhergesagte Risiko hatte das Modell eine Sensitivität von 69 %, eine Spezifität von 86 % und einen positiven Vorhersagewert von 77 %. Bei

der Erstellung einer Receiver-Operating-Kurve betrug die Fläche unter der Kurve 0,89. Dieser Wert für die Vorhersage des Outcomes entspricht einer vergleichbaren Genauigkeit, wie in den humanmedizinischen Scoring-Systemen (KING et al., 1994).

Im Jahr 2001 wurde das SPI-Scoring-System überarbeitet. In einer multizentrischen Studie wurden 200 Hunde aus 4 verschiedenen Tierkliniken untersucht, und die erhobenen Werte von mehreren Personen gemessen. Die Ziele dieser multizentrischen Studie waren zum einen die prospektive Prüfung der Genauigkeit des SPI in einer Kohorte von Hunden aus verschiedenen Einrichtungen und zum anderen eine Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit mit weniger benötigten Parametern. Zunächst wurden auch hier folgende Parameter erhoben: Alter, Gewicht, rektale Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Hämatokrit, Totalprotein, Blutglukose, Leukozytenzahl, Kreatininkonzentration, Albuminkonzentration, Bilirubinkonzentration, Bikarbonatkonzentration, neurologischer Status, akutes vs. chronisches Geschehen, medizinischer vs. chirurgischer Service. Für diese Parameter wurde eine neue multivariable logistische Regressions-Analyse durchgeführt. Außerdem wurde eine Rückwärtselimination aller Parameter durchgeführt, um herauszufinden, ob weniger Parameter ebenfalls das Überleben adäquat vorhersagen können.

Daraus resultierte das reduzierte SPI-II-Modell mit folgenden Parametern: mittlerer arterieller Blutdruck, Atemfrequenz, Kreatininkonzentration, Albuminkonzentration, Hämatokrit, Alter, medizinischer vs. chirurgischer Service. Auch hier wurden die Variablen so ausgewählt, dass sie die Funktion der lebenswichtigen Organsysteme, den Schweregrad der zugrundeliegenden physiologischen Störung und das Ausmaß der physiologischen Reserve widerspiegeln. Albumin blieb als einer der relevanten prognostischen Parameter bestehen. Durch SPI II kann eine quantitative Aussage über den Schweregrad der Erkrankung getroffen werden (KING et al., 2001).

1.4.1.2. Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation Score

Der 2010 veröffentlichte APPLE-Score spiegelt den Schweregrad der Störung der normalen physiologischen Prozesse bei Hunden mit einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom wider, die in klinischen und labordiagnostischen Parametern ermittelt wurden. Er korreliert mit der

Wahrscheinlichkeit des Überlebens bis zur Entlassung und soll eine prognostische Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Mortalität treffen. Das Scoring-System beinhaltet zum einen das ausführlichere APPLE-Full-System mit 10 zu testenden Parametern (Kreatininkonzentration, Leukozytenzahl, Albuminkonzentration, Sauerstoffsättigung, Bilirubinkonzentration, Bewusstseinsstatus, Atemfrequenz, Alter, Vorhandensein freier Flüssigkeit, Laktatkonzentration) und zum anderen das APPLE-Fast-System mit 5 Parametern (Blutglukose, Albuminkonzentration, Laktatkonzentration, Leukozytenzahl, Bewusstsein). In beiden Systemen gilt u. a. Albumin als wichtiger Parameter zur Vorhersage der Mortalität (HAYES et al., 2010).

1.4.2. Mortalitätsrisiko

Eine Hypoalbuminämie und ein verminderter KOD werden mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht (NICHOLSON et al., 2000; MAZZAFERRO et al., 2002). Eine Serumalbuminkonzentration < 20 g/l korreliert positiv mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität (MAZZAFERRO et al., 2002). Eine höhere Inzidenz von Infektionen und Mortalität wird bei einer Serumalbuminkonzentration von unter 22 g/l beschrieben. Es besteht eine negative lineare Korrelation zwischen der Albuminkonzentration und der Mortalität hospitalisierter humaner Patienten. Die Prognose verschlechtert sich weiter, wenn der Patient trotz adäquater Ernährung nicht in der Lage ist, die Serumalbuminkonzentration zu erhöhen (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a). Bei überlebenden Patienten war der KOD signifikant höher als bei verstorbenen Patienten. Bei verstorbenen Patienten lag der KOD $< 12,5$ mmHg, bei überlebenden Patienten $> 24,5$ mmHg. Die 50%ige Überlebensrate lag bei einem KOD von 16 mmHg und wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von 75 % vorhergesagt. Der KOD ist somit ein zuverlässiger Indikator zur Vorhersage der Überlebensfähigkeit (RACKOW et al., 1977).

2. Hypoalbuminämie

Eine Hypoalbuminämie kann viele ursächliche Faktoren im Bereich der Synthese und des Verbrauchs haben. Die Folgen der Hypoalbuminämie sind systemisch, oft schwerwiegend und beziehen sich auf den kolloidalen Druck und die Transportfunktion.

2.1. Ursachen

Viele Erkrankungen können eine Hypoalbuminämie verursachen. Oft entsteht diese aufgrund eines multifaktoriellen Geschehens aus Synthesestörungen, Umverteilung und Verbrauch.

2.1.1. Reduzierte Synthese

Die Albuminsynthese kann durch verschiedene Faktoren reduziert sein. Als mögliche Ursache kommen Lebererkrankungen in Frage. Bei Lebererkrankungen, die mit einer mehr als 75%igen Schädigung der Leberfunktion oder einer Lebererkrankung im Endstadium einhergehen, ist die Albuminsynthese reduziert. Dies resultiert in einer reduzierten Serumalbuminsynthese und schlussendlich niedriger Serumalbuminkonzentration. Da die Halbwertszeit von Albumin durchschnittlich 8,2 Tage beträgt, kann bei akuten Lebererkrankungen die Albuminkonzentration anfänglich im Normbereich liegen und erst später absinken (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; MAZZAFERRO et al., 2002).

Bei Lebererkrankungen kann es zudem zu einem Albuminverlust über die Leberkapsel direkt in den Aszites kommen, was die Hypoalbuminämie weiter verstärkt (MAZZAFERRO et al., 2002). Auch bei anderen Krankheitsbildern, wie z. B. bei Entzündungen, Sepsis oder Trauma kann die Albuminsynthese reduziert sein. Im Rahmen einer Entzündung kommt es zur vermehrten Bildung von Zytokinen, wie z. B. Tumornekrosefaktor α , Interleukinen oder C-reaktivem Protein (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991c, 1991a; NICHOLSON et al., 2000). Diese fördern die Produktion von Akute-Phase-Proteinen, zu diesen gehören u. a. Globuline, Fibrinogen und Haptoglobin. Im Gegenzug kommt es zu einer Reduktion der Synthese von negativen Akute-Phase-Proteinen, wie z. B. Albumin, was zu einer milden bis moderaten Hypoalbuminämie führen kann (ROTHSCHILD et al., 1988; DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; NICHOLSON et al., 2000). Die Hypothese einer reaktiv verminderten Synthese von negativen Akute-Phase-Proteinen, wie Albumin, ist beim Menschen mittlerweile umstritten (BARLE et al.,

2006).

Aufgrund einer Proteinunterernährung kann die Albuminsynthese trotz adäquater Kalorienzufuhr reduziert sein. Bei einem Kaloriendefizit geschieht dies nicht, da das aus dem Gewebeumsatz, z. B. aus dem Muskelabbau, freigesetzte Protein ausreicht, um einen normalen Albuminspiegel aufrechtzuerhalten (LEVITT und LEVITT, 2016). Eine chronische Nierenerkrankung kann mit einer reduzierten Albuminsynthese einhergehen. Ursächlich hierfür ist die oft mit einer chronischen Nierenerkrankung einhergehende metabolische Azidose oder Entzündungen aufgrund von Begleiterkrankungen (FRIEDMAN und FADEM, 2010).

2.1.2. Umverteilung

Albumin ist in den intra- und extravaskulären Körperkompartimenten verteilt. Außerdem ist ein Teil des Albumins in der Glykokalyx zu finden. Die Zucker-Eiweiß-Glykokalyx umhüllt das gesamte gesunde Gefäßendothel und ist somit integraler Bestandteil der Gefäßbarriere. Durch die Bindung des Albumins an die Glykokalyx wird die hydraulische Leitfähigkeit durch die Gefäßbarriere vermindert. Ein Teil des Albumins sickert durch die Glykokalyx mit Reflexionskoeffizienten von 0,75 – 0,95 für verschiedene Arten von Kapillaren (ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

Bei entzündlichen Prozessen, Sepsis oder chirurgischen Eingriffen kommt es zu einer Schädigung des vaskulären Endothels. Die Zerstörung der Glykokalyx kann zu Kapillarlecks, Ödemen, beschleunigten Entzündungen, Thrombozytenaggregation, Hyperkoagulabilität und dem Verlust der vaskulären Reaktionsfähigkeit führen. Vermittler der Kapillarlecks können Endotoxine, gramnegative Bakterien, Zytokine, Tumornekrosefaktor α und bakterielles Lipopolysaccharid sein. Dadurch kann es zu einer erhöhten Durchlässigkeit von Kolloiden, inklusive Albumin, kommen, was große Volumina von Flüssigkeiten in den interstitiellen Raum zieht (NICHOLSON et al., 2000; ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

2.1.3. Gesteigerter Verlust/Abbau

Im Steady-State wird die Albuminsynthese durch renale, gastrointestinale und katabole Komponenten ausgeglichen. Etwa 60 % des Albuminabbaus finden in Haut und Muskeln statt (LEVITT und LEVITT, 2016). Studien an Knockout-Mäusen zeigen, dass Albumin durch die Bindung an den Fc-Rezeptor (engl.:

fragment cristallizable) des Histokompatibilitätskomplexes vom Abbau geschützt ist (CHAUDHURY et al., 2003). Die Gesamtplasma-Clearance nimmt mit abnehmender Serumalbuminkonzentration ab. Dies könnte mit der begrenzten Menge an Fc-Rezeptoren zusammenhängen. Mit sinkender Serumalbuminkonzentration erhöht sich der Anteil des zurückgehaltenen Albumins durch Bindung an den Fc-Rezeptor und die katabole Clearance sinkt. Dies würde den Mechanismus der verminderten Albumin-Clearance bei hypoalbuminämischen Patienten erklären (LEVITT und LEVITT, 2016).

Verschiedene Krankheitszustände können zu einem Verlust von Albumin führen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

2.1.3.1. Verlust über die Niere

Unter normalen Umständen wird nur eine geringe Menge des Albumins glomerulär filtriert und von den Nierentubuli abgebaut. Die entstehenden Aminosäuren werden anschließend dem Aminosäurepool zugeführt (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a). Eine normale Nierenfunktion ist abhängig von einer intakten Glykokalyx. Die negativ geladene Glykokalyx verhindert weitgehend den Transport durch die glomerulären Poren und sorgt für die geringe Filtrationsrate von 0,06 % des Plasmaalbumins (TOJO und ENDOU, 1992; ALPHONSUS und RODSETH, 2014). Eine Störung der endothelialen Glykokalyx, ein Defekt in der Ladungsselektivität, erhöht die Durchlässigkeit der glomerulären Kapillarwand für negativ geladenes Albumin, nicht jedoch für neutrales Albumin (JEANSSON et al., 2009).

Ein in der Glykokalyx befindliches Glykosaminoglykan ist das Heparansulfat (REITSMA et al., 2007). Im Falle von oxidativem Stress erhöht sich die Heparinaseproduktion, wodurch Heparansulfat abgebaut wird. Das führt zu einer Reduktion der Größe der glomerulären endothelialen Oberflächenschicht und damit zu einer erhöhten Permeabilität für Makromoleküle (KUWABARA et al., 2010). Ursächlich für den kritischen Verlust der glomerulären Endothelfunktion können eine Veränderung der endothelialen Glykokalyx, eine verringerte Größe und Dichte der Poren, ein Anschwellen der Endothelzellen mit resultierender Verengung des Kapillarlumens und daraus resultierenden erhöhten Scherkräften sowie eine Störung des antithrombotischen Systems sein.

Die Folgen einer Schädigung der glomerulären Endothelzellen sind eine Proteinurie mit Albuminverlust und eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate mit akuter

Nierenschädigung (ANS) (OBEIDAT et al., 2012). Bei Glomerulopathien kommt es daher zu einem Austritt von Albumin und anderen Plasmaproteinen, was einen toxischen Effekt auf die Glomeruli und Tubuli hat. Das nephrotische Syndrom verursacht einen verstärkten Abbau durch die Nierentubuluszellen und eine qualitative Veränderung der Proteine. Dies führt zu einer weiteren Schädigung der Nephrone. Damit zeigt sich der erhebliche Einfluss einer Nierenschädigung auf den Filtrationsmechanismus von Albumin (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; THROOP et al., 2004).

2.1.3.2. Verlust über den Darm

Wie die Niere ist auch der Darm nur in geringem Maße ($< 10\%$) an der normalen Ausscheidung von Albumin beim gesunden Patienten beteiligt (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; CRAVEN und WASHABAU, 2019). Allerdings kann der Darm auf unterschiedliche Weise die Serumalbuminkonzentration beeinflussen. Einige Erkrankungen können zu einem pathologischen Proteinverlust durch die Ausscheidung von Plasmaproteinen ins Darmlumen führen (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a).

Chronische Unterernährung kann die Albuminsynthese reduzieren, wohingegen entzündliche Prozesse die Albuminsynthese zugunsten der Akute-Phase-Proteine verschieben können (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a). Eine bakterielle Überwucherung kann den Transport von Aminosäuren durch die Darmwand verringern und zur Desaminierung von Aminosäuren durch die Darmbakterien führen. Dies bewirkt eine übermäßige Ammoniakproduktion, wodurch mehr Aminosäuren dem Harnstoffzyklus zugeführt werden (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a).

Bei einer PLE kann es über folgende Mechanismen zu einem Verlust an Plasmaproteinen über den Magen-Darm-Trakt kommen:

- erhöhter Lymphabfluss durch physische oder funktionelle Lymphobstruktionen (z. B. angeborene oder erworbene Lympherkkrankungen),
- Beeinträchtigung der Gefäßpermeabilität und Austritt von Flüssigkeit ins Gewebe durch Freisetzung zellulärer Mediatoren (z. B. Mastzellaktivierung oder eosinophile Gastroenteropathien),
- nicht-erosive oder erosiv/ulzerative Schleimhautentzündungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen, wie inflammatory bowel disease).

Durch diese Mechanismen sammelt sich eiweißreiche Flüssigkeit im Interstitium an, die anschließend in den Magen-Darm-Trakt gelangt. Bei einer PLE kann der Proteinverlust bis zu 60 % des gesamten Proteinpools betragen. Am stärksten vermindert sind Proteine mit langer Halbwertszeit, wie Albumin und Immunglobuline, weshalb der Proteinverlust bei einer PLE immer mit einer Hypoalbuminämie einhergeht. Eine PLE kann asymptomatisch verlaufen oder zu Folgeerscheinungen wie Ergüsse oder Lymphödemen führen. Zusätzlich kommt es durch den Verlust von Lymphozyten, Globulinen, Eisen, Kalzium und weiteren Serumbestandteilen zu einer Schwächung der Immunabwehr. Die für Albumin typischen Aufgaben - immunmodulatorische, entzündungshemmende und antioxidative Wirkung sowie die Stabilisierung des Endothels - werden bei einer Hypoalbuminämie eingeschränkt, was wiederum die Funktion der Magen- und Darmwand beeinträchtigt. Schleimhautödeme vermindern den normalen Flüssigkeits- und Elektrolyttransport. Zudem kann es zu bakteriellen Translokationen und Malabsorption kommen, was die Verfügbarkeit von Aminosäuren weiter reduziert – ein Teufelskreis, der die Hypoalbuminämie verschärft (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; MAZZAFERRO et al., 2002; CRAVEN und WASHABAU, 2019).

PLE geht beim Hund in 50 % der Fälle mit einer Lymphangiektasie und in 66 % mit einer lymphoplasmatischen Enteritis einher. Eine Lymphangitis und Zerstörung der Darmkrypten tritt in weniger als 10 % der Fälle auf (CRAVEN und WASHABAU, 2019). Mehr als 50 % der betroffenen Tiere sterben an der Erkrankung oder an einer pulmonalen Thromboembolie als Komplikation. Vermutete Ursachen für PLE-assoziierte Thrombosen sind systemische Entzündungen, gestörte Vitamin-K-Adsorption, Verlust von Antithrombin III, Hyperaggregation von Thrombozyten, Hyperfibrinogenämie und Gefäßschädigung (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; MAZZAFERRO et al., 2002; CRAVEN und WASHABAU, 2019).

2.1.3.3. Verlust in Körperhöhlen

In der Pleura, dem Peritoneum und dem Perikard ist eine geringe Menge seröser Flüssigkeit physiologisch vorhanden. Diese dient als Schmiermittel für die freie Beweglichkeit der inneren Organe gegeneinander und gegenüber den Wänden. Ausgekleidet sind die Körperhöhlen mit Mesothelzellen (THOMPSON und REBAR, 2016; VALENCIANO und RIZZI, 2020).

Eine abnorme Ansammlung von Flüssigkeit wird als Erguss bezeichnet. Dieser entsteht, wenn die Filtrationsrate in einen Raum größer ist als die Rate der Flüssigkeitsresorption aus diesem Raum. Dies korreliert mit einem erhöhten hydrostatischen Druck in den Kapillaren, einem veränderten onkotischen Druckgefälle, einer erhöhten endothelialen Permeabilität, einem erhöhten interstitiellen hydrostatischen Druck und einer verminderten Lymphdrainage. Ein Anstieg des interstitiellen hydrostatischen Drucks verringert den hydrostatischen Gradienten zwischen der Körperhöhle und Interstitium, was zu einer reduzierten Flüssigkeitsresorption führt. Eine schwerwiegende Flüssigkeitsansammlung kann wiederum zu einer Tamponade führen, die die Funktion der Eingeweide beeinträchtigen kann (DEMPSEY und EWING, 2011).

Die allgemeine Klassifizierung von Ergüssen erfolgt in proteinarmes Transsudat, modifiziertes proteinreiches Transsudat und proteinreiches Exsudat. Proteinreiche Transsudate und Exsudate können somit als Ursache für eine Hypoalbuminämie in Betracht gezogen werden. Modifizierte proteinreiche Transsudate können eine Vielzahl an verschiedenen Zellen und Ursachen aufweisen. Zu den Ursachen zählen u. a. ein erhöhter hydrostatischer Druck (z. B. durch portale Hypertension oder Rechtsherzinsuffizienz), eine erhöhte Permeabilität des Gefäßsystems (z. B. Vaskulitis), Neoplasien (z. B. partielle oder vollständige Obstruktion der kranialen Hohlvene oder Lebervene), Granulome, postoperative oder postlaparoskopische Veränderungen, Zwerchfell- oder Peritoneal-Perikard-Hernien, akute Organtorsionen (z. B. Milz- oder Darmtorsionen), Infarkte (z. B. bei Lungenatelektasen), restriktive Perikarditis oder Erkrankungen, die zu einer intrahepatischen portalen Hypertension führen.

Im Weiteren kann es beim Hund bei rechtsseitiger Herzinsuffizienz aufgrund eines veränderten Gefäßdrucks, einer schlechten Herzleistung und der Retention überschüssiger Flüssigkeit zu einem abdominalen Erguss kommen. Eine portale Hypertension erhöht den intrahepatischen Druck und reduziert die Lymphdrainage, was zu einer Stauung und einem anschließenden Austritt eiweißreicher Leberlymphe in die Bauchhöhle führt (ALLEMAN, 2003; CHAMBERS, 2010; VALENCIANO und RIZZI, 2020).

Hämorrhagische Ergüsse gehören zu den Transsudaten und können in allen Körperhöhlen auftreten. Ursachen sind u. a. Traumata, Neoplasien, Milz- oder Lebertorsionen sowie Gerinnungsstörungen, z. B. durch Vergiftungen mit Rodentiziden (DEMPSEY und EWING, 2011; THOMPSON und REBAR, 2016).

Durch akute Blutungen gehen alle Blutkomponenten verloren, einschließlich Albumin. Diese Hypoalbuminämie tritt häufig gemeinsam mit einer Anämie auf, eine Hypoglobulinämie kann zusätzlich vorhanden sein (GETZEN et al., 1977; THROOP et al., 2004; CHAMBERS, 2010).

Proteinreiche Exsudate können weiter unterteilt werden in nicht-septische Exsudate, septische Exsudate, gallige Ergüsse und chylöse Ergüsse. Ursachen hierfür sind z. B. Darmperforationen, Neoplasien, Pankreatitiden, kürzlich durchgeführte Operationen, Gallengangs- und Gallenblasenrupturen, Harnwegsrupturen oder infektiöse Peritonitis (insbesondere bei Katzen). Als Folge kann es zu einer veränderten mesothelialen oder endothelialen Permeabilität kommen, verursacht durch lokale Entzündungsreaktionen auf Fremdmaterial in der Körperhöhle. Dieses Fremdmaterial kann exogen (z. B. viral, bakteriell, parasitär), neoplastisch oder endogen (z. B. Urin, Pankreasenzyme, Gallensalze, Immunkomplexe) sein. Die Entzündungsreaktionen führen zu lokaler und systemischer Zytokinfreisetzung, welche die Durchlässigkeit des Meso- und Endothels erhöht und den Austritt von Proteinen ins Exsudat ermöglicht (CHAMBERS, 2010; DEMPSEY und EWING, 2011; THOMPSON und REBAR, 2016; VALENCIANO und RIZZI, 2020).

2.1.3.4. Verlust über die Haut

Bei einer Proteinverlust-Dermatopathie mit großflächigen exsudativen Arealen, wie sie beispielsweise durch schwere Verbrennungen oder toxisch-epidermale Nekrosen entstehen, kommt es zum gleichzeitigen Verlust aller Serumproteine (THROOP et al., 2004). Die Haut dient als wichtiges Reservoir für extravaskuläres Albumin. Bei Verbrennungen kommt es zu einer großflächigen Zerstörung und zu einer zusätzlich erhöhten Permeabilität des die Wunde umgebenden Gefäßbettes. Dies führt zu einer Überlastung der lokalen Lymphgefäße und einer unzureichenden Rückführung des Albumins in den Kreislauf (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a).

Ein weiterer Aspekt ist die vermehrte Produktion von Akute-Phase-Proteinen, die durch die Freisetzung von Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor α , Cachektin und Interleukin-1 vermittelt wird. Zu den Akute-Phase-Proteinen zählen unter anderem Fibrinogen, Haptoglobin, Komplement C3 und Antitrypsin. Diese Proteine werden bevorzugt produziert, da sie auf derselben Transkriptionsebene wie Albumin kodiert sind, jedoch durch eine geringe Anzahl von Mediatoren, insbesondere den

Monokinen, bevorzugt exprimiert werden. Zusätzlich zu der verringerten Synthese kommt es noch zu einer Verlagerung der Albuminverteilung vom Gefäßsystem in den interstitiellen Raum. Entzündliche Prozesse führen durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität daher häufig zu hypoalbuminämischen Zuständen (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a; MAZZAFERRO et al., 2002).

Ein weiterer entscheidender Punkt ist die Zerstörung der endothelialen Glykokalyx. Diese spielt eine zentrale Rolle beim Gefäßschutz, der Modulation und der Hämostase. In einem intakten Gefäß stößt die Glykokalyx Erythrozyten ab. Ist das Gefäßendothel an einem systemischen Entzündungsgeschehen beteiligt, wird die Glykokalyx durch Tumornekrosefaktor α und bakterielles Lipopolysaccharid geschädigt. Dies führt zur Aktivierung von Mastzellen, welche wiederum die Freisetzung von Zytokinen, Proteasen, Histamin und Heparanase begünstigen. Der daraus resultierende weitere Abbau der Glykokalyx erhöht die Permeabilität der Gefäße und somit den Verlust von Albumin (ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

2.1.3.5. Verlust über Blutungen

Bei Blutungen gehen sämtliche Blutkomponenten, einschließlich Erythrozyten, Albumin und Globuline, verloren (THROOP et al., 2004). Die Albuminkonzentration ist sowohl bei inneren als auch äußeren Blutungen erniedrigt. Dies wird auf den Ersatz des Blutvolumens durch proteinarme interstitielle Flüssigkeit zurückgeführt. In experimentellen Studien zur Anämie bei Hunden, bei denen große Blutmengen durch Venenpunktion entnommen wurden, sank die Serumalbuminkonzentration zuverlässiger ab als die Gesamtprotein- oder Globulinkonzentration (ELMAN, 1939; ELMAN et al., 1944). Bei 20 Hunden mit hämorrhagischen Schock aufgrund massiver Blutungen zeigten sich bereits früh Veränderungen der Serumproteinkonzentrationen. Bereits 15 Minuten nach der Blutung waren signifikante Veränderungen in der Serumproteinkonzentration und im Hämatokrit nachweisbar. Besonders der Abfall der Serumalbuminkonzentration war laut den Autoren bemerkenswert. Sie führten diesen nicht nur auf den Verlust durch Blutung, sondern zusätzlich auf den Austritt von Albumin in den interstitiellen Raum infolge einer erhöhten Kapillarpermeabilität zurück. Die Globuline hingegen nahmen in den ersten 45 Minuten nach dem Schock nicht konsistent ab. Dies erklärten sich die Autoren damit, dass der Übertritt von noch größeren Molekülen in den interstitiellen Raum nicht gleichmäßig erfolgt

(GETZEN et al., 1977).

2.2. Folgen der Hypoalbuminämie

Eine erniedrigte Albuminkonzentration kann zu verschiedenen Veränderungen im Körper führen. Diese können zum Teil lebensbedrohlich sein und werden daher im Folgenden näher beschrieben.

2.2.1. Verminderter kolloidosmotischer Druck

Der KOD ist die Kraft, die entsteht, wenn zwei Lösungen mit unterschiedlicher Konzentration durch eine semipermeable Membran getrennt sind. Etwa 65 – 80 % des KOD werden durch Albumin verursacht (ODUNAYO und KERL, 2011). In klassischen Annahmen beträgt der Reflexionskoeffizient von Proteinen an der Kapillarwand etwa 1. Die Diffusion von Albumin durch Kapillarporen führt dazu, dass sich etwa die Hälfte des gesamten Albumins extravaskulär befindet. Der interstitielle onkotische Druck beträgt dadurch 30 – 60 % des onkotischen Plasmadrucks (BHAVE und NEILSON, 2011). Die Flüssigkeitsfiltrationsrate durch das Kapillarendothel wird durch den KOD sowie den hydrostatischen Druck im Gefäßlumen und dem umgebenden Gewebe bestimmt.

Neuere Modelle wenden diese Druckgradienten auf die endotheliale Glykokalyx an, die als Filtrationsbarriere dient und die Extravasation von Proteinen und Flüssigkeit reguliert (REITSMA et al., 2007). Albumin wird dabei von der Lumenoberfläche zurückgehalten, wodurch es einen deutlich höheren onkotischen Druck erzeugt, als zuvor angenommen. Die Nettofiltration hängt somit stärker von dem kolloidosmotischen Druck der Flüssigkeit unterhalb der Glykokalyx ab als von der Kapillarmembran selbst.

Die Entstehung von Ödemen ist multifaktoriell. Sie erfordert eine Veränderung der Starling-Kräfte, z. B. durch erhöhten kapillären hydrostatischen Druck, erhöhte kapilläre Permeabilität, einen höheren interstitiellen onkotischen Druck, einen niedrigeren onkotischen Druck im Plasma, eine lymphatische Obstruktion oder eine Kombination dieser Faktoren (BHAVE und NEILSON, 2011). Die intakte Glykokalyx ist dabei ebenso wichtig wie die aus dem Plasma stammenden Proteine – insbesondere Albumin (REITSMA et al., 2007).

Bei hypoalbuminämischen Patienten verlagert sich die Flüssigkeit, durch den reduzierten KOD, aus dem Gefäßsystem in den interstitiellen Raum und die Körperhöhlen (MAZZAFERRO et al., 2002). Da Kapillaren überall im Körper

vorhanden sind, können interstitielle Gewebeödeme überall auftreten (MAZZAFERRO et al., 2002; THOMOVSKY et al., 2016). Dies geschieht durch eine verminderte Dehnung der Gefäßwände, einer resultierenden Vergrößerung der Poren und einer erhöhten Permeabilität des Gefäßendothels (MAZZAFERRO et al., 2002). Ein Abfall des KOD kann zu interstitiellen oder pulmonalen Ödemen, arterieller Hypotension und einer mangelnder Gewebepерfusion führen (ODUNAYO und KERL, 2011). Die häufigsten Ursachen für periphere Ödeme bei Hunden sind Vaskulitis (37 %), linksventrikuläre Ausflusstrakt-Störungen (22 %) und Hypoalbuminämie (18 %) (WHELCHER et al., 2023).

Das Lymphsystem spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt ein ungehinderter Flüssigkeitsaustausch zwischen Plasma und Interstitium, wobei der Rücktransport hauptsächlich über die Lymphe erfolgt.

Im Rahmen einer Sepsis können Entzündungsmoleküle zu einer weiteren Abnahme des interstitiellen Drucks führen. Dieser beträgt normalerweise -2 bis -3 mmHg, welcher als Saugdruck, erzeugt durch die kolloidalen Kräfte in der Glykokalyx, aufrechterhalten wird. Eine zytokinabhängige Relaxation, bei akuten Entzündungen, vermindert die Sogkräfte zusätzlich, was die Filtration verstärkt und sowohl eine Hypovolämie als auch Glykokalyxschädigung fördern kann. Gleichzeitig wird der Lymphfluss durch vermehrte Bildung von Stickstoffmonoxid gehemmt, was die Kontraktion der Lymphgefäße reduziert. Dadurch verlangsamt sich der Rücktransport von albuminreicher Lymphe, was die Albuminfehlverteilung weiter verstärken kann (DULL und HAHN, 2023). Ein Verlust von zirkulierendem Albumin geht mit einem Verlust der Glykokalyx einher und erhöht die Flüssigkeitsextravasation. Für eine funktionelle Gefäßbarriere ist daher eine intakte Glykokalyx und ihre Interaktion mit aus dem Plasma stammenden Proteinen, insbesondere Albumin, nötig (ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

Bei Hypoalbuminämie kann Flüssigkeit auch direkt aus den Blutgefäßen in die Pleura- und Peritonealhöhle übertreten, was die Entstehung von Transsudaten begünstigt (THOMOVSKY et al., 2016). Daher gilt die Hypoalbuminämie als Hauptursache für proteinarme transsudative Ergüsse. Pathophysiologisch entstehen diese Ergüsse aufgrund einer veränderten Flüssigkeitsdynamik und nicht durch eine gesteigerte Permeabilität. Es wird daher ein geringeres Flüssigkeitsvolumen aus der Körperhöhle in die Kapillarbetten gesaugt. Verursacht werden diese Flüssigkeitsverschiebungen durch Veränderungen des onkotischen und/oder

hydrostatischen Drucks oder eines gestörten Lymphabfluss.

Albumin hält im physiologischen Zustand den KOD des Plasmas innerhalb des Gefäßsystems aufrecht, verhindert den Austritt von Flüssigkeit in die extravaskulären Kompartimente und fördert die Rückresorption von Flüssigkeit aus diesen. Schwere Hypoproteinämien, ausgelöst durch z. B. PLN, Leberinsuffizienz, PLE, Malabsorption, portale Hypertension führen zu diesem Zustand. Transsudate infolge alleiniger Hypoalbuminämie erfordern in der Regel eine Plasmaalbuminkonzentration von unter 10 g/l. Liegt gleichzeitig eine präsinusoidale oder sinusoidale portale Hypertension vor, kann auch bei höheren Albuminkonzentrationen ein Erguss entstehen (ALLEMAN, 2003; DEMPSEY und EWING, 2011; VALENCIANO und RIZZI, 2020). Der Austritt von Flüssigkeit ins Interstitium reduziert die Fläche für den Nährstoffaustausch und verschlechtert die Gewebedurchblutung, was zu zellulärer Dysfunktion und in schweren Fällen zu Atemversagen oder zerebralen Funktionsstörungen führen kann.

Die Gabe kristalloider Infusionslösungen kann die Plasmaproteinkonzentration weiter verdünnen und dadurch den KOD zusätzlich senken (MAZZAFERRO et al., 2002). Die intravenöse Flüssigkeit erhöht den hydrostatischen Druck, was eine weitere Verlagerung von Flüssigkeit ins Interstitium zur Folge haben kann (THOMOVSKY et al., 2016). Eine Hypervolämie schädigt zudem die Glykokalyx, u. a. durch die Freisetzung atrialen natriuretischen Peptids, das die endotheliale Schutzschicht schädigen kann (ALPHONSUS und RODSETH, 2014). Dadurch erhöht sich die Gefäßpermeabilität weiter und es kann zu einer zusätzlichen Flüssigkeitsüberladung kommen (THOMOVSKY et al., 2016). Die Schädigung der Glykokalyx kann durch die Vermeidung einer Hypervolämie und Hyperglykämie, sowie durch die Aufrechterhaltung einer physiologischen Plasmaproteinkonzentration, insbesondere Albumin, begrenzt werden (ALPHONSUS und RODSETH, 2014; WHELCHER et al., 2023).

2.2.2. Beeinflussung des Medikamententransports

Durch die Wechselwirkungen zwischen den freien Formen der Wirkstoffe und Albumin wird im Falle einer Hypoalbuminämie der Medikamententransport beeinflusst. Eine Erhöhung der Konzentration der pharmakologisch aktiven Form des Wirkstoffs kann entweder durch eine Zunahme der Gesamtmenge des Arzneimittels oder durch eine Abnahme der Albuminkonzentration bzw. der Bindungskapazität von Albumin verursacht sein (VALLNER, 1977; DOWEIKO

und NOMPLEGGI, 1991b).

Eine verringerte Bindungskapazität kann durch qualitative Veränderung des Albumins, wie z. B. Glykosylierung, entstehen. Entzündliche Prozesse, Leber- oder Nierenerkrankungen können solche strukturellen Veränderungen hervorrufen (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991b). Eine verminderte Albuminkonzentration kann zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen führen, da der Anteil der ungebundenen Wirkstoffform steigt. Beispiele für solche Arzneimittel sind u. a. Diazepam, Warfarin und Prednisolon. Diese stark proteingebundenen Medikamente sollten bei hypoalbuminämischen Patienten mit Bedacht eingesetzt werden (VALLNER, 1977; DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991b; MAZZAFERRO et al., 2002).

Zudem kann es bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Medikamente zu Interaktionen an den Albumin-Bindungsstellen kommen. Wird ein Wirkstoff durch einen anderen verdrängt, erhöht sich vorübergehend die Konzentration seiner freien Form, was zu einem vorübergehenden Anstieg der pharmakologischen Aktivität führt. In der Folge steigt die Elimination, wodurch die Gesamtkonzentration im Plasma sinkt, die freie Fraktion relativ zunimmt und sich die ursprüngliche Wirkintensität des verdrängten Wirkstoffs erneut einstellt. Beispiele für stark verdrängende Wirkstoffe sind u. a. Sulfonamide, Analgetika und entzündungshemmende Mittel (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991b).

Des Weiteren kann es bei hypoalbuminämischen Patienten zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit durch eine reduzierte Transportkapazität zum Wirkungsort kommen, da weniger Wirkstoff zum Wirkungsort transportiert wird. Insbesondere bei Entzündungen können Medikamente, wie Antibiotika und Antiinfektiva, schlechter zu ihrem Wirkungsort gelangen (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991b).

Auch bei der Elimination von Wirkstoffen spielt Albumin eine Rolle. Diese erfolgt entweder passiv durch Diffusion in der Leber oder Niere oder aktiv über den Transport des Medikaments durch Albumin an den Eliminationsort. Albumin fungiert somit als Reservoir und beeinflusst die Halbwertszeit eines Wirkstoffs (KOCH-WESER und SELLERS, 1976; VALLNER, 1977; DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a, 1991b). Zusammenfassend führt ein hypoalbuminämischer Zustand zu einer Veränderung der Pharmakodynamik sowie der Konzentration freier Wirkstoffe. Dies kann zu einer Intensivierung der pharmakologischen Effekte, über Medikamentennebenwirkungen bis hin zum Erreichen der toxischen

Dosis eines Medikaments führen (VALLNER, 1977; MAZZAFERRO et al., 2002). Eine neue Studie kritisiert jedoch diesen Ansatz. Die Autoren widerlegen die Aussage, dass es zu einer erhöhten ungebundenen/freien Wirkstoffkonzentration bei gleichbleibender Gesamtkonzentration kommt. Sie zeigen auf, dass es bei einer Hypoalbuminämie zu einer Abnahme der gebundenen Konzentration kommt, während die ungebundene/freie Konzentration unverändert bleibt. Dies führt zu einer Verringerung der gemessenen Konzentration (d. h. die Summe aus ungebundener/freier und gebundener Form). Daraus resultiert eine Steigerung der ungebundenen/freien Fraktion (d. h. dem Verhältnis der ungebundenen/freien Konzentration zur Gesamtkonzentration) aufgrund der verringerten Gesamtkonzentration im Steady State, während die ungebundene/freie Konzentration unverändert bleibt. Ausnahmen bilden Medikamente, die stark an Albumin gebunden sind und eine hohe Eliminationskapazität aufweisen, wie z. B. Propofol, Bupivacain oder Sufentanil (GANDIA et al., 2023).

2.2.3. Verminderte Wundheilung

Aufgrund seiner Ligandenbindungskapazität ist Albumin auch ein bedeutender Bestandteil bei entzündlichen Prozessen. Während einer Entzündung kommt es durch aktivierte neutrophile Granulozyten zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, wodurch Albumin in das Interstitium austreten kann. Dies führt zu einem erhöhten interstitiellen Volumen, was die Wundheilung begünstigt (SOETERS et al., 2019). Außerdem gelangen über diesen Mechanismus Substanzen, wie Zink, Aminosäuren, Fettsäuren und Medikamente in die betroffene Region, um die Wundheilung zu unterstützen (MAZZAFERRO et al., 2002). Das Albuminmolekül selbst kann in seine Aminosäuren zerlegt werden und damit der Zellproliferation dienen (SOETERS et al., 2019). Zudem schützt Albumin durch seine antioxidativen Eigenschaften vor oxidativem Stress, welcher Lipide, Proteine und Nukleinsäuren schädigt und somit die Wundheilung beeinträchtigen kann (ROCHE et al., 2008). Albumin bindet sowohl freie Radikale als auch Substanzen wie z. B. Kupfer, Eisen und Lipide, die zu reaktiven Sauerstoffspezies oxidiert werden können (ROCHE et al., 2008). Da Albumin im Rahmen einer Entzündung verbraucht wird, kann es zur Hypoalbuminämie beitragen. Wenn ein Patient bereits vor Beginn der Entzündung hypoalbuminämisch ist, fehlen ihm die positiven Eigenschaften von Albumin, was zu schwerwiegenden Problemen führen kann (MAZZAFERRO et al., 2002; SOETERS et al., 2019).

Albumin ist zudem ein wichtiger Bestandteil der endothelialen Glykokalyx. Bei systemischen Entzündungsreaktionen wird die Glykokalyx beschädigt, was zu einer Freisetzung von Zytokinen, Proteinen, Histamin und Heparanase sowie zur Freilegung von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen führt. Diese Veränderungen verstärken die Entzündungsreaktion und begünstigen die Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten (ALPHONSUS und RODSETH, 2014).

2.3. Therapie der Hypoalbuminämie

Hypoalbuminämie ist selbst keine eigenständige Krankheit, sondern ein Symptom einer Grunderkrankung. Daher besteht einer der wichtigsten therapeutischen Ansätze darin, die zugrundeliegende Erkrankung zu behandeln (MAZZAFERRO et al., 2002). Dennoch sollte auch die Hypoalbuminämie unterstützend therapiert werden.

2.3.1. Kolloide

Kolloide werden in synthetische und natürliche Kolloide unterteilt. Sie sollen aufgrund ihres hohen Molekulargewichts dafür sorgen, das intravaskuläre Volumen aufrechtzuerhalten und zu vergrößern (MOORE, 1998; GOGGS et al., 2008).

2.3.1.1. Synthetische Kolloide

Synthetische Kolloide enthalten Partikel mit hohem Molekulargewicht, die aufgrund ihrer Größe die Kapillarporen nicht passieren können und somit den intravaskulären KOD aufrechterhalten. Sie enthalten kein Albumin, Hämoglobin, Antithrombin, Thrombozyten oder Gerinnungsfaktoren, können jedoch zeitgleich mit diesen verabreicht werden. Da sie nicht zur Substitution des interstitiellen Volumens geeignet sind, erfolgt ihre Gabe häufig in Kombination mit isotonischen Kristalloiden. Die Ausscheidung hängt vom Molekulargewicht sowie vom Substitutionsgrad ab und erfolgt über die glomeruläre Filtration, biliäre Ausscheidung, Gewebespeicherung oder durch enzymatische Spaltung (z. B. durch Amylase) (KIRBY und RUDLOFF, 2016).

Zu den synthetischen Kolloiden zählt unter anderem Hydroxyethylstärke (HES), ein hydroxyliertes synthetisches Polymer von Glukose (98 % Amylopektin) (SMILEY und GARVEY, 1994; MOORE und GARVEY, 1996; KIRBY und RUDLOFF, 2016). Sein Molekulargewicht und seine molare Substitution können durch den Grad der Substitution der Hydroxylgruppen an den Positionen C2, C3 und C6 des Glukosemoleküls eingestellt werden. Es besitzt eine geringe Toxizität,

wird jedoch schnell im Blut durch Amylase hydrolysiert. Je größer die Substitution an der C2-Position im Verhältnis zur C6-Position, desto langsamer ist der Abbau des Moleküls durch Amylase (SMILEY und GARVEY, 1994; KIRBY und RUDLOFF, 2016).

Das zahlengemittelte Molekulargewicht ist das arithmetische Mittel der Molekulargewichte der Polymere in der Lösung. Das gewichtsgemittelte Molekulargewicht ist die Summe der Anzahl der Moleküle bei jedem zahlengemittelten Molekulargewicht geteilt durch die Gesamtzahl aller Moleküle. Dieses Gewicht ist im Allgemeinen größer, wenn größere Polymere in der Lösung vorhanden sind (KIRBY und RUDLOFF, 2016).

Bei Hunden mit einer Albuminkonzentration von ≤ 20 g/l oder Hypoalbuminämiebedingten Ödemen oder freier Flüssigkeit konnte nach HES-Gabe ein signifikanter Anstieg des KOD, jedoch keine Veränderung der Albuminkonzentration festgestellt werden (SMILEY und GARVEY, 1994; MOORE und GARVEY, 1996). Als möglicher negativer Effekt von HES wird die Auswirkung auf die Gerinnung beschrieben. Bei einzelnen Hunden kam es zu einer verlängerten Gerinnungszeit (Prothrombinzeit und/oder partiellen Thromboplastinzeit) und einem Thrombozytenabfall, die jedoch klinisch nicht relevant waren (SMILEY und GARVEY, 1994). Nach einem HES-Bolus kann es vorübergehend zu einem hypokoaguablen Zustand kommen, der sich im Verlauf normalisiert (GAUTHIER et al., 2015; REUTELER et al., 2017). Dieser kurzzeitige hypokoaguable Zustand wurde jedoch nicht in allen Studien beobachtet (BOTTO et al., 2018).

Weitere Risiken sind eine ANS und eine erhöhte Mortalität (HAYES et al., 2016). Eine erhöhte Anfälligkeit für eine ANS konnte jedoch nicht in allen Studien nachgewiesen werden. Zum Teil konnte nur ein kurzfristiger Anstieg des ANS-Grades bei Hunden mit HES-Infusion innerhalb der ersten 10 Tage nach Verabreichung verzeichnet werden. Jeder zusätzliche Tag mit HES-Infusion erhöhte somit die Wahrscheinlichkeit, in einen höheren ANS-Grad eingestuft zu werden (SIGRIST et al., 2017). Eine Erhöhung der Kreatininkonzentration konnte ebenso nicht immer nachgewiesen werden (YOZOVA et al., 2016). In einer Vergleichsstudie führten Gelatineinfusionen, nicht jedoch HES, zu starken Veränderungen der renalen Biomarker (BOYD et al., 2019). In einer weiteren Studie von Hunden mit hämorrhagischem Schock zeigte sich nach HES-Infusion ein marginaler Anstieg eines renalem Biomarkers, was jedoch nicht eindeutig mit einer Entstehung einer ANS in Verbindung gebracht werden konnte (BOYD et al.,

2019). Eine neue Studie zeigte wiederum, dass auch eine kurzzeitige Verabreichung von HES sowohl renale tubuläre Vakuolisierung als auch eine intravakuoläre HES-Akkumulation in den distalen Nierentubuli hervorruft. Dies unterstützt die These, dass HES potenziell nephrotoxisch ist (ADAMIK et al., 2022).

2.3.1.2. Natürliche Kolloide

Zu den natürlichen Kolloiden zählen Vollblut, Plasma und Albumin (MOORE, 1998). Plasma kann unterschiedlich aufbereitet werden und daher als Fresh-Frozen-Plasma (FFP) und Cryopoor-Plasma (CPP) eingesetzt werden. Die Indikationen zur Verwendung von FFP haben sich in den letzten Jahren verändert. Früher wurde es zur Behandlung von Hypoproteinämien, Koagulopathien und zur Substitution mit α -Makroglobulinen bei akuter Pankreatitis verwendet. Heutzutage ist die Hauptindikation die Behandlung von Koagulopathien. FFP enthält zwar Albumin, zur Behandlung einer Hypoproteinämie müssten allerdings sehr große Mengen an Plasma infundiert werden, um die Albuminkonzentration zu steigern (SNOW et al., 2010). Ein Vergleich der Albuminkonzentration und des KOD von FFP mit CPP zeigte, dass CPP sowohl eine höhere Albuminkonzentration (31,7 g/l) als auch einen höheren KOD (14,5 mmHg) im Vergleich zu FFP (Albuminkonzentration 28,9 g/l und KOD 12,7 mmHg) enthielt. Es konnte ein signifikanter Anstieg der Albuminkonzentration nach der Gabe von CPP beobachtet werden (CULLER et al., 2019). Ein weiterer Vorteil von CPP sind die geringeren Kosten im Vergleich zu FFP (CULLER et al., 2019).

2.3.2. Albumin

Neben den Kolloiden kann auch eine Infusion mit Albumin verabreicht werden. Albumininfusionen sollen die Serumalbuminkonzentration steigern (MAZZAFERRO et al., 2002). Die Vor- und Nachteile werden im Folgenden aufgeführt.

2.3.2.1. Kanines Albumin

Kanines Albumin ist derzeit nur in den Vereinigten Staaten von Amerika erhältlich. Die intravenöse Verabreichung einer 5%igen kaninen Albuminlösung (800 mg/kg kanines Albumin verdünnt in 0,9%igem Natriumchlorid) führte bei 7 von 14 Hunden mit septischer Peritonitis über 6 Stunden zu einem signifikanten Anstieg der Albuminkonzentration, des KOD und des Blutdrucks (2 Stunden nach der Transfusion) und der Albuminkonzentration (24 Stunden nach Transfusion). Es

wurden nur minimale Nebenwirkungen, wie eine erhöhte Atemfrequenz, beobachtet (CRAFT und POWELL, 2012). Ein Problem des kaninen Albumins ist zum einen die fehlende Verfügbarkeit in der Europäischen Union sowie die deutlich höheren Kosten im Vergleich zu humanem Albumin. Es stellt daher in der Europäischen Union aktuell keine Alternative dar (CRAFT und POWELL, 2012).

2.3.2.2. Humanes Albumin

Humanes Albumin (HA) stellt, neben den sichereren speziesspezifischen natürlichen Kolloiden, eine weitere Möglichkeit zur Steigerung der Serumalbuminkonzentration dar. Studien zeigen eine Steigerung der Albuminkonzentration, des KOD, des Totalproteins und des systemischen Blutdrucks (MATHEWS und BARRY, 2005; TROW et al., 2008; VIGANÓ et al., 2010; HOROWITZ et al., 2015). HA kann entweder als unverdünnte 20 – 25%ige Lösung oder als verdünnte 5 – 10%ige Lösung an kritisch kranke Tiere verabreicht werden (MATHEWS und BARRY, 2005; TROW et al., 2008; VIGANÓ et al., 2010; HOROWITZ et al., 2015). Bei allen Studien kam es zu milden bis starken Nebenwirkungen während oder Wochen nach der Gabe von HA. Die wenigsten Nebenwirkungen wurden bei der 5%igen Lösung als Dauertropfinfusion über mehrere Tage aufgezeichnet. Retrospektiv ist es schwer zu beurteilen, ob die verstorbenen Tiere an der zugrundeliegenden Erkrankung oder an einer Reaktion auf das verabreichte Albumin gestorben sind (VIGANÓ et al., 2010).

Bei gesunden Hunden führte die Gabe von HA zu schweren bis lebensbedrohlichen Reaktionen, darunter sofortige anaphylaktische Reaktionen als auch verspätete Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ III. Eine Antikörperbildung gegen HA wurde regelmäßig nachgewiesen, weshalb eine Zweitinfusion nicht empfohlen wird (COHN et al., 2007; FRANCIS et al., 2007). Diese Immunreaktionen sind auf die Unterschiede im Aufbau der Albuminmoleküle von Hund und Mensch zurückzuführen (COHN et al., 2007). Als Ursache für die verstärkten negativen Reaktionen auf das HA bei gesunden Hunden wurde eine möglicherweise häufigere Gabe von Kortikosteroiden bei kritisch kranken Patienten vermutet. Bei Patienten mit PLE, welche häufig mit Kortikosteroiden therapiert werden, konnte diese Vermutung jedoch nicht untermauert werden. Die Ursache für die geringere Reaktivität der kranken Patienten auf HA wird in einer reduzierten Immunantwort infolge der zugrundeliegenden Erkrankung vermutet (COHN et al., 2007; VIGANÓ et al., 2010; LOYD et al., 2016).

Die Gabe von Albumin sollte sorgfältig abgewogen werden. Patientenbesitzer müssen über den Nutzen und die Risiken aufgeklärt werden. In vielen Studien zeigten die überlebenden Tiere signifikant höhere Albuminwerte. Dies unterstreicht die Vorteile der Albuminsubstitution, die alle Funktionen des Albuminmoleküls ersetzt, und nicht nur den KOD erhöht (TROW et al., 2008; VIGANÓ et al., 2010; HOROWITZ et al., 2015).

2.3.3. Ernährung

Aktuell wird in immer mehr Studien die Bedeutung einer adäquaten Versorgung kritisch kranker Patienten mit Proteinen und Aminosäuren nachgewiesen (WEIJS et al., 2014). Möglichkeiten zur Bereitstellung von Aminosäuren, die für die Synthese von Albumin benötigt werden, sind über eine enterale oder parenterale Ernährung (MAZZAFERRO et al., 2002).

2.3.3.1. Enterale Ernährung

In der Humanmedizin wird eine frühzeitige enterale Ernährungsunterstützung als Standardbehandlung bei kritisch kranken Patienten empfohlen (OSHIMA et al., 2014). In Stresssituationen kommt es zu Veränderung in der Konzentration von Zytokinen und anderer Hormone, die eine Mobilisierung von Proteinen zur Glukoneogenese bewirken. Dies beeinträchtigt die Körpermasse, die Wundheilung, die Immunfunktion, den Medikamentenmetabolismus und die Prognose (BRUNETTO et al., 2010; OSHIMA et al., 2014). Die enterale Ernährung hält die Funktion des Gastrointestinaltrakts, insbesondere die Immunbarrierefunktion, aufrecht (LIPPERT et al., 1993; BURRIN und DAVIS, 2004). Einige Aminosäuren, wie Arginin und Glutamin, haben wichtige Auswirkungen auf die Immunfunktion des Magen-Darm-Trakts sowie ein Mangel an Leucin auf den Muskelproteinabbau. Eine enterale Ernährung kann klinische Ergebnisse verbessern und infektiöse Komplikationen verringern (BURRIN und DAVIS, 2004; BRUNETTO et al., 2010).

Bei Hunden wurde gezeigt, dass eine angemessene Ernährung mit einem positiven Effekt auf die Entlassungsrate einhergeht. Die freiwillige Futteraufnahme ist hierbei am wirksamsten, nimmt jedoch mit zunehmenden Schweregrad der Erkrankung ab (BRUNETTO et al., 2010). Weitere Herausforderungen der enteralen Ernährung sind die gastrointestinale Toleranz und eine begrenzte Verabreichungs- und Absorptionsrate, z. B. durch Antibiotika-induzierten

Durchfall oder einer Mikroflora, die die Aminosäuren selbst verstoffwechselt. Enteral verabreichte Nährstoffe müssen außerdem verdaut werden. Dies erhöht den Energie- und Sauerstoffbedarf des Darms (BURRIN und DAVIS, 2004; OSHIMA et al., 2014). Im Vergleich zur parenteralen Ernährung bleibt sie jedoch sicherer und kostengünstiger (LIPPERT et al., 1993).

2.3.3.2. Parenterale Ernährung

Die parenterale Ernährung kann eine wichtige und lebensrettende Option in Situationen darstellen, in der die enterale Ernährung nicht vertragen wird oder nicht möglich ist (BURRIN und DAVIS, 2004). Die parenterale Ernährung ist mit möglichen Komplikationen (mechanisch, septisch oder metabolisch) verbunden, sodass ihre Verwendung gut abgewogen werden sollte. Die intravenöse Applikation aller benötigten Nährstoffe (Kohlenhydrate, Fette, Proteine, Vitamine und Mineralien) ist daher nur bei Patienten anzuwenden, bei denen eine enterale Ernährung nicht möglich ist. Häufig wird die parenterale Ernährung bei Patienten mit gastrointestinaler Dysfunktion, Pankreatitis und Nierenversagen eingesetzt (LIPPERT et al., 1993; REUTER et al., 1998). In der Tiermedizin fehlen verbindliche Leitlinien zur Anwendung der totalen parenteralen Ernährung (TPN), weshalb es schwierig ist, die richtigen Patienten für eine TPN auszuwählen. Daher werden häufig Parameter wie Körpergewicht, Serumalbuminkonzentration und Leukozytenzahl zur Indikationsstellung herangezogen, obwohl diese nicht immer mit dem klinischen Zustand des Patienten korrelieren (REUTER et al., 1998).

Die Wirkung der TPN auf die Serumalbuminkonzentration ist schwer zu bewerten, da viele Ursachen zu einer Hypoalbuminämie führen können: unzureichende Kalorien- und Aminosäureaufnahme über die TPN, anhaltender Verlust des Albumins aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung (z. B. bei Parvovirose oder Glomerulonephritis) oder eine reduzierte Synthese (z. B. Lebererkrankungen) (REUTER et al., 1998). Eine Besserung der Grunderkrankung könnte die Akute-Phase-Reaktion hemmen und so einen Anstieg der Albuminkonzentration unabhängig von der TPN verursachen (CHANDLER und PAYNE-JAMES, 2006).

2.3.4. Aminosäureinfusion

Neben der direkten Albuminsubstitution kann die Albuminsynthese auch durch die parenterale Gabe von Aminosäuren gefördert werden. In der Tiermedizin liegen hierzu nur wenige Studien vor. Bei neugeborenen Ferkeln wurde nach parenteraler

Aminosäureinfusion eine Erhöhung der fraktionierten Albumin- und Skelettmuskelsyntheserate festgestellt (HELLSTERN et al., 2002). Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in Studien mit neugeborenen Kindern mit geringem Geburtsgewicht berichtet. Hier wurden unterschiedliche Dosierungen von Aminosäuren in Kombination entweder nur Glukose oder Glukose mit Lipiden beurteilt. Die Auswirkungen auf die Albuminsyntheserate wurden entweder mit Hilfe von Isotopenmessungen oder der Stickstoffbilanz gemessen. Sie konnten alle eine Verbesserung der fraktionierten oder absoluten Albuminsyntheserate bei der Infusion mit Aminosäuren oder bei erhöhter Dosierung von Aminosäuren feststellen (THUREEN et al., 2003; VAN DEN AKKER et al., 2007; VLAARDINGERBROEK et al., 2013; VLAARDINGERBROEK et al., 2014; VLAARDINGERBROEK et al., 2016). In der Humanmedizin wird die Gabe von Aminosäuren häufig zusätzlich zur enteralen Ernährung eingesetzt. Es konnte eine gesteigerte Syntheserate und eine verbesserte Proteinbilanz in katabolen Stoffwechselphasen, jedoch oft keine Steigerung der Serumalbuminkonzentration festgestellt werden (LIEBAU et al., 2015; SUNDSTRÖM REHAL et al., 2017). Dies wurde durch eine erhöhte Umverteilung der Albuminmoleküle zwischen dem intra- und extravaskulären Raum erklärt (FEARON et al., 1998; BARLE et al., 2006). Auch der Vorteil einer Aminosäureinfusion bei ANS wurde untersucht. Eine erhöhte Aminosäureinfusion erhält die Diurese und verbessert die Stickstoffbilanz bei nicht-oligurischer ANS (SINGER, 2007). Auch eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) konnte nachgewiesen werden. Begründet wird diese Studie mit der Annahme, dass eine erhöhte Aminosäureinfusion die Niere vor ischämischen Insulten schützt und damit die GFR bei kritisch kranken Patienten erhalten bleibt (DOIG et al., 2015).

Studien zu Aminosäureinfusionen bei Hunden gibt es kaum. Einige untersuchten die Wirkung von Aminosäuren auf eine geringere Hypothermie und eine schnellere Extubation bei anästhesierten Hunden sowie auf eine erhöhte Plasmainsulinkonzentration (TAKASHIMA et al., 2016). Andere Studien untersuchten die Auswirkung einer Aminosäureinfusion auf den splanchnischen Aminosäure- und Glukosestoffwechsel bei gesunden Hunden. Dabei wurde das Splanchnikusbett als Hauptort der Nettoverwertung der intravenös verabreichten Aminosäuren identifiziert. Zudem stellten die Autoren fest, dass auch eine höherer Infusionsdosis nur 10 – 15 % der insgesamt infundierten Aminosäuren verbraucht wurden (FERRANNINI et al., 1988). Eine Studie über die Auswirkungen einer

Aminosäureinfusion auf die Serumalbuminkonzentration konnte nicht gefunden werden.

III. PUBLIKATION: INFLUENCE OF INTRAVENOUS 10% AMINO ACIDS INFUSION ON SERUM ALBUMIN CONCENTRATION IN HYPOALBUMINEMIC DOGS



TYPE Original Research
PUBLISHED 05 June 2023
DOI 10.3389/fvets.2023.1198534



OPEN ACCESS

EDITED BY
Tanmoy Rana,
West Bengal University of Animal and Fishery
Sciences, India

REVIEWED BY
Kálmán Imre,
Banat University of Agricultural Sciences and
Veterinary Medicine, Romania
Thomas H. Edwards,
United States Army Institute of Surgical
Research, United States

*CORRESPONDENCE

René Dörfelt
✉ r.doerfelt@medizinische-kleintierklinik.de

RECEIVED 01 April 2023

ACCEPTED 18 May 2023

PUBLISHED 05 June 2023

CITATION

Schneider S, Hartmann K and Dörfelt R (2023)
Influence of intravenous 10% amino acids
infusion on serum albumin concentration in
hypoalbuminemic dogs.
Front. Vet. Sci. 10:1198534.
doi: 10.3389/fvets.2023.1198534

COPYRIGHT

© 2023 Schneider, Hartmann and Dörfelt. This
is an open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](#). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Influence of intravenous 10% amino acids infusion on serum albumin concentration in hypoalbuminemic dogs

Sabrina Schneider, Katrin Hartmann and René Dörfelt*

Clinic of Small Animal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Munich, Germany

Objective: To evaluate the effect of parenteral amino acid application in hospitalized hypoalbuminemic dogs.

Materials and methods: Medical records of client-owned hypoalbuminemic dogs (albumin $\leq 25\text{g/L}$) were analyzed. Dogs receiving amino acids for only 1–2 days, receiving transfusions or surgery, or <6 months of age were excluded. Dogs were grouped as those receiving intravenous amino acids (AA, 80 dogs) over 3 days and longer, and those without additional amino acid treatment (CON, 78 dogs). Duration of hospitalization, albumin, and total protein concentrations were compared between groups by Mann–Whitney U test. Course of albumin and total protein concentration was evaluated by Friedman test and Dunn's multiple comparison test. Significance was set to $p \leq 0.05$.

Results: Dogs in group AA received 10% amino acid solution intravenously over median 4 days (3–11 days). No significant differences regarding survival and adverse effects were observed between groups. Dogs of group AA had significantly longer duration of hospitalization (median 8 days; 3–33 days) compared to group CON dogs (median 6 days, 3–24 days; $p < 0.001$). Initial albumin concentration was lower in group AA compared to CON ($p < 0.001$). This difference was no longer present on day 2 ($p = 0.134$).

Conclusions and clinical relevance: Intravenous application of 10% amino acid solution in hypoalbuminemic dogs can improve albumin concentration after 2 days, but does not influence outcome.

KEYWORDS

albumin synthesis, canine, survival, parenteral nutrition, hypoproteinemia

1. Introduction

Albumin is synthesized in the liver from amino acids and fulfills multiple physiologic tasks, such as maintaining colloid osmotic pressure and being a transporter of enzymes, hormones, and pharmacological substance. It is distributed in the plasma (40%) and the interstitium (60%) (1–4). Albumin is also included in the endothelial glycocalyx, preventing fluid shift from the capillaries to the interstitium. Furthermore, it decreases the cytotoxic effect of reactive oxygen species (5, 6).

Hypoalbuminemia is a common disorder in critically ill patients (1). A serum albumin concentration below 20g/L is associated with decreased survival in a variety of diseases, including protein-losing enteropathy and nephropathy, liver failure, sepsis, heart failure, and

hemorrhage (1, 7–10). Protein-losing enteropathy subsumes various gastrointestinal diseases in which protein loss due to damage to the mucosa or epithelium occurs, for example due to inflammatory processes, due to lymphatic obstruction or altered vascular permeability (11, 12). In systemic inflammation and sepsis, trauma or inflammation, the synthesis of the negative acute-phase proteins, including albumin, is reduced (2, 13).

Hypoalbuminemia contributes to life-threatening complications, such as systemic organ failure, pulmonary edema, reduced wound healing, and hypercoagulability (1).

As hypoalbuminemia is often a result of an underlying disease, the treatment should primarily address the underlying process. Measures to increase albumin concentration as well as replacement of albumin function have to be initiated in patients with severe hypoalbuminemia (1). Natural colloids, such as plasma and human or canine albumin, can be used to increase albumin concentration (14). About 45–50 mL/kg plasma are required to increase serum albumin concentration by 10 g/L (15, 16). Human albumin is more effective than plasma to elevate albumin concentration, colloid osmotic pressure, total protein as well as systemic blood pressure (17–20). Mild to severe adverse effects, such as immediate anaphylactic reactions, delayed type III hypersensitivity reactions and development of anti-human albumin antibodies, are reported in dogs after application of human albumin (20–22). Canine albumin also has been shown to increase albumin levels in dogs with potentially fewer adverse effects compared to human albumin (23). However, it is more expensive than human albumin and not available in most countries.

In mechanically ventilated humans, an adequate protein intake adapted on calculations using repeated indirect calorimetry measurement, was found to reduce mortality compared to patients with daily equal protein intake (24). The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition recommends an adequate protein supply for adult critically ill patients (1.2–2.0 g/kg body weight per day) (25). In a worldwide survey on critically ill patients, the median protein intake was only 1.3 g/kg/d (1.0–1.5 g/kg/d), which is at the lower end of the required protein quantity (26). To support albumin synthesis in hypoalbuminemic dogs, enteral and parenteral nutrition is often performed (1). In rats, enteral nutrition improved the albumin transcription rate (27). Enteral nutrition is preferred over parenteral nutrition, as it mimics the physiological situation and supports the function of the gastrointestinal tract (28). As it is often difficult to apply the full amount of proteins and amino acids to critically ill patients, parenteral administration of amino acids can be used to support protein balance (29). In human medicine, parenteral administration of amino acids in addition to enteral nutrition increases synthesis rate and improves protein balance in a catabolic metabolic phase. However, an increase in absolute serum albumin concentration has not been observed in those critically ill humans receiving parenteral amino acid supplementation. Redistribution of albumin molecules between the intra- and extravascular space is considered responsible for the lack of albumin increase (29–32). On the other hand, the administration of amino acids in combination with lipids to premature infants and piglets showed a significant increase in albumin synthesis rate at high levels of amino acid support, with a partially positive effect on serum albumin concentration (33–37). In small animal medicine, the effect of parenterally administered amino acids on albumin synthesis has not been intensively studied.

Aim of this study was to evaluate the effect of parenteral amino acid application in hospitalized dogs suffering from various diseases causing hypoalbuminemia. This study specifically aimed to evaluate the

effect of amino acid application on survival, duration of hospitalization as well as on serum albumin and total protein concentration and time to albumin concentration increase. Correlation of the amino acid dose with increase of serum albumin concentration and adverse effects of amino acid application were investigated in comparison to dogs without amino acid supplementation.

2. Materials and methods

2.1. Study design and animals

Medical records of dogs presented to a university clinic from 2013 to 2019 were reviewed for albumin concentrations ≤ 25 g/L. Dogs were excluded if they were younger than 6 months, hospitalized for less than 3 days, if albumin was only measured once during hospitalization, if they received plasma, whole blood or human albumin transfusion or if they underwent a surgical procedure (other than placement of feeding tubes) during the examination period. Dogs receiving amino acid infusion for only 1–2 days were also excluded (Figure 1).

2.2. Study groups

Of the 158 included dogs, 80 received 10% amino acids as a constant rate infusion (Aminoplasma® 10%, B. Braun, Melsungen, Germany; group AA) for ≥ 3 days, and 78 dogs were treated without intravenous amino acids (group CON). Signalment, diagnosis, initial and repeated albumin values, total protein values, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) parameters, amount of amino acid application, enteral nutrition by feeding tubes, duration of hospitalization, and survival to discharge were recorded in all dogs. SIRS was diagnosed when ≥ 2 of the 5 SIRS criteria (heart rate, respiratory rate, rectal temperature, amount of white blood cells and percentage of band white blood cells) were fulfilled as described elsewhere (38, 39).

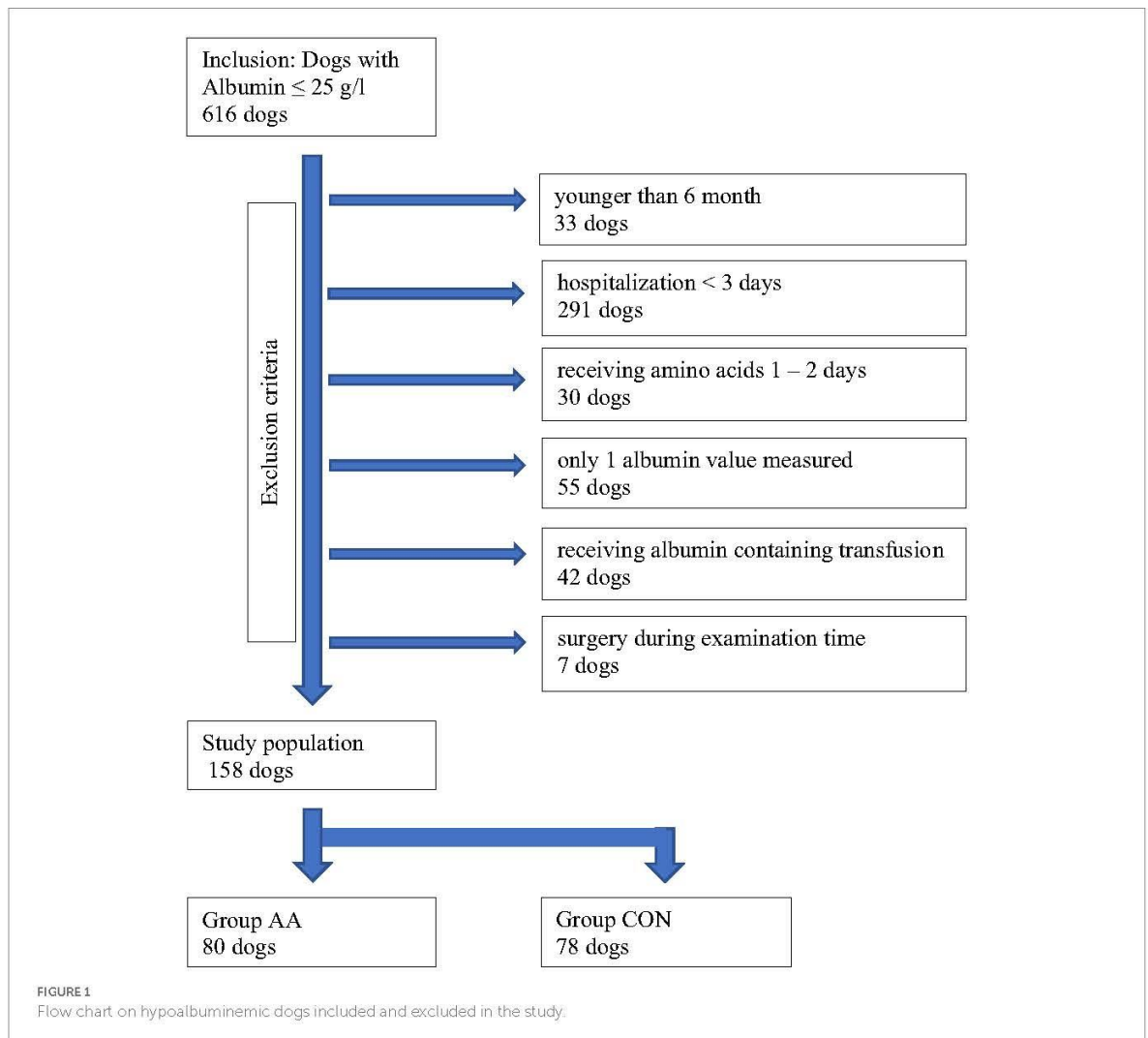
2.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed with a commercial software (Prism 5 for Windows, Graph Pad Software). Data were investigated for normality with the D'Agostino & Pearson normality test. Data were presented as median and range. Duration of hospitalization, albumin and total protein concentrations were compared between groups by Mann–Whitney U test. Course of albumin and total protein concentration during hospitalization was evaluated by Friedman test and Dunn's multiple comparison test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Animals

Median age of dogs in group AA (6.0 years; 0.6–14.0 years) was not different from those of group CON (6.0 years; 0.6–15.0 years;



$p=0.256$). The median weight was significantly lower in group AA (11.5kg; 1.0–56.7kg) compared to the group CON (18.7kg; 1.6–54.0kg; $p=0.032$).

Finally, medical records of 158 dogs were included in the analysis. These included 49 male intact, 21 male neutered, 50 female intact and 38 female neutered dogs. Median age of the dogs was 6 years (6 months–15 years). Median weight was 14.9kg (1.0–56.7 kg). Most frequently represented breeds were mixed breed (53), Labrador Retriever (12), Pug (7), Chihuahua (6), Yorkshire Terrier (6), Golden Retriever (5), Bernese Mountain dog (4), Bichon Fris e (4), German Sheepdog (4), Jack Russel Terrier (4), Dachshund (3), Maltese (3), Cavalier King Spaniel (3), the 44 remaining dogs belonged to various other breeds with less than 3 individuals per breed.

Causes of hypoalbuminemia in the dogs included intestinal loss of albumin (80), renal loss (34), loss through increased vascular permeability (15), reduced synthesis (9), reduced intake (4), and other causes (16) and were different between the study groups ($p=0.013$;

Table 1). The 158 dogs evaluated suffered from a wide variety of underlying diseases (Table 2).

Dogs in group AA received a median dose of 9g/100kcal resting energy requirement (RER)/day (4–18g/100 kcal RER/day) with a total amount of median 31g/100kcal RER (9–72 g/100kcal RER) of a 10% amino acid solution intravenously over a period of 4 days (3–11 days). Tube feeding was performed in group AA (14/80 dogs) as well as in group CON (12/78 dogs; $p=0.831$).

3.2. Survival

Of the 158 dogs, discharge was documented in 118 dogs. Forty dogs (33.9%) died or were euthanized during hospitalization. No difference in survival rate was found between group AA (62 dogs survived, 18 did not survive), and group CON (56 survived, 22 did not survive; $p=0.466$). A difference in the median positive SIRS criteria at day 0 was neither observed between group AA (2; 0–5) and

TABLE 1 Comparison of demographic data and causes of hypoalbuminemia of 80 dogs with intravenous amino acid (AA) treatment and 78 dogs without amino acid treatment (CON).

	<i>n</i>	AA	<i>n</i>	CON	<i>p</i>
Age (years)	79	6.0 (0.6–14.0)	76	6.0 (0.6–15.0)	0.831
Weight (kg)	80	11.5 (1.0–56.7)	78	18.7 (1.6–54.0)	0.032*
Duration of hospitalization (days)	80	8 (3–33)	78	6 (3–24)	<0.001*
Tube feeding (<i>n</i>)	14		12		0.831
Causes of hypoalbuminemia:					
Intestinal loss	51		29		0.013*
Renal loss	9		25		
Increased vascular permeability	6		9		
Reduced synthesis	5		4		
Reduced intake	2		2		
Other	7		9		

AA, amino acid infused group; CON, group without amino acid treatment. *Significant differences; data are reported as median and range. Difference in age, weight duration of hospitalization and tube feeding was analyzed using the Mann–Whitney U test. Difference of cause of hypoalbuminemia was analyzed using Chi-square test.

TABLE 2 Underlying diseases of 158 hypoalbuminemic dogs.

Metabolic/ endocrinologic	Neoplastic	Infectious/ inflammatory	Immunologic	Other
Morbus Addison (2)	Lymphoma (4)	Acute Gastroenteritis (14)	PLN (24)	AHDS (41)
DKA (1)	Myeloma (1)	Sepsis (12)	PLE (17)	Intoxication (3)
PSS (1)	Sarcoma (1)	Pancreatitis (7)	IMHA (2)	Tetanus (3)
		Parvovirus (5)		Post-surgical hemorrhage (1)
		Leptospirosis (4)		
		Babesiosis (2)		
		Hepatitis (2)		
		Polyarthritis (2)		
		Prostatitis (2)		
		Anaplasmosis (1)		
		Aspiration pneumonia (1)		
		Cholecystitis (1)		
		Coccidiosis (1)		
		Giardiose (1)		
		Leishmaniasis (1)		
		Wound infection (1)		

DKA, diabetic ketoacidosis; PSS, portosystemic shunt; IMHA, immunmediated hemolytic anemia; PLE, protein losing enteropathie; PLN, protein losing nephropathie; AHDS, acute hemorrhagic diarrhoe syndrome.

CON (2; 0–4; $p=0.645$), nor between surviving dogs of group AA (3; 0–5) and group CON (2; 1–4; $p=0.282$), or between non-surviving dogs of group AA (2; 1–4), and group CON (2.5; 0–4; $p=0.330$).

Median duration of hospitalization in surviving and non-surviving dogs was longer in group AA (8 days; 3–33 days) compared to group CON (6 days; 3–24 days; $p<0.001$). In surviving dogs, time of hospitalization was also longer in group AA (8 days; 4–33 days) compared to group CON (6.5 days; 3–24 days; $p=0.003$). However, hospitalization time was not different between non-surviving dogs in group AA (8 days; 3–15 days) compared to non-surviving dogs in group CON (6 days; 3–11 days; $p=0.062$).

3.3. Albumin and total protein concentration

Serum albumin concentration on day 0 was significantly lower in group AA compared to CON ($p<0.001$). This difference stayed significant at all days with the exceptional day 2. On day 2, serum albumin concentration was not different between both groups ($p=0.134$; Table 3).

Serum albumin concentrations in group AA were not different on each day of hospitalization compared to day 0 ($p=0.037$). On *post hoc* Dunn's multiple comparison test, no daily differences could be identified. In dogs of group CON, serum albumin concentrations

TABLE 3 Albumin concentrations (median and range) in g/l in 80 dogs treated with amino acids (AA) and 78 dogs without amino acid treatment (CON) during hospitalization.

Day	AA		CON		p
	n	Albumin (g/l)	n	Albumin (g/l)	
0	80	18.1 (11.0–24.4)	78	21.6 (12.9–25.0)	<0.001*
1	26	17.9 (8.7–21.3)	21	21.3 (15.4–27.5)	<0.001*
2	55	19.0 (9.9–32.7)	44	20.3 (10.4–28.9)	0.134
3	33	18.5 (7.1–32.4)	28	22.4 (14.8–34.8)	<0.001*
4	18	18.5 (7.1–32.4)	13	21.6 (17.5–30.2)	0.037*
5	16	19.6 (13.3–27.2)	10	25.6 (23.1–31.3)	<0.001*

AA, amino acid infused group; CON, group without amino acid treatment. *Significant difference between median albumin levels in dogs treated with or without amino acids, analyzed using the Mann–Whitney U test.

TABLE 4 Total protein concentrations (median and range) in g/l in 80 dogs with amino acid infusion (AA) and 78 dogs without amino acid infusion (CON).

Day	AA		CON		p
	n	TP (g/l)	n	TP (g/l)	
0	58	34.4 (21.3–78.9)	68	43.3 (26.2–129.9)	<0.001*
1	14	29.7 (19.0–55.3)	12	40.5 (32.1–44.6)	0.006*
2	29	39.9 (24.0–66.6)	31	43.3 (25.6–66.6)	0.069
3	15	41.1 (28.7–68.8)	21	45.5 (36.0–116.1)	0.140
4	11	41.2 (28.6–53.1)	10	50.1 (37.2–81.3)	0.032*
5	9	44.5 (36.5–58.3)	7	47.7 (44.0–79.0)	0.211

AA, amino acid infused group; CON, group without amino acid treatment. *Significant difference between median albumin levels in dogs treated with or without amino acids analyzed using the Mann–Whitney U test.

TABLE 5 Difference in albumin concentration (median and range) in g/l in 80 dogs with amino acid infusion (AA) and 78 dogs without amino acid infusion (CON) during hospitalization.

Days	AA		CON		p
	n	Difference in albumin concentration (g/l)	n	Difference in albumin concentration (g/l)	
1 vs. 0	26	−0.7 (−3.3–5.5)	21	0.0 (−5.1–3.0)	0.700
2 vs. 0	55	0.9 (−7.1–16.4)	44	−1.0 (−8.9–13.7)	0.025*
3 vs. 0	33	0.7 (−11.5–10.2)	28	1.1 (−6.3–13.7)	0.783
4 vs. 0	18	1.5 (−5.0–7.7)	13	0.5 (−3.0–5.2)	0.496
5 vs. 0	16	1.6 (−4.5–12.3)	10	3.5 (2.0–9.3)	0.042*

AA, amino acid infused group; CON, group without amino acid treatment. *Significant differences in median difference in albumin concentration analyzed using the Mann–Whitney U test.

were significantly higher on day 5 compared to day 0, to day 1 and to day 2 ($p < 0.001$).

Serum total protein concentration on day 0 was lower in group AA compared to CON ($p < 0.001$). This difference was also found on days 1 and 4. On day 2, 3, and 5, the serum total protein concentration was not different between AA and CON (Table 4). Serum total protein concentrations in group AA were higher on days 3 and 5 compared to day 1 ($p = 0.002$). In group CON serum total protein concentrations were different between the days of hospitalization ($p = 0.031$), but no difference between specific days could be found during *post hoc* analysis (Table 4).

Compared to day 0, serum albumin difference on day 2 was higher in group AA (0.9 g/L; −7.1–16.4 g/L) compared to group CON, where albumin decreased (−1.0 g/L; −8.9–13.7 g/L; $p = 0.025$). Serum

albumin increase was higher in CON at day 5 compared to AA ($p = 0.042$). No difference in change of albumin concentration compared to day 0 was observed between groups at all other study points (Table 5).

Albumin increased in 54 dogs in group AA and 52 dogs in group CON during hospitalization. On day 2 and day 5, significantly more dogs in group AA had an albumin increase of ≥ 1 g/L (26/55; 10/16) compared to group CON (11/44; 0/10; $p = 0.036$; $p = 0.003$). On day 2, significantly more dogs in group AA had an albumin increase of ≥ 5 g/L (8/55) compared to group CON (1/44; $p = 0.041$).

Average daily amino acid dose of 6–9 g/100 kcal RER, but not < 6 g/100 kcal RER, and not > 9 g/100 kcal RER lead to an increase in albumin difference between day 0 and day 2 ($p = 0.029$; Figure 2). None of the cumulated amino acid dose ranges analyzed

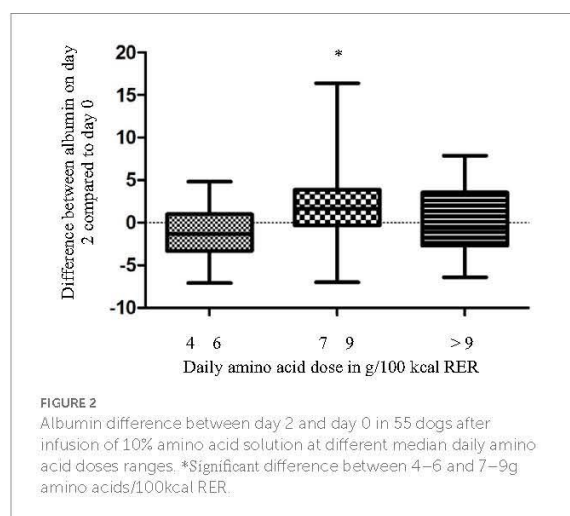


TABLE 6 Complications at the catheter insertion side in 156 hypoalbuminemic dogs.

	AA	CON
Phlebitis	2	1
Paravenous infusion	10	12
Redness/swelling	3	1
Total	15	14

AA, amino acid infused group; CON, group without amino acid treatment.

(<20 g/100 kcal RER; 20–30 g/100 kcal RER; 30–40 g/100 kcal RER; >40 g/100 kcal RER) was superior increasing albumin from day 0 to day 2 ($p = 0.923$).

3.4. Adverse effects of fluid therapy

Local adverse effects most likely associated with venous access or fluid therapy such as peri-phlebitis, pain or swelling at the catheter insertion side were observed in 15 dogs in group AA and 14 dogs in group CON ($p = 0.836$; Table 6).

4. Discussion

This retrospective study showed mild evidence of improvement in plasma albumin concentration in hypoalbuminemic dogs receiving 10% amino acid solution intravenously compared to dogs treated without amino acids. Serum albumin concentration, which was initially lower in AA, was not significantly different to CON at day 2. It should be noted that albumin values were not available for every patient on every day due to the retrospective character of the study. Albumin difference between day 0 and day 2 was more pronounced in AA compared to CON. The number of dogs with an albumin increase of ≥ 1 g/L and ≥ 5 g/L on day 2 was also higher in dogs in group AA. These findings suggest a positive effect of AA infusion.

However, lower initial albumin levels in the AA group limit the findings of the study. The standard treatment protocols in the clinic during the examination period recommended amino acid application

at serum albumin concentration below 20 g/L which explains the different starting albumin levels.

In critically ill people, parenteral amino acid administration resulted in improved protein balance and protein synthesis (29, 30). In prematurely born children with low birth weight, the administration of high amounts of amino acids in combination with lipids resulted in a higher nitrogen balance and an increase in albumin and total body protein synthesis rate (34–37). However, despite potentially increased albumin synthesis, no increase in serum albumin concentration was observed.

Increased redistribution of albumin from the intravascular space to the extravascular space potentially blunted the positive effect of amino acid application in the dogs evaluated in the present study. This redistribution is especially pronounced in systemic inflammation and increased vascular permeability (1, 5, 40). Therefore, analysis of the albumin synthesis rate by measuring isotopes or nitrogen balance is sometimes recommended (41, 42). These analyses were not performed in the present study as it was a retrospective study. A study in humans calculated a duration of 8 days to increase the albumin concentration by 5 g/L (37). Only a few dogs in the present study received the 10% amino acid infusion for at least 8 days. However, albumin was increased by 5 g/L or more in 8/55 dogs in group AA on day 2.

An amino acid dose of 6–9 g/100 kcal RER per day led to an increase of albumin while lower or higher doses did not. Studies in very low birth weight infants receiving 2.4 mg/kg/d or 3.6 mg/kg/d amino acids found a higher albumin synthesis rate, protein synthesis rate and nitrogen balance in the group with a higher dose of amino acid administration (35, 36, 43). Protein balance, determined by nitrogen balance as well as by the leucine stable isotope method, was higher in infants receiving 3 g/kg/d amino acids instead of 1 g/kg/d (44). In adults with non-oliguric acute kidney injury (AKI), a higher amino acid intake (150 g/d versus 75 g/d) led to an increase in nitrogen balance (24). In the present study, only a low number of patients received the high amino acid dose >9 g/100 kcal RER. This can have contributed to the albumin increase in the middle dose group but not in the high dose group.

Veterinary studies evaluating the effect of amino acid infusion on albumin synthesis are rare. In rats, a reduced albumin transcription was observed during parenteral nutrition compared to enteral and oral nutrition (27). On the other hand, an increased albumin synthesis rate was detected after parenteral administration of amino acids in premature newborn pigs (33). Enteral nutrition is not always possible in critically ill animals, which is why parenteral nutrition is used in some cases. Albumin synthesis rate can be determined by analysis of albumin isotopes or nitrogen balance analyzed and this should be further evaluated in dogs in future studies (41, 42).

Mortality of hypoalbuminemic dogs in the present retrospective study was about 25%, and not different between groups. Malnutrition in critically ill patients causes severe physiological stress, leading to a change in hormone release and a resulting altered metabolic rate, altered use of energy sources, and decreased albumin production. Hypoalbuminemia is a negative prognostic parameter in critically ill dogs (45). In various scoring systems, such as Survival Prediction Index (SPI) I or II, or Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE) score, serum albumin concentration is included as a parameter to predict outcome (8, 46, 47). In the present study, only the SIRS criteria could be assessed retrospectively, which were not different between the groups.

In human patients, mortality was reduced by 50% by optimizing nutrition, defined by reaching individual protein and energy targets, while in critically ill humans, parenteral amino acid application, in addition to enteral nutrition, did not improve outcome (26, 48, 49).

Outcome thus might not be influenced by amino acid application alone. A retrospective veterinary study evaluated the influence of the route of nutrition and the energy intake on hospital discharge. Discharge rate was higher in voluntary eating cats and dogs (92.9%) compared to the non-eating animals (38.4%). Animals receiving enteral or parenteral nutritional support had more severe diseases processes compared to voluntary eating animals. Analysis of cats and dogs with severe disease and intensive nutritional support showed a decrease in hospitalization time and higher discharge rate with increased energy intake (50). However, in the present study longer hospitalization time was observed in dogs receiving intravenous amino acid treatment. In human medicine a repeated calculation of the energy and protein intake, and an adapted nutritional therapy improved survival, which was accompanied with an increased hospitalization time (24). This could be caused by a potentially worse clinical condition and lower albumin concentrations of patients of the AA group compared to the CON group.

Local adverse effects of fluid therapy were also retrospectively assessed. Thrombophlebitis, redness, swelling, and paravenous infusion were observed in both groups, and no significant difference between the groups could be detected. Amino acids are hyperosmolar solutions with a theoretical osmolality of 864 mosmol/L. They can potentially cause tissue damage, especially after paravenous application. Osmolality is the crucial factor regarding to the tolerance of veins to fluids. Higher osmolality is associated with an increased risk of phlebitis. Humans infused with total parenteral nutrition (TPN) solutions without lipids with an osmolality of 920 mosmol/L had a 44% probability to develop phlebitis compared to humans receiving isotonic fluids (26%). The addition of a 10% lipid solution to the TPN decreased osmolality (712 mosmol/L) and reduced the risk of phlebitis to 22% (51). Human case reports describe skin necrosis after extravasation of arginine monohydrochloride (52, 53). Necrosis at the jugular vein after extravasation of TPN is described in one cat (54). In a study of dogs comparing TPN with crystalloid therapy, 1/10 dogs in the TPN group developed phlebitis (55). The severity of the adverse effects was not recorded in the present study. The amino acid solution should ideally be administered via a central venous catheter to reduce the risks of paravenous infusion.

4.1. Limitations

The retrospective nature of the study and lack of uniform criteria for administration of amino acids are the major limitation of this study. The heterogenous study population and different initial albumin levels as day 0 between groups caused a bias in the comparability of the groups. Also, daily albumin concentrations were not available in all dogs. Due to the retrospective nature of the study, calculation of a severity score, such as the APPLE score to prove illness severity of the study groups was not possible.

References

1. Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *J Vet Emerg Crit Care*. (2002) 12:113–24. doi: 10.1046/j.1435-6935.2002.00025.x
2. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology*. (1988) 8:385–401. doi: 10.1002/hep.1840080234

5. Conclusion

This retrospective study showed mild evidence of improvement of albumin concentration in dogs with albumin ≤ 25 g/L treated with a 10% amino acid infusion compared to dogs not treated with amino acids. Intravenous amino acid application at doses of 6–9 g/100 kcal resting energy requirement/day over 3 days or longer might improve albumin synthesis. Further prospective studies with a standardized study and infusion protocol as well as standardized assessment of the illness severity and cause of hypoalbuminemia are required to assess the effect of the amino acid infusion on albumin and total protein concentration.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

Ethical review and approval was not required for the animal study because data were only retrospectively analyzed.

Author contributions

SS, KH, and RD: conceptualization, investigation, and methodology. SS: data collection and writing original draft. SS and RD: formal analysis. KH and RD: supervision and writing review and editing. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

5. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* (2008) 582:1783–7. doi: 10.1016/j.febslet.2008.04.057
6. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia.* (2014) 69:777–84. doi: 10.1111/anae.12661
7. Peters T. *All about albumin.* San Diego [u.a.]: Acad. Press (2000).
8. Hayes G, Mathews K, Doig G, Kruth S, Boston S, Nykamp S, et al. The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. *J Vet Intern Med.* (2010) 24:1034–47. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0552.x
9. Chan DL, Rozanski EA, Freeman LM. Relationship among plasma amino acids, C-reactive protein, illness severity, and outcome in critically ill dogs. *J Vet Intern Med.* (2009) 23:559–63. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0296.x
10. Whittemore JC, Marcum BA, Mawby DI, Coleman MV, Hacket TB, Lappin MR. Associations among albuminuria, C-reactive protein concentrations, survival predictor index scores, and survival in 78 critically ill dogs. *J Vet Intern Med.* (2011) 25:818–24. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0731.x
11. Dossin O, Lavoué R. Protein-losing enteropathies in dogs. *Vet Clin Small Animal Pract.* (2011) 41:399–418. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.02.002
12. Craven MD, Washabau RJ. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med.* (2019) 33:383–402. doi: 10.1111/jvim.15406
13. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *BJA.* (2000) 85:599–610. doi: 10.1093/bja/85.4.599
14. Moore LE. Fluid therapy in the hypoproteinemic patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (1998) 28:709–15. doi: 10.1016/S0195-5616(98)50063-0
15. Snow SJ, Ari Jutkowitz L, Brown AJ. Retrospective study: trends in plasma transfusion at a veterinary teaching hospital: 308 patients (1996–1998 and 2006–2008). *J Vet Emerg Crit Care.* (2010) 20:441–5. doi: 10.1111/j.1476-4431.2010.00557.x
16. Mazzafarro E, Powell LL. Fluid therapy for the emergent small animal patient: crystalloids, colloids, and albumin products. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2013) 43:721–34. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.03.003
17. Mathews KA, Barry M. The use of 25% human serum albumin: outcome and efficacy in raising serum albumin and systemic blood pressure in critically ill dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* (2005) 15:110–8. doi: 10.1111/j.1476-4431.2005.00141.x
18. Horowitz FB, Read RL, Powell LL. A retrospective analysis of 25% human serum albumin supplementation in hypoalbuminemic dogs with septic peritonitis. *Can Vet J.* (2015) 56:591–7.
19. Trow AV, Rozanski EA, DeLaforcade AM, et al. Evaluation of use of human albumin in critically ill dogs: 73 cases (2003–2006). *J Am Vet Med Assoc.* (2008) 233:607–12. doi: 10.2460/javma.233.4.607
20. Viganó F, Perissinotto L, Bosco VRE. Administration of 5% human serum albumin in critically ill small animal patients with hypoalbuminemia: 418 dogs and 170 cats (1994–2008). *J Vet Emerg Crit Care.* (2010) 20:237–43. doi: 10.1111/j.1476-4431.2010.00526.x
21. Cohn LA, Kerl ME, Lenox CE, Livingston RS, Dodam JR. Response of healthy dogs to infusions of human serum albumin. *Am J Vet Res.* (2007) 68:657–63. doi: 10.2460/ajvr.68.6.657
22. Francis AH, Martin LG, Halderson GJ, Lahmers KK, Luther TY, Alperin DC, et al. Adverse reactions suggestive of type III hypersensitivity in six healthy dogs given human albumin. *J Am Vet Med Assoc.* (2007) 230:873–9. doi: 10.2460/javma.230.6.873
23. Craft EM, Powell LL. The use of canine-specific albumin in dogs with septic peritonitis. *J Vet Emerg Crit Care.* (2012) 22:631–9. doi: 10.1111/j.1476-4431.2012.00819.x
24. Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* (2011) 37:601–9. doi: 10.1007/s00134-011-2146-z
25. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* (2016) 40:159–211. doi: 10.1177/0148607115621863
26. Heyland DK, Wejls PJM, Coss-Bu JA, Taylor B, Kristof AS, O'Keefe GE, et al. Protein delivery in the intensive care unit: optimal or suboptimal? *Nutr Clin Pract.* (2017) 32:58S–71S. doi: 10.1177/0885433617691245
27. Tsujinaka T, Morimoto T, Ogawa A, Kishibuchi M, Yano M, Shiozaki H, et al. Effect of parenteral and enteral nutrition on hepatic albumin synthesis in rats. *Nutrition.* (1999) 15:18–22. doi: 10.1016/S0899-9007(98)00134-8
28. Lippert AC, Fulton RB Jr, Parr AM. A retrospective study of the use of total parenteral nutrition in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* (1993) 7:52–64. doi: 10.1111/j.1939-1676.1993.tb03170.x
29. Sundström Rehal M, Liebau F, Tjäder I, Norberg Å, Rooyackers O, Wernerman J. A supplemental intravenous amino acid infusion sustains a positive protein balance for 24 hours in critically ill patients. *Crit Care.* (2017) 21:298. doi: 10.1186/s13054-017-1892-x
30. Liebau F, Sundström M, van Loon LJ, et al. Short-term amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients. *Crit Care.* (2015) 19:106. doi: 10.1186/s13054-015-0844-6
31. Fearon KC, Falconer JS, Slater C, et al. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Ann Surg.* (1998) 227:249–54. doi: 10.1097/0000658-199802000-00015
32. Barle H, Hammarqvist F, Westman B, Klauke M, Rooyackers O, Garlick PJ, et al. Synthesis rates of total liver protein and albumin are both increased in patients with an acute inflammatory response. *Clin Sci.* (2006) 110:93–9. doi: 10.1042/CS20050222
33. Hellstern G, Kaempf-Rotzoll D, Linderkamp O, Langhans KD, Rating D. Parenteral amino acids increase albumin and skeletal muscle protein fractional synthetic rates in premature newborn minipigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2002) 35:270–4. doi: 10.1097/00005176-200209000-00007
34. van den Akker CH, te Braake FW, Schierbeek H, et al. Albumin synthesis in premature neonates is stimulated by parenterally administered amino acids during the first days of life. *Am J Clin Nutr.* (2007) 86:1003–8. doi: 10.1093/ajcn/86.4.1003
35. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr.* (2013) 163:638–44.e631–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.059
36. Vlaardingerbroek H, Roelants JA, Rook D, Dorst K, Schierbeek H, Vermes A, et al. Adaptive regulation of amino acid metabolism on early parenteral lipid and high-dose amino acid administration in VLBW infants – a randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* (2014) 33:982–90. doi: 10.1016/j.clnu.2014.01.002
37. Vlaardingerbroek H, Schierbeek H, Rook D, Vermeulen MJ, Dorst K, Vermes A, et al. Albumin synthesis in very low birth weight infants is enhanced by early parenteral lipid and high-dose amino acid administration. *Clin Nutr.* (2016) 35:344–50. doi: 10.1016/j.clnu.2015.04.019
38. Hauptman JG, Walshaw R, Olivier NB. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for Sepsis in dogs. *Vet Surg.* (1997) 26:393–7. doi: 10.1111/j.1532-950X.1997.tb01699.x
39. de Laforcade AM, Freeman LM, Shaw SP, et al. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *J Vet Intern Med.* (2003) 17:674–9. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02499.x
40. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* (2019) 43:181–93. doi: 10.1002/jpen.1451
41. Ballmer PE, McNurlan MA, Milne E, et al. Measurement of albumin synthesis in humans: a new approach employing stable isotopes. *Am J Physiol.* (1990) 259:E797–803. doi: 10.1152/ajpendo.1990.259.6.E797
42. Dickerson RN. Using nitrogen balance in clinical practice. *Hosp Pharm.* (2005) 40:1081–7. doi: 10.1177/001857870504001210
43. Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Intravenous lipids in preterm infants: impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences. *World Rev Nutr Diet.* (2015) 112:71–80. doi: 10.1159/000365459
44. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res.* (2003) 53:24–32. doi: 10.1203/00006450-200301000-00008
45. Doweiko JR, Nompelleggi DJ. Reviews: the role of albumin in human physiology and pathophysiology, part III: albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* (1991) 15:476–83. doi: 10.1177/0148607191015004476
46. King LG, Stevens MT, Ostro ENS, Diserens D, Ravi Shankar J. A model for prediction of survival in critically ill dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* (1994) 4:85–99. doi: 10.1111/j.1476-4431.1994.tb00119.x
47. King LG, Wohl JS, Manning AM, Hackner SG, Raffie MR, Maislin G. Evaluation of the survival prediction index as a model of risk stratification for clinical research in dogs admitted to intensive care units at four locations. *Am J Vet Res.* (2001) 62:948–54. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.948
48. Doig GS, Simpson F, Bellomo R, Heighes PT, Sweetman EA, Chesher D, et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* (2015) 41:1197–208. doi: 10.1007/s00134-015-3827-9
49. Wejls PJ, Stapel SN, de Groot SD, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* (2012) 36:60–8. doi: 10.1177/0148607111415109
50. Brunetto MA, Gomes MO, Andre MR, et al. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* (2010) 20:224–31. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00507.x
51. Bayer-Berger M, Chioloro R, Freeman J, Hirschi B. Incidence of phlebitis in peripheral parenteral nutrition: effect of the different nutrient solutions. *Clin Nutr.* (1989) 8:181–6. doi: 10.1016/0261-5614(89)90071-X
52. Hannon MG, Lee SK. Extravasation Injuries. *J Hand Surg Am.* (2011) 36:2060–5. doi: 10.1016/j.jhsa.2011.10.001
53. Bassi E, Lonati D, Pandolfi R, et al. Case of skin necrosis due to arginine monohydrochloride extravasation. *J Dermatol.* (2007) 34:198–200. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00249.x
54. Wakshlag J, Schoeffler GL, Russell DS, Peters-Mo RS, Toulza O. Extravasation injury associated with parenteral nutrition in a cat with presumptive gastrinomas. *J Vet Emerg Crit Care.* (2011) 21:375–81. doi: 10.1111/j.1476-4431.2011.00655.x
55. Yilmaz Z, Şentürk S, Gölcü E, et al. Comparison of the effects of classical fluid therapy and total parenteral nutrition in the treatment of dogs with gastroenteritis. *J Fac Vet Med.* (2001) 20:51–7.

IV. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss einer 10%igen intravenösen Aminosäureinfusion auf die Serumalbuminkonzentration bei hypoalbuminämischen Hunden retrospektiv zu untersuchen. Bisher liegt hierzu keine veterinärmedizinische Untersuchung vor. In die Auswertung wurden die Patientenakten von 158 Hunden mit einer Serumalbuminkonzentration von ≤ 25 g/l eingeschlossen. Hunde unter 6 Monaten wurden ausgeschlossen, da Welpen bis zu einem Alter von 25 Wochen physiologisch erniedrigte Serumalbuminkonzentrationen aufweisen (MONTROYA NAVARRETE et al., 2021). Das mediane Alter der eingeschlossenen Hunde betrug 6 Jahre. Zwischen den Gruppen bestand hierbei kein signifikanter Unterschied. Die untersuchten Hunde wiesen ein medianes Gewicht von 14,9 kg (1,0 – 56,7 kg) auf, was vermutlich auf die große Anzahl unterschiedlicher Hunderassen zurückzuführen ist. Am häufigsten vertreten waren Mischlinge ($n = 53$) und Labrador Retriever ($n = 12$). Von den 158 Hunden erhielten 80 Hunde eine intravenöse Infusion mit einer 10%igen Aminosäurelösung. Diese führte zu einem Ausgleich der initial niedrigeren Albuminkonzentration in der mit Aminosäuren behandelten Gruppe (AA), im Vergleich zu der Gruppe, die keine Aminosäureinfusion erhielt (Gruppe CON), an Tag 2. Zudem zeigte sich in Gruppe AA ein Anstieg des Serumalbumins zwischen Tag 0 und 2, während es in Gruppe CON absank. In Gruppe AA erreichte außerdem eine höhere Zahl an Hunden einen Albuminanstieg von ≥ 1 g/l an Tag 2 und 5 sowie von ≥ 5 g/l an Tag 2.

Die häufig beobachtete Hypoalbuminämie bei kritisch kranken Patienten veranlasst sowohl die Human- als auch die Tiermedizin, nach Lösungsansätzen für den Abfall der Albuminkonzentration und dessen teils schwerwiegende Folgen zu suchen. Daher werden zunehmend Studien veröffentlicht, die die Gabe von parenteralen Aminosäureinfusionen befürworten. Bei kritisch kranken Menschen konnte mit einer mit Phenylalanin und Tyrosin angereicherten Infusion (1 g/kg/d) die Proteinsynthese, der Proteinabbau, die Aminosäureoxidation und die Nettoproteinbilanz bestimmt werden. Hier zeigte die parenterale Aminosäuregabe eine Verbesserung der Nettoproteinbilanz und der Proteinsyntheserate (LIEBAU et al., 2015; SUNDSTRÖM REHAL et al., 2017). Auch bei neugeborenen Kindern mit geringem Geburtsgewicht führten Kombinationen aus Aminosäuren und

Glukose oder Lipiden zu positiven Effekten. Bei einer Kombination von Aminosäuren mit Glukose konnte die fraktionierte Albuminsyntheserate und die Serumalbuminkonzentration gesteigert werden (VAN DEN AKKER et al., 2007). Auch in der vorliegenden Studie ließ sich in Gruppe AA eine signifikante Steigerung der Serumproteinkonzentration an Tag 3 und 5 im Vergleich zu Tag 1 beobachten, während dieser Effekt in Gruppe CON ausblieb. Dies könnte auf eine erhöhte Gesamtproteinsynthese infolge der Aminosäureadministration zurückzuführen sein. In anderen Studien führte die kombinierte Gabe von Aminosäuren, Lipiden und Glukose zu einer verbesserten Stickstoffbilanz. Eine höhere Aminosäuredosis verbesserte die Aminosäurebilanz und die fraktionierte Albuminsyntheserate, nicht jedoch die Serumalbuminkonzentration (VLAARDINGERBROEK et al., 2013; VLAARDINGERBROEK et al., 2014; VLAARDINGERBROEK et al., 2016). Die Albuminkonzentration wird im Wesentlichen durch 4 Prozesse bestimmt: Synthese, Abbau, Veränderung des intravaskulären Volumens und transkapilläre Umverteilung. Rund 60 % des Albumins befinden sich im extravaskulären Raum. Bei erhöhter Gefäßpermeabilität, z. B. infolge von Entzündungen, kann es zu einer verstärkten Umverteilung des Albumins kommen. Verantwortlich hierfür sind Zytokine, die die Synthese positiver Akute-Phase-Proteine fördern. Eine gesteigerte katabole Rate sowie eine transkapilläre Umverteilung führen dazu, dass selbst bei erhöhter Synthese nicht zwangsläufig ein Anstieg der Serumalbuminkonzentration zu beobachten ist (ROTHSCHILD et al., 1988; NICHOLSON et al., 2000; VAN DEN AKKER et al., 2007; VLAARDINGERBROEK et al., 2016). In der vorliegenden Studie könnte dies die fehlenden Unterschiede der Serumalbuminkonzentration in Gruppe AA zwischen den einzelnen Tagen im Vergleich zu Tag 0 erklären. Ein Anstieg der Albuminkonzentration um 5 g/l benötigt im Durchschnitt etwa 8 Tage (VLAARDINGERBROEK et al., 2016). Da in der vorliegenden Studie nur wenige Hunde eine Aminosäureinfusion über diesen Zeitraum erhielten und der mediane Infusionszeitraum mit Aminosäuren bei 4 Tagen lag, blieb ein solcher Effekt meist aus. Dennoch erreichten 8 von 55 Hunden in der Gruppe AA bereits an Tag 2 einen Albuminanstieg von ≥ 5 g/l, verglichen mit nur 1 von 44 Hunden in Gruppe CON. Für eine genauere Beurteilung des Einflusses von Aminosäureinfusionen auf die Albuminsyntheserate wären Messungen mithilfe von Isotopen oder der Stickstoffbilanz erforderlich gewesen (BALLMER et al., 1990; DICKERSON, 2005). Da diese Methoden jedoch nicht zum Standard gehören, waren sie

retrospektiv nicht anwendbar. Die beobachteten, wenn auch geringen Unterschiede zugunsten von Gruppe AA gegenüber Gruppe CON können dennoch als Hinweis auf einen positiven Effekt interpretiert werden.

Ein Anstieg des Albuminunterschieds zwischen Tag 0 und 2 wurde ausschließlich bei einer Dosierung der Aminosäureinfusion von 6 – 9 g/100 kcal RER/Tag festgestellt. Weder niedrigere noch höhere Dosen zeigten diesen Effekt. Im Gegensatz dazu berichteten Studien bei neugeborenen Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, dass höhere Aminosäuredosierung (2,4 mg/kg/Tag verglichen mit 3,6 mg/kg/Tag) positive Effekte auf die Albuminsynthese, die Proteinsyntheserate und die Stickstoffbilanz hatten (VLAARDINGERBROEK et al., 2013; VLAARDINGERBROEK et al., 2014; VLAARDINGERBROEK et al., 2016). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Vergleichen von 1 g/kg/Tag Aminosäuren zu 3 g/kg/Tag erzielt, wobei eine verbesserte Proteinbilanz mittels Stickstoffbilanz und Leucin-Isotopen-Methode nachgewiesen wurde (THUREEN et al., 2003).

Bei erwachsenen Patienten mit nicht-oligurischen Nierenversagen verbesserte eine höhere Aminosäuregabe (75 g/Tag oder 100 g/Tag) ebenfalls die Stickstoffbilanz (SINGER, 2007). Warum in der vorliegenden Studie höhere Dosierungen keinen vergleichbaren Effekt zeigten, bleibt unklar. Dies sollte in einer prospektiven Studie mit standardisierten Behandlungsprotokoll überprüft werden.

Die optimale Proteinzufuhr für kritisch kranke Menschen wurde in der Humanmedizin mehrfach angepasst. Lange Zeit galt eine Dosis von 1,2 g/kg/Tag als ideal (OSHIMA et al., 2014). Eine Steigerung der Proteinaufnahme von 1,1 auf 1,5 g/kg trockener fettfreier Muskelmasse/Tag reduzierte den Proteinkatabolismus um 50 % und führte zu einem geringeren Muskelverlust. Eine weitere Erhöhung auf 1,9 g/kg trockener fettfreier Muskelmasse/Tag Protein brachte hingegen keinen zusätzlichen Nutzen (ISHIBASHI et al., 1998). Dies verdeutlicht, dass ab einer bestimmten Menge an Proteinzufuhr kein zusätzlicher Effekt mehr erzielt wird. Möglicherweise lag dieser Schwellenwert in der vorliegenden retrospektiven Studie bei über 9 g/100 kcal RER/Tag. Die Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) empfahl in ihren Leitlinien zunächst eine Zufuhr von 1,3 – 1,5 g/kg Aminosäuren/Tag bei parenteraler Ernährung (SINGER et al., 2009). Eine Studie mit einer Proteinzufuhr von 1,5 g/kg/Tag zeigte 2012 eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses (WEIJS et al., 2012). Daher wurde das Ziel der Proteinzufuhr 2019 in den ESPEN-Guidelines auf 1,5 – 1,8 g/kg/Tag angehoben. Da die Leitlinien verschiedene Studien mit unterschiedlichen

Resultaten berücksichtigen, kann es auch zukünftig zu erneuten Anpassungen der Empfehlungen kommen (SINGER et al., 2019).

Veterinärmedizinische Studien zu diesem Thema sind bislang nur wenige verfügbar. In einem Rattenmodell wurde der Unterschied zwischen oraler Fütterung, parenteraler Ernährung mit einer intravenösen TPN-Lösung und enteraler Ernährung mit einer TPN-Lösung über eine Sonde untersucht. Dabei wurden die Serumalbumin- und Glukokortikoidspiegel sowie die m-RNA-Expression von Albumin bestimmt. In der parenteral ernährten Gruppe kam es zu einem deutlichen Absinken der Serumalbumin- als auch der m-RNA-Werte (TSUJINAKA et al., 1999). Bei neugeborenen Ferkeln konnte hingegen durch parenteral verabreichte Aminosäuren eine Steigerung der Albuminsynthese erreicht werden (HELLSTERN et al., 2002).

Bei kritisch kranken Tieren und Menschen kann die enterale Ernährung eingeschränkt sein, sodass auf eine parenterale Ernährung zurückgegriffen werden muss. Verschiedene Erkrankungen führen zu einer verminderten gastrointestinalen Toleranz und Resorptionsfähigkeit, etwa bei Durchfall oder Dysbiose, bei der die Mikroorganismen die Aminosäuren selbst verstoffwechseln. Zudem ist die enterale Verdauung energie- und sauerstoffintensiv (BURRIN und DAVIS, 2004; OSHIMA et al., 2014). Die Wahl der Ernährung sollte daher individuell erfolgen (SINGER et al., 2019). Auch in der vorliegenden Studie wurden einige Hunde enteral über eine Sonde ernährt. Anorektische Hunde und Katzen können sowohl mit kontinuierlicher als auch intermittierender Sondenernährung erfolgreich unterstützt werden. Beide Methoden sind mit einem ähnlichen Risiko für gastrointestinale Komplikationen verbunden und führen zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich Körpergewicht, Body-Condition-Score, Muskel-Condition-Score und Hospitalisierungsdauer (RADO-BLOZONOVA et al., 2023).

Für fundiertere Aussagen zur Wirkung von Aminosäureinfusionen in der Tiermedizin sind weitere, vorzugsweise prospektive Studien erforderlich, idealerweise unter Einbezug von Isotopenanalysen oder Stickstoffbilanzen. Auch die verabreichte Aminosäuremenge ist hierbei ein entscheidender Faktor (BALLMER et al., 1990; DICKERSON, 2005).

Der Mortalität und dem klinischen Ergebnis wird in den meisten Studien große Bedeutung beigemessen. In der vorliegenden retrospektiven Studie lag die Mortalitätsrate bei 25 %, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dies entspricht einer Überlebensrate von 75 % (118 Hunde) und stimmt mit den

Ergebnissen mehrerer veterinärmedizinischer Studien überein, die bei unterschiedlichen Therapieansätzen für eine Hypoalbuminämie vergleichbare Überlebensraten von 71 – 77 % berichteten (MOORE und GARVEY, 1996; MATHEWS und BARRY, 2005; VIGANÓ et al., 2010).

In einer weiteren retrospektiven Analyse verschiedener Therapien bei hypoalbuminämischen Hunden wurde hingegen keine Korrelation zwischen Grunderkrankung und Hospitalisierungsdauer festgestellt, während die Überlebensrate mit 58 % deutlich niedriger lag. Dies wurde auf die große Heterogenität der Grunderkrankungen zurückgeführt (TICKERT, 2013).

In der Humanmedizin konnte durch Erreichen individueller Energie- und Proteinziele die Mortalität um bis zu 50 % gesenkt werden (WEIJS et al., 2012). Eine unzureichende Ernährung führt zu Stress, hormonellen Veränderungen und einem gestörten Metabolismus, was wiederum einen Abfall der Albuminproduktion begünstigt. Hypoalbuminämie stellt daher einen wichtigen Risikofaktor für Mortalität und einen negativen prognostischen Marker bei kritisch kranken Hunden dar (DOWEIKO und NOMPLEGGI, 1991a).

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass eine kurzfristige periphere parenterale Ernährung bei kritisch kranken pädiatrischen Hundepatienten die Mortalität senkte und den Gewichtsverlust verringerte, jedoch keinen Einfluss auf die Hospitalisierungsdauer hatte (FLORES DUEÑAS et al., 2021).

Albumin ist Bestandteil mehrerer Scoring-Systeme, wie SPI I/II und APPLE. Als einer der Parameter ermöglicht es die Einschätzung des Schweregrads einer Erkrankung sowie die Vorhersage für die Wahrscheinlichkeit des Todes (KING et al., 1994; KING et al., 2001; HAYES et al., 2010). Auch in dieser Studie wäre eine Einteilung der Patienten nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung für eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen vorteilhaft gewesen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurden jedoch bei der initialen Untersuchung nicht alle relevanten Parameter für diese Scoring-Systeme erfasst, sodass eine entsprechende Einteilung nicht möglich war. Dies könnte auch die Unterschiede in den Ausgangswerten zu Beginn der Studie zwischen den beiden Gruppen erklären. Für zukünftige prospektive Studien ist eine Klassifizierung nach Schweregrad der Erkrankung unbedingt anzustreben. In der vorliegenden Studie wurde versucht, den Krankheitsgrad mittels der SIRS (Systemic inflammatory Response Syndrome)-Kriterien zu differenzieren. Dabei ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Eine retrospektive

veterinärmedizinische Studie untersuchte, welchen Einfluss die Art der Ernährung und das Erreichen des Energieziels auf die Entlassungsrate aus der Tierklinik haben. Dabei zeigte sich eine höhere Entlassungsrate bei freiwilliger Futteraufnahme. Hunde und Katzen, die enteral oder parenteral über eine Sonde ernährt werden mussten, litten dagegen meist an schwereren Erkrankungen. In dieser Gruppe führte das Erreichen des Energieziels zu einem kürzeren Krankenhausaufenthalt und einer höheren Entlassungsrate (BRUNETTO et al., 2010).

In der vorliegenden Studie wurde hingegen eine längere Hospitalisierungsdauer bei den Hunden festgestellt, die eine Aminosäureinfusion erhielten. Eine weitere Untersuchung an Katzen zeigte, dass Tiere mit längerer Hospitalisierungsdauer ihre Hypoalbuminämie zu einem späteren Zeitpunkt entwickelten. Gleichzeitig war eine längere Hospitalisierung mit einer höheren Überlebensrate verbunden. Bei gastrointestinalen Erkrankungen konnten 34,6 % der Katzen entlassen werden, während bei Patienten mit Harnwegserkrankungen keine Entlassungen erfolgten (UNGER, 2011).

Auch in der vorliegenden Studie trat die Hypoalbuminämie aus unterschiedlichen Ursachen auf. Verluste über den Magen-Darm-Trakt wurden bei 80 Hunden festgestellt, über die Nieren bei 40, durch gesteigerte vaskuläre Permeabilität bei 15, durch reduzierte Synthese bei 9 und durch verminderte Aufnahme bei 4 Hunden. Die übrigen Hunde zeigten verschiedene andere Ursachen. Chirurgische Ursachen wurden in der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Grunderkrankungen. Die Hospitalisierungsdauer wurde allerdings nicht in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Ursachen ausgewertet.

Wie bereits erwähnt, war aufgrund fehlender Parameter keine Einteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung möglich, sodass ein genauerer Vergleich erschwert war. In humanmedizinischen Studien zeigte sich, dass mechanisch beatmete Patienten trotz Erreichen des Protein- und Energiebedarfs einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU) sowie eine längere Hospitalisierungsdauer hatten, verglichen mit Patienten, die diese Ziele nicht erreichten (WEIJS et al., 2012). Bei wiederholter Berechnung und Anpassung der Energie- und Proteinziele konnte zwar das Überleben verbessert werden, die Hospitalisierungsdauer verlängerte sich jedoch (SINGER et al., 2011).

Auch in Studien zur Wirkung von Aminosäureinfusionen auf die Nierenfunktion

wurde eine verbesserte glomeruläre Filtrationsrate beobachtet, jedoch ohne Einfluss auf Mortalität, ICU-Aufenthalt oder Gesamtdauer der Hospitalisierung (DOIG et al., 2015). Dies verdeutlicht, dass Aminosäureinfusionen positive Effekte haben können, jedoch nicht zwangsläufig die Mortalität senken oder die Hospitalisierungsdauer verkürzen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde aufgrund der sehr unterschiedlichen Krankheitsbilder keine Unterteilung der Gruppen in Bezug auf die Erkrankungen vorgenommen. In prospektiven Studien wäre eine solche Differenzierung sinnvoll, um beurteilen zu können, ob Aminosäureinfusionen möglicherweise nur bei bestimmten Erkrankungen von Vorteil sind.

Sowohl bei der Infusion von Aminosäuren als auch bei Kristalloiden und Kolloiden können unerwünschte lokale Reizungen auftreten. Daher wurden diese Nebenwirkungen ebenfalls in die Analyse einbezogen. Aminosäuren stellen hyperosmolare Lösungen dar. Die in dieser vorliegenden Studie verwendete Infusionslösung (Aminoplasma® B. Braun 10 % Infusionslösung) weist eine theoretische Osmolarität von 864 mosmol/l auf. Lösungen mit Elektrolyten oder höherer Konzentration (z. B. 15 %) erreichen noch höhere, theoretische Osmolaritäten. Dadurch können hyperosmolare Lösungen potenziell gewebebeschädigend sein, insbesondere bei versehentlicher paravenöser Applikation. Eine höhere Osmolarität erhöht das Risiko einer Phlebitis.

So zeigte ein Vergleich zwischen einer parenteralen Ernährungslösung mit einer Osmolarität von 920 mosmol/l und einer mit Lipiden kombinierten Lösung mit einer Osmolarität von 712 mosmol/l, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Phlebitis bei höherer Osmolarität 44 % betrug, bei niedrigerer hingegen 22 % (BAYER-BERGER et al., 1989). In einer weiteren Studie entwickelte 1 von 10 Hunden in der TPN-Gruppe unter parenteraler Ernährung eine Phlebitis, während dies bei der Infusion mit Kristalloiden nicht beobachtet wurde (YILMAZ et al., 2001). Entsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien in der Veterinärmedizin die zentrale Applikation von Infusionen mit einer Osmolarität von >750 – 800 mosmol/l (CHANDLER et al., 2000; CHAN et al., 2002).

Eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass die kurzfristige periphere Gabe von Aminosäuren ein geringes Risiko darstellt, wies jedoch darauf hin, dass die Sicherheit mit längerer Verabreichung durch weitere Untersuchungen evaluiert werden sollte (ARSENAULT et al., 2024). In schwerwiegenden Fällen wurden sowohl in der Humanmedizin (nach paravenöser Infusion von Arginin-

Monohydrochlorid) als auch in der Tiermedizin (nach paravenöser Infusion einer TPN-Lösung bei einer Katze) Hautnekrosen beschrieben (BASSI et al., 2007; HANNON und LEE, 2011; WAKSHLAG et al., 2011).

In der vorliegenden Studie wurden Thrombophlebitis, Rötungen und Schwellungen an der Kathetereintrittsstelle sowie paravenös infundierte Lösungen beobachtet. Zwischen den beiden Gruppen bestand jedoch kein Unterschied in der Häufigkeit der Nebenwirkungen. Dies könnte daran liegen, dass die Inzidenz peripherer intravenöser Katheterkomplikationen bei 19,9 % liegt, wobei Phlebitis die häufigste Komplikation auf der Intensivstation darstellte. Die Hospitalisierungsdauer und das Körpergewicht hatten einen signifikanten Einfluss auf das Komplikationsrisiko (SIMPSON und ZERSEN, 2023). Bei Katzen wurden katheterassoziierte Komplikationen in 21,4 % der Fälle beschrieben, darunter Phlebitis, Extravasationen, Entfernung des Katheters durch den Patienten, Okklusionen und die Bildung von Ödemen (BUSH et al., 2020). Risikofaktoren waren u. a. mehrere Versuche bei der Platzierung des Venenkatheters, die Notwendigkeit eines weiteren Venenkatheters während der Hospitalisierung, eine unzureichende Spülhäufigkeit sowie die Verwendung natriumlaktathaltiger Spüllösungen (HASKEY et al., 2025). Der Schweregrad und die Dauer der Komplikationen konnte in der vorliegenden Studie retrospektiv nicht ausgewertet werden. Paravenöse Infusionen sollten generell vermieden werden. Um das Risiko einer paravenösen Infusion mit Aminosäuren zu reduzieren, ist die Anwendung eines zentralen Venenkatheter empfehlenswert.

Kritisch zu betrachten sind in dieser vorliegenden retrospektiven Studie vor allem der signifikante Unterschied der Albuminwerte zwischen den beiden Gruppen an Tag 0. Dies stellt eine der zentralen Limitationen dieser retrospektiven Auswertung dar. Um eine vergleichbare Gruppengröße zu erreichen, wurde ein Albumingrenzwert von ≤ 25 g/l gewählt. In der klinischen Praxis wird eine Aminosäureinfusion jedoch meist erst bei Serumalbuminkonzentration von ≤ 20 g/l begonnen. Dadurch ergaben sich unterschiedliche Albuminausgangswerte zwischen den beiden Gruppen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten zudem keine einheitlichen Kriterien für den Beginn der Aminosäureinfusion definiert werden. Die Entscheidung, ob ein Tier eine Aminosäureinfusion erhielt, lag beim behandelnden Tierarzt und erfolgte ohne standardisiertes Protokoll. Ein gewisser Einfluss der Besitzer ist ebenfalls nicht auszuschließen. Das Fehlen einheitlicher Kriterien für die Verabreichung der

Aminosäureinfusion stellt daher eine wesentliche Limitation dieser vorliegenden retrospektiven Studie dar. Hinzu kommt die heterogene Studienpopulation sowie die unterschiedlichen Ausgangswerte der Albuminkonzentration, die die Vergleichbarkeit zusätzlich erschweren. Auch eine standardisierte Kontrolle der Albuminwerte an festgelegten Zeitpunkten erfolgte nicht, sondern wurde individuell durch den betreuenden Tierarzt veranlasst. Dadurch stand pro Tag eine unterschiedlich große Zahl an Messwerten zur Verfügung, da nicht bei allen Hunden täglich Albumin- und Gesamtproteinwerte bestimmt wurden.

In der vorliegenden retrospektiven Studie zeigte sich bei Hunden mit einer Serumalbuminkonzentration von ≤ 25 g/l, die mit einer 10%igen Aminosäureinfusion behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine leichte Verbesserung der Albuminkonzentration. Eine intravenöse Verabreichung von Aminosäuren in einer Dosierung von 6 – 9 g/100 kcal RER/Tag für mindestens 3 Tage kann die Albuminsynthese positiv beeinflussen.

Für zukünftige prospektive Studien sollten jedoch eine Einteilung der Patientenpopulation nach Krankheitsgrad mithilfe standardisierter Scoringssysteme, klare Kriterien für den Beginn einer Aminosäureinfusion sowie die regelmäßige Bestimmung der Albumin- und Gesamtproteinwerte berücksichtigt werden. Auf diese Weise könnten verlässlichere Aussagen über den Einfluss von Aminosäureinfusionen auf die Albumin- und Gesamtproteinkonzentration getroffen werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser retrospektiven Studie wurde die intravenöse Gabe einer 10%igen Aminosäureinfusion auf die Serumalbuminkonzentration bei hypoalbuminämischen Hunden evaluiert. Alle Daten von Hunden, die im Zeitraum von 2013 bis 2019 in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden und eine Serumalbuminkonzentration von ≤ 25 g/L aufwiesen, wurden analysiert. Ausgeschlossen wurden Hunde, die jünger als 6 Monate waren, weniger als 3 Tage stationär aufgenommen wurden, bei denen Albumin nur einmal während des Klinikaufenthalts gemessen wurde, die Plasma-, Vollblut- oder Humanalbumintransfusionen erhalten hatten, einen chirurgischen Eingriff durchliefen (außer zum Legen einer Ernährungssonde) oder die weniger als 2 Tage eine Aminosäureinfusion erhielten. Im genannten Zeitraum wiesen 616 Hunde eine Serumalbuminkonzentration von ≤ 25 g/L auf. Nach Anwendung der Einschlusskriterien wurden die Daten von 158 Hunden analysiert. Erfasst wurden sowohl allgemeine als auch klinische Patientendaten. Die eingeschlossenen Hunde wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Achtzig Hunde erhielten über mehr als 3 Tage eine 10%ige intravenöse Aminosäureinfusion (Gruppe AA), während 78 Hunde keine Aminosäureinfusion erhielten (Gruppe CON). Das mediane Alter der Patienten betrug 6 Jahre (6 Monate – 15 Jahre), ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das mediane Gewicht lag bei 14,9 kg (1,0 – 56,7 kg), wobei das Gewicht in der Gruppe AA (11,5 kg, 1,0 – 56,7 kg) signifikant niedriger war als in Gruppe CON (18,7 kg, 1,6 – 54,0 kg, $p = 0,032$). Die Hunde stammten aus zahlreichen Rassen, am häufigsten vertreten waren Mischlinge (53) und Labrador Retriever (12). Die Ursachen für eine Hypoalbuminämie waren: Verluste über den Gastrointestinaltrakt (80), über die Nieren (34), durch gesteigerte vaskuläre Permeabilität (15), reduzierte Synthese (9), reduzierte Aufnahme (4) und weitere diverse Gründe. Zwischen den Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied ($p = 0,013$). Hunde in der Gruppe AA erhielten eine mediane Dosis von 9 g/100 kcal RER/Tag (4 – 18 g/100 kcal RER/Tag) zusammen mit einer medianen Dosis von 31 g/100 kcal RER (9 – 72 g/100 kcal RER) einer 10%igen Aminosäureinfusion intravenös über einen medianen Zeitraum von 4 Tagen (3 – 11 Tage). In beiden Gruppen wurden einige Hunde enteral über Sonden ernährt (AA: 14/80 Hunden; CON: 12/78 Hunden; $p = 0,831$). Insgesamt konnten 118 Hunde die Tierklinik

lebend verlassen. Vierzig Hunde (33,9 %) sind gestorben oder wurden euthanasiert. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate ($p = 0,466$), ebenso wenig wie bei der Beurteilung der SIRS-Kriterien (Herzfrequenz, Atemfrequenz, rektale Körpertemperatur, Anzahl weißer Blutkörperchen, Prozentsatz der weißen Blutkörperchen) an Tag 0 zwischen den beiden Gruppen. Der mediane stationäre Aufenthalt war bei den Hunden in Gruppe AA (8 Tage, 3 – 33 Tage) länger als in Gruppe CON (6 Tage, 3 – 24 Tage; $p < 0,001$). Auch bei den überlebenden Hunden war der Aufenthalt bei Gruppe AA (8 Tage, 3 – 33 Tage) signifikant länger als in Gruppe CON (6,5 Tage, 3 – 24 Tage; $p = 0,003$). Beim Vergleich der Hunde, die den Aufenthalt nicht überlebt haben, bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,062$). Die Serumalbuminkonzentration war an Tag 0 in Gruppe AA signifikant niedriger als in Gruppe CON ($p < 0,001$). Dieser Unterschied blieb bis auf Tag 2 bestehen und stellt eine der Hauptlimitationen der Studie dar. In Gruppe AA zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Serumalbuminkonzentration zwischen den einzelnen Tagen im Vergleich zu Tag 0. In Gruppe CON hingegen war die Serumalbuminkonzentration an Tag 5 im Vergleich zu Tag 0, 1 und 2 signifikant höher ($p < 0,001$). Auch die Serumproteinkonzentration war an Tag 0, 1 und 4 signifikant niedriger in Gruppe AA im Vergleich zu Gruppe CON. In Gruppe AA konnte jedoch eine signifikante Erhöhung der Serumproteinkonzentration an Tag 3 und 5 im Vergleich zu Tag 1 festgestellt werden ($p = 0,002$). Betrachtet man den Serumalbuminunterschied zwischen den Tagen, konnte in Gruppe AA eine signifikante Erhöhung von Tag 0 auf Tag 2 beobachtet werden, während in Gruppe CON ein Rückgang verzeichnet wurde. Ein Albuminanstieg wurde bei 54 Hunden in Gruppe AA und bei 52 Hunden in Gruppe CON während ihres stationären Aufenthaltes festgestellt. An Tag 2 und 5 zeigten signifikant mehr Hunde in Gruppe AA (26/55; 10/16) einen Albuminanstieg von ≥ 1 g/L als in Gruppe CON (11/44; 0/10; $p = 0,036$; $p = 0,003$). An Tag 2 zeigten in Gruppe AA mehr Hunde einen Albuminanstieg von ≥ 5 g/L (8/55) als in Gruppe CON (1/44; $p = 0,041$). Eine tägliche Aminosäureinfusion von 6 – 9 g/100 kcal RER führte zu einem Albuminunterschied zwischen Tag 0 und Tag 2. Lokale Nebenwirkungen, wie Periphlebitis, Schmerzen und Schwellungen aufgrund des Venenzugangs und der Flüssigkeitstherapie traten in beiden Gruppen auf ($p = 0,836$).

VI. SUMMARY

In this retrospective study, the intravenous administration of a 10% amino acid infusion was evaluated on serum albumin levels in hypoalbuminemic dogs. All data from dogs presented to the Small Animal Clinic of the Ludwig-Maximilians-University Munich between 2013 and 2019 with a serum albumin concentration of ≤ 25 g/L were analyzed. Dogs were excluded if they were younger than 6 months, hospitalized for less than 3 days, had albumin measured only once during their hospital stay, had received plasma, whole blood or human albumin transfusions, had undergone surgery (except for feeding tube placement) or had received an amino acid infusion for less than 2 days. During the relevant period, 616 dogs had a serum albumin concentration of ≤ 25 g/L. Data from 158 dogs were analyzed according to the inclusion criteria. Both general data and clinical data on the patients were assessed. The included dogs were divided into two groups. Eighty dogs received a 10% intravenous amino acid infusion for more than 3 days (group AA), while 78 dogs received no amino acid infusion (group CON). The median age of the patients was 6 years (6 months – 15 years) and there was no significant difference between the two groups. The median weight was 14.9 kg (1.0 – 56.7 kg), with the weight in group AA (11.5 kg, 1.0 – 56.7 kg) being significantly lower than in group CON (18.7 kg, 1.6 – 54.0 kg, $p = 0.032$). The dogs were of many different breeds, the most common being mixed breeds (53) and Labrador retrievers (12). The reasons for hypoalbuminemia were losses via the gastrointestinal tract (80), via the kidneys (34), via increased vascular permeability (15), reduced synthesis (9), reduced uptake (4) and other various reasons. There was a significant difference between the two groups ($p = 0.013$). The dogs in group AA received a median amount of 9 g/100 kcal resting energy requirement (RER) per day (4 – 18 g/100 kcal RER/day) together with a median dose of 31 g/100 kcal RER (9 – 72 g/100 kcal RER) of a 10% amino acid infusion intravenously over a median period of 4 days (3 – 11 days). In both groups, some of the dogs were tube-fed (AA: 14/80 dogs; CON: 12/78 dogs; $p = 0.831$). One hundred and eighteen dogs left the veterinary clinic alive. Forty dogs (33.9 %) died or were euthanized. No difference in survival was observed between the two groups ($p = 0.466$), nor in the assessment of SIRS criteria (heart rate, respiratory rate, rectal body temperature, white blood cell count, white blood cell percentage) on day 0 between the two groups. The median hospital stay was longer for dogs in group AA (8 days, 3 – 33 days) than in

group CON (6 days, 3 – 24 days; $p < 0.001$). In the surviving dogs, the stay was also significantly longer in group AA (8 days, 3 – 33 days) compared to group CON (6.5 days, 3 – 24 days; $p = 0.003$). When comparing the dogs that did not survive the stay, there was no difference between the two groups ($p = 0.062$). The serum albumin concentration on day 0 was significantly lower in group AA compared to group CON ($p < 0.001$). Except on day 2, this difference between the two groups persisted. It is therefore one of the major limitations of the study. In group AA, no difference in serum albumin concentration was observed between the individual days compared to day 0. In contrast, the serum albumin concentration in group CON was significantly higher on day 5 compared to days 0, 1 and 2 ($p < 0.001$). Serum protein concentration was also significantly lower in group AA compared to group CON on day 0, 1 and 4. In group AA, there was a significant increase in serum protein concentration on day 3 and 5 compared to day 1 ($p = 0.002$). Looking at the serum albumin difference between days, a significant increase was observed from day 0 to day 2 in group AA, whereas it decreased in group CON. The increase in albumin was observed in 54 dogs in group AA and 52 dogs in group CON during their hospitalization. On day 2 and 5, significantly more dogs in group AA (26/55; 10/16) showed an albumin increase of ≥ 1 g/L than in group CON (11/44; 0/10; $p = 0.036$; $p = 0.003$). On day 2, more dogs in group AA showed an albumin increase of ≥ 5 g/L (8/55) than in group CON (1/44; $p = 0.041$). A daily amino acid infusion of 6 – 9 g/100 kcal RER resulted in an albumin difference between day 0 and day 2. Local side effects such as periphlebitis, pain and swelling due to venous access and fluid therapy were observed in both groups ($p = 0.836$).

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Adamik K-N, Stoffel MH, Tangermann S, de Breuyn Dietler B, Stokar-Regenscheit N. Assessment of Hydroxyethyl Starch (6% HES 130/0.4) Kidney Storage in Critically Ill Dogs: A Post-mortem Prospective Study. *Frontiers in Veterinary Science* 2022; 8: 802507.

Alleman AR. Abdominal, thoracic, and pericardial effusions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2003; 33: 89-118.

Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014; 69: 777-84.

Arsenault AC, Loftus JP, Rishniw M. Short-term parenteral infusions with high-osmolality amino acid solutions can be safely administered through peripheral catheters in dogs treated for hypoaminoacidemia-related conditions. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2024; 262: 1-6.

Ballmer PE, McNurlan MA, Milne E, Heys SD, Buchan V, Calder AG, Garlick PJ. Measurement of albumin synthesis in humans: a new approach employing stable isotopes. *American Journal of Physiology* 1990; 259: E797-803.

Barle H, Hammarqvist F, Westman B, Klaude M, Rooyackers O, Garlick PJ, Wernerman J. Synthesis rates of total liver protein and albumin are both increased in patients with an acute inflammatory response. *Clinical science*. 2006; 110: 93-9.

Bassi E, Lonati D, Pandolfi R, Gatti M, Jolliffe VML, Forno CD. Case of skin necrosis due to arginine monohydrochloride extravasation. *The Journal of Dermatology* 2007; 34: 198-200.

Bayer-Berger M, Chioléro R, Freeman J, Hirschi B. Incidence of phlebitis in peripheral parenteral nutrition: Effect of the different nutrient solutions. *Clinical Nutrition* 1989; 8: 181-6.

Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011; 22: 2166-81.

Botto A, Bruno B, Maurella C, Riondato F, Tarducci A, Mengozzi G, Borrelli A. Thromboelastometric assessment of hemostasis following hydroxyethyl starch (130/0.4) administration as a constant rate infusion in hypoalbuminemic dogs. *BioMed Central Veterinary Research* 2018; 14: 33.

Boyd CJ, Claus MA, Rasis AL, Cianciolo R, Bosio E, Hosgood G, Nabity M, Mori T, Barden A, Sharp CR, Smart L. Evaluation of biomarkers of kidney injury following 4% succinylated gelatin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 administration in a canine hemorrhagic shock model. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2019; 29: 132-42.

Brunetto MA, Gomes MO, Andre MR, Teshima E, Gonçalves KN, Pereira GT, Ferraudo AS, Carciofi AC. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 2010; 20: 224-31.

Burrin DG, Davis TA. Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2004; 7: 79-87.

Bush K, Odunayo A, Hedges K, Guieu LV, Smith R, Okafor C. Peripheral Intravenous Catheter Complications in Hospitalized Cats: An Observational Pilot Study. *Top Companion Animal Medicine* 2020; 41: 100456.

Chambers G. Chapter 34: Abdominal distension, ascites and peritonitis. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. St. Louis: Elsevier health sciences 2010: 144-8.

Chan D, Freeman L, Labato M, Rush J. Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2002; 16: 440-5.

Chandler ML, Guilford WG, Payne-James J. Use of peripheral parenteral nutritional support in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000; 216: 669-73.

Chandler ML, Payne-James JJ. Prospective evaluation of a peripherally administered three-in-one parenteral nutrition product in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2006; 47: 518-23.

Chaudhury C, Mehnaz S, Robinson JM, Hayton WL, Pearl DK, Roopenian DC, Anderson CL. The major histocompatibility complex-related Fc receptor for IgG (FcRn) binds albumin and prolongs its lifespan. *The Journal of experimental medicine* 2003; 197: 315-22.

Cohn LA, Kerl ME, Lenox CE, Livingston RS, Dodam JR. Response of healthy dogs to infusions of human serum albumin. *American Journal of Veterinary Research* 2007; 68: 657-63.

Craft EM, Powell LL. The use of canine-specific albumin in dogs with septic peritonitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 2012; 22: 631-9.

Craven MD, Washabau RJ. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2019; 33: 383-402.

Culler CA, Balakrishnan A, Yaxley PE, Guillaumin J. Clinical use of cryopoor plasma continuous rate infusion in critically ill, hypoalbuminemic dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2019; 29: 314-20.

Dempsey SM, Ewing PJ. A Review of the Pathophysiology, Classification, and Analysis of Canine and Feline Cavitory Effusions. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2011; 47: 1-11.

Dickerson RN. Using Nitrogen Balance in Clinical Practice. *Hospital Pharmacy* 2005; 40: 1081-7.

Doig GS, Simpson F, Bellomo R, Heighes PT, Sweetman EA, Chesher D, Pollock C, Davies A, Botha J, Harrigan P, Reade MC. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2015; 41: 1197-208.

Doweiko JP, Nompleggi DJ. Reviews: The Role of Albumin in Human Physiology and Pathophysiology, Part III: Albumin and Disease States. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1991a; 15: 476-83.

Doweiko JP, Nompleggi DJ. Interactions of Albumin and Medications. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1991b; 15: 212-4.

Doweiko JP, Nompleggi DJ. Reviews: Role of Albumin in Human Physiology and Pathophysiology. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1991c; 15: 207-11.

Dull RO, Hahn RG. Hypovolemia with peripheral edema: What is wrong? *Critical care* 2023; 27: 206.

Elman R. Acute Hypoproteinemia following a single severe hemorrhage in the fasting dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1939; 128: 332-7.

Elman R, Lischer C, Davey HW. Red cell volume, plasma albumin and globulin in fatal surgical shock due to repeated hemorrhage. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1944; 140: 737-41.

Fearon KC, Falconer JS, Slater C, McMillan DC, Ross JA, Preston T. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Annals of Surgery* 1998; 227: 249-54.

Ferrannini E, DeFronzo RA, Gusberg R, Tepler J, Jacob R, Aaron M, Smith D, Barrett EJ. Splanchnic Amino Acid and Glucose Metabolism During Amino Acid Infusion in Dogs. *Diabetes* 1988; 37: 237-45.

Flores Dueñas CA, Gaxiola Camacho SM, Montaña Gómez MF, Villa Angulo R, Enríquez Verdugo I, Rentería Evangelista T, Pérez Corrales JA, Rodríguez Gaxiola M. The effect of short term peripheral parenteral nutrition on treatment outcomes and mortality in critically ill pediatric canine patients. *Irish Veterinary Journal* 2021; 74: 15.

Francis AH, Martin LG, Haldorson GJ, Lahmers KK, Luther TY, Alperin DC, Hines SA. Adverse reactions suggestive of type III hypersensitivity in six healthy dogs given human albumin. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2007; 230: 873-9.

Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21: 223-30.

Gandia P, Decheiver S, Picard M, Guilhaumou R, Baklouti S, Concordet D. Hypoalbuminemia and Pharmacokinetics: When the Misunderstanding of a Fundamental Concept Leads to Repeated Errors over Decades. *Antibiotics* 2023; 12: 515.

Gauthier V, Holowaychuk MK, Kerr CL, Bersenas AME, Darren Wood R. Effect of Synthetic Colloid Administration on Coagulation in Healthy Dogs and Dogs with Systemic Inflammation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 276-85.

Getzen LC, Pollak EW, Wolfman EF, Jr. Serum protein concentration during hemorrhagic shock. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1977; 144: 42-4.

Goggs R, Humm K, Hughes D. Fluid therapy in small animals, 3. Colloid solutions. *In Practice* 2008; 30: 136-42.

Hannon MG, Lee SK. Extravasation Injuries. *The Journal of Hand Surgery* 2011; 36: 2060-5.

Haskey E, Maund V, Allerton F, Browse B, Heard C, O'Donnell C, Davison K, Hertel C, Booth E, Lawrence S, Dever E, Bowe L, Taylor H, Hall K, Trimble K, Junior M, Fennell C, Stevenson N, Sterritt A, Penn E, Nowell L, Collins A, Jones E, Scudder C. Placement, management and complications associated with peripheral intravenous catheter use in UK small animal practice. *Journal of Small Animal Practice* 2025; 66: 3-13.

Hayes G, Mathews K, Doig G, Kruth S, Boston S, Nykamp S, Poljak Z, Dewey C. The Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE) Score: A Severity of Illness Stratification System for Hospitalized Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010; 24: 1034-47.

Hayes G, Benedicenti L, Mathews K. Retrospective cohort study on the incidence of acute kidney injury and death following hydroxyethyl starch (HES 10% 250/0.5/5:1) administration in dogs (2007–2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2016; 26: 35-40.

Hellstern G, Kaempf-Rotzoll D, Linderkamp O, Langhans K-D, Rating D. Parenteral Amino Acids Increase Albumin and Skeletal Muscle Protein Fractional Synthetic Rates in Premature Newborn Minipigs. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 35: 270-4.

Horowitz FB, Read RL, Powell LL. A retrospective analysis of 25% human serum albumin supplementation in hypoalbuminemic dogs with septic peritonitis. *Canadian Veterinary Medical Association* 2015; 56: 591-7.

Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Critical Care Medicine* 1998; 26: 1529-35.

Jeansson M, Björck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20: 114-22.

King LG, Stevens MT, Ostro ENS, Diserens D, Ravi Shankar J. A Model For Prediction Of Survival In Critically Ill Dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 1994; 4: 85-99.

King LG, Wohl JS, Manning AM, Hackner SG, Raffe MR, Maislin G. Evaluation of the survival prediction index as a model of risk stratification for clinical research in dogs admitted to intensive care units at four locations. *American Journal of Veterinary Research* 2001; 62: 948-54.

Kirby R, Rudloff E. Fluid balance. In: *Monitoring and Intervention for the Critically Ill Small Animal*: 2016: 9-28.

Koch-Weser J, Sellers EM. Drug Therapy. Binding of drugs to serum albumin. I. *New England Journal of Medicine* 1976; 294: 311-6.

Kuwabara A, Satoh M, Tomita N, Sasaki T, Kashihara N. Deterioration of glomerular endothelial surface layer induced by oxidative stress is implicated in altered permeability of macromolecules in Zucker fatty rats. *Diabetologia* 2010; 53: 2056-65.

Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International Journal of General Medicine* 2016; 9: 229-55.

Liebau F, Sundström M, van Loon LJ, Wernerman J, Rooyackers O. Short-term amino acid infusion improves protein balance in critically ill patients. *Critical care* 2015; 19: 106.

Lippert AC, Fulton Jr. RB, Parr AM. A Retrospective Study of the Use of Total Parenteral Nutrition in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1993; 7: 52-64.

Loyd KA, Cocayne CG, Cridland JM, Hause WR. Retrospective evaluation of the administration of 25% human albumin to dogs with protein-losing enteropathy: 21 cases (2003-2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 2016; 26: 587-92.

Mathews KA, Barry M. The use of 25% human serum albumin: outcome and efficacy in raising serum albumin and systemic blood pressure in critically ill dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2005; 15: 110-8.

Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2002; 12: 113-24.

Montoya Navarrete AL, Quezada Tristán T, Lozano Santillán S, Ortiz Martínez R, Valdivia Flores AG, Martínez Martínez L, De Luna López MC. Effect of age, sex, and body size on the blood biochemistry and physiological constants of dogs from 4 wk. to > 52 wk. of age. *BioMed Central Veterinary Research* 2021; 17: 265.

Moore LE, Garvey MS. The Effect of Hetastarch on Serum Colloid Oncotic Pressure in Hypoalbuminemic Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1996; 10: 300-3.

Moore LE. Fluid Therapy in the Hypoproteinemic Patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1998; 28: 709-15.

Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2000; 85: 599-610.

Niewiński G, Starczewska MH, Kański A. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units—the APACHE model. *Anaesthesiology intensive therapy* 2014; 46: 46-9.

Obeidat M, Obeidat M, Ballermann BJ. Glomerular endothelium: a porous sieve and formidable barrier. *Experimental Cell Research* 2012; 318: 964-72.

Odunayo A, Kerl ME. Comparison of whole blood and plasma colloid osmotic pressure in healthy dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2011; 21: 236-41.

Oshima T, Heidegger CP, Pichard C. Protein in nutritional support: the newborn hero for the critically ill? *Critical care* 2014; 18: 592.

Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005; 41: 1211-9.

Rackow EC, Fein IA, Leppo J. Colloid Osmotic Pressure as a Prognostic Indicator of Pulmonary Edema and Mortality in the Critically Ill. *Chest* 1977; 72: 709-13.

Rado-Blozonova A, Rauserova-Lexmaulova L, Cerna L, Pavlik M, Rado M, Fusek M. Continuous versus intermittent enteral nutrition in hospitalised dogs and cats using a new scoring system: A prospective clinical study. *Veterinární medicína* 2023; 68: 246-52.

Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MAMJ, oude Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 2007; 454: 345-59.

Reuteler A, Axiak-Flammer S, Howard J, Adamik K-N. Comparison of the effects of a balanced crystalloid-based and a saline-based tetrastarch solution on canine whole blood coagulation and platelet function. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2017; 27: 23-34.

Reuter JD, Marks SL, Rogers QR, Farver TB. Use of Total Parenteral Nutrition in Dogs: 209 Cases (1988-1995). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 1998; 8: 201-13.

Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *Federation of European Biochemical Societies* 2008; 582: 1783-7.

Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology* 1988; 8: 385-401.

Sigrist NE, Kälin N, Dreyfus A. Changes in Serum Creatinine Concentration and Acute Kidney Injury (AKI) Grade in Dogs Treated with Hydroxyethyl Starch 130/0.4 From 2013 to 2015. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2017; 31: 434-41.

Simpson SE, Zersen KM. Incidence and type of peripheral intravenous catheter complications documented in hospitalised dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2023; 64: 130-5.

Singer P. High-dose amino acid infusion preserves diuresis and improves nitrogen balance in non-oliguric acute renal failure. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007; 119: 218-22.

Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 387-400.

Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, Grozovski E, Theilla M, Frishman S, Madar Z. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2011; 37: 601-9.

Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser J-C, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition* 2019; 38: 48-79.

Smiley LE, Garvey MS. The Use of Hetastarch as Adjunct Therapy in 26 Dogs With Hypoalbuminemia: A Phase Two Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1994; 8: 195-202.

Snow SJ, Ari Jutkowitz L, Brown AJ. Retrospective Study: Trends in plasma transfusion at a veterinary teaching hospital: 308 patients (1996–1998 and 2006–2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2010; 20: 441-5.

Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2019; 43: 181-93.

Sundström Rehal M, Liebau F, Tjäder I, Norberg Å, Rooyackers O, Wernerman J. A supplemental intravenous amino acid infusion sustains a positive protein balance for 24 hours in critically ill patients. *Critical care* 2017; 21: 298.

Takashima S, Shibata S, Yamada K, Ogawa M, Nishii N, Kitagawa H. Intravenous infusion of amino acids in dogs attenuates hypothermia during anaesthesia and stimulates insulin secretion. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2016; 43: 379-87.

Thomovsky E, Brooks A, Johnson P. Fluid Overload in Small Animal Patients. *Topics in Companion Animal Medicine* 2016; 31: 94-9.

Thompson CA, Rebar AH. Chapter 6 - Body Cavity Fluids. In: *Canine and Feline Cytology (Third Edition)*. Raskin RE, Meyer DJ, eds. St. Louis: W.B. Saunders 2016: 191-219.

Throop JL, Kerl ME, Cohn LA. Albumin in Health and Disease: Causes and Treatment of Hypoalbuminemia*. Compendium on Continuing Education for The Practicing Veterinarian 2004; 26: 940-8.

Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW. Effect of Low versus High Intravenous Amino Acid Intake on Very Low Birth Weight Infants in the Early Neonatal Period. Pediatric Research 2003; 53: 24-32.

Tickert M. Retrospektive Auswertung von Hypoalbuminämie bei Hunden und die Auswirkung der durchgeführten Therapie auf die Überlebensrate (01.10.07-28.02.11). Diss. med. vet. 2013.

Tojo A, Endou H. Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. American Journal of Physiology-Renal Physiology 1992; 263: F601-F6.

Trow AV, Rozanski EA, Delaforcade AM, Chan DL. Evaluation of use of human albumin in critically ill dogs: 73 cases (2003-2006). Journal of the American Veterinary Medical Association 2008; 233: 607-12.

Tsujinaka T, Morimoto T, Ogawa A, Kishibuchi M, Yano M, Shiozaki H, Monden M. Effect of parenteral and enteral nutrition on hepatic albumin synthesis in rats. Nutrition 1999; 15: 18-22.

Unger K. Hypoproteinemia and hypoalbuminemia in cats – causes and therapy : a retrospective study at the University of Veterinary Medicine Vienna (2007-2010). Diss. med. vet. 2011.

Valenciano AC, Rizzi TE. 15 - Abdominal, Thoracic, and Pericardial Effusions. In: Cowell and Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat (Fifth Edition). Valenciano AC, Cowell RL, eds. St. Louis (MO): Mosby 2020: 229-46.

Vallner JJ. Binding of drugs by albumin and plasma protein. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1977; 66: 447-65.

van den Akker CH, te Braake FW, Schierbeek H, Rietveld T, Wattimena DJ, Bunt JE, van Goudoever JB. Albumin synthesis in premature neonates is stimulated by parenterally administered amino acids during the first days of life. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1003-8.

Viganó F, Perissinotto L, Bosco VRF. Administration of 5% human serum albumin in critically ill small animal patients with hypoalbuminemia: 418 dogs and 170 cats (1994–2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2010; 20: 237-43.

Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, Dorst K, Wattimena JL, Vermes A, Schierbeek H, van Goudoever JB. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2013; 163: 638-44.

Vlaardingerbroek H, Roelants JA, Rook D, Dorst K, Schierbeek H, Vermes A, Vermeulen MJ, van Goudoever JB, van den Akker CH. Adaptive regulation of amino acid metabolism on early parenteral lipid and high-dose amino acid administration in VLBW infants - a randomized, controlled trial. *Clinical Nutrition* 2014; 33: 982-90.

Vlaardingerbroek H, Schierbeek H, Rook D, Vermeulen MJ, Dorst K, Vermes A, van Goudoever JB, van den Akker CHP. Albumin synthesis in very low birth weight infants is enhanced by early parenteral lipid and high-dose amino acid administration. *Clinical Nutrition* 2016; 35: 344-50.

Wakshlag J, Schoeffler GL, Russell DS, Peters-Mo RS, Toulza O. Extravasation injury associated with parenteral nutrition in a cat with presumptive gastrinomas. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2011; 21: 375-81.

Weijls PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de Jong E, Girbes AR, Strack van Schijndel RJ, Beishuizen A. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2012; 36: 60-8.

Weijls PJM, Cynober L, DeLegge M, Kreymann G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. *Critical care* 2014; 18

Weil MHMP, Henning RJM, Puri VKM. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Critical Care Medicine* 1979; 7: 113-6.

Whelchel BD, Palerme J-S, Tou SP, Ward JL. Retrospective evaluation of the etiology and clinical characteristics of peripheral edema in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2023; 37: 1725-37.

Yilmaz Z, Şentürk S, Gölcü E, Yalçın E, İlçöl Y, Torun S, Temizel M. Comparison of the Effects of Classical Fluid Therapy and Total Parenteral Nutrition in the Treatment of Dogs with Gastroenteritis. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine* 2001; 20: 51-7.

Yozova ID, Howard J, Adamik K-N. Retrospective evaluation of the effects of administration of tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4) on plasma creatinine concentration in dogs (2010–2013): 201 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2016; 26: 568-77.

VIII. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Priv.-Doz. Dr. René Dörfelt, für die hilfreichen Anregungen, die freundliche Zusammenarbeit, die fachliche Unterstützung und die wertvolle Begleitung während des gesamten Promotionsvorhabens.

Ebenso danke ich Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Betreuung und die konstruktive Kritik.

Ein herzlicher Dank geht auch an das gesamte Team der Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die tatkräftige Hilfe im Arbeitsalltag.

Mein Dank richtet sich auch an meine Familie und Freunde, die mich stets unterstützt, aufgebaut, motiviert und mir mit viel Geduld zugehört haben – insbesondere in den herausfordernden Phasen dieser Arbeit.

Ohne die Unterstützung all dieser Menschen wäre diese Dissertation in dieser Form nicht möglich gewesen.

Vielen Dank an alle für eure langjährige Unterstützung und Geduld.