

schen limitiert, um eine Eiweißmangelernährung zu vermeiden. Bei Katzen ist die Proteinrestriktion noch problematischer, weil sie bei der Energiegewinnung auf Proteine angewiesen sind. *Laflamme et al. (2013)* zeigten, dass Katzen bei gleicher Kalorienzufuhr abnahmen, wenn sie weniger als 5,2 g Protein pro kg/KGW erhielten. Der Gewichtsverlust war vor allem durch den Abbau der Magermasse (lean body mass /LBM) gekennzeichnet. Der Verlust an LBM kann zu einer eingeschränkten Immunfunktion und einer erhöhten Morbidität führen.

Adsorption der Vorstufen

Die Adsorption der Vorstufen von Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat im Darm und deren unschädliche Ausscheidung mit dem Kot durchbricht den Teufelskreis aus der Anreicherung dieser Urämietoxine in den Nieren und im Serum, der Progression der CNE und den toxischen Wirkungen im Gesamtorganismus. Darüber hinaus wird die Dysbiose durch die Einwirkung von Indoxylsulfat nicht weiter verstärkt und unterhalten.

Im asiatischen Raum wird hierzu seit vielen Jahren AST-120 eingesetzt. AST-120 besteht aus sphärischen Carbonpartikeln mit hochaffiner Oberfläche für verschiedene organische Verbindungen. Das Human-AST-120 bindet v. a. Indol und p-Kresol im Dickdarm (*Niwa et al., 1993, Niwa et al., 1997*). Studien zeigen, dass AST-120 bei Patienten mit CNE dosisabhängig die Konzentration von Indoxylsulfat im Serum senkt. AST-120 verhindert Schäden an Nieren, Gefäßen und Knochen und trägt zu einer Verlangsamung der Progression der CNE bei.

Schmidt et al. (2012) wiesen nach, dass AST-120 auch bei der Katze zu einer Senkung des Indoxylsulfatspiegels führt. In der Veterinärmedizin ist seit kurzem der spezifische Hochleistungsadsorber für Indol und p-Kresol Renaltec® (Porus® One) für Katzen auf dem Markt. Renaltec® ist wie AST-120 ein Carbonpräparat. Es weist gegenüber AST-120 jedoch eine um den Faktor 10 verkleinerte Porengröße auf und bindet dadurch hochselektiv Indol und p-Kresol. Eine Vergleichsstudie, die *Jose Mottet* auf dem BSAVA

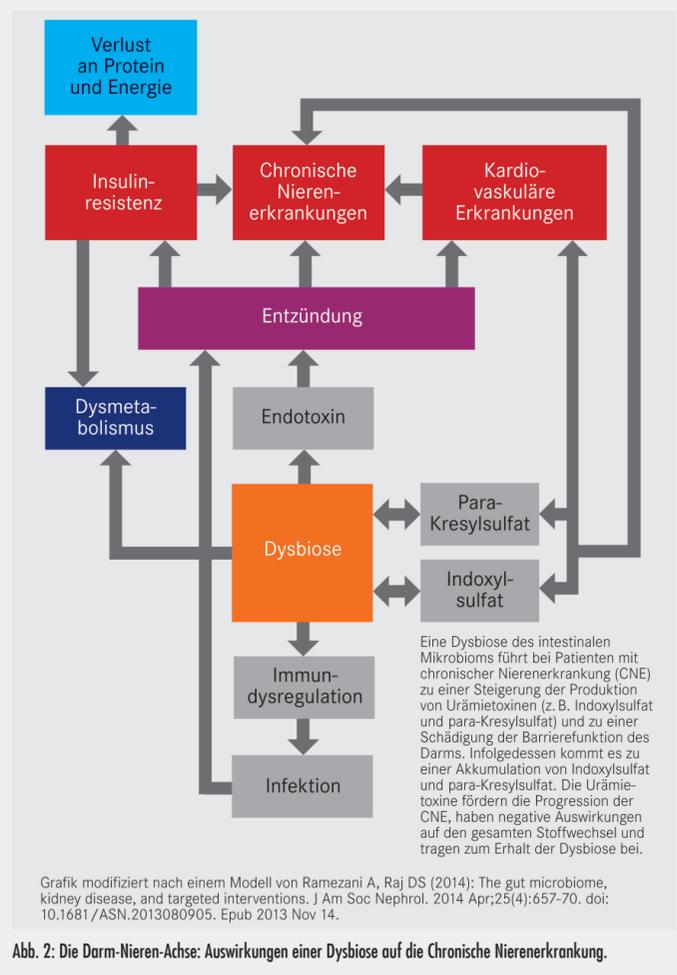


Abb. 2: Die Darm-Nieren-Achse: Auswirkungen einer Dysbiose auf die Chronische Nierenerkrankung.

Kongress 2019, Birmingham präsentierte, zeigte, dass die Adsorptionswirkung von Renaltec® bei der Katze AST-120 eindeutig überlegen ist. In einer weiteren Studie senkte Renaltec® den Indoxylsulfat-Spiegel bei Katzen um 60% gegenüber einer Kontrollgruppe, die das gleiche Futter aber kein Renaltec® erhielten (*Mottet, 2019*).

Fazit

Die Erforschung der Darm-Nieren-Achse steht insbesondere in der Veterinärmedizin noch ganz am Anfang. Dennoch zeichnet sich klar ab, dass eine CNE auch

beim Tier die intestinale Mikrobiota negativ beeinflusst. Die daraus resultierende Dysbiose setzt vermehrt Vorstufen von Urämietoxinen, v. a. Indoxylsulfat, frei. Indoxylsulfat beschleunigt die Progression der CNE und trägt zur Morbidität und Mortalität von CNE-Patienten bei. Für Katzen gibt es mit Renaltec® (Porus® One) einen spezifischen Hochleistungsadsorber der Indol mit dem Kot aus dem Darm ausschleust, bevor daraus Indoxylsulfat entstehen kann. Auf diese Weise durchbricht Renaltec® die Darm-Nieren-Achse an dieser Stelle.

Literatur beim Verfasser.

NEU

Porus® One: Damit urämische Toxine Katzen nicht an die Nieren gehen

(Inhaltsstoff: Renaltec®)



1 x täglich einen Stick über das Futter geben

Porus® One ist ein selektiver Hochleistungs-Adsorber, der die Vorstufen urämischer Toxine bereits im Darm abfängt, so dass daraus keine urämischen Toxine mehr gebildet werden können.

Hersteller:
Porus GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10,
40789 Monheim

Exklusiv-Vertrieb:
Covetrus
www.covetrus.de



www.porus.one

SONDERDRUCK AUS

KLEINTIERMEDIZIN

22. Jahrgang 2019 · Nr. 3 · Mai/Juni · Seite 144 – 149
Terra-Verlag GmbH · Neuhauser Str. 21 · D-78464 Konstanz · Tel. 0 75 31/81 22-0 · Fax 0 75 31/81 22-99

www.dr-vet.net

Die Darm-Nieren-Achse:

Fatale Wechselwirkungen zwischen einer Dysbiose im Darm, der vermehrten Bildung von Urämietoxinen und der Progression der chronischen Nierenerkrankung

Die Darm-Nieren-Achse:

Fatale Wechselwirkungen zwischen einer Dysbiose im Darm, der vermehrten Bildung von Urämietoxinen und der Progression der chronischen Nierenerkrankung

In Kürze

Das intestinale Mikrobiom beeinflusst den Stoffwechsel, die Darmbarriere und das Immunsystem. Über seine Metaboliten entfaltet das Mikrobiom enorme Fernwirkungen auf den Gesamtorganismus. Zwischen chronischer Nierenerkrankung und dysbiotischem Mikrobiom wurden zahlreiche Wechselwirkungen nachgewiesen. Man spricht daher von einer Darm-Nieren-Achse. Eine Schlüsselrolle spielt dabei Indoxylsulfat, ein Urämietoxin, dessen Vorstufe Indol im Darm von einem dysbiotischem Mikrobiom vermehrt gebildet wird. Indol wird in der Leber zu Indoxylsulfat umgewandelt, das sich im Serum und in den Nieren anreichert. Indoxylsulfat trägt maßgeblich zur Progression der chronischen Nierenerkrankung und dem Urämiesyndrom bei. Ein vielversprechender Therapieansatz zur Durchbrechung der Darm-Nieren-Achse ist der Einsatz von Hochleistungsadsorbentien, die Indol im Darm binden und es mit dem Kot ausschleusen. Mit Renaltec® ist nun solch ein Selektiv-Adsorber für Katzen auf dem Markt.

Obwohl man sich der Bedeutung einer geregelten Verdauung für die Gesundheit bereits seit Hippokrates bewusst war, konnten die Wechselwirkungen zwischen dem Magen-Darm-Trakt und dem Gesamtorganismus erst seit der Entwicklung moderner Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden.

Aktuelle Studien zeigen auf, welche zentrale Bedeutung das intestinale Mikrobiom, auch Mikrobiota genannt, für den gesamten Organismus hat. Mit Mikrobiom bezeichnet man die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die im Gastrointestinaltrakt leben: Zwischen 10¹² und 10¹⁴ Mikroorganismen sollen den Gastrointestinaltrakt von Säuge-

tieren bevölkern (Suchodolski, 2011).

Das Mikrobiom umfasst dabei nicht nur Bakterien, sondern auch Einzeller, Archaeen, Pilze und Viren. Das Genom aller Mikroben Spezies innerhalb eines Biotops, in diesem Falle des Darms, wird unter dem Begriff Metagenom zusammengefasst. Das Metagenom des intestinalen Mikrobioms weist rund hundertmal mehr Gene auf als das Genom des Säugetierwirts. Die Symbiose zwischen Säugetierwirt und Mikrobiom ist so eng, dass man hier von einem Supraorganismus spricht.

Das Mikrobiom von Hund und Katze

Die meisten Untersuchungen zum intestinalen Mikrobiom wurden beim omnivoren Menschen durchgeführt. Daher stellt sich für den Kleintierpraktiker die Frage, in wie weit sich Studienergebnisse aus der Humanmedizin auch auf Hund und Katze übertragen lassen. Tatsächlich ist der Gastrointestinaltrakt des karnivor-omnivoren Hundes und der obligat karnivoren Katze im Vergleich zu Säugetieren mit pflanzenbasierter Kost einfach strukturiert.

Dennoch, so zeigte eine vergleichende Studie von Deng und Swanson (2014), weist das Mikrobiom von Hund und Katze mit den wichtigsten Stämmen Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria und Actinobacteria eine ähnliche Zusammensetzung auf, wie das des omnivoren Menschen. Überraschenderweise entsprechen sich die Mikrobiome der drei Spezies nicht nur in ihrer phylogenetischen Zusammensetzung sondern auch hinsichtlich ihrer funktionellen Kapazitäten, wie

Analysen des Metagenoms der verschiedenen Mikrobiome zeigten.

Das gesunde Mikrobiom

Die intestinalen Mikrobiome der Säugetierspezies Mensch, Hund und Katze sind sich zwar hinsichtlich ihrer funktionellen Kapazität sehr ähnlich, weisen aber individuelle und lokale Unterschiede auf und werden von äußeren und inneren Faktoren beeinflusst. Zu den wichtigsten Einflussgrößen gehört die Ernährung (Bermingham et al., 2013; Middelbos et al., 2015; Sandri et al., 2017).

Zu Beginn der Erforschung des intestinalen Mikrobioms stand dessen positiver Einfluss auf die Verdauung, die Bereitstellung von Nährstoffen und Vitaminen und die Darmgesundheit bzw. Darmerkrankungen im Vordergrund. Eine wichtige gesundheitliche Rolle spielen die kurzkettenigen Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA), wie Acetat, Propionat und Butyrat. Sie entstehen über die bakterielle Fermentation unverdaulicher Kohlenhydrate (Ballaststoffe) und werden zu 95 % im Colon aufgenommen. Zu den vielfältigen Funktionen der SCFA gehören beispielsweise die Ernährung der Darmepithelien, die Stärkung der Barrierefunktion des Darms und die Bewahrung der Immunhomöostase (Hall, 2011; Minamoto et al., 2014; Guard et al., 2015). Ein gesundes Mikrobiom fördert außerdem die Darmmotorik und stimuliert das Immunsystem (Minamoto et al., 2012; Chen et al., 2019).

Das Mikrobiom wirkt auch auf den metabolischen Phänotyp seines Wirts ein. So ist bereits seit einiger Zeit bekannt, dass das Mikrobiom den Ernährungsstatus und

das Diabetesrisiko maßgeblich beeinflusst (Turnbaugh et al., 2009; Amar et al., 2011, Kieler et al., 2016; Kieler et al. 2019).

Studien zeigen, dass sich die Zusammensetzung des Mikrobioms im Alter ändern kann. Welche Folgen diese altersbedingten Veränderungen haben, ist noch nicht geklärt. Naheliegender erscheinen lokale Auswirkungen im Magen-Darm-Trakt. Möglich wäre aber auch, dass die veränderte Zusammensetzung des Mikrobioms an der Entstehung bzw. der Progression typischer Alterskrankheiten wie kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) und chronischer Nierenerkrankungen (CNE) beteiligt ist. (Minamoto et al., 2012; O'Toole u. Jeffrey, 2015; Masuoka et al., 2017).

In der Humanmedizin werden chronische Nierenerkrankungen entsprechend der englischen Bezeichnung 'chronic kidney disease' mit CKD abgekürzt. Im Folgenden wird jedoch die in der Veterinärmedizin gebräuchliche Abkürzung CNE für chronische Nierenerkrankungen bei allen Spezies verwendet.

Dysbiosen

Umweltfaktoren wie Nahrung, Toxine, Arzneimittel und Pathogene aber auch Erkrankungen können zu einer Dysbiose, einem Ungleichgewicht der mikrobiellen Arten bzw. der funktionellen Gruppen, führen. Man erkennt zunehmend Zusammenhänge zwischen einer Dysbiose und der Entstehung und dem Verlauf nicht

übertragbarer Erkrankungen wie Adipositas, Krebs (Francescone et al., 2014), Diabetes mellitus (Amar, et al. 2011; Kieler et al., 2019), Inflammatory Bowel Disease (Suchodolski, 2011; Minamoto et al., 2014), Asthma (Fujimurau u. Lynch, 2015), CVD (Rajendhran et al., 2013) und chronische Nierenerkrankungen (Ramezani, 2014; Evenepoel, 2016; Al Khodor u. Shatat, 2017; Lau et al., 2018).

Es besteht eine zunehmende Evidenz für Wechselwirkungen zwischen dem intestinalen Mikrobiom und der Gesundheit der Nieren. Diese Wechselwirkungen werden in der Literatur unter dem Begriff „Darm-Nieren-Achse“ (gut-kidney axis) zusammengefasst (Meijers u. Evenepoel, 2011; Evenepoel, 2016; Chen et al., 2019).

Die Darm-Nieren-Achse

Ein Mikrobiom im Gleichgewicht schützt die Nieren u. a. durch die Stärkung der Darmbarriere, die Stimulation des Immunsystems bei Erhalt der Immunhomöostase sowie durch die Kontrolle von Entzündungsreaktionen. Darüber hinaus bildet ein physiologisches Mikrobiom vergleichsweise wenig sogenannte Urämietoxine bzw. deren Vorstufen.

Urämietoxine sind harnpflichtige Substanzen, die bei physiologischer Nierenfunktion eliminiert, bei einer Nierenschädigung jedoch retiniert werden. Mit ihren toxischen Wirkungen gehören sie zu den Mitverursachern der Urämie-Symptome

insbesondere in den späten Stadien einer CNE. Die Urämietoxine Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat tragen darüber hinaus maßgeblich zur Progression der CNE bei Katze und Hund bei (Cheng et al., 2015; Chen et al., 2018).

Die Vorstufen von Indoxylsulfat (Indol) und para-Kresylsulfat (p-Kresol) entstehen bei der mikrobiellen Fermentation der Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin durch proteinabbauende Mikrobiota im Colon. Nach der Absorption werden p-Kresol und Indol in der Leber zu para-Kresylsulfat und Indoxylsulfat metabolisiert und anschließend über eine tubuläre Sekretion der Nieren eliminiert (Al Khodor u. Shatat, 2017). Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat liegen im Blutplasma zu rund 90 % an Albumin gebunden vor.

Auswirkungen einer Dysbiose auf die Nieren

Bei einer Dysbiose steigt die Bildung von Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat deutlich an. Infolge einer verringerten SCFA-Produktion kommt es zu Versorgungsengpässen im Darmepithel, die die lokalen Immunmechanismen und die Darmbarriere schwächen. Aus dem Darmlumen gelangen so vermehrt Bakterien und Toxine, darunter auch Indol und p-Kresol, in den Organismus (Knauf, et al., 2019). Dieses sogenannte Leaky-Gut-Syndrom wird auch mit einer Störung der Immunhomöostase und Mikroentzündungen im gesamten Organismus aber vor allem in den Nieren in Verbindung gebracht und soll die Progression einer CNE vorantreiben (Vaziri, 2012; Poesen et al., 2015).

Eine CNE kann eine Dysbiose begünstigen

Der Einfluss des Mikrobioms auf die CNE ist dabei keine Einbahnstraße, denn die CNE fördert die Entstehung und den Erhalt einer Dysbiose. Im Vergleich zum Mikrobiom von Gesunden weist das Mikrobiom von CNE-Patienten weit geringere Mengen an SCFA-Produzenten *Lactobacillaceae* und *Prevotellaceae* dafür jedoch um hundertfach erhöhte Mengen an *Enterobacteria* und *Enterococci* Spezies,

die vor allem N-haltige Substrate abbauen, auf (Vaziri et al., 2013; Chen et al., 2019).

Ein Hauptfaktor für die Entstehung und den Erhalt der Dysbiose bei CNE scheinen die Urämietoxine zu sein. Neuere Studien zeigen, dass Indoxylsulfat die Vermehrung eben jener Spezies fördert, die Aminosäuren zu Indol, der Vorstufe des Indoxylsulfats umbauen (Al Khodor u. Shatat, 2017; Lau et al., 2018). Summers et al. (2019) konnten diesen Zusammenhang auch bei Katzen aufzeigen. Letztlich führen die Wechselwirkungen zwischen Darmmikrobiom, Nieren und Urämietoxinen in einen Teufelskreis aus Zunahme der Dysbiose, steigender Produktion von Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat, erhöhter Durchlässigkeit der Darmbarriere und Beschleunigung der Progression der CNE (s. Grafik).

Indoxylsulfat bei CNE

In Studien an Menschen, Versuchstieren, Hunden und Katzen wurde eine Korrelation zwischen dem Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung und dem Anstieg der Konzentration von Indoxylsulfat im Serum beschrieben (Cheng et al., 2015, Chen et al., 2018, Summers et al., 2019). Wenn die Leistungsfähigkeit der Nieren nachlässt, wird Indoxylsulfat zunehmend retiniert. Es kommt zu einer Akkumulation von Indoxylsulfat in den Zellen des proximalen Tubulus. Dort inhibiert Indoxylsulfat die Proliferation des Epithels und löst Entzündungsreaktionen aus. Schließlich kommt es zum bindegewebigen Umbau des ursprünglichen Funktionsgewebe (Bolatı et al., 2011). Der fibrotische Umbau des Nierenfunktionsgewebes wird noch beschleunigt, indem Indoxylsulfat das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert (Sun et al., 2012).

Hier besteht neben dem oben beschriebenen Circulus vitiosus aus steigender Konzentration von Indoxylsulfat im Blut und vermehrter Indol Freisetzung aus dem Darm also noch ein zweiter lokaler Teufelskreis innerhalb der Nieren aus abnehmender Nierenfunktion, zunehmender Akkumulation von Indoxylsulfat und der Progression der CNE (Niva u. Shimizu, 2012).

Pathologische Folgen für den Gesamtorganismus

Die Höhe der Indoxylsulfat-Konzentration im Blut von CNE-Patienten ist mit dem Schweregrad der Erkrankung, ihrer Progression und der Prognose korreliert. Das gilt für Mensch, Hund und Katze (Lisowska-Myjak, 2014; Cheng et al., 2015; Chen et al., 2018; Summers et al., 2019). Indoxylsulfat fördert oxidative Prozesse und damit die Zellalterung im gesamten Organismus. Über die Aktivierung des RAAS erhöht Indoxylsulfat den Blutdruck. Ein dauerhaft erhöhter Blutdruck ist nicht nur beim Menschen sondern auch beim Tier, insbesondere der Katze, ein bedeutender Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schäden an Nieren, Augen und Gehirn (Taylor et al., 2017). Des Weiteren schädigt Indoxylsulfat die Gefäßendothelien und verhindert ihre Regeneration, indem es die Proliferation der Endothelzellen hemmt. Es begünstigt den Elastizitätsverlust und die Kalzifikation der Aorta und induziert möglicherweise eine Fibrosierung des Myokards. Im Knochengewebe soll Indoxylsulfat für eine Resistenz gegenüber Parathormon verantwortlich sein (Nii-Kono et al., 2007). Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat sollen auch eine Insulinresistenz induzieren können (Koppe et al., 2013; Evenepoel, 2016).

Das Urämietoxin para-Kresylsulfat, dessen Serumspiegel ebenfalls im Zuge der fortschreitenden CNE ansteigt, wird darüber hinaus mit einer erhöhten Gesamtmortalität und erhöhten kardiovaskulären Mortalität von Patienten mit CNE in Verbindung gebracht (Vanholder et al., 2014). Während die Rolle der Urämietoxine Indoxylsulfat und para-Kresylsulfat bei einer CNE in der Humanmedizin schon lange intensiv erforscht wird, gibt es erst wenige veterinärmedizinische Studien und Veröffentlichungen zu diesem Thema (Cheng et al., 2015, Chen et al., 2018, Summers et al., 2019).

Cheng et al. (2015) zeigten, dass die Serumspiegel von Indoxylsulfat bei azotämischen Hunden und Katzen signifikant höher waren, als bei nicht-azotämischen Tieren. Darüber hinaus war die Serumkonzentration von Indoxylsulfat signifi-

kant mit dem Blutharnstoff, dem Serum Kreatinin und den Phosphat-Konzentrationen sowie mit den IRIS (IRIS = International Renal Interest Society) Schweregraden korreliert.

Einen Zusammenhang zwischen den Indoxylsulfat-Konzentrationen im Blut und der Prognose chronischer Nierenerkrankungen bei Hunden und Katzen konnten Cheng et al. (2018) nachweisen: Bei Tieren des jeweils gleichen IRIS Stadiums hatten Tiere mit fortschreitender CNE deutlich höhere Indoxylsulfat-Spiegel als Tiere mit relativ stabiler Erkrankung. Die Indoxylsulfat-Konzentrationen korrelieren auch mit anderen Prädiktoren der CNE-Progression, wie niedriger Hämatokrit, niedriges Hämoglobin, niedriges Albumin und hohe Phosphatkonzentrationen. Cheng et al. (2018) schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die Indoxylsulfatwerte einen Voraussagewert für die Progression der CNE haben.

Eine Studie von Summers et al. (2019) demonstrierte, dass eine CNE bei Katzen mit deutlich erhöhten Indoxylsulfat-Spiegeln und mit einem verringerten Artenreichtum des fäkalen Mikrobiom verbunden ist.

Therapeutische Ansätze

Die Aufdeckung der Zusammenhänge zwischen intestinale Mikrobiom bzw. einer Dysbiose und chronischen Nierenerkrankungen liefert neue Ansatzpunkte zur Behandlung der CNE. In diesem Sinne wird derzeit in verschiedenen Richtungen geforscht.

Dabei zeigte sich, dass eine direkte Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms über Probiotika meist nur kurzfristig von Erfolg gekrönt ist. Das gilt auch bei einem radikalen Austausch des Mikrobioms, bei dem die körpereigene Mikrobiota abgetötet und ein neues Mikrobiom transplantiert wird (McFarlane et al., 2018).

Sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin werden diätetische Maßnahmen zur Schonung des verbliebenen Nierenfunktionsgewebes und Linderung des urämischen Syndroms empfohlen. Zu diesen Maßnahmen gehört auch eine Proteinrestriktion zur Reduktion urämischer Toxine aus dem mikrobiellen Eiweißabbau. Diese ist bereits beim Men-



Abb. 1: Obwohl die Katze eine obligate Beutetierfresserin ist, ähnelt ihr intestinales Mikrobiom in Zusammensetzung und Funktion dem des omnivoren Menschen.

© Nadine Haase – Fotolia.com