

Aus dem
Institut für Veterinär-Physiologie
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Untersuchungen zur modifizierten exogenen Kreatinin-Clearance nach
oralen oder subkutanen Markerapplikationen beim Hund**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Baumgardt
Tierarzt aus Brandenburg/ Havel

Berlin 2003
Journal-Nr. 2802

Gedruckt mit Genehmigung des
Fachbereiches Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.- Prof. Dr. L. Brunnberg

Gutachter: 1. Univ.- Prof. Dr. H. Hartmann
2. Univ.- Prof. Dr. B. Kohn
3. Univ.- Prof. Dr. J. Plendl

Deskriptoren (nach CAB- Thesaurus):

Dogs, Creatinine, Xylose, Glomerular filtration rate, Clearance, Pharmacokinetics

Tag der Promotion: 25. Juni 2004

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	
1 Einleitung und Aufgabenstellung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Funktionelle Grundlagen der Nierentätigkeit	3
2.1.1 Glomeruläre Filtration	5
2.1.2 Tubuläre Reabsorption und Sekretion	10
2.2 Auftreten und Pathomechanismen renaler Funktionsstörungen	11
2.2.1 Inzidenz der Niereninsuffizienz bei Tieren (Hund)	11
2.2.2 Akute Niereninsuffizienz (ANI)	12
2.2.3 Chronische Niereninsuffizienz (CNI)	15
2.3 Niereninsuffizienz und Ausscheidung von Arzneistoffen	18
2.4 Diagnostik renaler Funktionen	19
2.4.1 Labordiagnostische Parameter im Blut	19
2.4.1.1 Plasma (Serum)- Konzentration für Harnstoff und Kreatinin	19
2.4.1.2 Plasma (Serum)- Konzentration für Cystatin C	23
2.4.1.3 Plasma (Serum)- Konzentration für Elektrolyte, besonders Phosphat _{anorganisch}	24
2.4.2 Labordiagnostische Parameter im Harn	27
2.4.2.1 Harnosmolalität, Harndichte und Harnkonzentrierung	27
2.4.2.2 Teststreifen: Blut, Protein, Glucose u.a.	30
2.4.2.3 SDS- Page	31
2.4.2.4 Enzymurie	32
2.4.3 Clearance-Verfahren	33
2.4.3.1. Renale Clearance (R-CL) und Plasma-Clearance (P-CL)	33
2.4.3.2 Markersubstanzen und ihr Verhalten im Organismus	38
2.5. Pharmakokinetik von Xylose nach oraler oder parenteraler Verabreichung	44
3 Eigene Untersuchungen	46
3.1. Tiere und Methoden	46
3.1.1 Patientengut	46
3.1.2 Applikation von Kreatinin und Xylose	47
3.1.3 Untersuchungsplan mit Probenentnahmen	47
3.1.4 Verwendete Labormethoden	49
3.1.5 Pharmakokinetik der Markersubstanzen Kreatinin und Xylose	51

3.1.6	Bestimmung der GFR anhand der Plasma-Clearance mit exogenem Kreatinin	52
3.1.7	Statistische Auswertungen	52
3.2	Darstellung der Ergebnisse	55
3.2.1	Ausgewählte Parameter zur Beurteilung des Gesundheitsstatus	55
3.2.1.1	Klinische Untersuchung	55
3.2.1.2	Hämatologische und blutchemische Parameter	55
3.2.1.3	Harnparameter einschließlich fraktionelle Elektrolytausscheidung und Quotienten von Nierenfunktionparametern	58
3.2.2	Pharmakokinetik von Kreatinin nach peroraler oder subcutaner Gabe	60
3.2.2.1	Serumkonzentrations-Zeit-Verläufe, c_{\max} und t_{\max} der Markersubstanz Kreatinin bei Tieren im Nüchtern- Zustand	60
3.2.2.2	Exogene Kreatinin-Plasma-Clearance bei Tieren im Nüchtern- Zustand	64
3.2.2.3	Bestimmung des monoexponentiellen Bereiches der Kreatinin- Ausscheidungskurve bei Tieren im Nüchtern- Zustand	65
3.2.2.4	Einfluss der Fütterung auf die Pharmakokinetik exogenen Kreatinins	72
3.2.3	Pharmakokinetik von oral verabfolgter Xylose	81
3.2.3.1	Serumkonzentrations-Zeit-Verläufe, c_{\max} und t_{\max} bei Tieren im Nüchtern- Zustand	81
3.2.3.2	Einfluss der Fütterung auf die Pharmakokinetik von Xylose	83
4	Diskussion	85
4.1	Pharmakokinetik der Markersubstanz Kreatinin nach oraler oder subcutaner Applikation	85
4.2	Intestinale Absorption von Xylose und Kreatinin nach oraler Gabe der Testsubstanzen	86
4.3	Werte für die Plasma- Clearance $K_{\text{Kreatinin,exogen}}$ nach oraler und subcutaner Verabreichung von Kreatinin	89
4.4	Praktischer Ausblick auf die Ermittlung der Nierenfunktion mittels P-CL nach Zufuhr von exogenem Kreatinin in der tierärztlichen Praxis	90
5	Zusammenfassung	92
6	Summary	95
7	Literaturverzeichnis	98

Abkürzungsverzeichnis

ANI	-	akute Niereninsuffizienz
ACE	-	Angiotensin- Converting- Enzym
ADH	-	Adiuretin
ADP	-	Adenosin- Diphosphat
ANF	-	atrialer natriuretischer Faktor
ATP	-	Adenosin-Triphosphat
cAMP	-	cyclisches Adenosin-Monophosphat
c_{\max}	-	Maximalkonzentration
CNI	-	chronische Niereninsuffizienz
D	-	Dalton
FE	-	Fraktionelle Elektrolytausscheidung
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrate
HB	-	Hämoglobin
HF	-	Herzfrequenz
HK	-	Hämatokrit
HN	-	Harnstoff
KM	-	Körpermasse
KOF	-	Körperoberfläche
[Kreatinin]	-	Kreatininkonzentration
M	-	Medianwert
MCH	-	Mittlerer Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten
MCHC	-	Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten
MCV	-	Mittleres Erythrozytenvolumen
min	-	Minuten
n	-	Anzahl der Tiere
p	-	Irrtumswahrscheinlichkeit
π_b	-	onkotischer Druck in Glomeruluskapillare
P-CL	-	Plasma-Clearance
P_f	-	Nettofiltrationsdruck
P_{gc}	-	kapillärer hydrostatischer Druck
post appl.	-	post applicationem (nach Applikation)
R^2	-	Bestimmtheitsmaß

R-CL	-	renale Clearance
s	-	Standardabweichung
sc	-	subcutan
SDS-Page	-	Sodium-Dodecyl-Sulfat-Polyacrylamid-Gradientengel-Urinelektrophorese
T	-	Rektaltemperatur
$T_{1/2}$	-	Plasma-Halbwertszeit
t_{\max}	-	Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration
\bar{x}	-	arithmetischer Mittelwert
x_{\max}	-	Maximalwert
x_{\min}	-	Minimalwert

Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Hartmann für die Überlassung des Themas und die immerwährende Unterstützung mit vielen Ratschlägen und Hinweisen.

Weiterer Dank geht an Herrn Dr. Höchel für seine Anregungen und Diskussionen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit entscheidend beigetragen haben.

Ich danke weiterhin dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der FU Berlin und der Biopharm GmbH Berlin, die mir freundlicherweise Hunde und Räume zur Verfügung gestellt haben.

Die Tierklinik Potsdam mit seinen Mitarbeitern hat mich mit Probanden versorgt und mir die Möglichkeit eingeräumt, die Technik des Hauses zu nutzen. Dafür vielen Dank.

Weiterhin möchte ich dem Institut für veterinärmedizinische Diagnostik in Berlin - Lankwitz für die Bestimmung und schnelle Übermittlung diverser Laborparameter danken.

Ein besonderer Dank gilt dem Apotheker Olaf Schulze aus der Altstädtischen Apotheke in Rathenow der schnell die Kreatinintabletten hergestellt hat.

Frau Rose Schmitz danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Veterinärphysiologie gilt mein Dank für die Unterstützung bei den Versuchen und die angenehme Atmosphäre im Haus.

Meinen Eltern und meiner Lebensgefährtin Simone danke ich für die Unterstützung und das Verständnis, dass sie mir während der Arbeit an meiner Promotion zuteil werden ließen.

Lebenslauf

Name	Baumgardt
Vorname	Thomas
Geburtsdatum	14.10.1971
Geburtsort	Brandenburg/ Havel
1978-1988	Polytechnische Oberschule Rathenow
1988-1990	Erweiterte Oberschule Rathenow mit Abitur
1990-1991	Wehrdienst
1991-1992	Aushilfstätigkeiten
1992-1998	Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin
1998	Approbation als Tierarzt
1999-2000	Assistentztierarzt in der Kleintierklinik Magdeburg
2000-2002	Assistentztierarzt in der Kleintierklinik Potsdam
seit 02/ 2003	Eigene Kleintierpraxis in Meckenheim

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe.

Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Thomas Baumgardt