

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vitamin-A- und RBP-Konzentrationen im Blutplasma

#### 4.1.1 Vitamin A

Vitamin A wird im Blut der untersuchten Hunde in Form von Retinol und Retinylestern (vorwiegend Retinyleoleat, Retinylpalmitat und Retinylstearat) transportiert (Vgl. Tab. 4.1). Wie die Ausgangswerte zeigen, liegt der Anteil an Retinylester am Gesamt-Vitamin-A-Gehalt zu Beginn der Untersuchungen (48 h vor Vitamin-A-Gabe) im Mittel mit 86% wesentlich höher als der Anteil von Retinol (14%).

Tab. 4.1: Ausgangswerte (Körpergewicht (KG) in kg sowie Vitamin-A-, Retinol- und Retinylester-Konzentrationen (mg/l)) von den ausgewählten acht gesunden Beagle-Hunden.

Hund	KG	Vitamin A <sup>1</sup>	Retinol	R.-Oleat	R.-Palmitat	R.-Stearat	R.-Ester <sup>2</sup>
A	11.12	6.43	0.67	0.45	1.61	3.70	5.76
B	11.07	6.69	0.74	0.52	1.64	3.78	5.95
C	10.60	3.37	0.70	0.16	0.60	1.91	2.67
D	10.54	4.01	0.89	0.27	0.70	2.15	3.12
E	10.04	6.71	1.00	0.64	1.61	3.45	5.70
F	9.14	6.98	1.18	0.38	1.49	3.93	5.80
G	9.25	7.52	1.16	0.39	1.63	4.34	6.36
H	10.25	10.07	0.90	0.92	2.38	5.87	9.17
<b>MW</b>	10.25	6.47	0.91	0.47	1.46	3.64	5.57
<b>SD</b>	0.70	1.94	0.11	0.24	0.38	1.08	1.88

<sup>1</sup> Summe von Retinol und Retinylestern

<sup>2</sup> Summe von Retinyleoleat, Retinylpalmitat und Retinylstearat

Die mittlere Konzentration an Retinylestern steigt bis acht Stunden nach der Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG an ( $t_{\max} = 810 \pm 524$  min), die Werte für Retinol teilweise bis acht Stunden ( $t_{\max} = 345 \pm 100$  min) nach Vitamin-A-Gabe (Abb. 4.1). Bis 72 h nach Vitamin-A-Gabe fallen die Konzentrationen an Retinol und Retinylester wieder auf Höhe der Ausgangswerte. Bedingt durch den Retinylester-Anstieg fällt der Anteil des Retinols am Gesamt-Vitamin-A bis acht Stunden nach Vitamin-A-Gabe. Die Anteile der einzelnen Retinylester am Gesamt-Vitamin-A-Gehalt verändern sich im Blut nach der oralen Vitamin-A-Applikation (siehe Anhang: Tabelle 8.1).

Das Verhältnis von Retinylstearat zu Retinylpalmitat verringert sich bereits eine Stunde nach Vitamin-A-Gabe von 2,54 auf 1,37. Zwei Stunden nach der Vitamin-A-Applikation erreicht das Verhältnis mit 1,30 den niedrigsten Wert und steigt dann allmählich wieder an. 24 Stunden nach Vitamin-A-Gabe verbleiben die Werte auf dem gleichem Niveau, allerdings ist das Verhältnis mit ca. 2,0 geringer als das des Ausgangswertes mit ca. 2,54 (siehe Anhang Tab. 8.2).

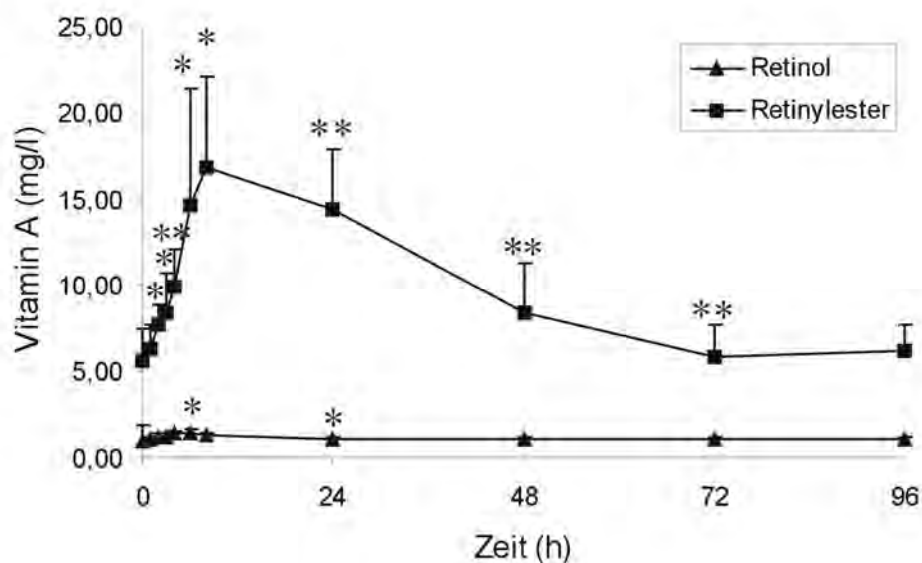


Abb. 4.1: Retinol- und Retinylester-Response (Mittelwert  $\pm$  SD) im Plasma von Hunden ( $n = 8$ ) nach Gabe von 3000 RE/kg KG Vitamin A. Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  (Allgemeines Lineares Modell).

#### 4.1.2 Retinol-Bindungsprotein (RBP)

Der Nachweis von Retinol-Bindungsprotein (RBP) im Blutserum wurde mittels Western-Blot und ELISA durchgeführt. RBP war bei allen Hunden im Western-Blot mit einem Molekulargewicht von ca. 21 kDa nachzuweisen (Abb. 4.2). Die Ergebnisse des ELISA zeigen, dass die RBP-Konzentrationen im Blutplasma bereits eine Stunde nach Vitamin-A-Gabe von  $3,96 \pm 0,45$  mg/l auf  $2,13 \pm 0,24$  mg/l deutlich absinken. Bis sechs Stunden nach Vitamin-A-Gabe steigen die Werte kaum; nach acht Stunden aber sprunghaft auf  $4,08 \pm 0,43$  mg/l. Ein Maximum wird 48 Stunden nach Vitamin-A-Fütterung erreicht  $5,82 \pm 0,84$  mg/l). Nach 72 bzw. 96 Stunden sinken die Werte auf ca. 4,86 mg/l ab (Abb. 4.3).

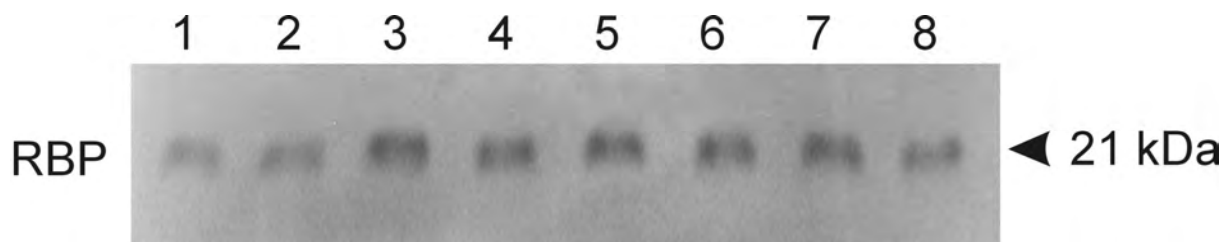


Abb. 4.2: Western-Blot-Analyse von RBP im Plasma von acht Beagle-Hunden nach Auftrennung durch 12% SDS-PAGE.

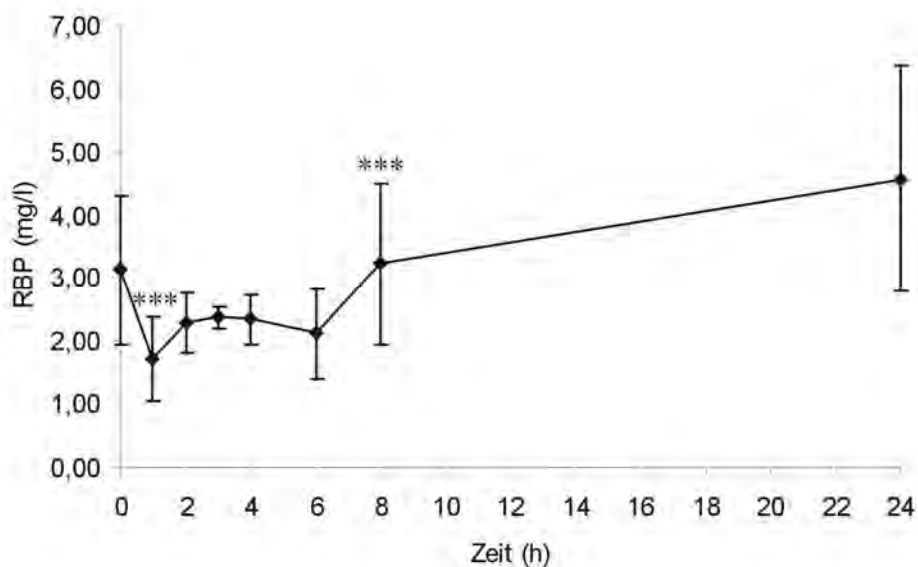


Abb. 4.3: Verlauf der Konzentration an RBP (Mittelwert  $\pm$  SD) im Blutplasma von Hunden nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \*\*\* $P < 0,01$  (Allgemeines Lineares Modell).

## 4.2 Vitamin-A-Gehalt in den Chylomikronen und im Chylomikronen-Unterstand

### 4.2.1 Chylomikronen

Die an Retinolkonzentration in den Chylomikronen ist über den Untersuchungszeitraum (Stunde eins bis acht nach Vitamin-A-Gabe) mit Werten von 0,16 bis 0,2 mg/l relativ konstant. Ein Maximum der Retinylester-Konzentration wird bereits in der ersten Stunde nach Vitamin-A-Gabe erreicht ( $t_{\max} = 83 \pm 31$  min). Danach fällt der Gesamt-Retinylestergehalt in den Chylomikronen bis sechs Stunden nach Vitamin-A-Gabe ab und bleibt danach konstant.

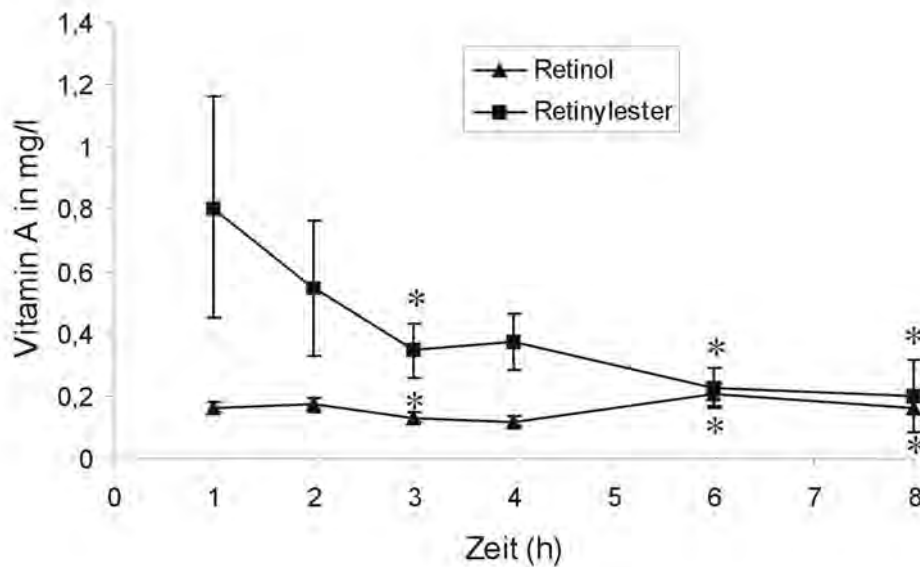


Abb. 4.4: Retinol- und Retinylester-Konzentrationen (Mittelwert  $\pm$  SD) in Chylomikronen von Hunden nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert;  $*P < 0,05$ , (Allgemeines Lineares Modell).

Die Konzentrationen für Retinylpalmitat und Retinylstearat verlaufen fast parallel, so dass das Verhältnis über den gesamten Zeitraum relativ konstant bleibt. In der ersten und zweiten Stunde nach der Vitamin-A-Gabe überwiegt Retinylpalmitat, danach Retinylstearat. Retinyloleat nimmt prozentual nach zwei Stunden zu, bleibt bis vier Stunden nach Vitamin-A-Gabe konstant und sinkt dann wieder Richtung Ausgangswert. Es werden aber höchstens Werte von ca. 10% der Gesamt-Retinylester-Konzentration erreicht (siehe Anhang: Tabelle 8.4).

## 4.2.2 Vitamin-A-Gehalt im Chylomikronen-Unterstand

Postprandial sind im Chylomikronenunterstand die Retinolkonzentrationen im Mittel mit 0,36 bis 0,42 mg/l relativ konstant. Es kommt zu einem Anstieg der Konzentration der Gesamretinylester, an der alle drei Retinylester beteiligt sind. Die Verhältnisse der Retinylester zueinander bleiben aber relativ konstant.

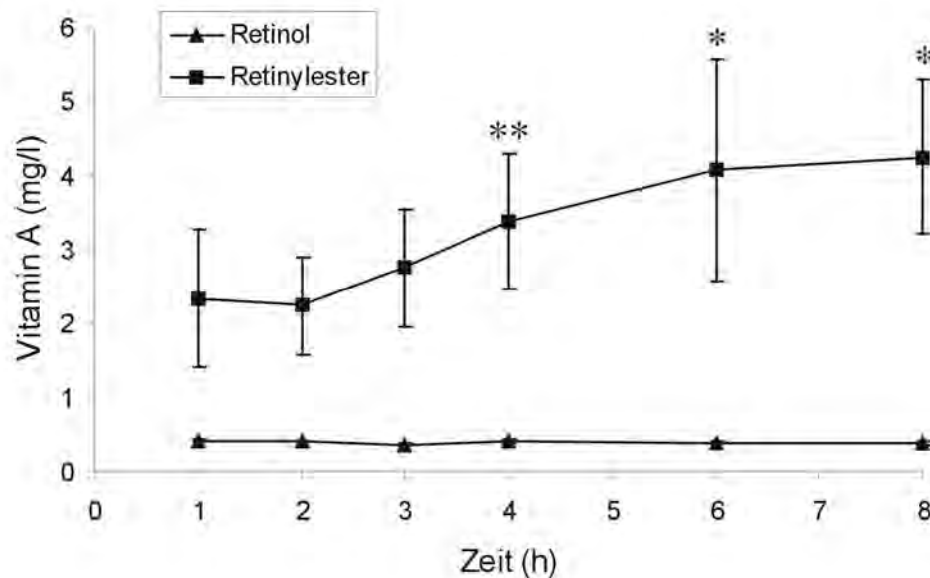


Abb. 4.5: Postprandiale Konzentrationen an Retinol- und Retinylestern (Mittelwert  $\pm$  SD) im Chylomikronen-Unterstand von Hunden nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  (Allgemeines lineares Modell).

## 4.3 Retinol- und Retinylester-Konzentration in den Lipoproteinfraktionen

### 4.3.1 Retinol

Wie aus Abb. 4.6 ersichtlich wird, liegt Retinol vor der Vitamin-A-Gabe von 3000 IE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ) etwa zur Hälfte in den Lipoproteinfraktionen (VLDL, LDL und HDL) sowie zur Hälfte im Ultrazentrifugations (UZ)-Rückstand vor. Während der postprandialen Phase (bis acht Stunden nach Vitamin-A-Gabe) bleibt die Retinol-Konzentration in der VLDL/LDL-Fraktion unverändert bzw. sinkt signifikant in der HDL-Fraktion ab. Dagegen steigt im UZ-Rückstand die Retinol-Konzentration nach vier Stunden signifikant an ( $P < 0,05$ ). Nach 24 h ist ein signifikanter Retinol-Anstieg ( $P < 0,05$ ) auch in der VLDL-Fraktion zu sehen, während nach 48

h Retinol in der HDL-Fraktion signifikant ansteigt ( $P < 0,05$ ). Bis 96 h nach Vitamin-A-Gabe bleibt die Retinol-Konzentration in den Lipoprotein-Fraktionen auf gleichem Niveau, während diese im UZ-Rückstand nochmals signifikant absinkt ( $P < 0,05$ ).

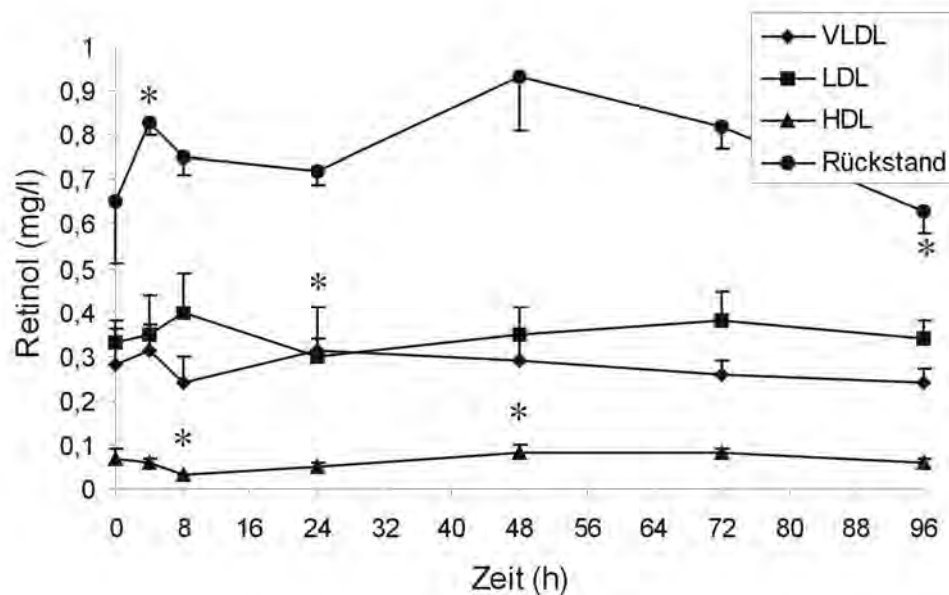


Abb. 4.6: Konzentration an Retinol (Mittelwert  $\pm$  SD) in den Lipoproteinfraktionen VLDL, LDL und HDL sowie im Ultrazentrifugations-Rückstand nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert;  $*P < 0,05$  (Allgemeines Lineares Modell).

#### 4.3.2 Retinylester

Die Konzentration der Gesamt-Retinylester steigt postprandial in allen drei Lipoproteinfraktionen (VLDL, LDL und HDL) und erreicht zwischen acht (LDL,  $P < 0,001$ ; HDL,  $P < 0,05$ ) und 24 Stunden (VLDL,  $P < 0,01$ ) ein Maximum (Vgl. Abb. 4.7). Danach fällt die Retinylester-Konzentration signifikant ab. Nach 96 h sind die Konzentrationen in den einzelnen Lipoprotein-Fraktionen immer noch höher als die der Ausgangswerte zum Zeitpunkt  $t=0$ . Im Ultrazentrifugations-Rückstand sind keine Retinylester nachweisbar. Die Verteilung der drei Retinylester (Retinyloleat, Retinylpalmitat und Retinylstearat) in den Lipoprotein-Fraktionen ist unterschiedlich. So werden in den LDL 55-75% der Retinylester transportiert, in den VLDL etwa 20-35% und in den HDL nur 5-10%. Retinalstearat bildet ca. 55-66% der Gesamt-Retinylester in den Lipoproteinfraktionen, Retinylpalmitat 24-34% und Retinyloleat 8-13%.

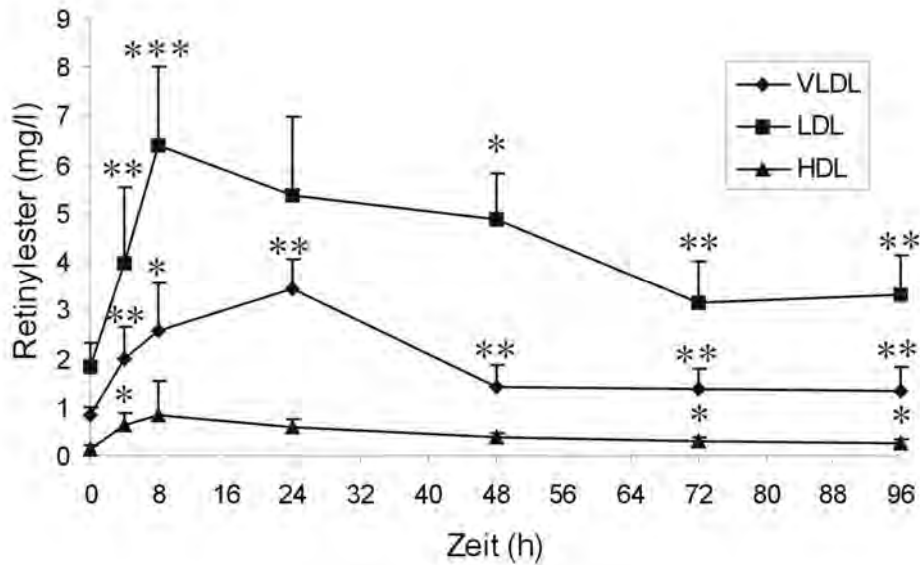


Abb. 4.7: Konzentration an Retinylestern (Mittelwert  $\pm$  SD) in den Lipoproteinfraktionen VLDL, LDL und HDL nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$  (Allgemeines Lineares Modell).

#### 4.4 Konzentration an Triglyceriden, Cholesterol und Protein im Blutplasma

Wie in Abb. 4.8 dargestellt, steigt im Blutplasma die Konzentration an **Triglyceriden** bereits eine Stunde nach der Vitamin-A-Gabe signifikant an ( $P < 0,05$ ). Die Konzentrationsmaxima werden im Mittel nach zwei und vier Stunden erreicht. Danach sinken die Werte wieder ab, so dass bereits nach 24 Stunden mit  $39,6 \pm 3,09$  mg/dl etwa Ausgangswerte erreicht werden. Die weiteren Triglycerid-Konzentrationen bewegen sich etwa auf diesem Niveau (48 h:  $40,9 \pm 5,9$  mg/dl; 72 h:  $39,8 \pm 2,6$  mg/dl; 96 h:  $45,4 \pm 10,6$  mg/dl).

Die Konzentrationen für **Cholesterol** im Blutplasma (Abb. 4.9) bleiben bis drei Stunden nach Vitamin-A-Gabe unverändert und steigen erst vier Stunden signifikant an ( $P < 0,01$ ). Diese im Vergleich zu den Ausgangswerten erhöhten Konzentrationen bleiben bis zum Messzeitpunkt 96 Stunden nach Vitamin-A-Gabe erhalten (48 h:  $259 \pm 34$  mg/dl; 72 h:  $273 \pm 34$  mg/dl; 96 h:  $258 \pm 26$  mg/dl).

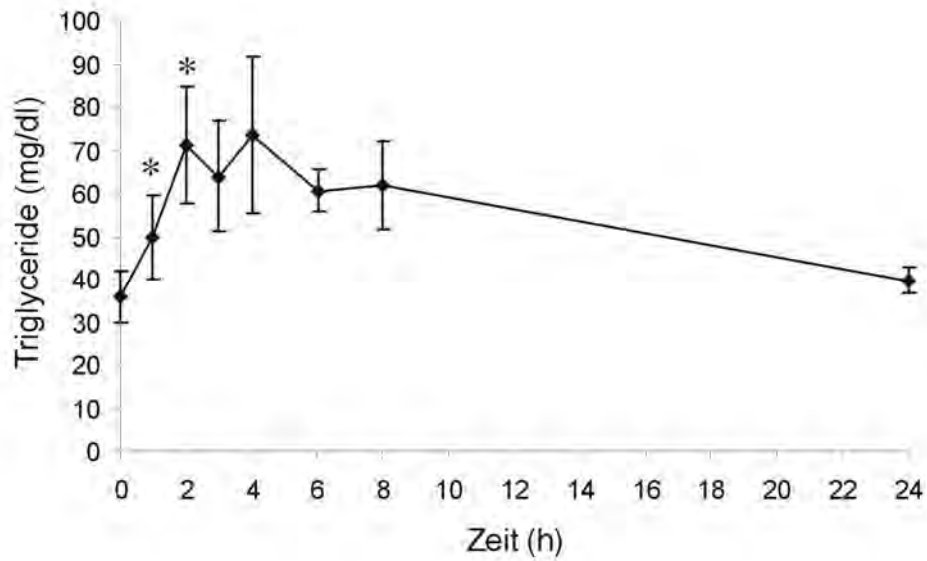


Abb. 4.8: Konzentration an Triglyceriden (Mittelwert  $\pm$  SD) im Blutplasma nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \* $P < 0,05$  (Allgemeines Lineares Modell).

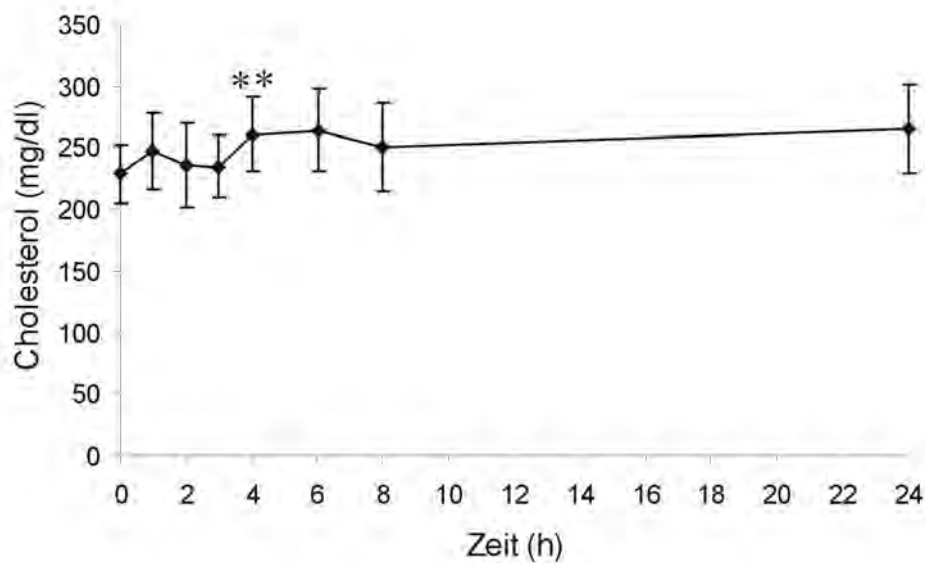


Abb. 4.9: Konzentration an Cholesterol (Mittelwert  $\pm$  SD) im Blutplasma nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \*\* $P < 0,01$  (Allgemeines Lineares Modell).



Ähnlich wie die Cholesterolkonzentration steigen die Werte für **Gesamtprotein** im Blutplasma (Abb. 4.10) nach vier Stunden signifikant an ( $P < 0,05$ ) und bleiben dann über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant (48 h:  $51,2 \pm 5,4$  mg/dl; 72 h:  $47,7 \pm 4,3$  mg/dl; 96 h:  $48,6 \pm 4,8$  mg/dl).

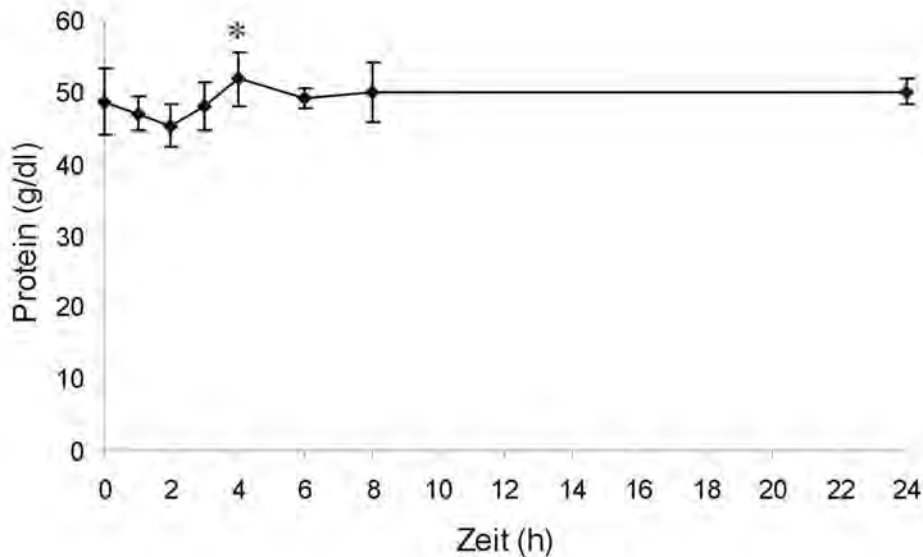


Abb. 4.10: Konzentration an Gesamtprotein (Mittelwert  $\pm$  SD) im Blutplasma nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert;  $*P < 0,05$  (Allgemeines Lineares Modell).

## 4.5 Konzentration an Triglyceriden und Cholesterol in den Chylomikronen und Lipoproteinfraktionen

### 4.5.1 Chylomikronen

Abb. 4.11 zeigt die Konzentration an **Triglyceriden** in den Chylomikronen, welche postprandial bis drei Stunden nach der Vitamin-A-Gabe unverändert bleibt ( $8,1 - 8,4$  mg/dl). Erst nach vier Stunden ist ein signifikanter Anstieg auf  $14,4$  mg/dl nachweisbar ( $P < 0,01$ ). Ein erneuter Anstieg der Triglycerid-Konzentration findet acht Stunden nach der Vitamin-A-Gabe statt ( $P < 0,05$ ). Zu diesem Zeitpunkt wird auch die Maximalkonzentration von  $21,9 \pm 4,1$  mg/dl erreicht. Die Konzentration an **Cholesterol** bleibt in der postprandialen Periode auf unverändert niedrigem Niveau ( $1,35 - 2,35$  mg/dl).

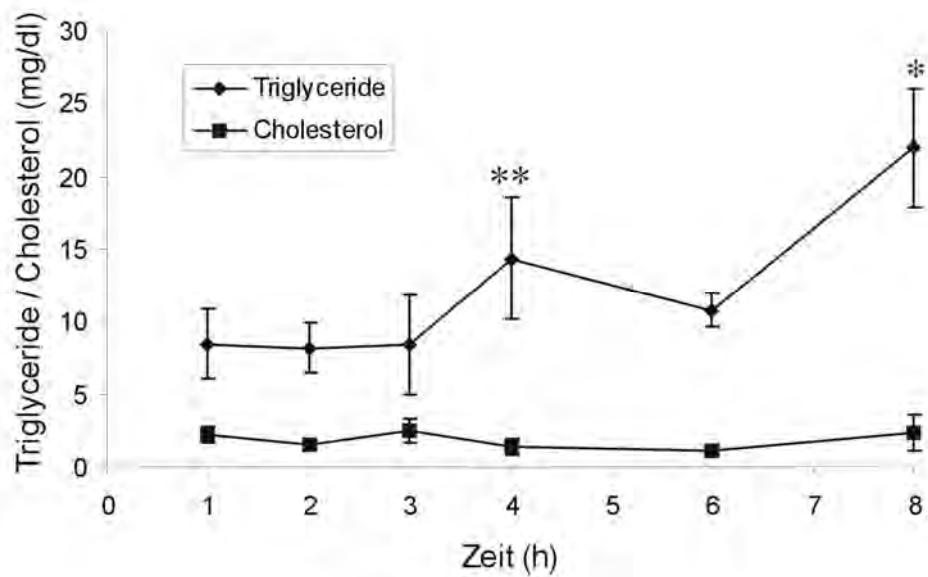


Abb. 4.11: Triglycerid- und Cholesterol-Konzentrationen (Mittelwert  $\pm$  SD) in Chylomikronen von Hunden nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  (Allgemeines Lineares Modell).

#### 4.5.2 Lipoprotein-Fractionen

Vor der Vitamin-A-Gabe sind die **Triglyceride** vorwiegend in der VLDL/LDL-Fraktion nachweisbar. Postprandial kommt es nach vier Stunden in allen drei Lipoprotein-Fractionen zu einem Anstieg der Triglycerid-Konzentration. Jedoch sind die Anstiege nur in der LDL- und HDL-Fraktion signifikant ( $P < 0,001$ ) (Vgl. Abb. 4.12). Weiterhin zeigt sich, dass bereits acht Stunden nach der oralen Vitamin-A-Dosierung die Triglyceridkonzentration in allen drei Fraktionen wieder sinkt und nach 24 Stunden ihren Ausgangswert erreicht. Während es nach 72 Stunden zu einem erneuten signifikanten Abfall der Triglycerid-Konzentrationen in den LDL und HDL kommt, steigen diese tendenziell nach 96 Stunden nochmals an. Substanzielle Triglycerid-Konzentrationen werden auch im UZ-Rückstand gemessen, wobei zu beachten ist, dass bei der verwendeten Methode durch eine Lipoproteinlipase Triglyceride in Fettsäuren und Glycerol gespalten werden. Letzteres ist dann durch eine Farbreaktion nachweisbar. Hohe Glycerol-Konzentrationen führen daher fälschlicherweise zu hohen Triglyceridwerten. Es ist also nicht auszuschließen, dass hier bedeutende Mengen an Glycerol im UZ-Rückstand gemessen wurden.

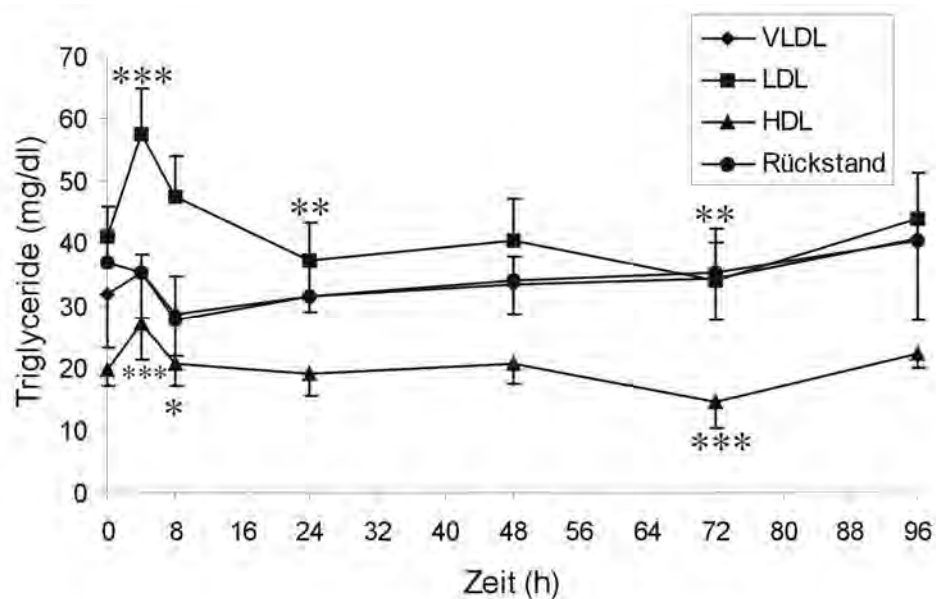


Abb. 4.12: Konzentration an Triglyceriden (Mittelwert  $\pm$  SD) in den Lipoproteinfraktionen VLDL, LDL und HDL nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$  (Allgemeines Lineares Modell).

**Cholesterol** wird überwiegend HDL-gebunden transportiert. Postprandial ist in der HDL-Fraktion nach vier Stunden ein Maximum der Cholesterol-Konzentration nachweisbar ( $P < 0,01$ ). Nach einem tendenziellen Abfall, bis 24 Stunden nach Vitamin-A-Gabe, steigt die Cholesterol-Konzentration in den HDL nach 48 und 96 Stunden nochmals an und liegen damit über den Ausgangskonzentrationen ( $127 \pm 50$  mg/dl) (Vgl. Abb. 4.13). In den VLDL sinkt die Cholesterol-Konzentration nach vier Stunden ab ( $P < 0,05$ ). Nach 24 Stunden sind hier, wie in der LDL-Fraktion, maximale Konzentrationsanstiege nachweisbar ( $P < 0,05$ ). Im UZ-Rückstand ist dagegen die Cholesterol-Konzentration geringer (5 bis 25 mg/dl).

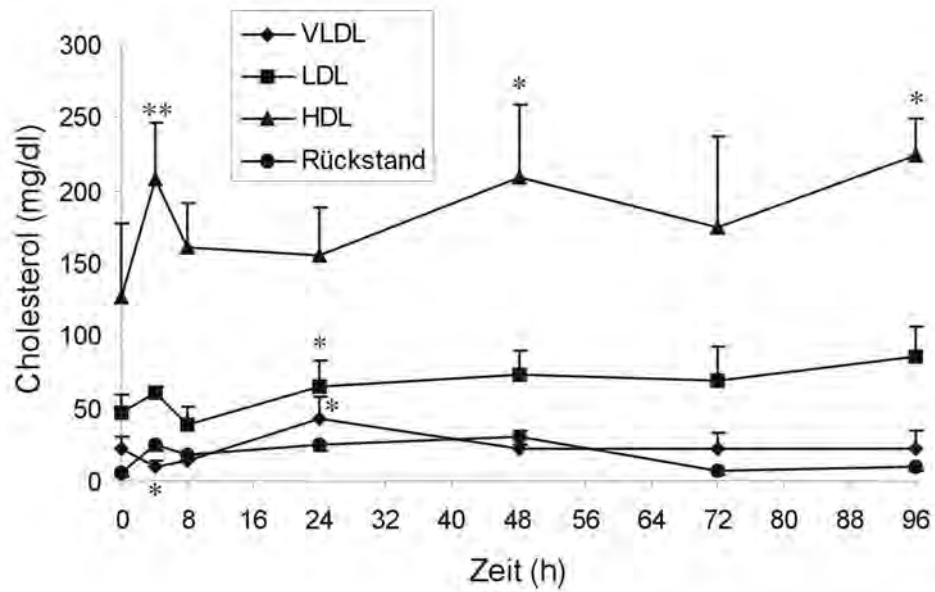


Abb. 4.13: Konzentration an Cholesterol (Mittelwert  $\pm$  SD) in den Lipoproteinfraktionen VLDL, LDL und HDL nach oraler Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG (Zeitpunkt  $t = 0$ ). Werte signifikant unterschiedlich zum vorherigen Messwert; \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  (Allgemeines Lineares Modell).

## 4.6 Vitamin A, Tamm-Horsfall-Protein und Gesamtprotein im Harn

### 4.6.1 Vitamin A im Harn

Vitamin A wird im Harn der untersuchten Beagle-Hunde physiologischerweise in Form von Retinol und Retinylestern ausgeschieden. Die Retinylester werden vorwiegend von der Retinylpalmitat- und Retinyloleat-Fraktion gebildet (Tab. 4.2). Weiterhin sind in Tabelle 4.2 die Ausgangswerte für THP (genormt auf die Kreatininausscheidung) sowie die UP/C der Hunde dargestellt.

Tab. 4.2: Individuelle Ausgangswerte von Vitamin A (Retinol und Retinylester, mg/g creatinine), Tamm-Horsfall-Protein (THP; mg/g Kreatinin) sowie das Verhältnis von Urinprotein zu Urinkreatinin (UP/C) von acht gesunden Beagle-Hunden, die für die Studie ausgewählt wurden.

Hund	Vitamin A <sup>1</sup>	Retinol	Retinylester <sup>2</sup>	THP	UP/C
A	0.32	0.23	0.09	0.490	0.052
B	0.15	0.09	0.06	0.244	0.041
C	0.16	0.08	0.08	0.266	0.018
D	0.29	0.08	0.21	0.296	0.013
E	0.24	0.12	0.12	0.223	0.024
F	0.15	0.11	0.04	0.278	0.021
G	0.34	0.08	0.26	0.251	0.019
H	0.32	0.26	0.06	0.060	0.060
<b>Mean</b>	0.25	0.13	0.12	0.264	0.031
<b>SD</b>	0.08	0.07	0.07	0.110	0.017

<sup>1</sup> Summe von Retinol und Retinylester

<sup>2</sup> Summe von Retinyloleat, Retinylpalmitat und Retinylstearat

Wie in Abb. 4.14 dargestellt, bildet Retinol während der ersten Sammelperiode (48 bis 30 Stunden vor der Vitamin-A-Gabe) mit ca. 54% die größte Fraktion der renal ausgeschiedenen Vitamin-A-Konzentrationen. Bereits in den ersten acht Stunden nach der Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG dominieren dagegen die Retinylester mit ca. 58%. 18 bzw. 24 bis 42 Stunden nach Vitamin-A-Gabe steigt der prozentuale Anteil vom Retinol im Mittel wieder an (bis zu 61%), während nach 48 Stunden dann erneut die Ester mit ca. 61% den Hauptanteil an

Vitamin A bilden. In der letzten Sammelperiode von 72 bis 96 Stunden dominiert wieder das Retinol mit ca. 60%.

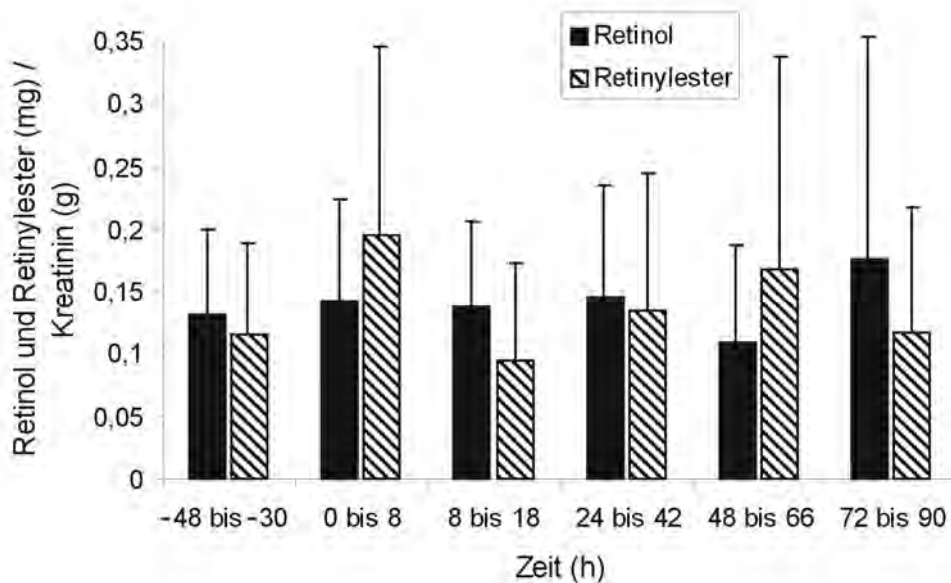


Abb. 4.14: Ausscheidung von Retinol und Retinylestern im Harn von Hunden (n = 8) während der Sammelperioden im Stoffwechselkäfig vor und nach Gabe von 3000 RE/kg KG Vitamin A (Zeitpunkt  $t = 0$ ).

Aus Abb. 4.14 ist weiterhin erkenntlich, dass der Vitamin-A-Gehalt im Urin große individuelle Schwankungen zwischen den Hunden aufweist, was auch an den hohen Standardabweichungen ersichtlich ist. Die gemessenen Vitamin-A-Konzentrationen der Ausgangswerte variieren von 0,05  $\mu\text{g/ml}$  bis 0,45  $\mu\text{g/ml}$ . Auch nach der einheitlichen Vitamin-A-Gabe von 3000 RE/kg KG bleiben die Unterschiede in der renalen Retinol- und Retinylesterausscheidung auf hohem Niveau. Abb. 4.15 stellt deshalb die Werte für jeden einzelnen Hund dar. Im Folgenden sollen darüber hinaus die Werte der Plasma-Vitamin-A-Response dargestellt werden. Bei vier Hunden (Hund B, C, Fund H) verändern sich nach der oralen Vitamin-A-Gabe die Werte für Retinol- und Retinylester im Urin entweder kaum oder gar nicht und zeigen deshalb eine „no response“. Bei den anderen Hunden (Hund A, D, E, G) ist eine „response“ hinsichtlich der Retinol- und Retinylesterausscheidung ersichtlich, wenn auch im unterschiedlichem Maße. So kann acht Stunden nach der Vitamin-A-Gabe im Harn der Hunde A und E vorwiegend Retinol, bei Hund D vorwiegend Retinylesterausscheidung festgestellt werden. Aus tierschützerischen Gründen war es nicht möglich Katheterurin zu gewinnen, so dass von diesem Zeitpunkt nur von den Hunden A, D, E und F Urinproben sichergestellt werden konnten.

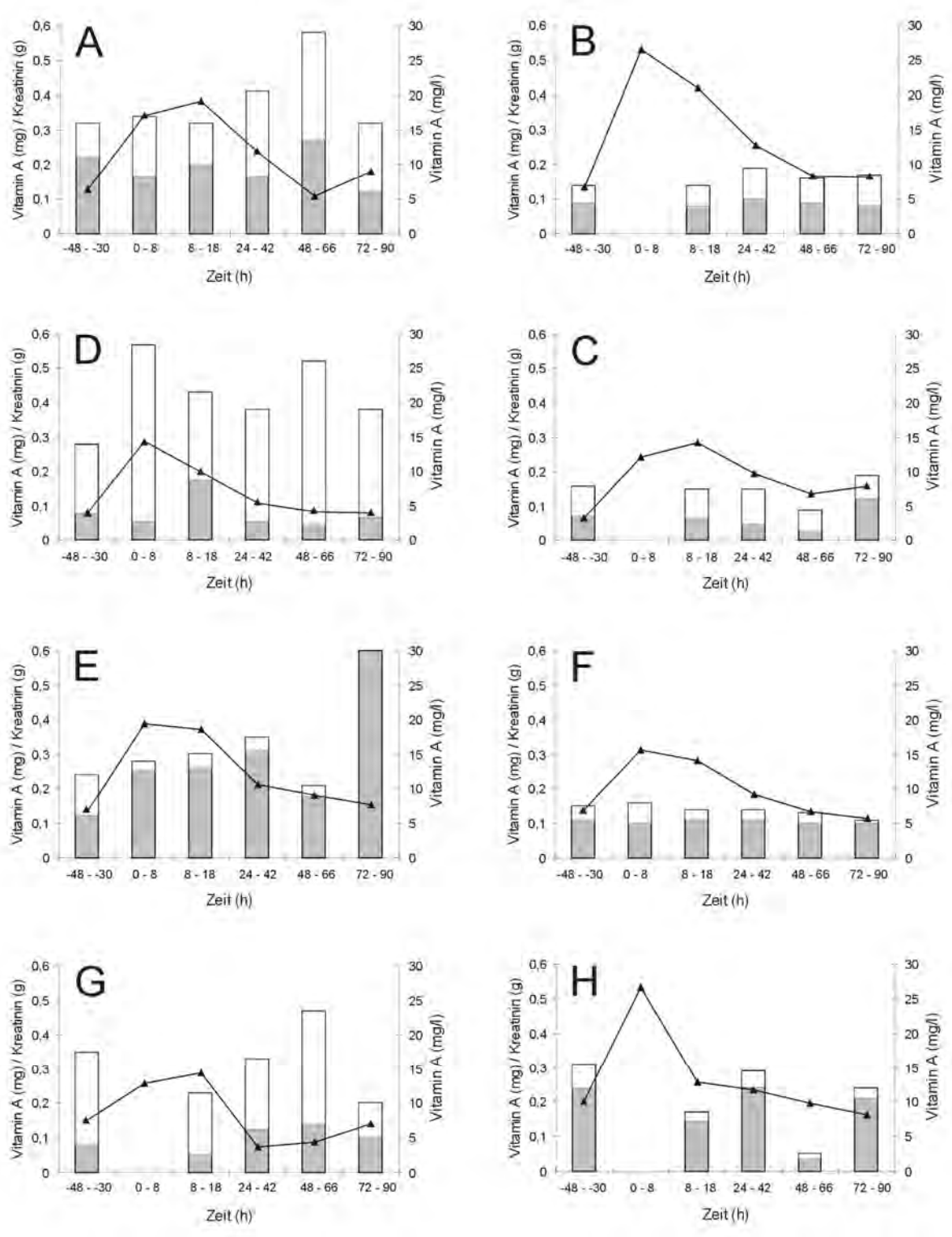


Abb. 4.15: Individuelle Ausscheidungsmuster von Vitamin A (Retinol ■ und Retinylestern □) im Harn von acht gesunden Beagle-Hunden. Darstellung der response- (A, D, E, G) und no-response-Tiere (B, C, F, H) nach einmaliger oraler Vitamin-A-Applikation (3000 RE/kg KG) zum Zeitpunkt  $t = 0$ . Zum besseren Vergleich ist die jeweilige Plasma-Vitamin-A-Response dargestellt.

Auch im Verlauf der Untersuchungen (bis 90 Stunden nach Vitamin-A-Zufuhr) zeigte sich, dass Hund D weiterhin mit einer renalen Ausscheidung von Retinylestern reagierte. Aber auch eine substantielle Retinolausscheidung ist im Urin dieses Tieres messbar. Im Gegensatz dazu erfolgt bei Hund E die Ausscheidung von Vitamin A fast ausschließlich als Retinol. Dies ist umso auffälliger, da bei der Ausgangsmessung (-48 bis -30 h vor Vitamin-A-Gabe) die Retinol- und Retinylesterwerte, im Gegensatz zu Hund D, mit 0,12 mg/g Kreatinin gleich sind. Hund D und Hund G verhalten sich gleich. Sowohl die Ausgangswerte an Vitamin A, als auch die „response“ werden bei beiden Tier von Retinylestern dominiert. Eine dritte Variante tritt bei Hund A in Erscheinung. Als Ausgangswert ist Retinol wesentlich höher als die Retinylester (0,23 vs. 0,09 mg/g Kreatinin), wobei nach der Vitamin-A-Gabe sowohl Retinol als auch Retinyester mit einer Konzentrationsänderung im Harn reagieren. Bei Hund E ist zwar nur ein minimaler Anstieg von Retinol und Retinylestern nach Vitamin-A-Gabe über den Ausgangswert gegeben, es scheint jedoch im weiteren Verlauf eine zyklische Ausscheidungsrythmik zu erfolgen. Diese erkennt man an einem Anstieg der Retinolausscheidung 24–48 h, gefolgt von einem Abfall 48-66 h und erneuten Anstieg in der letzten Sammelperiode 72-90 h nach Vitamin-A-Gabe (also zwei Maxima der Retinolausscheidung). Die Hunde A, D und G besitzen dagegen einen Anstieg der Vitamin-A-Ausscheidung 48-66 h nach Vitamin-A-Gabe, der von einem Abfall in der letzten Sammelperiode gefolgt wird. Nur Hund D weist im Gegensatz zu den anderen Hunden der „response-Gruppe“ bereits nach acht Stunden bei höchster Vitamin-A-Plasmakonzentration auch im Harn einen Höchstwert auf. Alle anderen Hunden dieser Gruppe reagieren verzögert auf die orale Vitamin-A-Zufuhr. Die Maximalkonzentrationen im Harn dieser Hunde werden bei bereits verringerten Vitamin-A-Plasmakonzentrationen erreicht. In diesen Fällen ist also eine Verzögerung des Auftretens von Vitamin A im Harn gegenüber dem Serum bemerkenswert.

#### **4.6.2 Zusammenhang zwischen der Vitamin-A-Konzentration im Blut und der Vitamin-A-Ausscheidung im Urin**

Die Ergebnisse der Spearman-Rank-Korrelationen zwischen den untersuchten Variablen (Bestimmung des  $\rho$ -Koeffizienten) zeigen signifikante positive Korrelationen zwischen den Konzentrationen an Plasma Retinol, Plasma-Gesamt-Vitamin-A sowie Plasma Retinylestern (Tab. 4.3). Unter Berücksichtigung aller Probezeitpunkte wurde ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Parametern des Vitamin-A-Stoffwechsel in Plasma und Harn nur für die Konzentrationen an Plasma Retinol und Harn Retinol nachgewiesen ( $P < 0,05$ ), während die Gesamt-Vitamin-A-Konzentrationen im Harn jeweils negativ mit den Konzentrationen an Plasma-Retinol, Plasma-Retinylestern und Plasma-Gesamt-Vitamin-A korrelieren, was sich aber nicht signifikant absichern lässt. Eine hochsignifikante positive



Korrelation ist jedoch für die Konzentrationen an Retinylestern und Gesamt-Vitamin-A im Harn gegeben ( $P < 0,001$ ).

Tab. 4.3: Spearman-Rank-Korrelation ( $\rho$ -Koeffizient) zwischen den Konzentrationen an Gesamt-Vitamin-A, Retinol und Retinylestern im Plasma und Urin von Hunden ( $n = 8$ ). Signifikante  $\rho$ -Koeffizienten sind hervorgehoben.

	Plasma Vitamin A	Plasma Retinol	Plasma Retinylester	Harn Vitamin A	Harn Retinol	Harn Retinylester
Plasma Vitamin A	-	<b>0,402</b> ( $P < 0,01$ )	<b>0,427</b> ( $P < 0,01$ )	-0,001 ( $P = 0,99$ )	0,121 ( $P = 0,43$ )	-0,008 ( $P = 0,96$ )
Plasma Retinol		-	<b>0,378</b> ( $P < 0,01$ )	-0,134 ( $P = 0,96$ )	<b>-0,308</b> ( $P < 0,05$ )	-0,024 ( $P = 0,87$ )
Plasma Retinylester			-	-0,098 ( $P = 0,52$ )	-0,016 ( $P = 0,83$ )	-0,292 ( $P = 0,05$ )
Harn Vitamin A				-	0,264 ( $P = 0,83$ )	<b>0,703</b> ( $P < 0,001$ )
Harn Retinol					-	-0,107 ( $P = 0,48$ )

#### 4.6.3 Tamm-Horsfall-Protein und Gesamtproteinausscheidung im Harn

Die Messung von Tamm-Horsfall-Protein (THP) im Urin erfolgte mittels einem etabliertem ELISA. Die gemessenen THP-Konzentrationen wurden auf die Kreatinin-Konzentration bezogen, um so volumenbedingte Konzentrationsänderungen zwischen den Hunden auszuschließen. THP konnte in allen Urinproben zu jeder Probenentnahme nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der THP-Ausscheidung sind als Mittelwert und dazugehörige Standardabweichungen in Abb. 4.16 dargestellt.

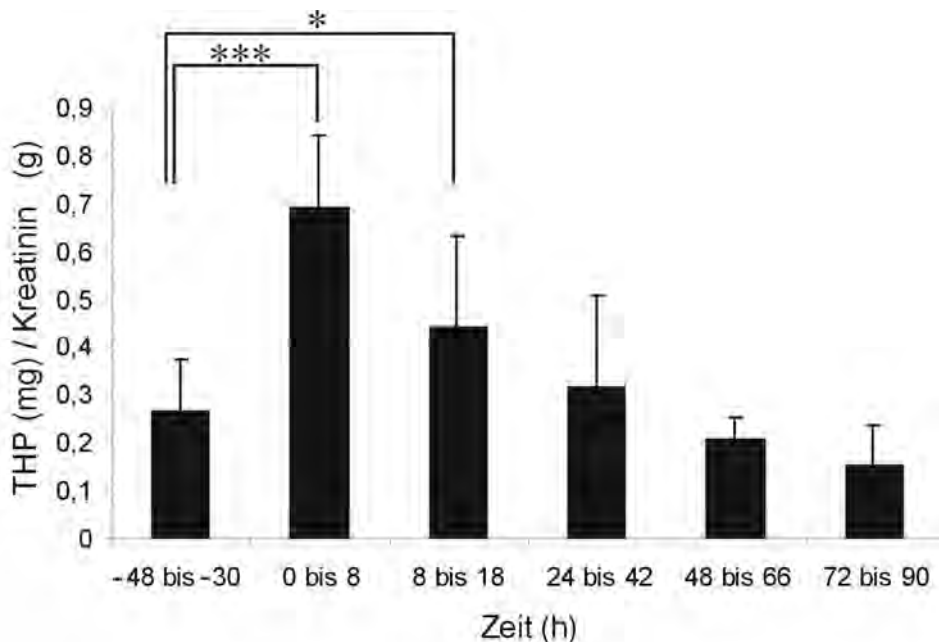


Abb. 4.16: Konzentrationen an THP im Harn von Hunden (n=8) während der Sammelperioden im Stoffwechselkäfig vor und nach Gabe von 3000 RE/kg KG Vitamin A (Zeitpunkt  $t=0$ ). \*\*\*  $P < 0.001$ ; \*  $P < 0.05$

Innerhalb der ersten acht Stunden nach Vitamin-A-Applikation ist ein signifikanter Anstieg der renalen THP-Ausscheidung feststellbar ( $P < 0.001$ ). 18 Stunden nach Vitamin-A-Gabe sind die Werte wieder deutlich gesunken ( $P < 0.05$ ) und 42 Stunden nach Vitamin-A-Gabe wird der Ausgangswert wieder erreicht. Danach sinken die Werte tendenziell, jedoch nicht signifikant verschieden unter die Ausgangswerte vor der Vitamin-A-Gabe. Die Bestimmung des Urinprotein/Kreatinverhältnisses ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Sammelperioden. Der Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von Vitamin A und THP im Harn (Abb. 4.17) ergab eine positive Korrelation von  $\rho = 0,147$ , die sich jedoch nicht statistisch absichern ließ ( $P = 0,37$ ). Dagegen ist ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen den Konzentrationen an Gesamt-Vitamin-A im Plasma sowie THP im Harn nachweisbar ( $\rho = 0,147$ ;  $P < 0,001$ ).

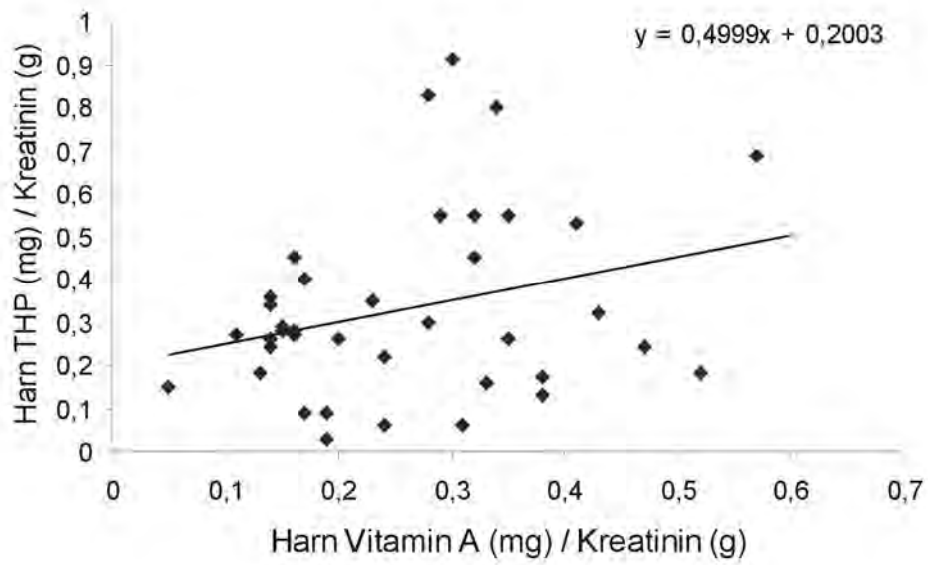


Abb. 4.17: Spearman-Korrelation zwischen den Konzentrationen an Vitamin A und THP (bezogen auf Kreatinin) im Harn ( $\rho = 0,147$ ;  $P = 0,37$ ).