

## Pankreatitis und exokrine Pankreasinsuffizienz beim Hund



Die wichtigsten Funktionen des exokrinen Pankreas sind die Synthese und Sekretion von Verdauungsenzymen sowie weiteren Substanzen wie z. B. Bicarbonat. Diese Enzyme sind für die Aufspaltung der Nahrungsbestandteile und deren Absorption notwendig. Kommt es durch Aktivierung von Verdauungsenzymen im Pankreasgewebe zur Selbstverdauung, führt dies unter meist schweren Entzündungssymptomen zu einer Pankreatitis mit Erbrechen, Schmerzen und deutlichen Allgemeinstörungen. Eine Insuffizienz des exokrinen Pankreas (EPI) hingegen äußert sich in einer Maldigestion/Malabsorption mit Durchfall und Gewichtsverlust als Leitsymptomen.

### ● Physiologie des exokrinen Pankreas

Die Steuerung der Pankreasaktivität erfolgt vagal über geruchliche, optische und geschmackliche Reize (cephale Phase) sowie die Dehnung der Magenwand (gastrale Phase). Die Anwesenheit bestimmter Nahrungsbestandteile (Peptide, Aminosäuren, Fette) und des sauren pH des Nahrungsbreies im Dünndarm stellen jedoch die wichtigste Stimulation des Pankreas dar. Sind ausreichend Peptidasen im Darmlumen vorhanden, wird die Sekretion des Pankreas über ein negatives Feedback wieder gedrosselt. Im Pankreas werden verschiedene Peptidasen für die Proteinverdauung als inaktive Vorstufen synthetisiert und sezerniert. Trypsinogen und Chymotrypsinogen sind die beiden wichtigsten Vertreter und werden erst im Darmlumen aktiviert. Dies ist ein Schutzmechanismus, um die Selbstverdauung des Pankreas zu verhindern. Weiterhin wird noch ein Trypsininhibitor sezerniert, um einer Aktivierung des Trypsinogens in den Ausführungsgängen vorzubeugen.

Neben Peptidasen werden noch  $\alpha$ -Amylase für den Stärkeabbau und Lipase für den Fettabbau abgegeben. Diese Enzyme werden direkt in ihrer aktiven Form freigesetzt. Die Pankreaslipase braucht jedoch ein Coenzym, welches in inaktiver Form sezerniert wird und erst durch Trypsin im Darmlumen aktiviert werden muss.

Neben den Enzymen werden im Pankreas große Mengen Flüssigkeit sezerniert, welche Natriumchlorid (NaCl) aus den Azinuszellen und Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) aus den Gangzellen enthalten. Mit diesem Pankreassekret wird der saure Nahrungsbrei aus dem Magen im Dünndarm abgepuffert. Die basale Pankreasaktivität beträgt ca. 10 – 15 % der maximal möglichen Enzymsekretion und 2 – 3 % der maximalen  $\text{HCO}_3^-$ -Ausschüttung.

### ● Pankreatitis des Hundes

#### Ätiologie und Pathogenese

Bei der Pankreatitis unterscheidet man histopathologisch die chronische und die akute Form. Klinisch ist eine Differenzierung nicht möglich. Bei der chronischen Pankreatitis kommt es zur Infiltration des exokrinen Pankreas mit Lymphozyten und Plasmazellen, die eine dauerhafte Schädigung des Pankreas in Form von Fibrose und oder Atrophie zur Folge haben. Bei der akuten Pankreatitis überwiegen Neutrophile und Makrophagen. Beide Formen können zu Pankreasnekrose und peripankreatischer Fettgewebsnekrose führen. Die chronische Pankreatitis ist häufig mit weniger schwerwiegenden Symptomen verbunden als die akute Pankreatitis. Die auslösende Ursache der caninen Pankreatitis bleibt häufig unklar. Es wurden jedoch Risikofaktoren ermittelt.

#### Risikofaktoren für Pankreatitis

- Adipositas
- Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit
- Hyperlipidämie (erblich bei Zwergschnauzern)
- Hypertriglyceridämie > 5 faches Risiko bei einer Hypertriglyceridämie von >850 mg/dl
- Hyperkalzämie
- Arzneimittel:
  - Diuretika
  - Tetrazyklin, Sulfonamide
  - Azathioprin
  - Nichtsteroidale Antiphlogistika
  - Antikonvulsiva (Phenobarbital, Kaliumbromid)
- Trauma
- Chirurgische Eingriffe (Duodenal-, Pankreaschirurgie)
- Ischämie (Schock)
- Diabetes mellitus
- Morbus Cushing
- Rassedisposition (Zwergschnauzer, Englischer Cocker Spaniel)

Die Folge der Pankreatitis ist eine intrapankreatische Aktivierung von proteolytischen und lipolytischen Verdauungsprozessen, die zu einer Autodigestion des Pankreasgewebes führen.

Histologisch werden neben Entzündungsprozessen Gefäßschäden und Nekrosen nachgewiesen.

Milde Verläufe heilen häufig ohne bleibende Schäden aus, können aber auch in die schwere nekrotisierende Form (Abb. 1) umschlagen. Die autodigestiven Prozesse greifen dabei auf das umliegende Gewebe über (Fettgewebnekrosen) und haben schwere systemische Komplikationen zur Folge.

### Klinik

Bei einer akuten Pankreatitis werden abhängig von der Verlaufsform vor allem gastrointestinale Störungen wie Anorexie, Vomitus, abdominaler Schmerz und Durchfall diagnostiziert. In vielen Fällen ist das Allgemeinbefinden deutlich gestört und die Tiere sind apathisch. Bei schweren Verläufen (akut, nekrotisierend) können die Patienten in ein Schockgeschehen geraten oder werden mit Dyspnoe aufgrund eines nicht-kardialen Lungenödems (ARDS = Acute respiratory distress syndrome) vorgestellt. Eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) kann ebenfalls durch eine Pankreatitis ausgelöst werden und in der Folge ein multiples Organversagen verursachen.

Die Diagnostik der chronischen Verlaufsformen bereitet aufgrund der unklaren klinischen Symptomatik häufig Schwierigkeiten. Milde Verläufe verbleiben oft subklinisch. Bei schweren chronisch rezidivierenden Entzündungsschüben zeigen die Tiere wiederholt auftretende Phasen von Schmerz, Vomitus, Diarrhoe und Schwäche. Lokal begrenzte Herde entzündlicher Nekrosen und eitriger Steatitis zerstören das Pankreasgewebe. Zurück bleibt faserreiches Bindegewebe. In der Folge kann eine exo- und endokrine Pankreasinsuffizienz entstehen. Weitere Komplikationen können in Form von Pseudozysten, Abszessen und Verklebungen auftreten.



Abb. 1: Schwere nekrotisierende Pankreatitis eines Hundes intraoperationem

### Diagnose

Bei Patienten mit chronischen gastrointestinalen Symptomen wie Anorexie, Durchfall, Erbrechen, Gewichtsverlust u.s.w. sollte eine chronische Pankreatitis differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Um Differentialdiagnosen abzuklären ist es sinnvoll, Patienten mit gastrointestinalen Symptomen ausführlich zu untersuchen. Zu den empfohlenen Untersuchungen gehören:

- Untersuchung auf Endoparasiten einschließlich Giardien (z. B. mittels Kopro-Antigennachweis); gegebenenfalls sollten die Tiere entsprechend therapiert werden
- Blutuntersuchung: Großes Blutbild und klinische Chemie (z. B. Großer Check-up im IDEXX Labor oder Chem17 CLIP für die Catalyst-Geräte)
- TLI (bei Patienten mit Durchfall)

- Spec cPL<sup>®</sup>, einzeln oder als Bestandteil des Ergänzungsprofils Gastrointestinaltrakt Hund (cTLI, Spec cPL<sup>®</sup>, Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub>, Cortisol); als Ergänzung zum Großen Check-up zum reduzierten Preis erhältlich
- Urinanalyse (spezifisches Gewicht, Stick, Sediment)
- Ultraschalluntersuchung, (Röntgen)

### Labordiagnostik

#### Blutuntersuchung

Die Laborbefunde von Routineuntersuchungen zeigen häufig nur unspezifische Veränderungen. In der Hämatologie kann eine Neutrophilie mit Linksverschiebung sowie eine Thrombopenie und Anämie auftreten. Infolge des Flüssigkeitsverlustes kann es zu einer Hämokonzentration kommen. Bei der klinischen Chemie können erhöhte Leberenzymaktivitäten, Elektrolytbalancen, Hypalbuminämien sowie Hyper- oder Hypoglykämien auftreten. Lange Zeit galt eine dreifache Erhöhung der Enzymaktivität von  $\alpha$ -Amylase und Lipase als pathognomonisch. Die Lipase ist jedoch nicht pankreasspezifisch und kann auch bei Nierenerkrankungen, Hepatopathien, Neoplasien, Sepsis sowie iatrogen durch Kortikoide deutlich ansteigen. Das Gleiche konnte auch für die  $\alpha$ -Amylase nachgewiesen werden, welche jedoch durch die Gabe von Glukokortikoiden absinken kann. Auch falsch negative Befunde sind möglich, da bei chronischen Pankreatitiden die Werte häufig im Normbereich liegen.

#### Canine Pankreasspezifische Lipase (cPLi)

Das zuverlässigste minimalinvasive Diagnostikum ist derzeit der Nachweis der caninen pankreasspezifischen Lipase, der unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern in einem Immunoassay verfügbar ist (Spec cPL<sup>®</sup> Test bei IDEXX). In diesem Assay wird ausschließlich die in den Pankreasazinuszellen synthetisierte Lipase nachgewiesen. Die Sensitivität ist abhängig vom Schweregrad der Pankreatitis. Bei milder Pankreatitis lag die Sensitivität in einer Studie mit 70 Hunden nur bei 21 %, bei moderater bis schwerer Pankreatitis bei 71 %. Die Spezifität war 100 %. Zudem erfolgt keine Beeinflussung durch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, Gastritis oder die Gabe von Glukokortikoiden. Der semiquantitative Schnelltest IDEXX SNAP<sup>®</sup> cPL<sup>™</sup> für die Praxis weist eine Korrelation mit der Referenzmethode Spec cPL<sup>®</sup> von >95 % auf. Ein normales Testergebnis ermöglicht den Ausschluss einer Pankreatitis, ein Ergebnis im abnormalen Bereich deutet eine erhöhte cPL-Konzentration an und sollte mittels Spec cPL<sup>®</sup> quantifiziert werden.

#### Weitere Untersuchungen

In der Ultraschalldiagnostik sind ein Verlust der Echogenität und eine Vergrößerung des Pankreasparenchyms sowie hypoechogene Zonen verdächtig für Pankreatitis (Abb. 2). In der Dopplersonographie lässt sich die erhöhte Durchblutung der Entzündungsherde farblich nachweisen (Abb. 3). Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung wurde bisher nicht in einer großen Studie veröffentlicht, allerdings scheint sie bei chronischer Pankreatitis nicht sehr hoch zu sein. Außerdem hängt sie stark von dem Untersucher ab. Röntgenologisch zeigen Tiere mit Pankreatitis im cranialen rechten Abdomen eine verminderte Detailerkennbarkeit und eine mögliche Verlagerung des Dünndarmes nach dorsomedial. Röntgenaufnahmen dienen somit lediglich dem Ausschluss von Differentialdiagnosen.



Abb. 2: Charakteristisches Ultraschallbild einer Entzündung des Pankreas mit hypoechogenen (Ödem des pankreatischen Gewebes) sowie hyperechogenen Zonen (Nekrose des peripankreatischen Fettgewebes)

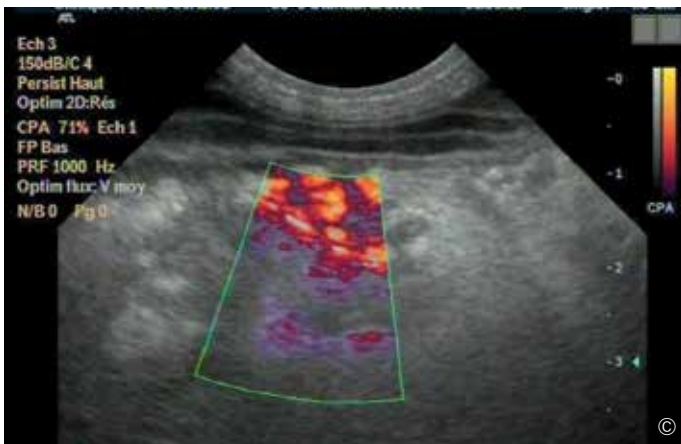


Abb. 3 Farbdoppler-Sonographie des Pankreas mit Entzündungsherden

Die Diagnose der chronischen Pankreatitis stützt sich auf die klinische Symptomatik, Ausschluss von Differentialdiagnosen, Ultraschalluntersuchung und die pankreasspezifische Lipase.

## Therapie

Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Pankreatitis sollte, wenn möglich, die Ursache der Pankreatitis behandelt bzw. auslösende Medikamente abgesetzt werden.

Die Therapie der chronischen Pankreatitis richtet sich nach der Klinik. Bei Patienten mit gestörtem Allgemeinbefinden sollten Schmerzmittel gegeben werden. Aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen sind nichtsteroidale Antiphlogistika kontraindiziert. Stattdessen sollten Morphinderivate (z. B. Buprenorphin, Butorphanol) verwendet werden.

Bei einer Pankreatitis handelt es sich fast immer um einen sterilen Prozess. Daher sind Antibiotika in der Regel nicht indiziert. Bei starkem Vomitus ist der Einsatz von Antiemetika (Maropitant) empfehlenswert. Bewährt hat sich zusätzlich die Gabe von H<sub>2</sub>-Blockern als Magenschutztherapie. Bei einer schweren Pankreatitis besteht immer das Risiko einer DIG, welche die Behandlung erschwert und die Prognose verschlechtert. Patienten mit einer milden chronischen Pankreatitis sollten auf eine fettarme Diät (inklusive Leckerchen) mit weniger als 20 g Fett/1.000 kcal eingestellt werden. Kontrollen sollten anfangs alle 2 – 3 Wochen stattfinden. Diese beinhalten die klinische Untersuchung und die Messung der cPLi. Wenn es dem Patienten besser geht, können größere Abstände für Kontrolluntersuchungen gewählt werden.

## ● Exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) des Hundes

### Ätiologie und Pathogenese

Eine progressive immunmedierte Atrophie des Pankreasgewebes ist die Hauptursache für die exokrine Pankreasinsuffizienz des Hundes. Erst nach einem Untergang von 75 – 90 % des funktionellen Pankreasgewebes entwickeln die meisten Hunde eine Symptomatik mit Durchfall und Steatorrhoe. Eine Prädisposition für EPI besteht bei Deutschen Schäferhunden (DSH) und Collie. Die Prävalenz beträgt bei diesen Rassen 1 %. Es können aber auch Hunde jeder anderen Rasse sowie Mischlinge betroffen sein. Bei DSH wurde für die EPI ein autosomal rezessiver Erbgang mit polygenen Erbeigenschaften nachgewiesen. In immunhistologischen Studien wurde für die Atrophie des Pankreasgewebes eine lymphozytäre Entzündung verantwortlich gemacht. Daher wird bei der hereditär auftretenden EPI von einer autoimmunen Ätiologie ausgegangen. Die EPI kann Tiere jeden Alters betreffen. Eine Häufung der Erkrankung besteht jedoch im Alter von 1 – 4 Jahren. Durch die fehlende intraluminale Verdauung kommt es zur Maldigestion. Die ungenügende Aufspaltung großmolekularer Nahrungsbestandteile bedingt eine osmotische Diarrhoe. Die im Verlauf der Erkrankung veränderte Dünndarmflora verstärkt die Malabsorption. Eine sekundäre bakterielle Überwucherung im Dünndarm (SIBO = Small intestinal bacterial overgrowth) ist ein häufiges Begleitproblem der EPI. Auch eine veränderte Enzymaktivität des Dünndarmmukosaepithels trägt zur Malabsorption bei. Beide Pathomechanismen sind nach Substitution von Pankreasenzymen reversibel.

### Klinik

Die Symptomatik einer EPI kann bei Hunden mit einer Teilatrophie des Pankreas längere Zeit subklinisch verlaufen. Besteht jedoch eine hochgradige Pankreasatrophie, zeigen die Hunde die typischen Symptome einer Maldigestion sowie Polyphagie, grauen bis ockerfarbenen oder gelben Massenstuhl und Gewichtsverlust. Die Tiere können aber auch Anorexie, Verdauungsstörungen und Gewichtsverlust zeigen. Weiterhin kann phasenweise abnormer Appetit sowie abdominaler Schmerz, Erbrechen und Flatulenz auftreten. Bei länger bestehender EPI zeigen die Tiere Symptome einer Mangelernährung wie Abmagerung, Haut- und Haarprobleme.

### Diagnose

Durch die Anamnese und die klinische Untersuchung kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Weiterführende Untersuchungen sind jedoch notwendig, um differentialdiagnostisch andere gastrointestinale Erkrankungen, die mit Maldigestion und Malabsorption einhergehen, abzugrenzen.

### Laboruntersuchung

Als Diagnostikum im Kot steht der Nachweis der caninen fäkalen pankreatischen Elastase (cE1) mittels Kopro-ELISA-Test als Screeninguntersuchung zur Verfügung. Bei einem Nachweis von <10 µg/g Kot besteht der Verdacht einer EPI. Für die Bestätigung der Diagnose sollte die canine Trypsin-like-Immunoreactivity (cTLI) im Blutserum bestimmt werden. Bei einer subklinischen EPI können Werte im Graubereich auftreten, die ebenfalls durch die Bestimmung der cTLI im Serum abgeklärt werden sollten. Starker, wässriger Durchfall anderer Genese kann die cE1 im Kot verdünnen. Die Bestimmung der cTLI-Konzentration ist das zur Zeit aussagekräftigste



Verfahren zur Diagnostik einer EPI im Blutserum (Goldstandard). Vor der Blutprobenentnahme müssen die Hunde 12 h (mind. 6 h) nüchtern sein, da sonst falsch hohe Werte gemessen werden können. cTLI Werte im Graubereich (5,0 – 35,0 µg/l) sollten 4 – 6 Wochen später nachuntersucht werden. In der Frühphase der Erkrankung können Werte im fraglichen Bereich auftreten. Das Pankreas besitzt eine hohe Reservekapazität, so dass häufig erst klinische Symptome auftreten, wenn 75 – 90 % des aktiven Pankreasgewebe atrophiert sind. Die Bestimmung der cTLI im Serum und von cE1 im Kot wird nicht durch die Gabe von Pankreasenzymen beeinflusst. Bei Tieren ohne klinische Symptomatik, die wiederholt TLI-Werte im Graubereich aufweisen, besteht der Verdacht einer Teilatrophie des Pankreas. Tiere mit einer EPI können zudem niedrige Cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) Spiegel zeigen. Für die Resorption von Cobalamin aus dem Darmlumen wird ein "intrinsic factor" benötigt, der im Pankreas und der Magenschleimhaut gebildet wird. Ein Cobalaminmangel verstärkt die klinischen Symptome.

In der Hämatologie werden eher unspezifische Veränderungen wie z. B. eine milde Anämie (nicht oder nur wenig regenerativ), eine leichte Lymphopenie und eine Eosinophilie nachgewiesen. Auch die klinische Chemie zeigt wenig spezifische Veränderungen. Lipase und  $\alpha$ -Amylase sind in der Diagnostik der EPI nicht hilfreich. Aufgrund der verminderten Digestions- und Resorptionsleistung kann eine Hypcholesterinämie und eine Hypoalbuminämie gemessen werden.

## Therapie

Die Enzymsubstitution sollte in Pulver- oder Granulatform erfolgen. Eine Vorinkubation des Futters ist nicht notwendig. Die Verwendung von Kapseln oder Tabletten wird nicht empfohlen, da der Wirkungseintritt verzögert wird und somit den Therapieerfolg reduziert. Möglich ist auch die Verfütterung von rohem, zerkleinertem Rinder-Pankreas mit jeder Mahlzeit. Das Pankreas kann 3 bis 6 Monaten bei -20°C ohne Verlust der Enzymaktivität gelagert werden. Zu Therapiebeginn kommt es zu einer schnelleren Besserung, wenn auf eine hochverdauliche, rohfasernarme Diät umgestellt wird. Initial ist eine fettarme Diät für die meisten Tiere besser verträglich. Ein bestehender Cobalaminmangel kann den Therapieerfolg mindern, weshalb eine wöchentliche parenterale Gabe über 4 – 8 Wochen empfohlen wird. Die Injektion ist schmerzhaft, eine orale Cobalaminsubstitution jedoch nicht sinnvoll. Auch nach erfolgreicher Therapie mit Enzympräparaten bleibt das Defizit in der Cobalaminresorption bestehen. Daher wird zu einer regelmäßigen Kontrolle des Serumspiegels geraten und nach Bedarf alle 3 – 6 Monate Cobalamin verabreicht. In Einzelfällen kann die Gabe von

H<sub>2</sub>-Blockern (z. B. Cimetidin) mit dem Gemisch aus Futter und Enzympräparat eine klinische Verbesserung bewirken. Cimetidin erhöht durch die Verminderung der Magensäure vermutlich den Anteil der im Dünndarm noch aktiven Pankreaslipase aus dem Enzympräparat und erhöht damit die Fettresorption. Tritt trotz Enzymsubstitution und Diätumstellung kein Therapieerfolg ein, besteht möglicherweise weiterhin eine bakterielle Übersiedlung des Dünndarms. Ein erhöhter Folsäurespiegel kann den Verdacht bestätigen, ein Wert im Normalbereich schließt ein solches Geschehen jedoch nicht aus. Empfohlen wird in diesen Fällen eine antibiotische Therapie. Selten kommt es neben der EPI zu einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (IBD). In diesen Fällen kann nach histologischer Bestätigung die Gabe von Prednisolon notwendig sein. Hunde in der subklinischen Phase der EPI benötigen keine Therapie. Auch die Gabe von Azathioprin hat keinen verzögernden Effekt auf die Pankreasatrophie.

## Prognose

Die meisten an einer EPI erkrankten Hunde sind mit Enzymsubstitution und Diät leistungsfähig und symptomfrei. Die Enzymsubstitution bei großen Hunden verursacht allerdings erhebliche Kosten.

## Untersuchungsmöglichkeiten bei IDEXX



### IDEXX Labor

- ▶ **Spec cPL<sup>®</sup>** Canine pankreasspezifische Lipase  
**Material:** 0,3 ml Serum,  
**Untersuchungsdauer:** 1 – 2 Tage

Der Spec cPL<sup>®</sup> ist als Einzeltest oder vergünstigter Ergänzungstest in Verbindung mit einem Profil (z. B. Großer Check-Up) erhältlich. Für die Katze steht der Spec fPL<sup>®</sup> Test (Feline pankreasspezifische Lipase) zur Verfügung.

- ▶ **Profil "Gastrointestinaltrakt Hund"**  
Spec cPL<sup>®</sup>, Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub>, cTLI, Cortisol  
**Material:** 2 ml Serum  
**Untersuchungsdauer:** 1 – 2 Tage

Als Einzel- oder Ergänzungsprofil erhältlich.

- ▶ **Canine fäkale Elastase 1**
- ▶ **Canine Trypsin-like-Immunoreactivity (cTLI)**



### IDEXX SNAP<sup>®</sup> Tests

- ▶ **SNAP<sup>®</sup> cPL<sup>™</sup>**

**IDEXX**  
LABORATORIES

**IDEXX GmbH**  
Mörkestr. 28/3  
D-71636 Ludwigsburg  
Telefon: 049 (0)69 153 253 290  
info-germany@idexx.com  
idexx.de

**IDEXX Vet Med Labor GmbH**  
Börsegasse 12/1  
AT-1010 Wien  
Telefon: +43 (0)1 206 092 729  
info-austria@idexx.com  
idexx.at

**IDEXX Diavet AG**  
Schlyffstr. 10  
CH - 8806 Bäch  
Telefon: +41 (0)44 786 90 20  
info-switzerland@idexx.com  
idexx.ch