

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien
(Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Jessika-Maximiliane Cavalleri, Dipl.ECEIM)
Klinisches Zentrum für Kleintiere
(Tierärztliche Leitung: Ass.-Prof. Dr. med. vet. Britta Vidoni)
Fachbereich Interne Medizin Kleintiere
(Leitung: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener Dipl.ECVIM-CA Dipl.ACVIM PhD)

Stress-Hyperglykämie bei Hunden mit kardial bedingtem Lungenödem

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Melanie Rauschitz

Wien, im Juni 2024

II

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. vet. Florian Zeugswetter
Klinisches Zentrum für Kleintiere, Endokrinologie
Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachter: AO. Univ.-Prof. Dr. med. vet. Rupert Palme
Institut für Physiologie, Pathophysiologie und Biophysik
Abteilung für Physiologie, Pathophysiologie und experimentelle Endokrinologie
Veterinärmedizinische Universität Wien

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle übernommenen Textstellen aus fremden Quellen wurden kenntlich gemacht.

Ich habe die entscheidenden Arbeiten selbst durchgeführt und alle zuarbeitend Tätigen mit ihrem Beitrag zur Arbeit angeführt.

Die vorliegende Arbeit wurde nicht an anderer Stelle eingereicht oder veröffentlicht.

Wien, den 12.06.2024

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping letters, likely representing the author's name.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Stress-Hyperglykämie ist eine metabolische Reaktion auf akute Erkrankungen oder Stress, die vorübergehend zu einer erhöhten Blutglukosekonzentration führt. Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, des sympathoadrenalen Systems und proinflammatorischer Zytokine bewirkt synergistisch eine verstärkte Freisetzung von Glukokortikoiden und Katecholaminen, wodurch die Glukoseproduktion in der Leber erhöht, sowie eine periphere Insulinresistenz induziert wird. Obwohl die Stress-Hyperglykämie bei Hunden bisher nicht ausreichend erforscht ist, legen Studien sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin nahe, dass Hyperglykämie mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert sein kann.

Diese retrospektive Studie basiert auf Daten aus dem „Tierspitalinformationssystem“ der Veterinärmedizinischen Universität Wien von Oktober 2021 bis Oktober 2023. Sie fokussierte sich auf Hunde mit kardialem Lungenödem, um die Prävalenz und Merkmale von stressinduzierter Hyperglykämie zu erforschen. Der Einfluss von Faktoren wie Therapie, das Auftreten von Hyperglykämie und deren Auswirkung auf die Prognose der betroffenen Hunde wurde analysiert.

Die Zielpopulation umfasste 28 Hunde mit kardialem Lungenödem, verglichen mit einer Kontrollgruppe von 98 Hunden ohne diese Diagnose. Die Zielgruppe bestand ausschließlich aus kleinen Hunderassen mit signifikant höherem Alter. Weiblich intakte Hündinnen wiesen eine erhöhte Prävalenz von Hyperglykämie auf. Dyspnoe und Diuretikagabe waren in der Zielgruppe häufiger, wobei die Diuretikagabe keinen Einfluss auf die Glukosewerte hatte. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Blutglukosekonzentration und der Mortalität zwischen den Gruppen festgestellt.

Retrospektive Studien sind mit inhärenten Limitationen verbunden, welche die Interpretation der Ergebnisse negativ beeinflussen können. Daher sollten in Zukunft prospektive Studien mit einer größeren Anzahl an Probanden zu Stress-Hyperglykämie bei Hunden durchgeführt werden.

ABSTRACT

Stress hyperglycaemia is a metabolic response to acute illness or stress that temporarily results in increased blood glucose concentration. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the sympathoadrenal system and proinflammatory cytokines synergistically leads to an increased release of glucocorticoids and catecholamines, which increase glucose production in the liver and may induce peripheral insulin resistance. Although stress hyperglycaemia in dogs has not been sufficiently examined, studies in human and in veterinary medicine suggest that hyperglycemia may be associated with an unfavourable disease course and increased mortality.

This retrospective study is based on data from the “Tierspitalinformationssystem” of the University of Veterinary Medicine Vienna from October 2021 to October 2023. It focused on dogs with cardiac pulmonary edema to investigate the prevalence and characteristics of stress-induced hyperglycaemia. The influence of therapy, on the occurrence of hyperglycaemia and its effect on the prognosis was analysed.

The target population included 28 dogs with cardiac pulmonary edema, compared with a control group of 98 dogs without this diagnosis. The target group consisted exclusively of small dog breeds of significantly higher age. Female intact dogs exhibited an increased prevalence of hyperglycaemia. Dyspnea and diuretic administration were more common in the target group, although diuretic administration had no effect on glucose levels. No significant differences in blood glucose concentration or mortality were found between the groups.

Retrospective studies are inherently limited, influencing the interpretation of the results. Therefore, prospective studies with a larger number of subjects on stress hyperglycaemia in dogs should be conducted in the future.

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
1. EINLEITUNG	1
1.1. HYPOTHESE.....	2
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. GLYKÄMIE	3
2.2. HYPOGLYKÄMIE.....	3
2.3. HYPERGLYKÄMIE	4
2.4. STRESS-HYPERGLYKÄMIE	4
2.5. DIABETES MELLITUS	7
2.6. LUNGENÖDEM.....	8
2.6.1. Kardial bedingtes Lungenödem.....	9
2.6.2. Nicht-kardiogenes-Lungenödem	11
2.6.3. Neurogenes Lungenödem	11
2.7. DIAGNOSE	11
2.7.1. Allgemein klinische Untersuchung.....	11
2.7.2. Labordiagnostik.....	12
2.7.3. Bildgebende Diagnostik	12
2.7.3.1. Radiologische Untersuchung.....	12
2.7.3.2. Echokardiographische Untersuchung.....	13
2.7.3.3. Thoraxsonographie.....	14
2.8. THERAPIE	14
3. MATERIAL UND METHODIK.....	16
3.1. ERHEBUNG DER DATEN.....	16
3.2. STUDIENPOPULATION UND PATIENTENDATEN	16
3.3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN.....	17

VI

3.3.1.	Radiologische Untersuchung	17
3.3.2.	Echokardiographische Untersuchung	18
3.3.3.	Blutuntersuchung.....	18
3.4.	LITERATURRECHERCHE.....	18
3.5.	STATISTISCHE METHODEN	18
4.	ERGEBNISSE	19
4.1.	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	19
4.2.	KLINIK, LABOR, THERAPIE UND OUTCOME	26
5.	DISKUSSION	34
6.	LITERATURVERZEICHNIS	40
7.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	44

Abkürzungsverzeichnis

ALIVE – Agreeing Language in Veterinary Endocrinology

BGC – Blutglukosekonzentration

CHF – kongestive Herzinsuffizienz

CRH - Corticotropin-Releasing-Hormon

DCM – Dilatative Kardiomyopathie

DM – Diabetes mellitus

HPA – Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

ICU – Intensive Care Unit

IL - Interleukin

LVEDP – linksventrikulärer enddiastolischer Druck

MVD - Mitralklappeninsuffizienz

PDA – persistierender Ductus arteriosus

SAS – Subaortenstenose

TIS – Tierspitalinformationssystem

TNF- α - Tumornekrosefaktor alpha

VHS – Vertebral-Heart-Score

VSD – Ventrikelseptumdefekt

1. Einleitung

Seit den späten siebziger Jahren ist in der veterinärmedizinischen Literatur das Phänomen der Stress-Hyperglykämie bei Katzen während des Tierarztbesuches dokumentiert. Im Vergleich zu Hunden, die wiederholte Blutabnahmen besser tolerieren, neigen Katzen zu Aggressionen und zeigen eine vorübergehende Hyperglykämie. Dies führte zur Etablierung des Begriffs "Stress-Hyperglykämie" in der Veterinärmedizin (1). Der Terminus „Stress-Hyperglykämie“ wird üblicherweise verwendet, um eine durch eine akute Erkrankung hervorgerufene veränderte Stoffwechsellage zu beschreiben, die durch einen vorübergehenden Anstieg der Blutzuckerkonzentration gekennzeichnet ist (2,3). Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA), das sympathoadrenale System und die proinflammatorischen Zytokine (Tumornekrosefaktor alpha [TNF- α], Interleukin [IL]-1 und IL-6) wirken kollektiv und synergistisch, um eine Stress-Hyperglykämie auszulösen (3).

In der Humanmedizin zeigen Studien den Zusammenhang hoher Glukosewerte bei kritisch kranken, humanen Patienten, wobei diese ein Marker für einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation, wie auch für eine höhere Mortalität zu sein scheinen (3–6). Die Stress-Hyperglykämie bei Hunden ist bisher nicht ausreichend erforscht, jedoch deuten verschiedene Studien auf einen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und verschiedenen Erkrankungen sowie deren Outcome hin. Publikationen haben eine Verbindung zwischen Hyperglykämie und Schädel-Hirn-Traumata, Notfallpatienten sowie mit nicht kardial bedingten Lungenödemen aufgezeigt (7–9). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und einer höheren Mortalität bei kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) festgestellt (10).

Die vorliegende retrospektive Studie zielte darauf ab, die Prävalenz und Charakteristika von Stress-induzierter Hyperglykämie bei Hunden mit kardial bedingtem Lungenödem zu untersuchen. Historisch wurde Stress-Hyperglykämie in der Veterinärmedizin hauptsächlich mit Katzen in Verbindung gebracht, jedoch lag der Fokus dieser Arbeit auf Hunden (1). Dabei wurde untersucht, ob bestimmte Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Therapie einen Einfluss auf das Auftreten von Hyperglykämie haben und wie sich diese auf die Prognose der betroffenen Hunde auswirken. Die gesammelten Daten wurden anschließend mit den Ergebnissen früherer Studien kontrastiert, um ein umfassenderes Verständnis für dieses Phänomen zu gewinnen.

1.1. Hypothese

Bei Hunden kann akuter Stress die Freisetzung von Hormonen wie Kortisol, Adrenalin und Noradrenalin induzieren, welche die Insulinwirkung in den Zellen hemmen und die Freisetzung von Glukose aus der Leber fördern. Dies führt zu einer erhöhten Blutzuckerkonzentration, wie bereits in Fällen von akuten Schädel-Hirn-Traumata beobachtet wurde (8). Die Hypothese dieser Arbeit postuliert, dass auch akute kongestive Herzinsuffizienzen mit begleitendem Lungenödem eine Stresshyperglykämie hervorrufen können, die durch den Einsatz von Diuretika verstärkt wird. Es wird angenommen, dass erhöhte Glukosewerte mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf und einer schlechteren Prognose bei den betroffenen Hunden assoziiert sind.

2. Literaturübersicht

2.1. Glykämie

Die Glykämie bezeichnet den physiologischen Glukosegehalt des Blutes. Die Hauptquellen von Glukose im Körper sind die Glukoneogenese, die Glykogenolyse sowie die Verdauung und Absorption von Kohlenhydraten. Durch die Hormone Insulin, Glukagon, Adrenalin, Kortisol, Wachstumshormon und Progesteron wird die Blutglukosekonzentration (BGC) in einem engen Gleichgewicht gehalten. Adrenalin fördert die Glukagonausschüttung und vermindert die Insulinausschüttung, Kortisol hingegen regt die Lipolyse an und stellt Aminosäuren für die Glukoneogenese zur Verfügung. Insulin wird von den pankreatischen Betazellen produziert, stimuliert die Glukoseaufnahme von dem Blut in die Zellen und unterdrückt die Glykogenolyse, Glukoneogenese sowie die Glukagonausschüttung. Eine erniedrigte Insulinkonzentration oder -resistenz führt zu einem verminderten Glukoseverbrauch in der Peripherie. Kommt es zu einer Hypoglykämie stimuliert Glukagon die Glukoneogenese sowie die Glykogenolyse und führt dadurch zu einem verminderten Glukoseverbrauch. Glukagon und Wachstumshormon unterdrücken den Glukoseverbrauch in der Peripherie, wodurch die Lipolyse gesteigert wird (11).

2.2. Hypoglykämie

Als Hypoglykämie wird eine BGC < 60 mg/dl bezeichnet (12). In der Regel treten klinische Symptome erst auf, wenn der Glukosespiegel unter 45–50 mg/dl liegt. Allerdings ist diese Schwelle variabel und abhängig davon, wie schnell die Hypoglykämie eintritt. Hunde, die langfristig unter Hypoglykämie leiden, können trotz eines Glukosespiegels von etwa 40 mg/dl symptomfrei bleiben, während Hunde, bei denen der Glukosemangel plötzlich auftritt, bereits bei Serum-Glukosewerten von 45–50 mg/dl Krampfanfälle zeigen können (13). Während die meisten Gewebe im Körper bei Glukosemangel auf Ketonkörper oder Fettsäuren als Energiequelle zurückgreifen können, ist das Gehirn auf eine konstante Glukosekonzentration angewiesen, da Glukose im Zentralnervensystem weder produziert noch gespeichert werden kann. Daher äußert sich eine Hypoglykämie klinisch meist neurologisch (Neuroglykopenie), welches sich als verändertes Bewusstsein, Synkopen, Ataxie, Anfälle, Blindheit, Apathie, Stupor oder Koma manifestiert. Initial kommt es aufgrund der erhöhten gegenregulatorischen Katecholaminausschüttung zu Symptomen wie Anorexie, Tachypnoe, Durchfall, Tachykardie

oder Schock (11). Zu den Ursachen, die zu einer Hypoglykämie führen, sind unter anderem ein Überschuss an Insulin oder insulinähnlichen Substanzen (aufgrund von einem Insulinom oder Medikamenten), exzessiver Glukoseverbrauch (in Folge von Infektionen oder aktivitätsinduziert), reduzierte Glukoseproduktion (bei portosystemischem Shunt oder Glukagon) und Pseudohypoglykämie (bei unsachgemäßer Handhabung der Blutprobe) zu nennen (14). Bei Letzterem muss man auf die präanalytischen Faktoren achten, wie die verzögerte Zentrifugation wobei es zum Kontakt des Serums/Plasmas mit den Zellbestandteilen kommt. Bei einer Erythrozytose und einer Leukozytose wird dieses Problem noch verstärkt, da dies zu einer in-vitro-Glykolyse mit Abbau der Glukose führt (11).

2.3. Hyperglykämie

Eine Hyperglykämie beschreibt eine BGC $> 126\text{mg/dl}$, wobei der Referenzbereich verschiedener Geräte variieren kann (12). Wenn die BGC über der Nierenschwelle $> 180\text{-}220\text{mg/dl}$ liegt, treten Symptome einer Hyperglykämie auf. Wird dieser Wert erreicht, kommt es zu einer osmotischen Diurese, da die Rückresorptionskapazitäten der tubulären Glukosetransporter überschritten werden (11). Ursachen für eine Hyperglykämie sind unter anderem Diabetes mellitus (DM), postprandial (bis zu zwei Stunden nach dem Fressen, hier kann der Blutzuckerspiegel auf bis zu 150mg/dl ansteigen), Medikamentengabe (v.a. von Glukokortikoiden, Progesterone und Adrenalin), Hyperadrenokortizismus, Glukoseinfusion, Phäochromozytom, Diöstrus, Pankreatitis, Glukagonom und Stress (11,15,16).

2.4. Stress-Hyperglykämie

"Stress-Hyperglykämie" bezeichnet oft eine erhöhte BGC bei Patienten ohne vorher diagnostizierten DM. Diese tritt aufgrund einer akuten Erkrankung auf, die den Stoffwechsel beeinflusst und zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führt (17). Langzeitstress kann ebenfalls eine Hyperglykämie hervorrufen, allerdings ist diese nicht so ausgeprägt, da sie hauptsächlich auf eine erhöhte Ausschüttung von Glukokortikoiden zurückzuführen ist (11). Bei Hunden wird eine stress-induzierte Hyperglykämie selten höher als 150mg/dl beobachtet, während bei Katzen Werte von bis zu 400mg/dl beschrieben sind (1,11).

Die Stressreaktion wird größtenteils durch die HPA-Achse und das sympathoadrenale System vermittelt, wobei die Reaktion je nach Stressgrad abgestuft wird (3). Die Aktivierung der HPA-Achse führt zu einer Erhöhung der Sekretion von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Arginin-Vasopressin aus dem paraventriculären Nukleus des Hypothalamus. CRH spielt eine zentrale integrative Rolle bei der Reaktion auf Stress, es stimuliert die Produktion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) durch den Hypophysenvorderlappen, wodurch die Zona fasciculata der Nebennierenrinde veranlasst wird, mehr Glukokortikoide zu produzieren. Arginin-Vasopressin ist ein schwacher ACTH-Sekretor und vasoaktives Peptid, es wirkt synergetisch mit CRH, um die Sekretion von ACTH zu steigern, dies erhöht die Kortisolproduktion. Der Anstieg von Kortisol hat vielfältige Auswirkungen auf den Körper, einschließlich metabolischer, kardiovaskulärer und immunologischer Effekte, die darauf abzielen, die Homöostase während Stress wiederherzustellen. Zusätzlich besteht eine enge Verbindung zwischen der HPA-Achse und dem Immunsystem, die durch verschiedene positive und negative Feedback-Loops gekennzeichnet ist. Die Aktivierung des sympathoadrenalen Systems löst die Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark aus und erhöht die Produktion von entzündlichen Zytokinen wie IL-6 (18). Das Nebennierenmark ist die Hauptquelle für die Freisetzung von Katecholaminen (19). Die Kortisolausschüttung der Nebenniere steigt bei schwerem Stress auf das bis zu Zehnfache an (18). Bei Schockpatienten steigen die Plasmakonzentrationen von Adrenalin auf das bis zu 50-fache und von Noradrenalin auf das bis zu Zehnfache an (19). Anti-Insulin Hormone wie Glukagon, Noradrenalin und Kortisol interagieren synergistisch miteinander. Bei gleichzeitigem Auftreten aller drei Hormone kommt es zu einer Überproduktion der Glukose und einer Hyperglykämie im Plasma (2,19,20). Die neuroendokrine Reaktion auf Stress ist durch übermäßige Glukoneogenese, Glykogenolyse und Insulinresistenz gekennzeichnet. Eine Hyperglykämie unter Stress scheint jedoch in erster Linie durch eine erhöhte hepatische Glukoseausscheidung und nicht durch eine gestörte Glukoseextraktion im Gewebe verursacht zu werden. Zu den metabolischen Effekten von Kortisol gehört ein Anstieg der Blutglukosekonzentration durch die Aktivierung von Schlüsselenzymen, die an der hepatischen Glukoneogenese beteiligt sind, sowie die Hemmung der Glukoseaufnahme in peripheres Gewebe wie der Skelettmuskulatur. Sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin stimulieren die hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese. Noradrenalin hat den zusätzlichen Effekt, die Versorgung der Leber mit Glycerin durch

Lipolyse zu erhöhen. Inflammatorische Mediatoren, insbesondere die Zytokine TNF- α , IL-1, IL-6 und C-reaktives Protein, induzieren ebenfalls eine periphere Insulinresistenz (21) (Abb. 1).

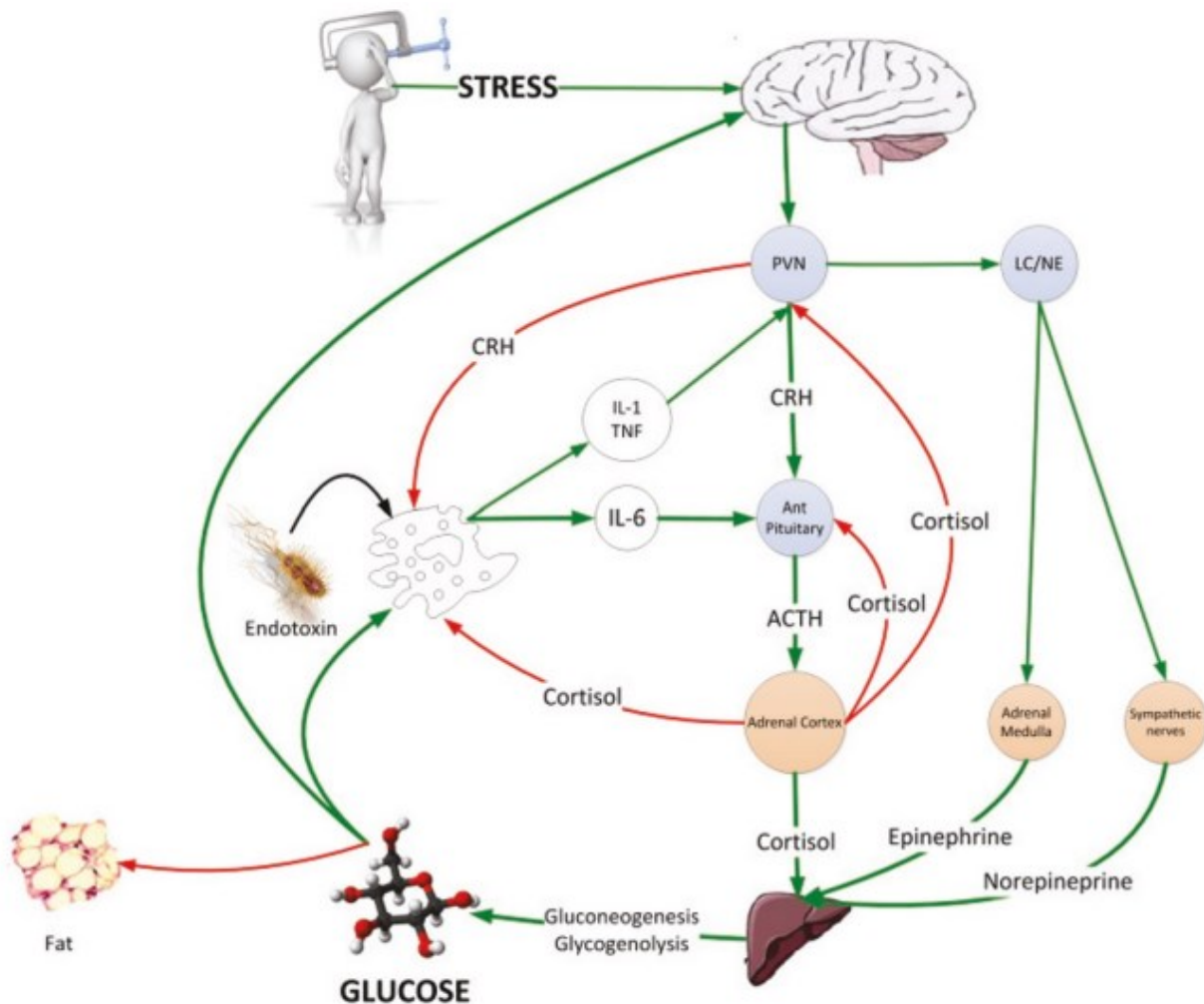


Abbildung 1: Die neuroendokrine Reaktion auf Stress, welche zu einer Stress-Hyperglykämie führt. LC/NE: Locus-Ceruleus-Noradrenalin-System, PVN: paraventriculärer Nucleus (3)

Schwere Erkrankungen führen zu einer Beeinträchtigung der Funktion des Glukosetransporters GLUT4, welches zu einer verminderten Insulin-vermittelten Glukoseaufnahme in die Zellen führt. Dies wird auf die Wirkung von endogenen Glukokortikoiden und entzündlichen Zytokinen wie TNF- α und IL-1 zurückgeführt (22).

Primär wurde die Stress-Hyperglykämie als Marker für den Schweregrad der Erkrankung angesehen, mittlerweile ist bekannt, dass die Hyperglykämie selbst auch schädliche Effekte verursacht (17). Die Konsequenzen von Hyperglykämie inkludieren veränderte Flüssigkeits-Balance, Prädisposition für Infektionen, eine erhöhte Morbidität nach akuten kardiovaskulären Ereignissen sowie ein gesteigertes Risiko eines Nierenversagens, einer Polyneuropathie und Mortalität nach einem Krankenhausaufenthalt auf der Intensivstation (23). Publikationen zeigen, dass Hyperglykämien mit einem längeren stationären Aufenthalt verbunden sind und die Häufigkeit für septische Komplikationen erhöht sind. Studien weisen ebenso auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter Glukosekonzentration und Mortalität hin, wobei eine Hyperglykämie die Mortalität negativ beeinflusst (9,10,17). In der Humanmedizin hat die intensive Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation einen signifikanten Rückgang der Mortalität gezeigt, unabhängig davon, ob eine Diabeteserkrankung vorlag oder nicht (24).

2.5. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, auch als Zuckerkrankheit bekannt, ist eine Stoffwechselstörung, die entsteht, wenn die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse entweder nicht genügend Insulin produzieren (Typ I) oder wenn die Insulinwirkung beeinträchtigt ist (Typ II). In beiden Szenarien ist die Aufnahme von Glukose in die Zellen reduziert, was zu einem signifikanten Anstieg des Blutzuckerspiegels nach der Nahrungsaufnahme führt (25).

Die Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE) Kriterien legen den Blutzuckergrenzwert zur Diagnose von DM beim Hund auf $> 126\text{-}200\text{ mg/dl}$ fest. DM wird beim Hund definiert als ein nüchterner oder nicht nüchterner Blutzuckerspiegel von $\geq 200\text{ mg/dl}$ in Verbindung mit klinischen Symptomen, die auf DM hinweisen und nicht durch andere Krankheitsprozesse erklärt werden können, oder wenn der Hund eine hyperglykämische Krise wie diabetische Ketoazidose durchläuft. Bei unklaren Symptomen empfiehlt diese Definition wiederholte Blutzuckermessungen, zusätzliche Tests wie Urinanalyse oder die Messung glykosylierter Proteine. Hunde mit Blutzuckerwerten zwischen $> 126\text{ mg/dl}$ und $\leq 200\text{ mg/dl}$ können durch dokumentierte anhaltende Nüchternhyperglykämie über 24 Stunden oder erhöhte glykosylierte Proteinkonzentrationen diagnostiziert werden (12).

Ist die BGC erhöht, wird unter anderem der Laborparameter Fruktosamin bestimmt, dieser hilft, um eine Stress-Hyperglykämie von einem DM zu differenzieren. Besteht die Hyperglykämie für einen längeren Zeitraum, lagert sich die Glukose an Proteine und es kommt so zur Entstehung von Fruktosamin. Fruktosamine gehören zu den Serumproteinen und sind glykolysierte Proteine, die durch irreversible, nicht-enzymatische Bindung von Glukose und Serumproteinen (v.a. Albumin) gebildet werden. Die Konzentration von Fruktosamin ist proportional zur bestehenden BGC. Aufgrund der kürzeren Lebensdauer von Albumin im Vergleich zu Hämoglobin, spiegelt die Fruktosaminkonzentration die BGC der letzten 1-3 Wochen wider (26). Es ist wichtig zu beachten, dass bei Hypoproteinämien und der Hypothyreose keine Erhöhung von Fruktosamin auftritt, während falsch hohe Werte aufgrund von Paraproteinen möglich sind (27). Für eine umfassende Untersuchung anderer möglicher Ursachen von Hyperglykämie können zusätzlich eine Urinanalyse, endokrinologische Tests und bildgebende Verfahren durchgeführt werden (11).

2.6. Lungenödem

Ein Lungenödem tritt auf, wenn Flüssigkeit aus den Kapillargefäßen der Lunge in das angrenzende Lungeninterstitium und die Alveolen austritt. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der Ventilation sowie zu einer verminderten Diffusion von Sauerstoff und Kohlendioxid (14).

Unter physiologischen Bedingungen kommt es zu einem linearen Anstieg des pulmonalen Blutflusses vom Apex zur Basis der Lunge. Ist der Druck im linken Vorhof erhöht, führt dies zu einer pulmonalvenösen Hypertonie und einer gleichmäßigeren Verteilung des Blutflusses (28). Auf diese Weise werden geringfügige Erhöhungen des pulmonalen Kapillarkeildrucks ausgeglichen, ohne dass es zu einer Entwicklung eines Lungenödems kommt. Bei einem höheren Füllungsdruck kann die Flüssigkeit beginnen, die mikrovaskuläre Barriere zu überwinden (29). Der Flüssigkeitsaustausch in der Lunge wird durch ein Gleichgewicht zwischen den kapillaren hydrostatischen Kräften, die ein Lungenödem begünstigen, und dem interstitiellen onkotischen Druck, der dem entgegenwirkt, reguliert. Die dünne Seite der Alveolar-Kapillar-Einheit ist für den Gasaustausch geeignet, da sie eine geringe Permeabilität aufweist und kurze Diffusionswege bietet. Der dickere Teil der Alveolar-Kapillar-Einheit enthält ein Interstitium, in dem sich Ödeme zunächst bilden, bevor sie die kritischen Gasaustauschbereiche erreichen. Wenn sich Flüssigkeit im interstitiellen Kompartiment

ansammelt, steigt der hydrostatische Druck und der onkotische Druck sinkt, zusammen wirken sie dem weiteren Flüssigkeitsfluss entgegen (29). Die kapilläre Seite der Membran ist durchlässig und ermöglicht eine kontinuierliche Filtration von Flüssigkeiten und Proteinen aus dem vaskulären in den interstitiellen Raum (30). Sobald sich Flüssigkeit im Interstitium bildet, wird sie entlang eines negativen Druckgradienten zu den interlobulären Septen, dann in den peribronchovaskulären Raum und schließlich in den Hilus transportiert (31). Die Lymphgefäße der Lunge haben eine wesentliche Rolle bei der Blutflussregulierung. Sie entspringen im interstitiellen Raum der terminalen Bronchiolen, vereinigen sich am Hilus und leiten überschüssige Flüssigkeit hauptsächlich in den rechten Lymphkanal, der ins venöse System mündet. Ihre peristaltische Bewegung und unidirektionale Ventile ermöglichen es ihnen, das Volumen des distalen Lungenzwischenraums zu regulieren, wodurch der Gasaustausch nicht beeinträchtigt wird (30). Entscheidend für die physiologische Flüssigkeitsverschiebung durch die Gefäßmembran ins umliegende Gewebe sind vier Faktoren verantwortlich: die Membranpermeabilität, der hydrostatische Druckgradient, der onkotische Druckgradient und das Entgegenwirken des Lymphabflusses einer extravasalen Flüssigkeitsansammlung. Sollten eine der vier Faktoren in einem Ausmaß gestört sein, welches nicht kompensierbar oder tolerierbar ist, entsteht ein Ödem (32).

Je nach Ursache und der Pathophysiologie unterscheidet man zwischen einem kardiogenen (erhöhter hydrostatischer Druck), nicht-kardiogenen (erhöhte Permeabilität) und neurogenen Lungenödem (14).

2.6.1. Kardial bedingtes Lungenödem

Damit ein kardiogenes Lungenödem entsteht, muss eine linksventrikuläre Stauungsinsuffizienz mit entsprechender Grunderkrankung vorhanden sein (33). Aufgrund von Rückstau des Blutes bei verminderter Herzleistung des linken Herzens kommt es zu einem erhöhten hydrostatischen Druck in den Lungengefäßen, nachfolgend zu einem Austritt von Flüssigkeit in das Interstitium und zu einem kardiogenen bzw. hydrostatischen Lungenödem. Ein iatrogenes hydrostatisches Lungenödem kann gegebenenfalls durch eine generelle Erhöhung des hydrostatischen Druckes bei Gabe von zu viel Infusion entstehen (14). Die Entwicklung eines kardiogenen Lungenödems wird weitgehend durch das Ausmaß der Volumenüberlastung und den daraus resultierenden Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) vorhergesagt (34). Der

physiologische Druck in den Lungenkapillaren beträgt < 12 mm Hg. Bei einem progressiven Druckanstieg kann, bevor ein Lungenödem entsteht, der Druck auf > 20 mm Hg steigen, da die Kapazität des Lymphabflusses gesteigert werden kann (34,35). Bei einem LVEDP von 25 mm Hg oder höher tritt definitiv eine Flüssigkeitsverschiebung in das Lungengewebe auf. Diese Situation erfordert eine rasche therapeutische Intervention, da die Überlebenschancen nach Ablauf von drei Stunden als gering einzustufen sind. Die Prognose hängt allerdings nicht von der Zeit ab, die für die Entwicklung des Lungenödems benötigt wird, sondern vielmehr vom Ausmaß des Lungenödems (34).

Die häufigste Ursache für ein kardiogenes Lungenödem ist die Dysfunktion des linken Ventrikels (30). Die CHF ist ein häufiges und oft lebensbedrohliches klinisches Syndrom bei Hunden. Es ist durch Herzfunktionsstörungen, neurohormonale Aktivierung, Natrium- und Wasserretention sowie einen Anstieg des LVEDP gekennzeichnet (34). Bei einer CHF ist die systolische Leistung des linken Ventrikels beeinträchtigt, der Ventrikel ist dilatiert und der LVEDP ist erhöht. Der Anstieg des LVEDP verursacht eine Erhöhung des pulmonalen Kapillardrucks und kann dadurch ebenso zu einem dynamischen Fortschreiten der Mitralklappeninsuffizienz führen (29,30). Andere Herzkrankheiten können ebenfalls zu einem erhöhten LVEDP führen, auch wenn die systolische Funktion normal ist. Dies geschieht durch eine Reduktion der Compliance des linken Ventrikels und die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion. Bei der linksventrikulären Hypertrophie und bei der restriktiven Kardiomyopathie aufgrund infiltrativer Herzerkrankungen ist die reduzierte Compliance anhaltend. Die Reduktion der Compliance kann allerdings auch nur von vorübergehender Dauer sein, wie es bei der Myokardischämie der Fall ist. Ein erhöhter Kapillardruck trotz normalem LVEDP ist selten, kann jedoch bei der Mitralklappenstenose auftreten (30). Zu den Grunderkrankungen, die zu einem kardiogenen Lungenödem führen können, zählen die Mitralklappenendokardiose, eine Mitralklappeninsuffizienz (MVD) oder eine Kardiomyopathie (dilatative, hypertrophe oder restriktive) (14,33). Der persistierende Ductus arteriosus (PDA) zählt zu den angeborenen Herzerkrankungen, der ebenfalls in der Lage ist ein kardial bedingtes Lungenödem auszulösen. Ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) kann ebenso zu einer Stauungsinsuffizienz führen, allerdings sind diese Defekte oftmals klein und führen selten zu einem Herzversagen, da sie erhaltene physiologische Druckverhältnisse (restriktiv oder resistiv) aufweisen (36). Eine Subaortenstenose (SAS) kann im Prinzip auch zu einer Stauungsinsuffizienz führen, dieser Fall

tritt allerdings nur selten ein, da Hunde mit einer hochgradigen SAS meistens eines plötzlichen Herztodes sterben (35). Kardial bedingte Lungenödeme können auch aufgrund von akuten Tachyarrhythmien oder einem Riss der Chordae tendineae verursacht werden, wodurch der Vorhof nicht genügend Zeit hat, sich zu vergrößern (14).

Symptome, die bei einem kardiogenen Lungenödem auftreten können, sind Dyspnoe, Tachypnoe, Polypnoe, Zyanose, Husten, erhöhte Ruheatmung, seröser Ausfluss, Arrhythmien, Herzgeräusch, Leistungsschwäche und Hypothermie (14,37).

2.6.2. Nicht-kardiogenes-Lungenödem

Bei einem nicht-kardiogenen-Lungenödem, auch als respiratory distress syndrome (ARDS) bekannt, kommt es zu einer erhöhten kapillären Permeabilität (30). Symptomatisch zeigt sich dieses Lungenödem mit Atemnot und proteinreichem Auswurf. Im Röntgen zeigt sich ein generalisiertes bilaterales alveoläres Muster und kein Hinweis für eine Kardiomegalie. Die Therapie konzentriert sich auf eine symptomatische Behandlung mittels Sauerstoffkäfig/Beatmung. Differentialdiagnostisch sind hier SIR/Sepsis, Urämie, Lungenwürmer, Trauma, (toxische) Pneumonie, immunmedierte hämolytische Anämie, Sauerstoffintoxikation und Transfusionen zu erwähnen (14).

2.6.3. Neurogenes Lungenödem

Die Pathophysiologie des neurogenen Lungenödems ist eine erhöhte pulmonale Vasokonstriktion. Oftmals ist auch die Rede von einem gemischten Lungenödem. Atemnot, proteinreicher Auswurf und obere Atemwegsstenose zählen zu den Symptomen dieses Lungenödems. Röntgenologisch zeigt sich v.a. in den kaudalen Lungenlappen ein alveoläres Muster. Die Therapie beläuft sich bei diesem Lungenödem symptomatisch mittels Sauerstoffgabe und/oder Beatmung. Differenzialdiagnostisch kommen folgende Diagnosen in Frage: Strangulation, obere Atemwegsstenose, Schädel-Hirn-Trauma und Status epilepticus (14).

2.7. Diagnose

2.7.1. Allgemein klinische Untersuchung

Klinisch manifestiert sich bei einem Lungenödem eine hochfrequente, oberflächliche Atmung, bei hochgradigen Ödemen kann es zu Nasenausfluss oder Husten mit schaumigem Auswurf

kommen (14). Ein Knistern der Lunge ist auskultatorisch bei einem Lungenödem beschrieben (35,37). Herzgeräusche können auf das Vorliegen einer Herzerkrankung hinweisen (37).

2.7.2. Labordiagnostik

Durch labordiagnostische Verfahren kann die Diagnose eines kardial bedingten Lungenödems bekräftigt werden. Dabei werden zwei Biomarker zur Bewertung herangezogen. Das N-terminal-pro-brain-natriuretische Peptid (NT-proBNP) ist ein kardialer Biomarker, der bei einem erhöhtem Wandstress der Herzkammern nachgewiesen wird und mit progressiven Veränderungen ansteigt. Er dient zur Unterscheidung einer kardial bedingten Atemnot (11). Die Plasmakonzentration NT-proBNP ist bei Patienten mit fortgeschrittener MVD und dilatativer Kardiomyopathie (DCM) erhöht und kann bei der Diagnose von CHF nützlich sein (38). Liegt der Wert < 800 pmol/l, ist eine CHF unwahrscheinlich. Bei höheren Werten besteht keine zwingende Evidenz für das Vorliegen einer Herzerkrankung, daher ist eine bildgebende Diagnostik erforderlich (11). Der Biomarker Troponin I ist ein myofibrilläres Protein, das hauptsächlich im Herzmuskel vorhanden ist und bei Zellschäden in das Blutplasma übertritt. Es wird über die Nieren ausgeschieden und kann daher bei Nierenfunktionsstörungen in erhöhter Konzentration vorliegen. Nach einer Schädigung des Myokards steigt der Troponinspiegel innerhalb von fünf bis sieben Stunden an, erreicht sein Maximum nach zwei Tagen und normalisiert sich nach sieben Tagen, vorausgesetzt, die Ursache wurde behandelt (27).

2.7.3. Bildgebende Diagnostik

2.7.3.1. Radiologische Untersuchung

Die Röntgenuntersuchung des Thorax hat eine essenzielle Bedeutung für die Evaluierung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und stellt meistens die initiale bildgebende Untersuchungsmethode dar. Bei bestehender Herzerkrankung ist die Röntgenaufnahme zum Nachweis einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz und zur Beurteilung deren Schweregrads indiziert. Der Vertebral-Heart Score (VHS) ist eine semiquantitative Methode zur Messung der Herzgröße. Der physiologische VHS von Hunden liegt bei $9,7 \pm 0,5$. Von einer Kardiomegalie spricht man ab einem VHS von 10,6. Die Ziffernblattanalogie kann zur

Identifizierung der ungefähren Lage von Herzkammern, Gefäßen und für die Zuordnung abnorm vergrößerter Teile der Herzsilhouette angewendet werden (39).

Für die Diagnose eines Lungenödems gilt die Röntgenaufnahme als Goldstandard. Handelt es sich um ein kardial bedingtes Lungenödem liegt meistens eine deutliche Kardiomegalie mit linksatrialer Vergrößerung und einer Verbreiterung der Lungenvenen vor (14,35,37,39). Radiologisch zeigt sich das kardiale Lungenödem beim Hund zunächst als unstrukturiertes interstitielles Lungenmuster, das im Verlauf der Erkrankung in ein alveoläres Lungenmuster übergeht. Typische Lokalisationen sind der perihiläre Bereich und die kaudalen Lungenlappen, wobei der rechte kaudale Lungenlappen bevorzugt, betroffen ist. Die Veränderungen sind in der Regel symmetrisch, während die ventralen Lungenbereiche zu Beginn eines kardialen Lungenödems nicht betroffen sind. Im Verlauf einer längeren Erkrankung kann jedoch ein asymmetrisches Verteilungsmuster in einem oder beiden ipsilateralen Lungenlappen auftreten, ebenso wie eine Beteiligung der ventralen Bereiche (35).

2.7.3.2. Echokardiographische Untersuchung

Die Echokardiographie dient nicht nur zur genauen Quantifizierung der kardialen Größenverhältnisse, sondern erlaubt auch eine funktionelle Analyse von Herzmuskel und Klappen. Es stehen in der Kleintiermedizin verschiedene Ultraschallverfahren wie 2D-Modus, M-Mode, Farb- und Spektraldoppler und Gewebedoppler sowie Speckle-Tracking-Technik zur Verfügung. Der 2D-Modus bietet einen umfassenden Überblick über die kardialen Strukturen und ermöglicht subjektive Bewertungen sowie quantitative Messungen (39). Der 4-Kammer-Blick beurteilt das Verhältnis der Herzkammern und identifiziert Pathologien wie Klappeninsuffizienzen, Kardiomyopathien, PDA und SAS. Der 5-Kammer-Blick untersucht den linksventrikulären Ausflusstrakt bis zur Aortenwurzel (37). Der M-Mode zeichnet die Bewegung kardialer Strukturen über die Zeit auf und dient zur Beurteilung des linken Ventrikels, der Mitralklappenbewegung, der Aorta und der Größe des Vorhofs (37,39). Die Spektraldoppler-Darstellung ermöglicht die Bestimmung von Blutflussgeschwindigkeiten und -richtungen, während der Farbdoppler zusätzliche Informationen zum Blutfluss liefert, indem er Strömungen in rot und blau darstellt. Höhere Geschwindigkeiten erscheinen heller und Turbulenzen werden durch verschiedene Farbtöne und Helligkeitsstufen dargestellt. Eine

Mitralklappeninsuffizienz wird durch die Visualisierung von Rückflussjets identifiziert, während Stenosen eine Beschleunigung und Turbulenzen im Blutfluss verursachen (37,39).

2.7.3.3. Thoraxsonographie

Im Thoraxultraschall können interstitielle Flüssigkeitsansammlungen in Form von sogenannten B-Lines (Kometenschweifartefakte) visualisiert werden. Wenn diese in Verbindung mit einer deutlichen Vergrößerung des linken Vorhofs auftreten, deutet dies auf das Vorhandensein eines Lungenödems hin (37). ≥ 3 B-Linien innerhalb eines einzelnen Interkostalraums können ein Hinweis auf ein kardial bedingtes Lungenödem sein, jedoch ist es nicht möglich, zwischen dieser Ursache und anderen Ursachen eines alveolär-interstitiellen Syndroms zu unterscheiden, da parenchymatöse Lungenerkrankungen ein ähnliches feuchtes Lungenmuster verursachen können (40).

2.8. Therapie

Die erste Maßnahme bei akuter Atemnot ist die Stabilisierung des Patienten, beginnend mit der sofortigen Sauerstoffzufuhr. Bei einem kardial bedingten Lungenödem, verursacht durch einen erhöhten hydrostatischen Druck, wird durch Diurese der Druck in den Lungengefäßen gesenkt. Dadurch wird nicht nur weiteres Austreten von Flüssigkeit verhindert, sondern auch die Resorption bereits ausgetretener Flüssigkeit gefördert. Furosemid (1-2 mg/kg i.v. oder i.m.) wird bevorzugt verwendet, da es neben seiner diuretischen Wirkung auch eine vasodilatative Wirkung auf die Lungengefäße hat. Beide Effekte tragen zur Reduktion des hydrostatischen Drucks bei. Bei anhaltender Dyspnoe kann Furosemid alle 30-60 Minuten bis zu einer Maximaldosis von 6-8 mg/kg wiederholt verabreicht werden (14). Schleifendiuretika wie Furosemid, Torasemid, Azosemid und Bumetanid blockieren die Natriumrückresorption an verschiedenen Stellen innerhalb der Nierentubuli. Über den organischen Säuresekretionsweg gelangen sie in das Tubuluslumen und entfalten dort ihre Wirkung. Insbesondere am dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife, wo 20-30% des gefilterten Natriumchlorids (NaCl) rückresorbiert werden, hemmen sie das Natrium-Kalium-2-Chlorid (Na-K-2Cl) - Transportprotein. Dadurch wird die Rückresorption von Na^+ , K^+ und Cl^- beeinträchtigt, was zu einem Anstieg von Na^+ im distalen Tubulus führt. Dies wiederum verstärkt den Austausch von Na^+ gegen K^+ und fördert die K^+ -Sekretion im distalen Tubulus. Diese Veränderungen verringern die osmotische Antriebskraft und die Konzentrationsfähigkeit der Niere (41).

Furosemid hemmt die Geschwindigkeit des Glukosetransports im Fettgewebe und reduziert die Geschwindigkeit der Glukosephosphorylierung und der Glykolyse in der Skelettmuskulatur. Dies führt zu Hyperglykämie als bekannte unerwünschte Nebenwirkung während der Diuretikatherapie (42). Inzwischen werden SGLT-2-Inhibitoren auch bei Herzpatienten ohne DM angewandt. Die pharmakologische Blockade der renalen SGLT2 führt zu einer osmotischen Diurese als erwartete Reaktion. Diese osmotische Diurese kann zur Verringerung des Drucks in den Lungengefäßen führen, wodurch die hämodynamische Belastung des Herzens reduziert wird (43). Bronchodilatoren können in Erwägung gezogen werden, da sie nicht nur die Bronchien erweitern, sondern auch die Resorption von Flüssigkeit aus den Alveolen fördern. Bei einem gestressten Hund kann auch die Verabreichung von Butorphanol (0,1-0,2 mg/kg i.v. oder i.m.) zur Beruhigung erwogen werden (14). Auf eine Flüssigkeitstherapie wird bei einem hydrostatischen Lungenödem verzichtet, die Patienten erhalten maximal die Erhaltungsdosis einer leicht hypotonen kristalloiden Lösung. Sollte eine verminderte Kontraktilität des Herzens auftreten, kann der Hund mit Pimobendan 0,25 mg/kg i.v. oder p.o. behandelt werden. Pimobendan gilt als Inodilator, der zwei Wirkmechanismen vereinigt: Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens und Vasodilatation (14,44).

3. Material und Methodik

3.1. Erhebung der Daten

Diese retrospektive Studie wurde an der Veterinärmedizinischen Universität Wien durchgeführt und beinhaltet die gesammelten Daten des lokalen elektronischen Tierspitalinformationssystems (TIS). In die Studie inkludiert wurden Hunde, die in der Zeit von Oktober 2021 bis Oktober 2023 stationär aufgenommen wurden, sich einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen haben und bei denen eine Blutglukosemessung vorgenommen wurde. Die Integration von Daten aus dem TIS erfolgte in Microsoft Excel, wo sie in strukturierte Tabellen übertragen und für nachfolgende Bearbeitungsschritte aufbereitet wurden.

Bestimmte Hunde wurden von der Teilnahme ausgeschlossen, darunter solche mit diagnostiziertem DM, diagnostizierten Nebennierenerkrankungen, Hunde, die einer Glukokortikoidtherapie unterzogen wurden, sowie solche mit parenteraler Ernährung. DM, sowie Begleiterkrankungen wie Hyperadrenokortizismus oder auch die Verabreichung von Glukokortikoiden, zählen zu den häufigsten Assoziationen bei Hunden mit Hyperglykämie (16).

3.2. Studienpopulation und Patientendaten

Insgesamt wurden die Daten von 280 Hunden über einen Zeitraum von zwei Jahren ausgewertet. Die Hunde, die ein kardial bedingtes Lungenödem diagnostiziert bekamen, bildeten die Zielgruppe. 28 Hunde wurden in die Zielgruppe (Ödemgruppe) inkludiert, wovon 18 männlich (zehn intakt und acht kastriert) und zehn weiblich (vier intakt und sechs kastriert) waren. Die Kontrollgruppe (Nicht-Ödem-Gruppe) umfasste jene Hunde, bei denen kein Hinweis auf eine linksseitige CHF (weder im Röntgen noch in der Echokardiographie) gefunden wurde. Dies erfolgte anhand der Abwesenheit von linksventrikulärer Stauungsinsuffizienz. 98 Hunde wurden in die Kontrollgruppe eingebunden, davon waren 56 männlich (24 intakt und 32 kastriert) und 42 weiblich (elf intakt und 31 kastriert). 154 Hunde wurden von der Studie aufgrund der Ausschlusskriterien exkludiert.

Neben der Differenzierung der Ziel- und Kontrollgruppe wurden zusätzliche Kohorten gebildet, die einer statistischen Analyse unterzogen wurden. Die Gesamtpopulation (n = 126) wurde nach

der Therapie in eine Diuretikagruppe (n = 31) und Nicht-Diuretikagruppe (n = 94) unterteilt. Eine weitere Unterteilung der gesamten Hundepopulation (n = 126) erfolgte in hyperglykämische (n = 19) und normoglykämische Hunde (n = 107). Hyperglykämie wurde definiert als eine BGC > 126 mg/dl, die gemäß den ALIVE-Kriterien als zu hoch betrachtet wird (26). Darüber hinaus erfolgte innerhalb der Zielgruppe eine weitere Aufteilung in hyperglykämische (> 126 mg/dl; n = 4) und normoglykämische Hunde (n = 24). Diese differenzierte Analyse ermöglichte eine detaillierte Untersuchung der potenziellen Zusammenhänge zwischen Hyperglykämie und Lungenödemen bei den untersuchten Hunden.

Die Patientendaten, welche durch den Einsatz des TIS von jedem individuellen Hund erhoben und in die Studie integriert wurden, beinhalten:

- Rasse
- Gewicht
 - Angegeben in Kilogramm, ausgehend von dem Tag der Aufnahme
- Geschlecht
 - weiblich intakt
 - weiblich kastriert
 - männlich intakt
 - männlich kastriert
- Alter
 - angegeben in Jahren, ausgehend von dem Tag der Aufnahme
- Glukosekonzentration
 - Höchste BGC während des Aufenthaltes
- Dyspnoe
- Diagnose
 - Lungenödem und kein Lungenödem
- Diuretikatherapie
- Überleben

3.3. Untersuchungsmethoden

3.3.1. Radiologische Untersuchung

Die Röntgenaufnahmen wurden mittels eines Röntgengerätes von Siemens Healthineers-Type: Opitop angefertigt. Die Einstellungen sind je nach Größe des Patienten unterschiedlich. Röntgenaufnahmen kleiner Hunde wurden mit 50kV und 3,6 mAs geschossen, die Aufnahmen mittelgroßer Hunde mit 71kV und 6,3 mAs.

3.3.2. Echokardiographische Untersuchung

Die Echokardiographie wurde mittels GE Vivid™ E95 Ultra Edition durchgeführt.

3.3.3. Blutuntersuchung

Die biochemische Blutuntersuchung erfolgte zum einen unter Verwendung eines vollselektiven Autoanalysators (Cobas 501c™ von Roche Diagnostics), der mithilfe standardisierter Methoden durchgeführt wird und sich täglich einer Qualitätskontrolle unterzieht. Zum anderen wurde auch das Blutgasanalysegerät Cobas® b 123 zur Blutglukoseuntersuchung herangezogen.

3.4. Literaturrecherche

Neben der Bearbeitung von empirischen Daten wurde diese retrospektive Studie durch eine fundierte Literaturrecherche ergänzt. Für die Literaturrecherche wurden geeignete Literaturquellen mithilfe definierter Suchbegriffe in verschiedenen Datenbanken und online recherchiert. Hierbei wurden Publikationen in deutscher als auch in englischer Sprache berücksichtigt. Datenbanken und Suchmaschinen die hierfür verwendet wurden sind: PubMed, Scopus, Research Gate, Google Scholar, Wiley online Library und vetmed:seeker der Universitätsbibliothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Verwendete Suchbegriffe waren unter anderem: „Stress-induced hyperglycemia“, „hyperglycemia in dogs“, „pulmonary edema“, „cardiogenic pulmonary edema“ und „Stress-Hyperglykämie“. Fachbücher wurden vor allem in Thieme Connect Wien herausgefiltert und zur Recherche herangezogen.

3.5. Statistische Methoden

Zur Generierung von Kreisdiagrammen, Punktdiagrammen und Box-Plots wurde Microsoft Excel genutzt. Die statistische Analyse erfolgte mittels der IBM SPSS-Statistiksoftware Version 29. Die Normalverteilung wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Für die Analyse mehrerer unabhängiger Stichproben wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet, während für die Auswertung zwei unabhängiger Stichproben der Mann-Whitney-U-Test angewandt wurde. Die nominalen Daten wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests und bei kleinerem Stichprobenumfang mittels des Exakter Test nach Fischer analysiert. Nominale Parameter, die für diese retrospektive Studie ausgewertet wurden, waren: Geschlecht, Dyspnoe, Diuretika und Überleben. Für die statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ festgelegt, alles unter oder gleich dem p-Wert wurde als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Im Fokus dieser Studie standen 28 Hunde, welche die Zielgruppe bildeten. 35,71% (n = zehn) der 28 Hunde waren Chihuahuas, 25,00% (n = sieben) Mischlinge, jeweils 7,14% (n = zwei) Yorkshire Terrier und Cavalier King Charles Spaniel und die restlichen jeweils 3,57% (n = eins) Papillon, Pekinese, Malteser, Jack Russell Terrier, Zwergpinscher, Shih Tzu und Havaneser (Abb. 2).

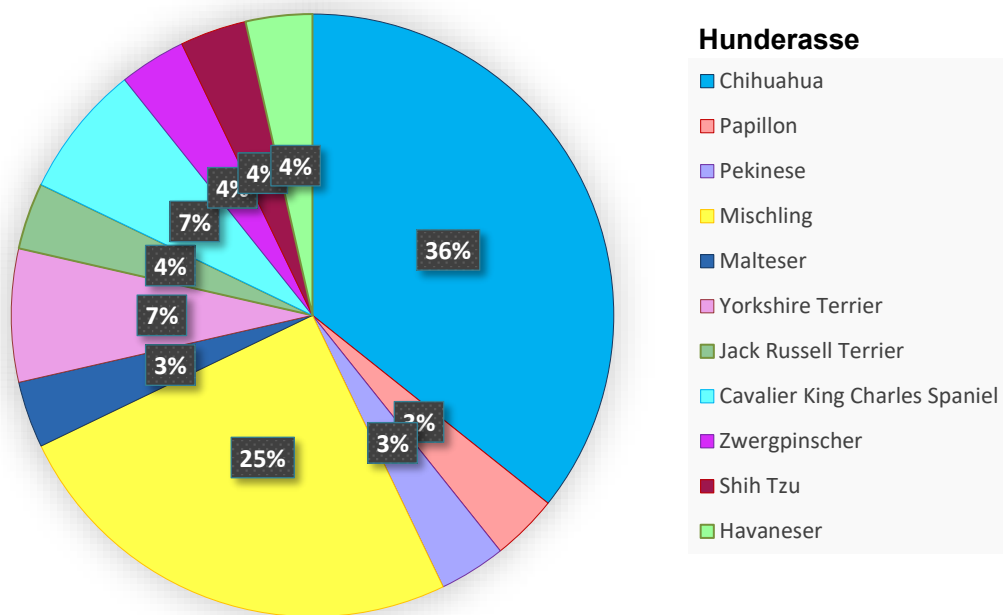


Abbildung 2: Kreis-Diagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Hunderassen der Zielgruppe

Die Kontrollgruppe bildete sich aus 98 Hunden, wobei 28,57% (n = 28) Mischlinge waren, jeweils 6,12% (n = sechs) Labrador Retriever und Chihuahuas, 5,10% (n = fünf) Yorkshire Terrier, jeweils 4,08% (n = vier) Golden Retriever, Französische Bulldoggen, Malteser, 3% (n = drei) Boxer und Magyar Vizslas, jeweils 2,04% (n = zwei) Cane Corso Itlaian, English Cocker Spaniel, Flat Coated Retriever, Border Collie, Beagles, Australien Shepherd, Deutsche Doggen und Jack Russell Terrier. Die restlichen Hunderassen (American Bulldog, Whippet, Shih Tzu, Foxterrier Drahthaar, Münsterländer Groß, Curly Coated Retriever, Dackel Kurzhaar, Akita Inu, Kleinpudel, Bullterrier, West Highland Terrier, Terrier, Galgo Español, Berner Sennenhund, American Staffordshire Terrier, Hovawart, Spaniel, Zwergspitz und Cocker Spaniel) kamen jeweils einmal vor.

Das mittlere Körpergewicht der Zielgruppe betrug 5,41 kg (Median = 4,22 kg, Range = 2,35-13,8 kg). Das mittlere Körpergewicht der Kontrollgruppe betrug 19,6 kg (Median = 16,52 kg, Range = 2,15-70 kg). Die Zielgruppe wies ein signifikant niedrigeres Körpergewicht als die Kontrollgruppe auf ($p < 0,001$; Abb. 3).

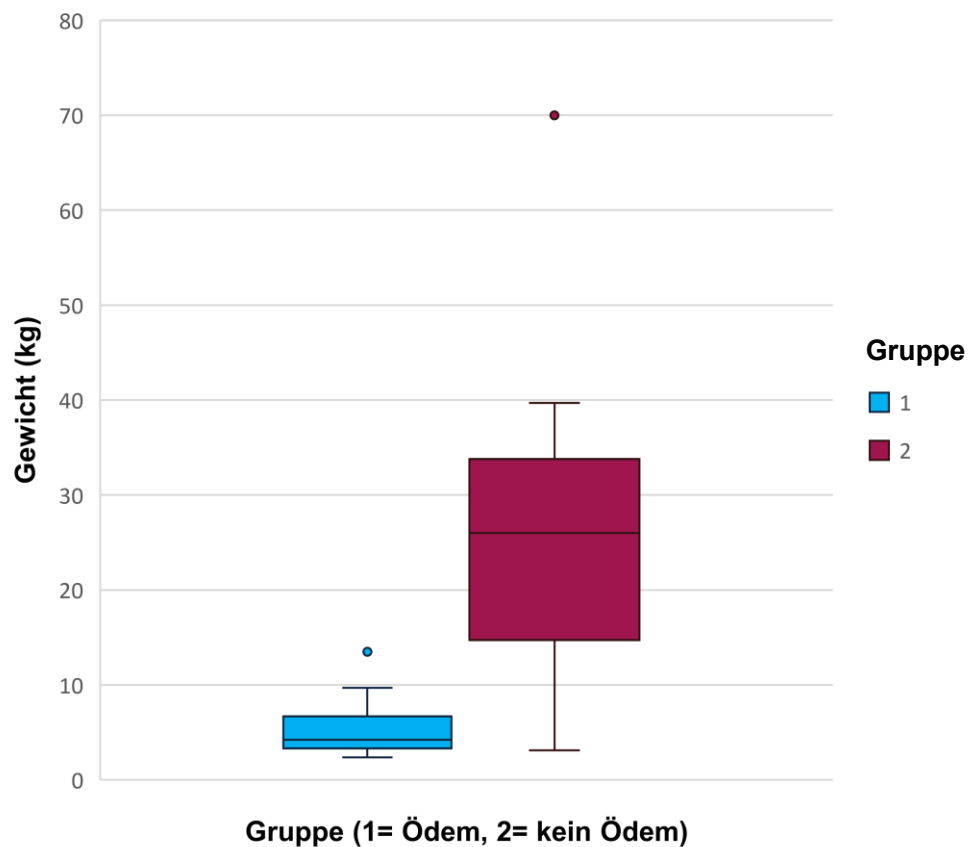


Abbildung 3: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Gewichtsverteilung der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p < 0,001$)

Der Kolmogorov-Smirnov-Test der Zielgruppe weist einen p-Wert von $p = 0,177$ (Glukose mg/dl) und $p = 0,171$ (Alter a) auf. Die Kontrollgruppe weist einen $p < 0,001$ auf. Da $p > 0,5\%$ ist, besteht kein statistischer Unterschied zur Normalverteilung.

Das Alter im Vergleich der zwei Gruppen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,002$). Die Hunde in der Zielgruppe waren älter als die in der Kontrollgruppe. Das Alter der Zielgruppe lag bei einem Median (Range) von 12 Jahren (8-17 Jahre). Der Median (Range) des Alters der Kontrollgruppe lag bei 10 Jahren (0,4-16 Jahre). Das Alter der Zielgruppe war signifikant höher als das der Kontrollgruppe ($p = 0,002$; Abb. 4).

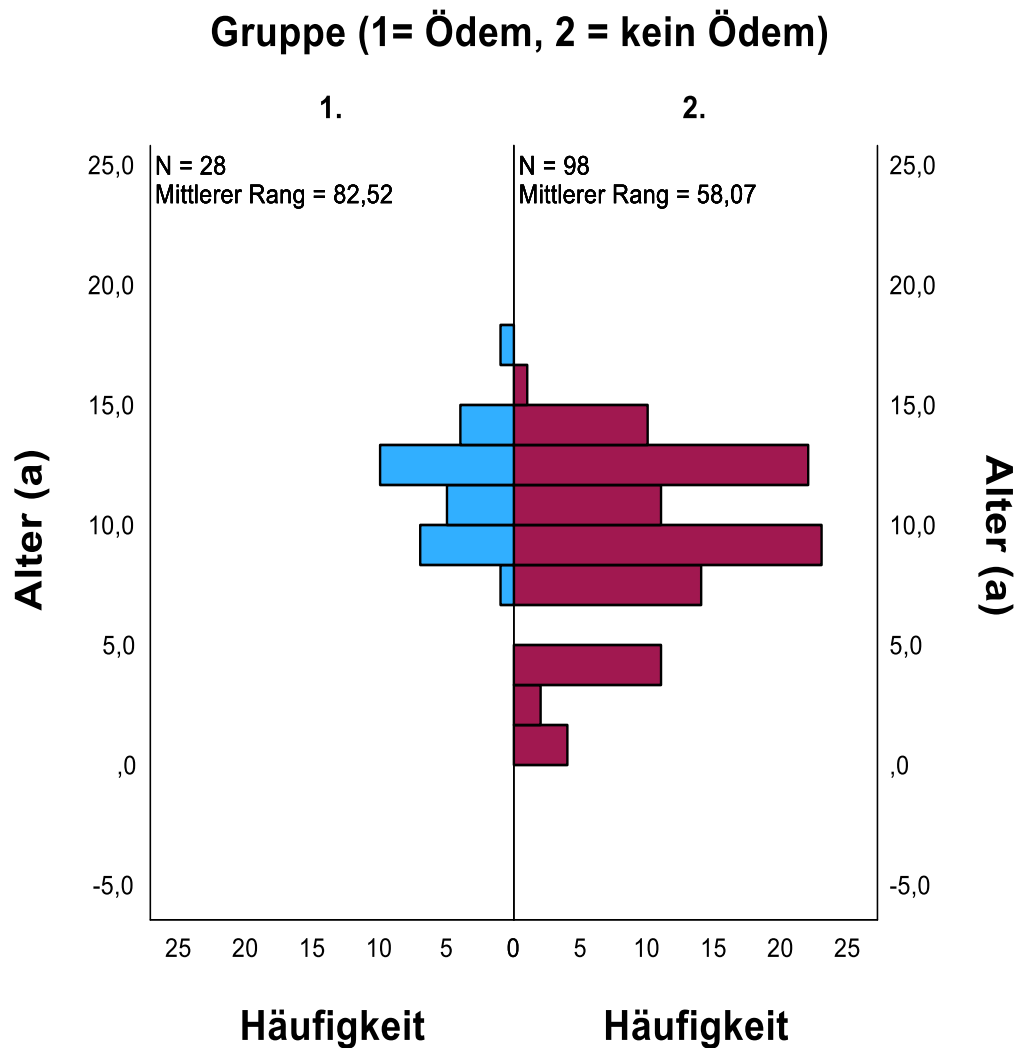


Abbildung 4: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Alters der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 0,002$)

Bei den vorliegenden Ergebnissen der Gesamtpopulation wurde keine Korrelation zwischen Alter und Glukosewerten festgestellt ($R = -0,092$, $p = 0,307$; Abb. 5).

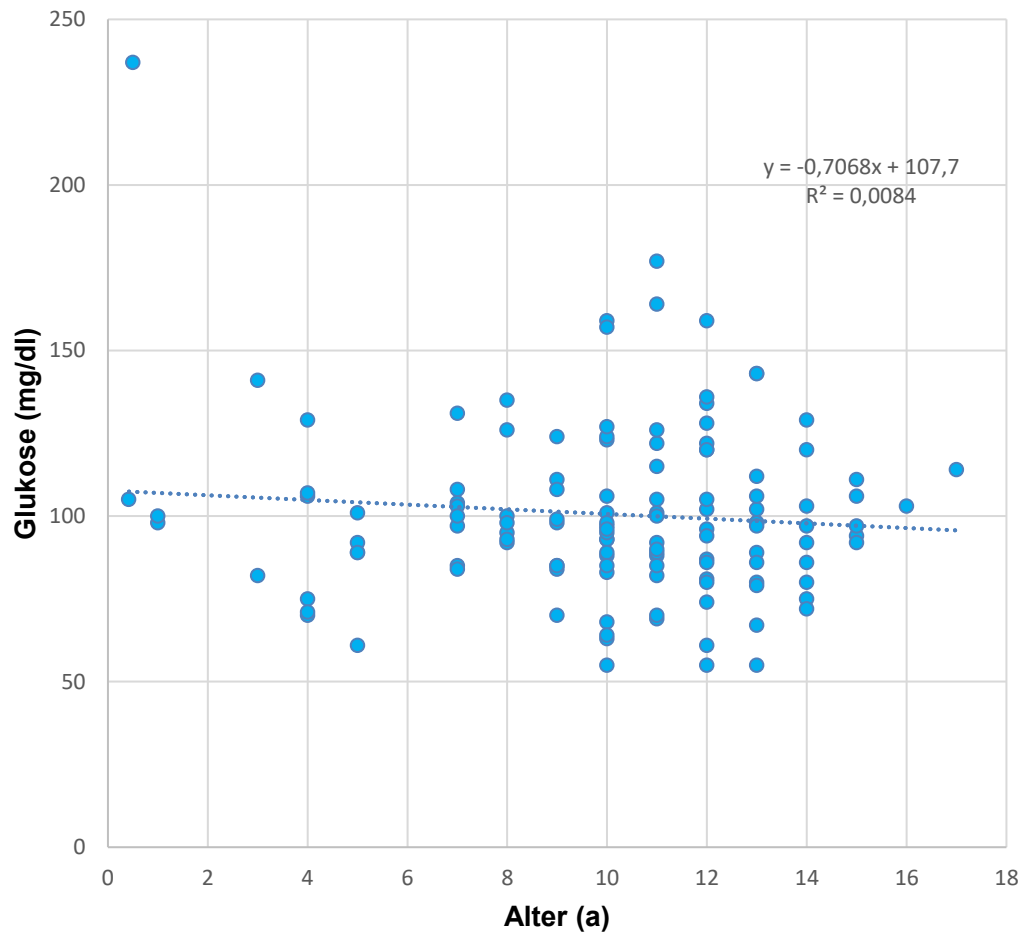


Abbildung 5: Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und Glukose der Gesamtpopulation ($R = -0,092$, $p = 0,307$)

Bei dem Geschlechterverhältnis der Hunde mit Lungenödem betrug der Anteil männlicher Tiere 64,29% (18/28), von denen 35,71% ($n = 10$) intakt und 28,57% ($n = 8$) kastriert waren. Weibliche Tiere machten 35,71% der Gruppe aus (10/28), wobei 14,29% ($n = 4$) intakt und 21,43% ($n = 6$) kastriert waren. Bei dem Geschlechterverhältnis der Kontrollgruppe überwog der Anteil der männlichen Tiere mit 57,14% (56/98), wovon 23,47% ($n = 23$) intakt und 33,67% ($n = 33$) kastriert waren. Der weibliche Anteil betrug 42,86% (42/98), wobei 11,22% ($n = 11$) intakt und 31,63% ($n = 31$) kastriert waren. In der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen wies der Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,557$; Abb. 6).

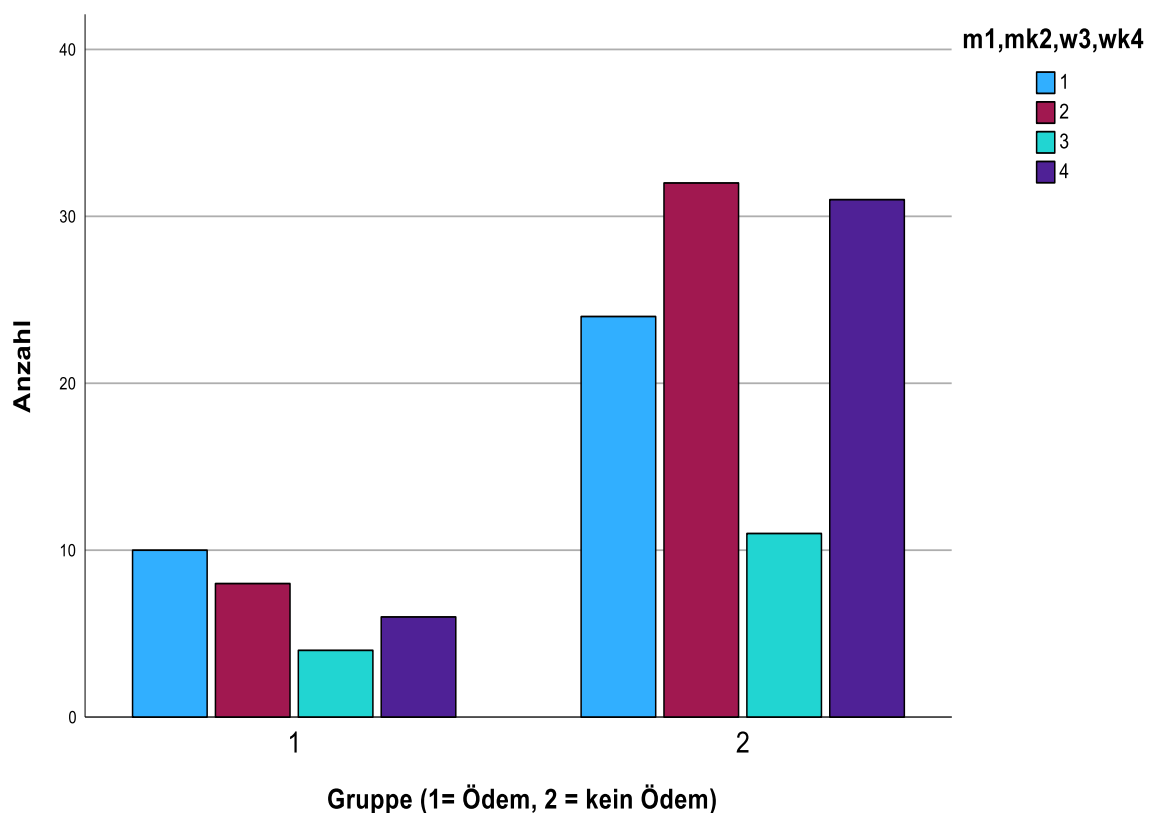


Abbildung 6: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Geschlechter der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 0,557$)

In der Zielgruppe lag der höchste Medianwert (Range) bei den weiblich intakten Hündinnen bei 124,5 mg/dl (88-164 mg/dl), die weiblich kastrierten Hündinnen hatten einen Medianwert (Range) von 92 mg/dl (72-112 mg/dl). Männlich intakte Hunde wiesen einen Medianwert (Range) von 92,5 mg/dl (67-120 mg/dl) auf und männlich kastrierte Hunde von 118 mg/dl (55-143 mg/dl). Auch in der Kontrollgruppe lag der höchste Medianwert (Range) bei den weiblich intakten Hündinnen bei 103 mg/dl (80-237 mg/dl), bei den weiblich kastrierten bei 93 mg/dl (55-135 mg/dl), bei den männlich intakten Hunden bei 98 mg/dl (55-159 mg/dl) und bei den männlich kastrierten bei 98 mg/dl (70-159 mg/dl; Abb. 7).

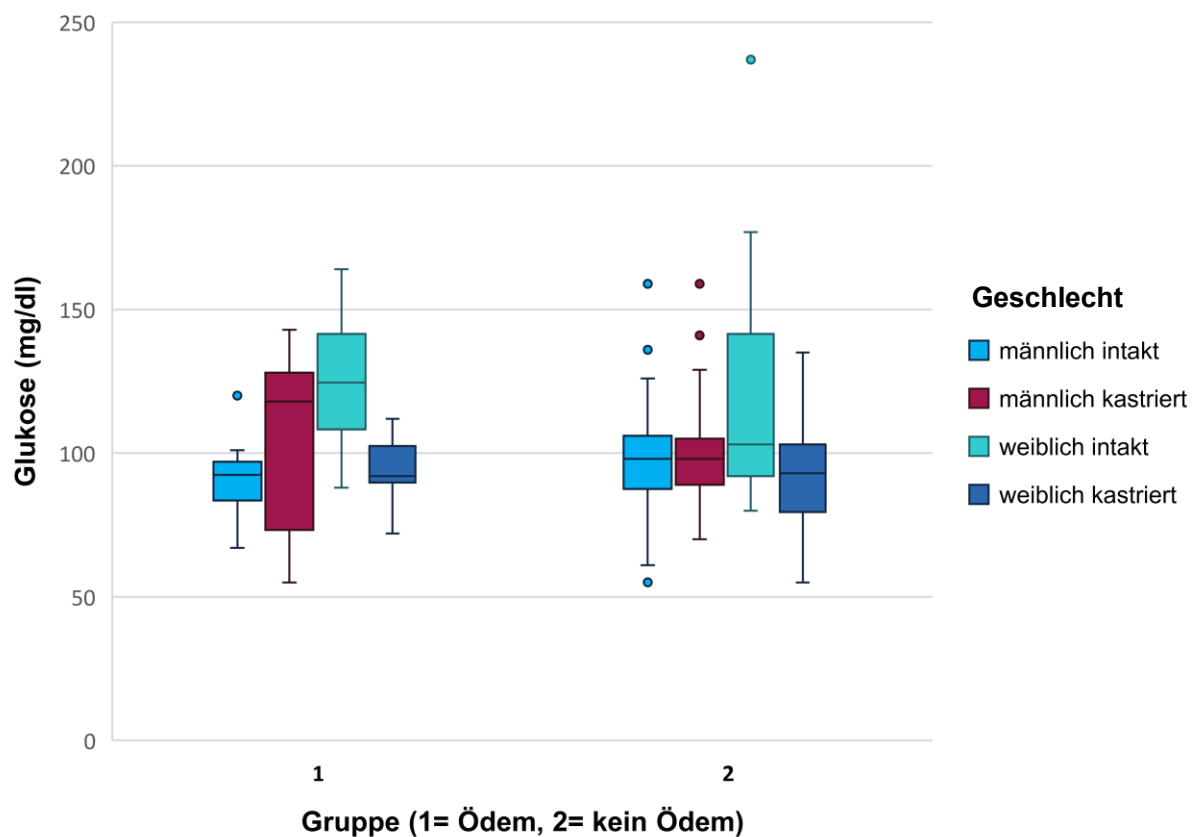


Abbildung 7: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Glukosekonzentration der Geschlechter der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2)

Bei der Geschlechterverteilung der Gesamtpopulation zeigten weiblich intakte Hündinnen eine signifikant höhere BGC im Gegensatz zu den restlichen Geschlechtern ($p = 0,033$). Zwischen weiblich intakten Hündinnen und weiblich kastrierten Hündinnen zeichnet sich ein signifikanter Unterschied in der BGC mit einem p-Wert von 0,034 ab (Abb. 8).

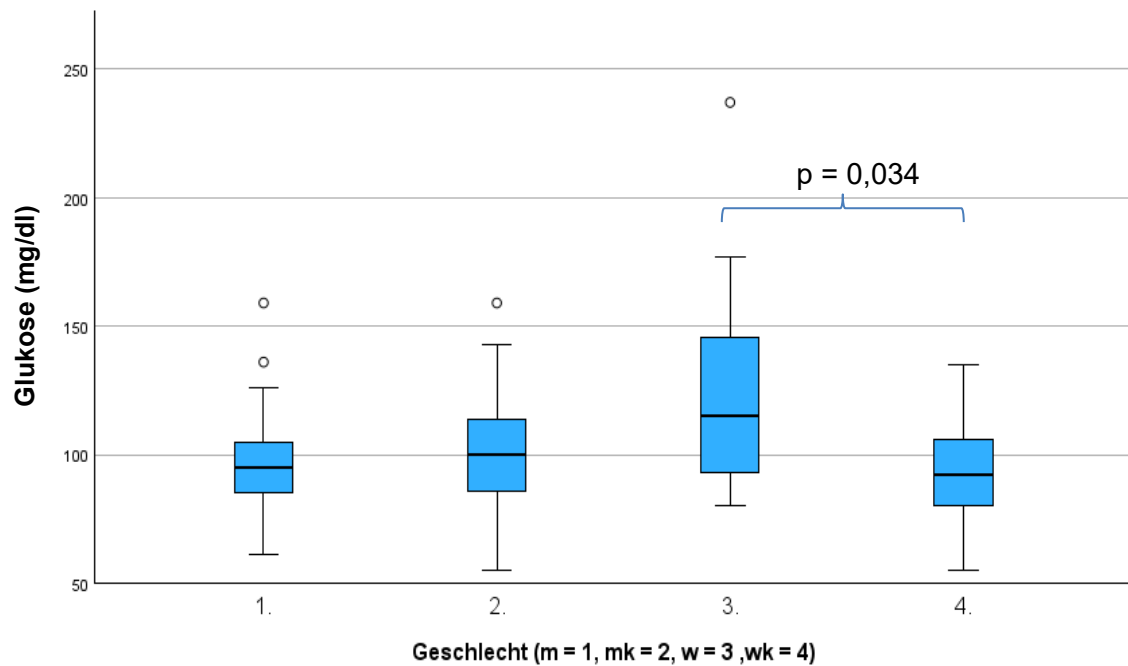


Abbildung 8: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Glukosekonzentration der Geschlechter der Gesamtpopulation ($p = 0,033$)

4.2. Klinik, Labor, Therapie und Outcome

Die Häufigkeit von Dyspnoe zeigt eine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$). In der Zielgruppe traten bei 100% ($n = 28$) der Fälle Dyspnoe auf, während in der Kontrollgruppe 11,2% ($11/98$) Dyspnoe aufwiesen (Abb. 9).

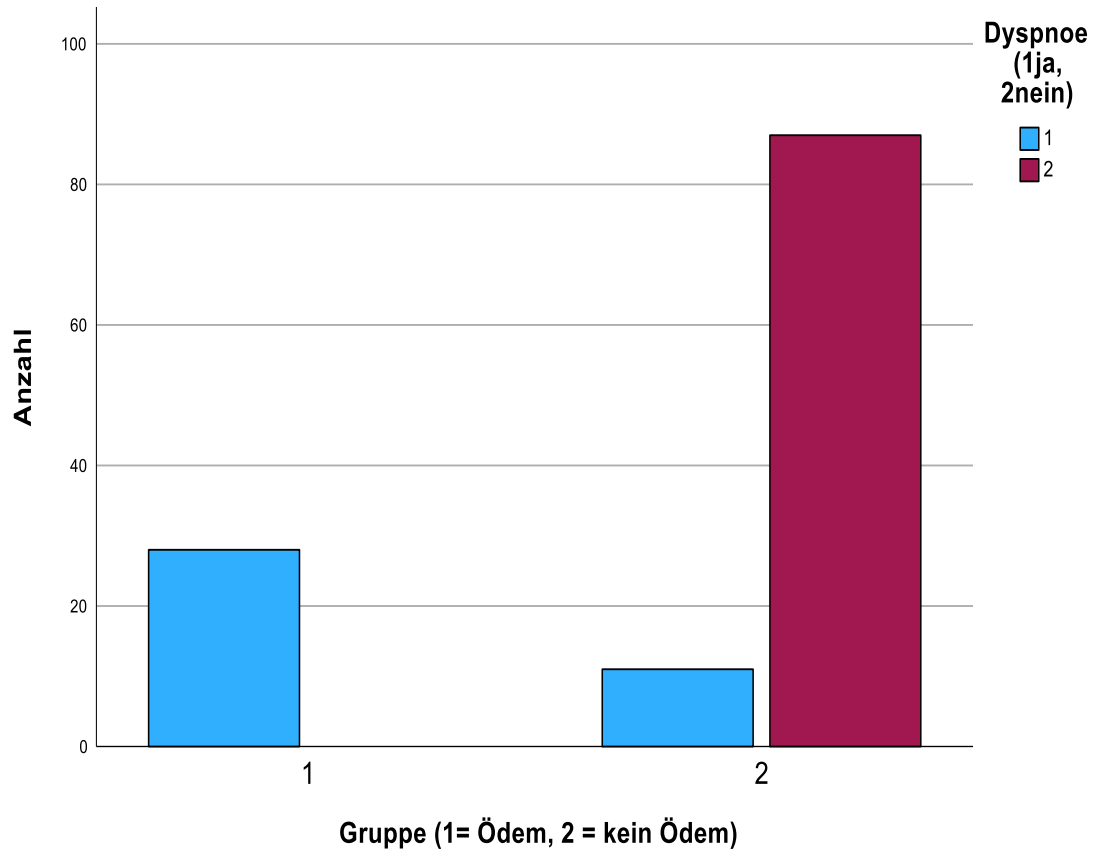


Abbildung 9: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Dyspnoe der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p < 0,001$)

Bei Hunden mit Dyspnoe aus der Ziel- und Kontrollgruppe ($n = 39$) wurde ein Median-Glukosewert (Range) von 92 mg/dl (55–164 mg/dl) festgestellt, während dieser bei Hunden ohne Dyspnoe ($n = 87$) bei 106 mg/dl (55–237 mg/dl) lag. Es zeichnete sich keine signifikante Differenz der BGC zwischen Hunden die Dyspnoe hatten und jenen Hunden, die keine Dyspnoe hatten, ab ($p = 0,353$; Abb. 10).

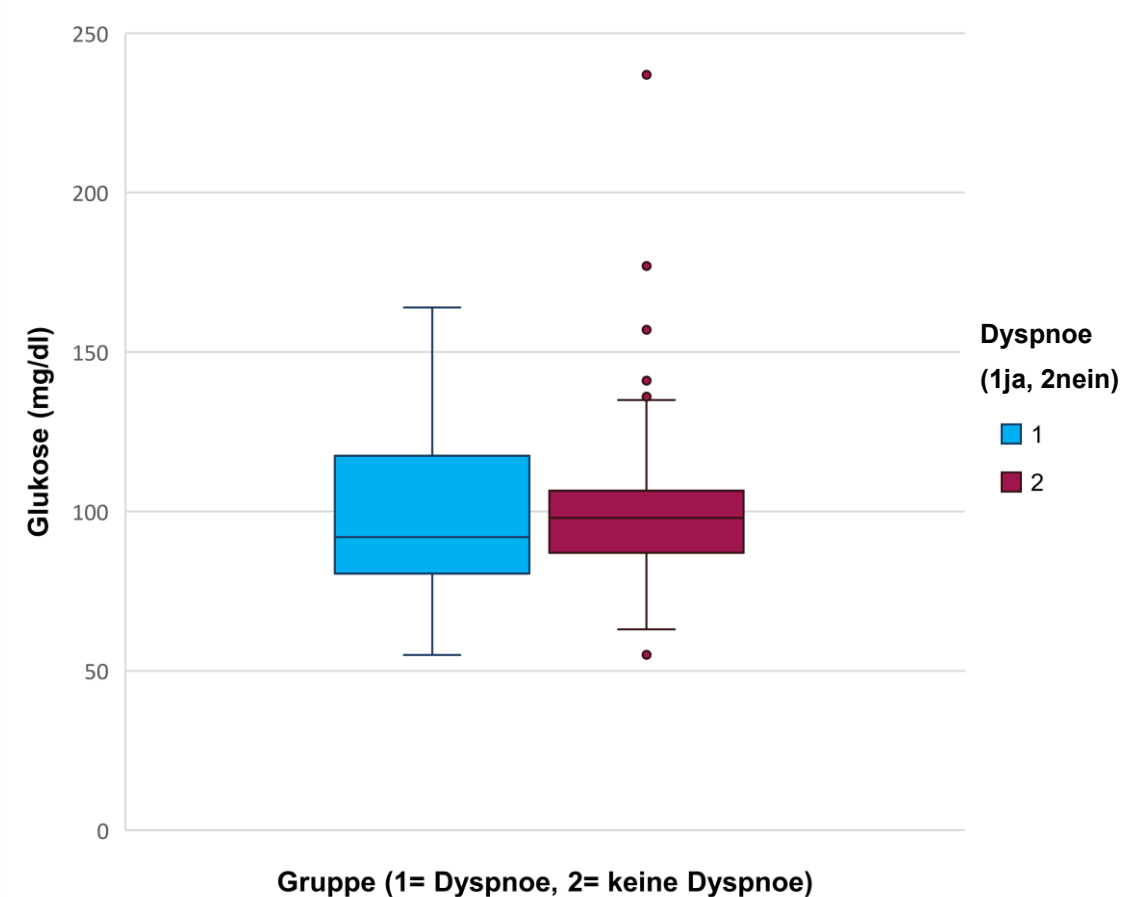


Abbildung 10: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Glukosekonzentration mit (1) und ohne (2) Dyspnoe der Gesamtpopulation ($p = 0,353$)

Der Glukosewert der Zielgruppe lag bei einem Median (Range) von 93,5 mg/dl (55-164 mg/dl). Der Glukosewert der Kontrollgruppe lag bei einem Median (Range) von 97,5 mg/dl (55-237 mg/dl). Es zeichnete sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Ziel- und Kontrollgruppe in Bezug auf die BGC ab ($p = 1,00$; Abb. 11).

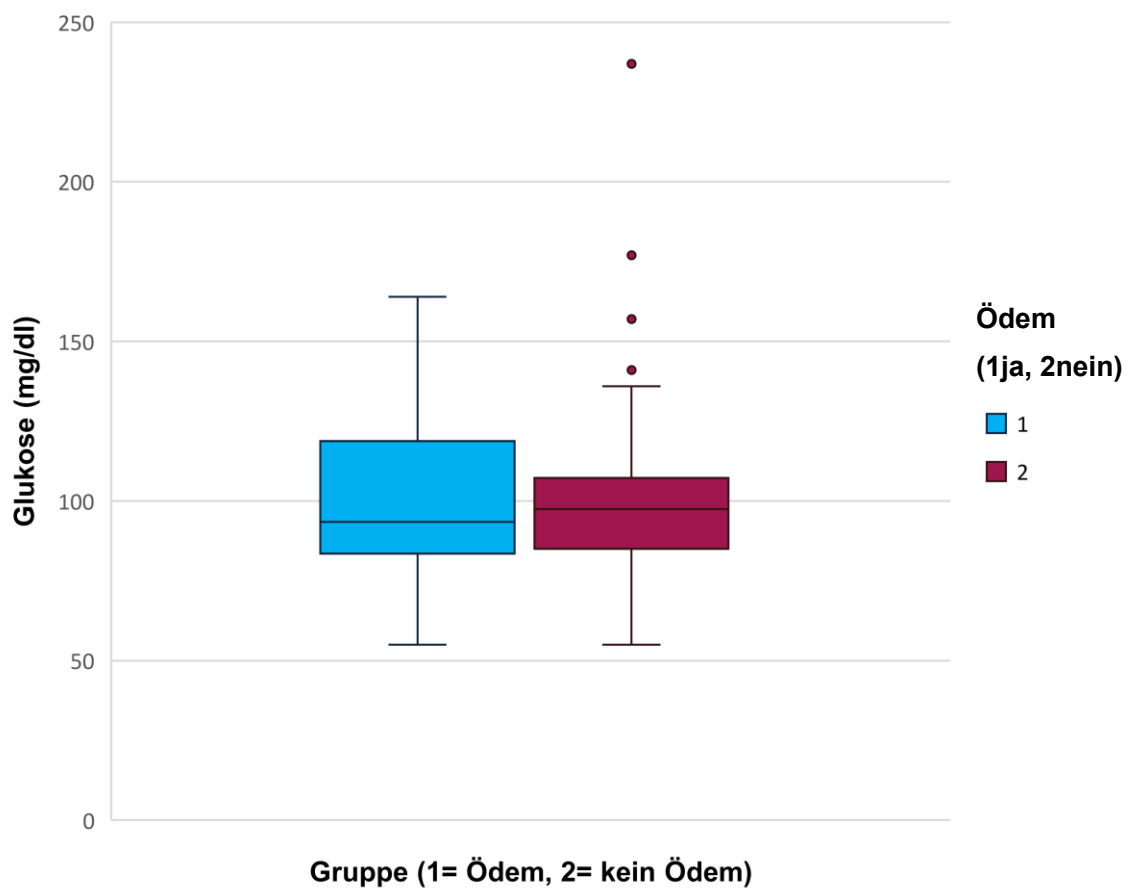


Abbildung 11: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Glukosekonzentrationen der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 1,00$)

In der Zielgruppe wurden allen Probanden Diuretika verabreicht. In der Kontrollgruppe erhielten lediglich 4,1% der Hunde eine Diuretikatherapie. Die Diskrepanz der Diuretikagabe wurde statistisch als hoch signifikant mit einem p-Wert von $< 0,001$ berechnet (Abb. 12).

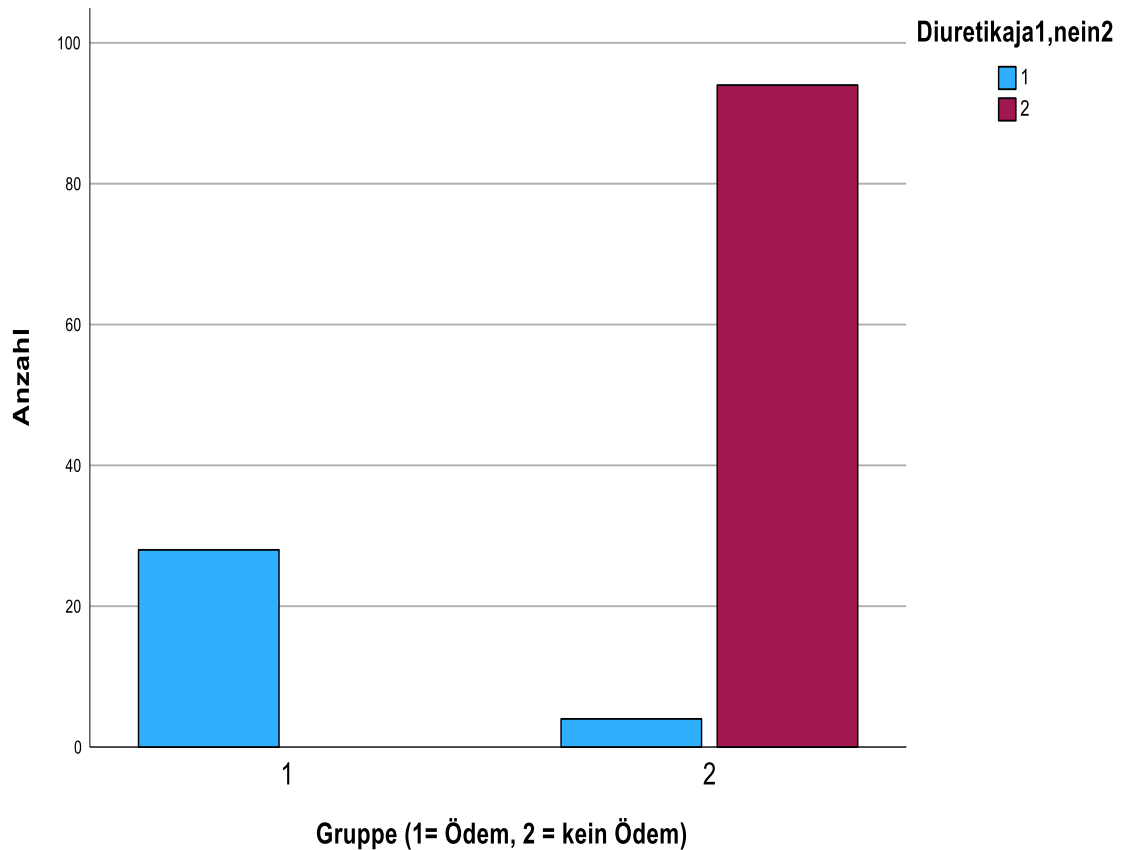


Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Diuretikagabe in der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p < 0,001$)

In der Diuretikagruppe (aus Ziel- und Kontrollgruppe, $n = 32$) lag die Mediane (Range) BGC bei 95,5 mg/dl (55-164 mg/dl). In der Gruppe ohne Diuretika Therapie ($n = 94$) lag die Mediane (Range) BGC bei 97,5 mg/dl (55-237 mg/dl). Es wurde kein signifikanter Unterschied der BGC zwischen der Diuretikagruppe und der Gruppe ohne Diuretika Behandlung identifiziert ($p = 0,513$; Abb. 13).

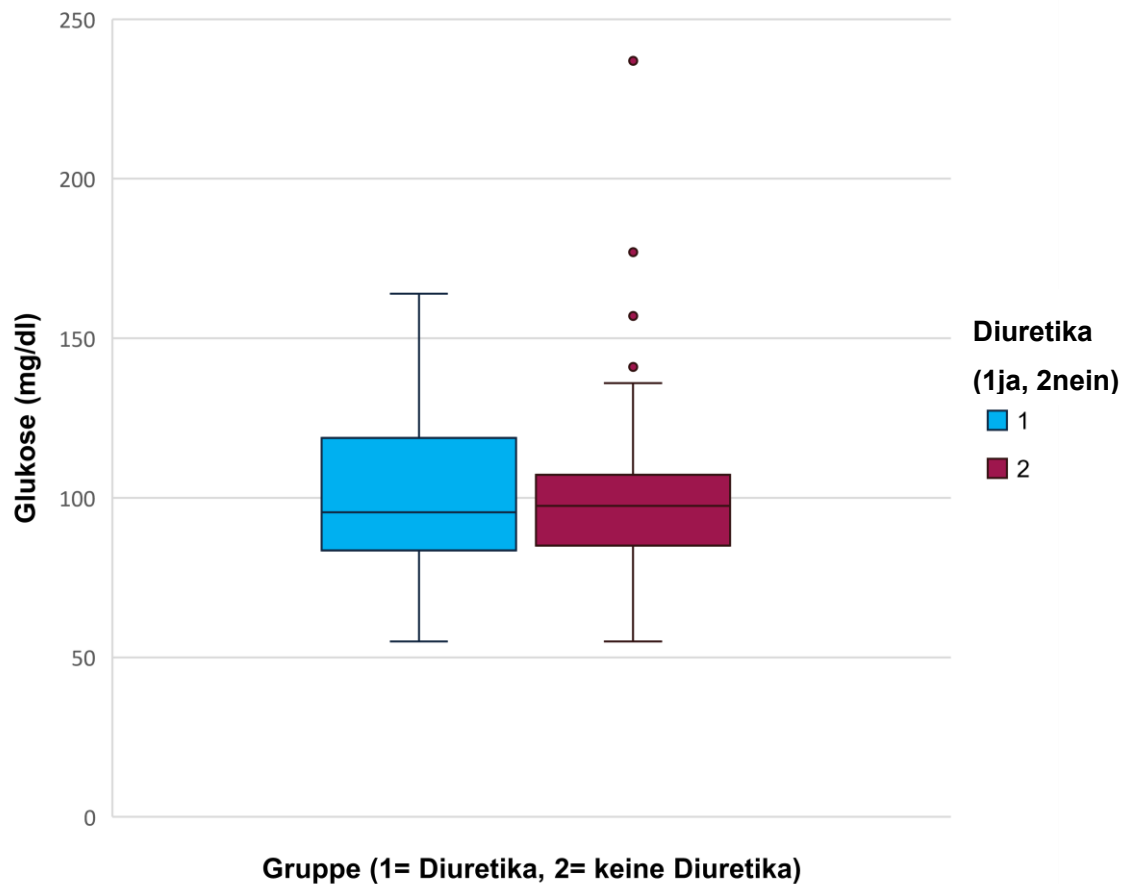


Abbildung 13: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Glukosekonzentration nach Diuretikagabe der Gesamtpopulation ($p = 0,513$)

In der Zielgruppe haben 75,00% (21/28) überlebt und 25,00% (7/28) nicht. In der Kontrollgruppe haben von den 98 Probanden 79,59% (78/98) überlebt und 20,41% (20/98) nicht. Statistisch zeigte sich keine Signifikanz in der Überlebensrate zwischen der Zielgruppe und der Kontrollgruppe ($p = 0,233$; Abb. 14).

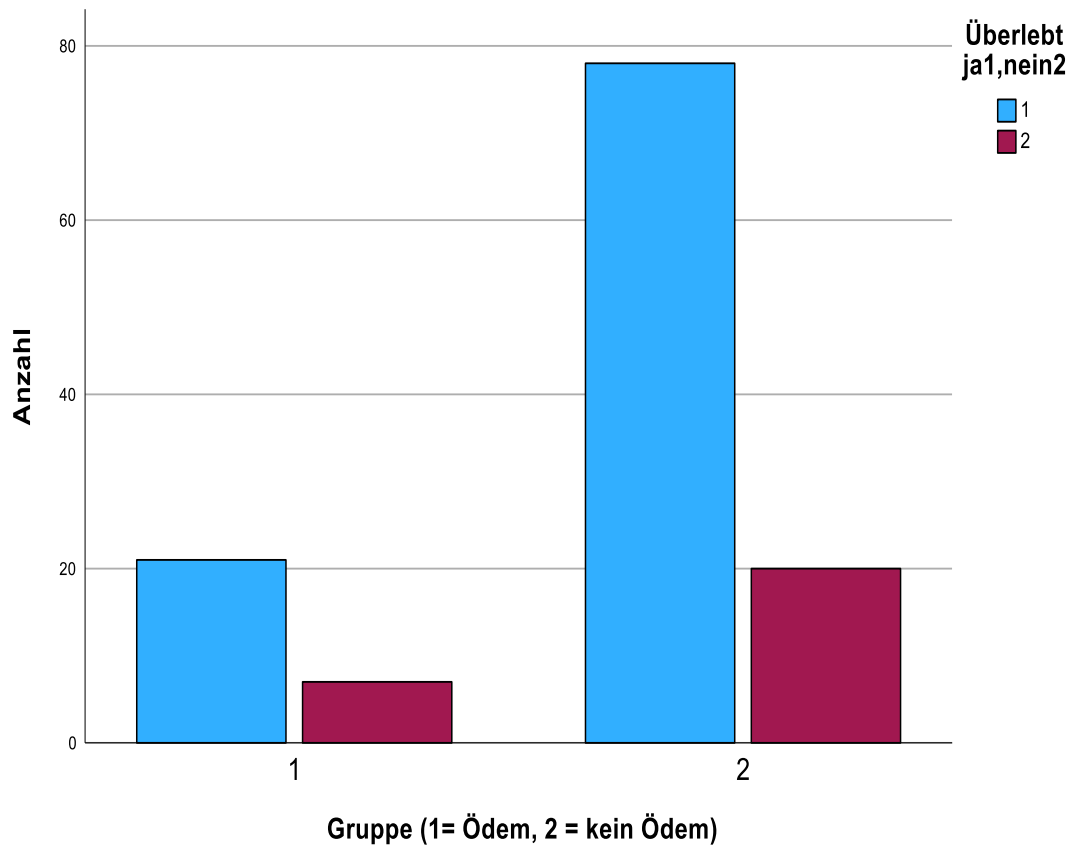


Abbildung 14: Balkendiagramm zur Darstellung der Überlebensrate in der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 0,233$)

In der Zielgruppe lag der Median (Range) der Glukosekonzentration bei den überlebenden Probanden bei 93 mg/dl (55-164 mg/dl) und bei den Nicht-Überlebenden bei 98 mg/dl (68–134 mg/dl). In der Kontrollgruppe lag der Median (Range) der Glukosekonzentration bei den Überlebenden bei 98 mg/dl (55-237 mg/dl) und bei den Nicht-Überlebenden bei 89 mg/dl (55-177 mg/dl). Es wurde kein signifikanter Unterschied der BGC zwischen Hunden, die überlebt haben und jenen Hunden, die nicht überlebt haben, detektiert ($p = 0,22$; Abb. 15).

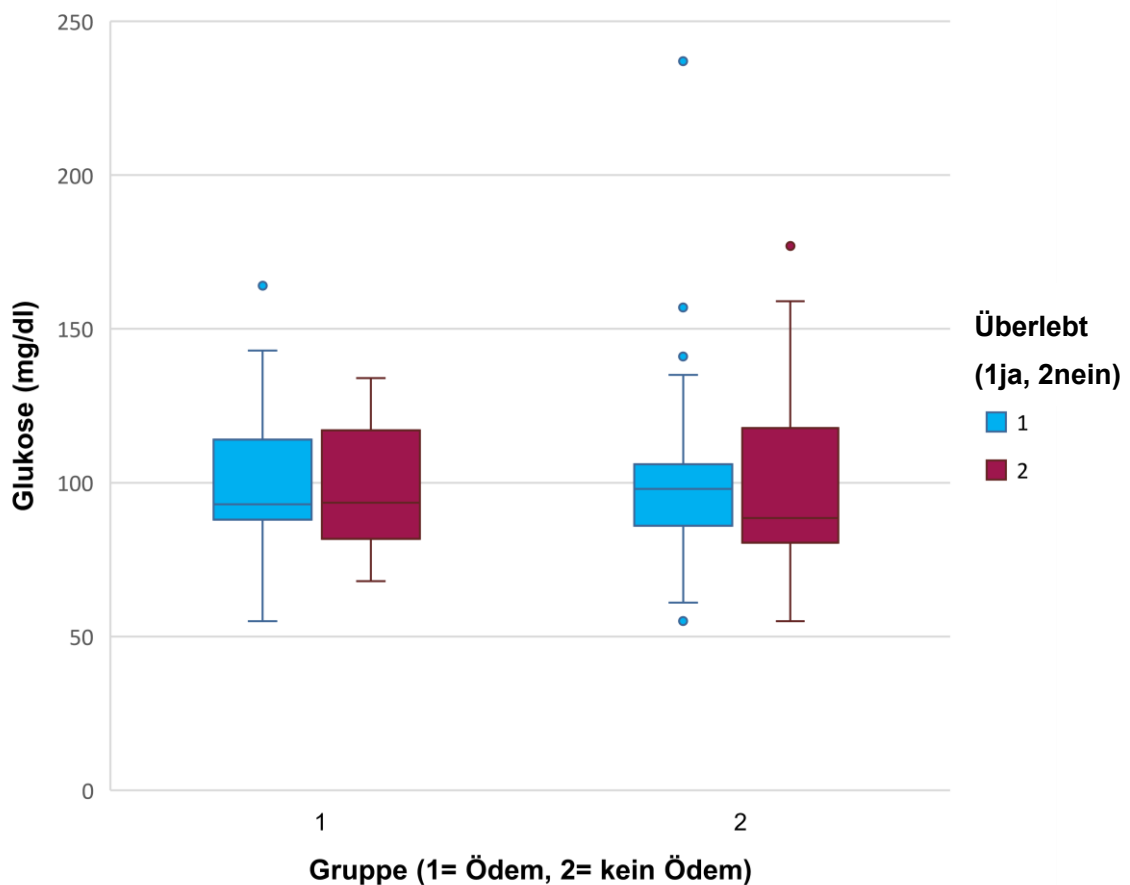


Abbildung 15: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Überlebensrate nach Glukosekonzentration der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 0,22$)

Die hyperglykämischen Hunde der Gesamtpopulation (Ziel- und Kontrollgruppe, > 126 mg/dl, $n = 19$) wurden mit den normoglykämischen Hunden der Gesamtpopulation (Ziel- und Kontrollgruppe, $n = 107$) statistisch verglichen. Es zeichnete sich keine signifikante Differenz in der Anzahl der hyperglykämischen Hunde zwischen der Ziel- und Kontrollgruppe ab ($p = 0,894$). 25,23% ($n = 27$) der normoglykämischen Hunde und 26,32% ($n = \text{fünf}$) der

hyperglykämischen Hunde erhielten Diuretika. 20,56% (n = 22) der normoglykämischen Hunde und 26,32% (n = fünf) der hyperglykämischen Hunde überlebten nicht. Hunde mit Hyperglykämie unterschieden sich nicht bezüglich Alter (p = 0,629), Dyspnoe (p = 0,547), Diuretikagabe (p = 0,92) und Überleben (p = 0,27) von Hunden mit Glukosewerten < 126 mg/dl. Bei den hyperglykämischen Hunden zeigte sich ein Geschlechterunterschied, es waren signifikant mehr intakte Hündinnen vertreten (p = 0,019) vertreten. Von den hyperglykämischen Hunden erhielten 36,84% (n = sieben) während ihres Aufenthaltes Butorphanol.

Die hyperglykämischen Hunde der Zielgruppe (n = vier) und die normoglykämischen Hunde der Zielgruppe (n = 24) wurden statistisch miteinander verglichen. Es konnte weder beim Alter (p = 0,593), noch beim Geschlecht (p = 0,593) oder beim Überleben (p = 0,747) eine signifikante Diskrepanz ermittelt werden. Alle Probanden der Zielgruppe erhielten Diuretika und wiesen eine Dyspnoe auf.

5. Diskussion

Hunde, die schwere Traumata erleiden, weisen in der Intensive Care Unit (ICU) eine Hyperglykämie auf, welche auf die insulinhemmende Wirkung von zirkulierendem Kortisol und Katecholaminen zurückzuführen ist (45). Diese traumabedingte Hyperglykämie kann ein Marker für die Schwere der Verletzung sein (46). In einer früheren Studie, die sich mit Hunden und Katzen mit Schädel-Hirn-Traumata befasste, wurde eine Assoziation zwischen dem Grad der Hyperglykämie und der Schwere des Kopftraumas festgestellt. Dabei zeigte sich ein medianer Blutglukosewert von 242 mg/dl bei Hunden mit schweren Kopftraumata (8). Im Vergleich dazu wies die Zielpopulation der vorliegenden Studie, welche sich aus den Hunden mit der Diagnose eines kardial bedingten Lungenödems bildete, einen medianen Blutglukosewert von lediglich 93,5 mg/dl (Range = 55-164 mg/dl) auf. Es konnten auch keine anderen Überschneidungen der Ergebnisse der beiden Studien identifiziert werden (8). In der Publikation von Hagley et al. wiesen die Hunde mit Hyperglykämie eine Vielzahl von Grunderkrankungen auf aber nur Trauma stand in signifikantem Zusammenhang mit Hyperglykämie. Bei der Auswertung der Traumapopulation in besagter Studie verzeichneten 25% der Hunde eine BGC von > 183 mg/dl (9). In der Studie von Klainbart et al. wurden 140 Hunde, die in Verkehrsunfällen involviert waren, untersucht. Von diesen wurden bei 22 Hunden die BGC gemessen, wobei bei neun Hunden (40,1%) eine Hyperglykämie (> 123 mg/dl) festgestellt wurde (46). In der vorliegenden Studie zeigten lediglich 14% der Hunde mit kardial bedingtem Lungenödem eine Hyperglykämie von > 126 mg/dl. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Hyperglykämie bei einem kardial bedingten Lungenödem möglicherweise eine andere Ätiologie hat als bei Traumata. In der Studie von Dobratz et al. wurden 23 Hunde und drei Katzen mit nicht-kardialen Lungenödem untersucht. Die einzige konsistente klinikopathologische Abnormalität, die detektiert wurde, war Hyperglykämie (130–280 mg/dl) bei zwölf Tieren. Die Autor:innen konnten keine Ursache für die Hyperglykämie identifizieren, vermuten jedoch eine sympathische Reaktion des zentralen Nervensystems. In der Studie erhielten allerdings 22 der 26 untersuchten Tiere eine Furosemid-Behandlung, die mit einem potenziellen Anstieg der BGC assoziiert ist und als Ursache für die Hyperglykämie nicht ausgeschlossen werden kann (7). Stresshyperglykämie wurde in einer ICU-Population nicht-diabetischer Hunde mit einer berichteten Prävalenz von 16% (38/245) beschrieben, welches unserer Studie mit einer Prävalenz von 14% (4/28) ähnelt (17).

Kein Hund in der Zielgruppe wies einen Glukosewert über der Nierenschwelle ($> 180\text{-}220\text{ mg/dl}$) auf (11). Der höchste gemessene Wert der Zielpopulation lag bei 164 mg/dl . In der Kontrollgruppe, welche sich aus Hunden ohne die Diagnose eines kardial bedingten Lungenödems bildete, wurde der höchste BGC-Wert mit 237 mg/dl bei einem sechs Monate alten Kleinpudel gemessen, wobei diese Rasse eine Prädisposition für einen DM aufweist (15). Da der Hund inzwischen älter als zwei Jahre ist und der Glukosewert mittlerweile wieder im Referenzbereich liegt, ist ein DM als Ursache der Hyperglykämie unwahrscheinlich. Welpen können höhere Glukosewerte als adulte Tiere aufweisen (47). Von diesem Ausreißer abgesehen, wurde in der Kontrollgruppe kein Glukosewert über der Nierenschwelle erfasst. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der BGC zwischen der Zielgruppe und der Kontrollgruppe beobachtet ($p = 1,00$). Dies deutet darauf hin, dass Hunde mit kardial bedingtem Lungenödem keine höhere Prävalenz für Hyperglykämie aufweisen als Patienten ohne diese Diagnose.

In der vorliegenden Studie konnte keine statistische Differenz in Bezug auf die Mortalität zwischen der Zielgruppe und der Kontrollgruppe ($p = 0,233$) festgestellt werden. Nicht-überlebende Hunde wiesen keine höheren Glukosewerte als überlebende Hunde auf ($p = 0,75$). Zwischen hyperglykämischen und normoglykämischen Hunden der Gesamtpopulation ($p = 0,27$) und hyper- und normoglykämischen Hunden der Zielpopulation ($p = 0,747$) wurde keine Diskrepanz der Mortalität identifiziert. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Studie von Syring et al. wider, in der keine Signifikanz zwischen der Mortalität und Hyperglykämie detektiert werden konnte (8). Den Studien entgegen zeigte die von Hagley et al., dass Dysglykämie zu einer erhöhten Mortalität führen kann, wobei es keinen Unterschied macht, ob es sich um Hyperglykämie oder Hypoglykämie handelt (9). Eine separate Studie untersuchte Hunde mit CHF und ermittelte einen signifikanten Unterschied in der mittleren BGC bei Nichtüberlebenden (128 mg/dl) und den Überlebenden (110 mg/dl) (10). In der Studie von Torre et al. wiesen canine ICU-Patienten eine mittlere BGC von 176 mg/dl bei denjenigen die nicht überlebt hatten im Vergleich zu 139 mg/dl bei den Überlebenden auf (17). Die Untersuchung von Klainbart et al. zeigte, dass das zusätzliche Vorhandensein einer Hyperglykämie bei Hunden, die in Verkehrsunfällen verwickelt waren, einen signifikant negativen Einfluss auf die Prognose hat. Bei den nicht überlebenden Hunden (8/22) wiesen 75% eine Hyperglykämie ($> 123\text{ mg/dl}$) auf (46). Auch im Humanbereich gibt es zahlreiche

Studien, die einen Zusammenhang zwischen erhöhter BGC und der Mortalität nachweisen (3–6). Eine Publikation der Humanmedizin demonstrierte, dass Nicht-Diabetiker mit einer BGC über 110 mg/dl ein 3,9fach höheres Risiko haben, an einem akuten myokardialen Infarkt zu erkranken und daran zu versterben, als Patienten die euglykämisch sind (48). Eine effektive Kontrolle des Blutzuckerspiegels bei kritisch kranken Menschen wurde mit positiven Patientenergebnissen assoziiert. Dies legt nahe, dass Hyperglykämie einen nachteiligen Effekt haben kann, der die Behandlungsdauer verlängert (49).

Die Zielpopulation bestand ausschließlich aus kleinen Hunderassen und Mischlingen, wobei kein Hund über 13,8 kg wog. In der Zielgruppenpopulation waren 35,71% (n = zehn) Chihuahuas. Dieses Ergebnis ist konsistent mit früheren Forschungen, die gezeigt haben, dass kleine Hunderassen eine höhere Prävalenz aufweisen an einer Mitralklappeninsuffizienz zu erkranken als große Hunderassen (50). Es wurden allerdings keine Daten gefunden, ob kleine Hunderassen auch öfter dekomensieren als große Hunderassen. Die Zielgruppe wies ein signifikant niedrigeres Körpergewicht auf als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$), welches auf die Hunderassenpopulation zurückzuführen ist.

Das Alter der Zielgruppe (Median = 12 Jahre, Range = 8-17 Jahre) war signifikant höher als das der Kontrollgruppe (Median = 10 Jahre, Range = 0,4-16 Jahre; $p = 0,002$). Diese Feststellung unterstreicht die Tatsache, dass ein kardial bedingtes Lungenödem häufiger bei älteren Hunden auftritt. Dies steht im Einklang mit der steigenden Prävalenz von Herzerkrankungen im höheren Lebensalter von Hunden (32,33). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen keine Korrelation zwischen Alter und Glukosewerten ($R = -0,092$, $p = 0,307$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen hyperglykämischen und normoglykämischen Hunden der Gesamtpopulation in Bezug auf das Alter ($p = 0,629$). Innerhalb der Zielgruppe konnte kein signifikanter Unterschied des Alters zwischen hyper- und normoglykämischen Hunden festgestellt werden ($p = 0,593$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Hyperglykämie keine erhöhte Prävalenz bei älteren Hunden in dieser Studie aufweist.

In Bezug auf das Geschlechterverhältnis wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Zielgruppe und der Kontrollgruppe detektiert, wobei in beiden Gruppen der Anteil männlicher Hunde den Anteil weiblicher Hunde überstieg. In der Zielgruppe waren 64,29% und in der Kontrollgruppe 57,14% männlich. Männliche Hunde sind etwa 1,5-mal häufiger von einer

Mitralklappeninsuffizienz betroffen als weibliche Hunde, dies lässt sich auch in dieser Studie widerspiegeln (50). In der Zielgruppe lag bei 100% der Hunde und in der Kontrollgruppe bei 91% ($n = 89$) der Probanden eine Herzerkrankung zum Zeitpunkt der Auswertung vor. Diese Beobachtungen legen nahe, dass männliche Hunde möglicherweise anfälliger für kardiovaskuläre Erkrankungen sind als weibliche.

In der Zielgruppe zeigten weiblich intakte Hündinnen einen höheren medianen Glukosewert (124,5 mg/dl, Range = 88-164 mg/dl) im Vergleich zu den Hunden anderer Geschlechter. Weiblich intakte Hündinnen weisen eine signifikant höhere BGC auf ($p = 0,033$). Der Anteil an weiblich intakten Hündinnen war bei den hyperglykämischen Hunden der Gesamtpopulation (> 126 mg/dl; $n = 19$) signifikant höher ($p = 0,019$) als bei den normoglykämischen Hunden. Diese Ergebnisse sind von besonderer Relevanz im Zusammenhang mit der Progesteron-assoziierten Insulinresistenz, der häufig bei älteren, intakten Hündinnen während der Trächtigkeit oder des Diöstrus diagnostiziert wird und als mögliche Ursache für die Hyperglykämie in dieser Studie in Betracht gezogen werden kann (51). In der Zielgruppe wurde kein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen hyper- und normoglykämischen Hunden festgestellt. Es ist jedoch zu beachten, dass nur vier Hunde aus der Zielgruppe eine Hyperglykämie aufwiesen, dies könnte die Aussagekraft des Ergebnisses beeinträchtigen. Darüber hinaus wurde keine Information über den Zyklus der Hündinnen angegeben, es kann daher nur vermutet werden, dass sich diese Hündinnen im Metöstrus befanden.

Bei der Betrachtung der Dyspnoe zeichnete sich eine deutlich signifikante Diskrepanz zwischen der Zielgruppe (100%) und der Kontrollgruppe (11%; $p < 0,001$) ab. Dieses Ergebnis ist auf das kardial bedingte Lungenödem zurückführen, welches für diese Symptomatik verantwortlich ist. Hunde mit Dyspnoe wiesen keine höhere BGC als Hunde ohne Dyspnoe auf. Dies deutet darauf hin, dass diese Symptomatik keine metabolische Stressreaktion auslöst.

Es wurde ein hoch signifikanter Unterschied in der Verabreichung von Diuretika zwischen der Zielgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt ($p < 0,001$). In der Gruppe mit kardial bedingtem Lungenödem wurden Diuretika bei 100% der Probanden angewandt, während dies nur bei 4% der Kontrollgruppe der Fall war. Diese Differenz lässt sich durch die Notwendigkeit der Diuretikatherapie bei der Behandlung von einem kardial bedingten Lungenödem erklären.

Obwohl Hyperglykämie eine bekannte Nebenwirkung der Therapie mit Diuretika ist, konnte diese Nebenwirkung in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden (42). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der BGC zwischen den Hunden die Diuretika erhielten und denen ohne Diuretika-Behandlung.

Im Anhang an die Auswertung der BGC und Mortalität der verschiedenen Gruppen, wurden die Patientenbesitzer der Hunde, welche einen Blutglukosewert > 126 mg/dl aufwiesen, kontaktiert. Insgesamt hatten 19 Hunde eine BGC von > 126 mg/dl, wobei fünf noch in der Klinik euthanasiert wurden. Drei der restlichen 14 Patientenbesitzer konnten nicht erreicht werden, bei den übrigen elf Patienten wurde kein DM diagnostiziert. Bei vier der elf Hunde wurde der Glukosewert nachgemessen und war wieder im Referenzbereich. Die BGC von vier Hunden wurde nicht nachkontrolliert, ihnen ging es gut und es wurde bis zum Zeitpunkt der Studie kein DM diagnostiziert. Die restlichen drei Hunde wurden euthanasiert, ohne dass der Glukosewert nachkontrolliert wurde. Bis zum Zeitpunkt der Euthanasie wurde allerdings kein DM diagnostiziert. Dies bekräftigt das Ergebnis der Studie von DiNinni et al., dass Hyperglykämie allein kein aussagekräftiges Kriterium für die Diagnose von DM beim Hund darstellt (16). Die Hyperglykämie der 19 Hunde könnte möglicherweise durch eine metabolische Reaktion ausgelöst worden sein, hervorgerufen durch die Aktivierung der HPA-Achse, des sympathoadrenalen Systems und proinflammatorischer Zytokine, bekannt als Stress-Hyperglykämie. Die Progesteron-assoziierte Insulinresistenz kann als Ursache bei 31,58% (n = sechs) der Tiere nicht ausgeschlossen werden. Es besteht die Möglichkeit, dass die Hyperglykämie bei 36,84% (n = sieben) der hyperglykämischen Hunde während ihres Aufenthaltes auf die Verabreichung von Butorphanol als Therapie zurückzuführen ist. Diese Schlussfolgerung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verabreichung von Butorphanol bei Hunden zu statistisch signifikanten Anstiegen der Basal- und post-ACTH-Kortisolkonzentrationen führt, welche die Glukoseproduktion in der Leber erhöhen kann (52). Bei 73,68% der Hunde könnte die Hyperglykämie ebenso durch die Nahrungsaufnahme vor der Glukosemessung bedingt sein, da die BGC postprandial auf bis zu 150 mg/dl ansteigen kann (11).

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie, ergaben sich mehrere Einschränkungen. Es gab eine gewisse inhärente Variabilität der BGC im Zusammenhang mit der

Nahrungsaufnahme, die nicht berücksichtigt werden konnte. Es war ebenfalls nicht möglich die Auswirkungen jedes einzelnen Medikaments, die vor den Blutabnahmen verabreicht wurden, zu bewerten. Die genauen Auswirkungen auf die BGC von Diuretika konnten aufgrund einer unklaren zeitlichen Abstimmung zwischen der Blutentnahme und der Verabreichung der Diuretika nicht akkurat bestimmt werden. Es besteht die Möglichkeit, dass die Stichprobengröße von 28 Hunden in der Zielgruppe zu klein war und eine größere Anzahl von Hunden möglicherweise zu präziseren Erkenntnissen geführt hätten.

Obwohl die vorliegende Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und einem kardial bedingten Lungenödem beim Hund sowie der Mortalität aufzeigen konnte, liefern frühere Untersuchungen Hinweise darauf, dass Stress-Hyperglykämie bei Hunden auftreten kann und dies zu einer ungünstigeren Prognose führt. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Forschung, um die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen und geeignete Interventionen zur Verbesserung des klinischen Outcomes zu entwickeln. Angesichts der Limitationen der retrospektiven Studie wird empfohlen, weitere Untersuchungen in prospektivem Charakter mit einer größeren Anzahl an Probanden zur Stress-Hyperglykämie und akuten Erkrankungen bei Hunden durchzuführen.

6. Literaturverzeichnis

1. Nelson R. Editorial: Stress Hyperglycemia and Diabetes Mellitus in Cats. *J Vet Intern Med.* März 2002;16(2):121–2.
2. Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute Stress Hyperglycemia in Cats Is Associated with Struggling and Increased Concentrations of Lactate and Norepinephrine. *J Vet Intern Med.* März 2002;16(2):123–32.
3. Marik PE, Bellomo R. Stress Hyperglycemia: An Essential Survival Response! *Crit Care Med.* Juni 2013;41(6):e93–4.
4. Krinsley JS. Association Between Hyperglycemia and Increased Hospital Mortality in a Heterogeneous Population of Critically Ill Patients. *Mayo Clin Proc.* Dezember 2003;78(12):1471–8.
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* März 2002;87(3):978–82.
6. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatliffe C, u. a. Prevalence and Clinical Outcome of Hyperglycemia in the Perioperative Period in Noncardiac Surgery. *Diabetes Care.* 1. August 2010;33(8):1783–8.
7. Drobatz KJ, Saunders HM, Pugh CR, Hendricks JC. Noncardiogenic pulmonary edema in dogs and cats: 26 cases (1987–1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1. Juni 1995;206(11):1732–6.
8. Syring RS, Otto CM, Drobatz KJ. Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997–1999). *J Am Vet Med Assoc.* 1. April 2001;218(7):1124–9.
9. Hagley SP, Hopper K, Epstein SE. Etiology and prognosis for dogs with abnormal blood glucose concentrations evaluated in an emergency room. *J Vet Emerg Crit Care.* September 2020;30(5):567–73.
10. Brady CA, Hughes D, Drobatz KJ. Association of hyponatremia and hyperglycemia with outcome in dogs with congestive heart failure. *J Vet Emerg Crit Care.* September 2004;14(3):177–82.
11. Neiger R, Herausgeber. Differenzialdiagnosen Innere Medizin bei Hund und Katze: Vom Leitsymptom zur Diagnose [Internet]. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020 [zitiert 30. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b-006-163281>
12. Niessen SJM, Bjornvad C, Church DB, Davison L, Esteban-Saltiveri D, Fleeman LM, u. a. Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *Vet J.* November 2022;289:105910.

13. Kessler M, Herausgeber. Kleintieronkologie: Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze [Internet]. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2022 [zitiert 21. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://vetcenter.thieme.de/10.1055/b-006-163261>
14. Sigrist N, Herausgeber. Notfallmedizin für Hund und Katze: Sofortmaßnahmen und sichere Aufarbeitung [Internet]. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2022 [zitiert 4. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://vetcenter.thieme.de/10.1055/b000000800>
15. Kohn B, Schwarz G, Herausgeber. Praktikum der Hundeklinik [Internet]. 12. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2018 [zitiert 4. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b-004-140269>
16. DiNinni A, Hess RS. Development of a requirement for exogenous insulin treatment in dogs with hyperglycemia. *J Vet Intern Med.* März 2024;38(2):980–6.
17. Torre DM, deLaforcade AM, Chan DL. Incidence and Clinical Relevance of Hyperglycemia in Critically Ill Dogs. *J Vet Intern Med.* September 2007;21(5):971–5.
18. Marik PE. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency. *Chest.* Januar 2009;135(1):181–93.
19. Chernow B, Rainey TG, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine: *Crit Care Med.* Juni 1982;10(6):409–16.
20. Eigler N, Saccà L, Sherwin RS. Synergistic Interactions of Physiologic Increments of Glucagon, Epinephrine, and Cortisol in the Dog. *J Clin Invest.* 1. Januar 1979;63(1):114–23.
21. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *The Lancet.* Mai 2009;373(9677):1798–807.
22. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-Induced Hyperglycemia. *Crit Care Clin.* Januar 2001;17(1):107–24.
23. DiNardo MM, Korytkowski MT, Siminerio LS. The Importance of Normoglycemia in Critically Ill Patients: *Crit Care Nurs Q.* April 2004;27(2):126–34.
24. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, u. a. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 8. November 2001;345(19):1359–67.
25. Zentek J, Herausgeber. Ernährung des Hundes: Grundlagen - Fütterung - Diätetik [Internet]. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2022 [zitiert 18. März 2024]. Verfügbar unter: <https://vetcenter.thieme.de/10.1055/b-006-166353>
26. Miller E. Long-term Monitoring of the Diabetic Dog and Cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* Mai 1995;25(3):571–84.

27. Schwendenwein I, Moritz A, Herausgeber. LaborSkills: Leitfaden Labordiagnostik für Hund und Katze [Internet]. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020 [zitiert 25. April 2024]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b0000000482>
28. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol*. 1. Juli 1964;19(4):713–24.
29. Gehlbach BK, Geppert E. The Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure. *Chest*. Februar 2004;125(2):669–82.
30. Esper A, Martin GS, Jr GWS. Pulmonary Edema I: Cardiogenic Pulmonary Edema. *DeckerMed Fam Med* [Internet]. 25. Oktober 2021 [zitiert 20. April 2024]; Verfügbar unter: https://deckerip.com/products/family-medicine/table-of-contents/?chapter_id=5463
31. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev*. Juli 1974;54(3):678–811.
32. Glaus MT, Schellenberg S, Lang J. Kardiales und nicht kardiales Lungenödem: Pathomechanismen und Ursachen. *Schweiz Arch Für Tierheilkd*. 1. Juli 2010;152(7):311–7.
33. Baumgartner C, Glaus TM. Erworbene Herzerkrankungen beim Hund: Eine retrospektive Analyse. *Schweiz Arch Für Tierheilkd*. 1. September 2004;146(9):423–30.
34. Guyton AC, Lindsey AW, Johnnie O. H, John W. W, Malcolm A. F. Effect of Elevated Left Atrial Pressure and Decreased Plasma Protein Concentration on the Development of Pulmonary Edema. *Circ Res*. Juli 1959;7(4):649–57.
35. Kittleson MD, Kienle RD. Small animal cardiovascular medicine. St. Louis Baltimore Boston [etc.]: Mosby; 1998.
36. Baumgartner C, Glaus TM. Angeborene Herzerkrankungen beim Hund: Eine retrospektive Analyse. *Schweiz Arch Für Tierheilkd*. 1. November 2003;145(11):527–36.
37. Kresken JG, Wendt RT, Modler P. Praxis der Kardiologie Hund und Katze [Internet]. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 29. Februar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b-006-166351>
38. Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc*. 15. Mai 2008;232(10):1496–503.
39. Killich M, Herausgeber. Kleintierkardiologie: Diagnose und Therapie von Herzerkrankungen bei Hund, Katze und Heimtieren [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 29. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-005-145221>
40. Lisciandro GR, Fosgate GT, Fulton RM. Frequency And Number of Ultrasound Lung Rockets (B-Lines) Using A Regionally Based Lung Ultrasound Examination Named Vet

Blute (Veterinary Bedside Lung Ultrasound Exam) In Dogs With Radiographically Normal Lung Findings. *Vet Radiol Ultrasound*. Mai 2014;55(3):315–22.

41. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A Review and Update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. Januar 2014;19(1):5–13.
42. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Tountas C, Raptis S, Newsholme E. Furosemide decreases the sensitivity of glucose transport to insulin in skeletal muscle in vitro. *Eur J Endocrinol*. 1. Juli 1998;139(1):118–22.
43. Nishinarita R, Niwano S, Niwano H, Nakamura H, Saito D, Sato T, u. a. Canagliflozin Suppresses Atrial Remodeling in a Canine Atrial Fibrillation Model. *J Am Heart Assoc*. 19. Januar 2021;10(2):e017483.
44. Boswood A. Current Use of Pimobendan in Canine Patients with Heart Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. Juli 2010;40(4):571–80.
45. Simpson SA, Syring R, Otto CM. Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997–2003). *J Vet Emerg Crit Care*. Dezember 2009;19(6):588–602.
46. Klainbart S, Bibring U, Strich D, Chai O, Bdolah-Abram T, Aroch I, u. a. Retrospective evaluation of 140 dogs involved in road traffic accidents. *Vet Rec*. Februar 2018;182(7):196–196.
47. Rørtveit R, Sævik BK, Eggertsdóttir AV, Skancke E, Lingaas F, Thoresen SI, u. a. Age-related changes in hematologic and serum biochemical variables in dogs aged 16–60 days. *Vet Clin Pathol*. März 2015;44(1):47–57.
48. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet*. März 2000;355(9206):773–8.
49. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R, u. a. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients: NICE-SUGAR or Leuven Blood Glucose Target? *J Clin Endocrinol Metab*. 1. September 2009;94(9):3163–70.
50. Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*. 1977;21:75–106.
51. Eigenmann JE, Eigenmann RY, Rijnberk A, van der Gaag I, Zapf J, Froesch ER. Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)*. Oktober 1983;104(2):167–76.
52. Hunt A, Olin S, Whittemore JC, Esteller-Vico A, Springer C, Giori L. The effects of selected sedatives on basal and stimulated serum cortisol concentrations in healthy dogs. *PeerJ*. 20. Februar 2024;12:e16955.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die neuroendokrine Reaktion auf Stress, welche zu einer Stress-Hyperglykämie führt. LC/NE: Locus-Ceruleus-Noradrenalin-System, PVN: paraventriculärer Nukleus (3)	6
Abbildung 2: Kreis-Diagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Hunderassen der Zielgruppe	19
Abbildung 3: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Gewichtsverteilung der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p < 0,001$)	20
Abbildung 4: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung des Alters der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 0,002$)	21
Abbildung 5: Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation von Alter und Glukose der Gesamtpopulation ($R = -0,092$, $p = 0,307$)	22
Abbildung 6: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Geschlechter der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 0,557$)	23
Abbildung 7: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Glukosekonzentration der Geschlechter der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2)	24
Abbildung 8: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Glukosekonzentration der Geschlechter der Gesamtpopulation ($p = 0,033$)	25
Abbildung 9: Balkendiagramm zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Dyspnoe der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p < 0,001$)	26
Abbildung 10: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Glukosekonzentration mit (1) und ohne (2) Dyspnoe der Gesamtpopulation ($p = 0,353$)	27
Abbildung 11: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Glukosekonzentrationen der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 1,00$)	28
Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Diuretikagabe in der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p < 0,001$)	29

Abbildung 13: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Glukosekonzentration nach Diuretikagabe der Gesamtpopulation ($p = 0,513$).....	30
Abbildung 14: Balkendiagramm zur Darstellung der Überlebensrate in der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 0,233$)	31
Abbildung 15: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Überlebensrate nach Glukosekonzentration der Zielgruppe (1) und Kontrollgruppe (2; $p = 0,22$).....	32

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer, Priv.-Doz. Dr. med. vet. Florian Zeugswetter, herzlich für die Bereitstellung dieses interessanten und lehrreichen Diplomarbeitsthemas danken. Seine fortwährende Unterstützung während des gesamten Prozesses und das angenehme Arbeitsklima, das er geschaffen hat, waren von unschätzbarem Wert.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern und meinem Bruder. Ohne ihre kontinuierliche emotionale und finanzielle Unterstützung in den letzten sechs Jahren wäre dieses Studium nicht möglich gewesen. Ihre Opferbereitschaft, ihre Geduld und ihre Liebe haben mir stets die nötige Stärke und Motivation verliehen, um Hindernisse zu überwinden und mich auf meinem Weg zu unterstützen.

Ebenso möchte ich meinem Lebensgefährten Dominik von Herzen danken. Seine Liebe, sein Verständnis und sein unermüdlicher Einsatz, sowohl beim Korrekturlesen meiner Arbeit als auch als emotionale Stütze, haben mir geholfen, selbst in den herausforderndsten Zeiten fokussiert und motiviert zu bleiben.

Ein großes Dankeschön gebührt auch meinem treuen Begleiter, meinem Hund Maylo. Seine bedingungslose Liebe und fröhliche Art haben mir immer Kraft und Trost gespendet, besonders in stressigen Phasen des Studiums.

Zuletzt möchte ich mich bei all meinen Freunden bedanken, die stets Verständnis für meine begrenzte Zeit aufbrachten und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

In liebevoller Erinnerung und großer Dankbarkeit widme ich diese Diplomarbeit meiner Großmutter Ingrid Tischler, die stets stolz darauf war, dass ich den Weg zur Tierärztin eingeschlagen habe, auch wenn sie meinen Abschluss leider nicht mehr miterleben kann.