

5 Zusammenfassung

Tiere und Versuchsanstellung:

Die Untersuchungen erfolgten an $n = 29$ Hunden unterschiedlicher Rassen mit einem Alter von 2 bis 11 Jahren. Mit Hilfe der Plasma-Clearance (P-CL) von exogen zugeführtem Kreatinin wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Tiere bestimmt. Kreatinin erhielten die Tiere als Marker (a) oral oder (b) subcutan verabreicht. Die Hunde waren entweder im (1) nüchternen oder (2) gefütterten Zustand. Anhand des bekannten Indikators Xylose wurde das intestinale Absorptionsverhalten von Kreatinin vergleichend geprüft.

Ergebnisse:

Nach **oraler Applikation** der Markersubstanz Kreatinin konnten folgende Resultate ermittelt werden:

1. Im Nüchtern- Zustand der Hunde konnte der Bereich zwischen 2,5 und 19,5 Stunden und nach Fütterung zwischen 3 und 19,5 Stunden nach Applikation des Markers bestimmt werden, in denen Kreatinin monoexponentiell ausgeschieden wird. In diesem Zeitfenster erreichte der Medianwert (M) der Exponenten β in den Versuchsgruppen Werte von -0,0027 bis -0,0048 im Nüchtern- Zustand und von -0,0008 bis -0,0045 im gefütterten Zustand.

Nach **subcutaner Applikation** der Markersubstanz Kreatinin konnten folgende Resultate ermittelt werden:

2. Im Nüchtern- Zustand der Hunde konnte der Bereich von 3 bis 9 Stunden (M von $\beta =$ -0,0040 bis -0,0052) und nach Fütterung von 1,5 bis 12 Stunden (M von $\beta =$ -0,0051 bis -0,0065) nach Gabe des Markers als der Bereich der monoexponentiellen Ausscheidung des Kreatinins bestimmt werden.

Durch die zeitgleiche orale Gabe der Markersubstanzen Kreatinin und Xylose an dieselben Hunde konnte das **intestinale Absorptionsmuster** der beiden Testsubstanzen untersucht werden. Folgendes Ergebnis wurde festgestellt:

3. Der Zeitpunkt der maximalen Serum- [Kreatinin] ($t_{\max, \text{Kreatinin}}$) wurde im Nüchtern-Zustand und nach Fütterung der Hunde zwischen 0,5 und 3 h später erreicht, als die gleichfalls ermittelten Werte der maximalen Serum- [Xylose] ($t_{\max, \text{Xylose}}$) derselben Tiere. Dies lässt einen unterschiedlichen enteralen Absorptionsmechanismus beider Substanzen vermuten. Bekanntlich wird Xylose im Duodenum und oberen Jejunum passiv sowie aktiv durch ein enterales Transportsystem für Zuckermoleküle transportiert. Die Ergebnisse für das Kreatinin lassen eine Absorption der Substanz durch die Mukosa in einem distal gelegenen Darmabschnitt vermuten.

Weiterhin kann angenommen werden, dass intraluminales Kreatinin das natriumabhängige Transportsystem für Kreatin zur enteralen Absorption nutzt. Wie bei der Markersubstanz Xylose, existiert neben dem erwähnten Aktivtransport vermutlich auch ein Passivtransport für Kreatinin. Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass Kreatinin die Muskelzelle durch einfache Diffusion verlassen kann.

Mit Hilfe der ausgewählten Zeiträume für die monoexponentielle Ausscheidung von exogenem zugeführtem Kreatinin wurde die GFR mittels einem „Nichtkompartiment-Modell“ als $P \cdot CL_{\text{Kreatinin,exogen}}$ berechnet. Folgende Daten konnten ermittelt werden:

4. Nach Applikation im Nüchtern-Zustand ergaben sich bei den Versuchs- und Feldtieren Werte zwischen $99,8 \pm 19,53$ und $113,7 \pm 11,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. Diese Befunde liegen nahe den in der Literatur mitgeteilten Angaben.
5. Für die GFR im gefütterten Zustand der Hunde ergaben sich Werte zwischen $98,3 \pm 12,07$ und $131,6 \pm 27,78 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$.
6. Die Wahl der Applikationsart und des Fütterungszustandes der Versuchstiere nimmt einen nachweisbaren Einfluss auf die nach unserem Verfahren ermittelten GFR-Werte und auf die zugehörigen Exponenten β im monoexponentiellen Teil der Ausscheidungskurve des Kreatinins. Die Werte der GFR ($117,5 \pm 14,03 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) und der zugehörigen Exponenten β nach subcutaner und oraler Applikation ($131,6 \pm 27,78 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) im Fütterungszustand unterscheiden sich statistisch signifikant. Keine statistisch erfassbaren Unterschiede konnten für die GFR-Werte ($113,7 \pm 11,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) und Exponenten β nach subcutaner und oraler Applikation ($99,8 \pm 19,53 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) der Markersubstanz Kreatinin im Nüchtern-Zustand nachgewiesen werden.
Die Exponenten β unterscheiden sich statistisch nachweisbar nach subcutaner Verabreichung von Kreatinin im Fütterungs-Zustand vom ungefütterten Zustand der Probanden. Dieser Befund unterstreicht Angaben in der Literatur, wonach postprandial die Nierentätigkeit deutlich ansteigt.

Um den oft unbekanntem Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Ermittlung der GFR auszuschließen, ist unter Praxisbedingungen der renale Funktionstest im Nüchtern-Zustand der Probanden durchzuführen. Die Applikation des exogenen Kreatinins im ungefütterten Zustand ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit oral und subcutan möglich. Eine Messung der Serum-[Kreatinin] in den Nachtstunden sollte unterbleiben, da die GFR in dieser Zeit bis zu 30 %

unter der Tagesnorm liegen kann.

Um den Funktionstest innerhalb eines Tages abschließen zu können, sind als Zeitpunkte für die Blutabnahmen 3 und 12 Stunden nach oraler und 3 und 9 Stunden nach subcutaner Markerkzufuhr empfehlenswert. Eine dritte Blutprobe innerhalb dieser Zeiträume ist notwendig, um die Anpassung der drei gemessenen Serum-[Kreatinin] an die Regressionsgerade in der halblogarithmischen Darstellung validieren zu können. Liegt das Bestimmtheitsmaß im Nüchtern- Zustand der Hunde unter $R^2 < 0,994$ nach oraler Markergabe bzw. $R^2 < 0,997$ nach subcutaner Verabreichung des Kreatinins, ist der Funktionstest besser zu wiederholen.

Für die Applikation des Markers Kreatinin an die Hunde existieren praktisch vorteilhaft mindestens zwei Möglichkeiten. Sowohl die orale Zufuhr in Tablettenform als auch die subcutane Applikation mit 5 %-iger Lösung führten zu vergleichbaren Werten der GFR bei den Tieren. Hinzu kommt die klassische intravenöse Gabe von exogen zugeführtem Kreatinin zur Bestimmung der renalen Ultrafiltration.