

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie  
der Freien Universität Berlin

**Validierung und Anpassung eines Modells der  
exogenen Creatinin-Clearance für die Katze zur  
Anwendung in der Kleintierpraxis**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von  
**Anke Finnah**  
Tierärztin aus Ahaus

Berlin 2003  
Journal-Nr. 2713

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. A. Richter  
3. Univ.-Prof. Dr. B. Kohn

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Cats, Creatinine, Inulin, Glomerular filtration rate, Clearance, Pharmacokinetics

Tag der Promotion: 25. April 2003

Diese Arbeit ist  
Frau Dr. med. Rosemarie Mellerowicz  
gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Pathophysiologie und klinische Bedeutung von Nierenfunktionsstörungen der Katze sowie Beeinflussung ihrer Progredienz .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Gebräuchliche Methoden der Nierenfunktionsdiagnostik .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) .....</b>	<b>17</b>
2.3.1	Physiologische und pathologische Komponenten der GFR .....	17
2.3.2	Methoden zur Bestimmung der GFR .....	18
2.3.2.1	Renale Clearance (R-CL) .....	20
2.3.2.2	Plasmaclearance (P-CL) .....	22
2.3.2.3	Pharmakokinetische Verfahren und Modelle zur Berechnung der AUC ..	27
<b>2.4</b>	<b>Markersubstanzen .....</b>	<b>36</b>
2.4.1	Eigenschaften idealer Markersubstanzen .....	36
2.4.2	Creatinin .....	36
2.4.3	Sinistrin .....	40
2.4.4	Andere Markersubstanzen .....	45
<b>3</b>	<b>TIERE, MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>46</b>
<b>3.1</b>	<b>Versuchstiere und Patientengut .....</b>	<b>46</b>
<b>3.2</b>	<b>Untersuchungsverfahren .....</b>	<b>49</b>
3.2.1	Markersubstanzen und Dosierung .....	49
3.2.2	Durchführung der Plasmaclearance .....	50
3.2.3	Durchführung der renalen Clearance .....	53
<b>3.3</b>	<b>Labormethoden .....</b>	<b>55</b>
3.3.1	Creatinin-Bestimmung in Serum und Harn .....	55
3.3.1.1	Bestimmungsmethoden .....	55
3.3.1.2	Vergleich der Jaffé-Methode mit der enzymatischen Creatinin-Bestimmung .....	56
3.3.2	Sinistrin-Bestimmung in Serum und Harn .....	59
3.3.2.1	Testdurchführung .....	59
3.3.2.2	Präzision und Richtigkeit der Methode .....	62
3.3.3	Weitere Blutparameter .....	67
3.3.4	Harnuntersuchung .....	68
<b>3.4</b>	<b>Datenauswertung .....</b>	<b>70</b>
3.4.1	Clearanceberechnung .....	70
3.4.1.1	Berechnung der Gesamtclearance (P-CL <sub>gesamt</sub> ) .....	70
3.4.1.2	Berechnung der terminalen Clearance (P-CL <sub>terminal</sub> ) .....	70
3.4.1.3	Berechnung der renalen Clearance (R-CL) .....	72

3.4.2	Beurteilung der renalen Behandlung von Creatinin ( $FE_{Crea}$ ) .....	74
3.4.3	Ermittlung der Referenzkurve/Referenzbereiche für $P-CL_{terminal}$ .....	75
3.4.4	Parameter zur Beurteilung der Validität der $P-CL_{terminal}$ .....	77
3.4.5	Statistische Auswertung .....	78
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>80</b>
<b>4.1</b>	<b>Ausgewählte Parameter zur Beurteilung des Gesundheitsstatus der Versuchstiere .....</b>	<b>80</b>
<b>4.2</b>	<b>Renale Clearance (R-CL) bei klinisch „nierengesunden“ Katzen.....</b>	<b>83</b>
4.2.1	R-CL des Markers Creatinin .....	83
4.2.2	$R-CL_{Sin}$ und Beziehung zu der $R-CL_{Crea}$ .....	84
4.2.3	Renale Behandlung von Creatinin .....	85
<b>4.3</b>	<b>Plasmaclearance (P-CL) .....</b>	<b>88</b>
4.3.1	Pharmakokinetik von Creatinin .....	88
4.3.2	$P-CL_{gesamt}$ der Marker Sinistrin und Creatinin bei klinisch „nierengesunden“ Katzen.....	89
4.3.2.1	Vergleich der R-CL mit der $P-CL_{gesamt}$ .....	91
4.3.2.2	Beeinflussung der $P-CL_{gesamt}$ durch Fütterung und Art der Markerapplikation .....	92
4.3.3	Exponent $\beta$ bei klinisch „nierengesunden“ Katzen und bei Katzen mit eingeschränkten Nierenfunktionen .....	96
4.3.3.1	Bestimmung des monoexponentiellen Bereichs der Creatinin-Ausscheidungskurve.....	96
4.3.3.2	Einflussfaktoren auf die Höhe des Exponenten $\beta$ .....	98
4.3.3.3	Bildung des vorläufigen Referenzbereichs für die $P-CL_{terminal}$ .....	100
4.3.3.4	Modifikation des Referenzbereichs.....	101
4.3.3.5	Vergleich der $P-CL_{terminal}$ mit der R-CL und der $P-CL_{gesamt}$ .....	105
4.3.3.6	Feldstudie: Bestimmung der $P-CL_{terminal}$ bei Katzen mit eingeschränkten Nierenfunktionen oder Verdacht auf eine Nierenerkrankung .....	105
4.3.3.7	Parameter zur Beurteilung der Validität der $P-CL_{terminal}$ .....	109
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>114</b>
<b>5.1</b>	<b>Laboranalytische Eignung von Sinistrin und Creatinin als Marker zur Clearancebestimmung bei Katzen.....</b>	<b>114</b>
5.1.1	Sinistrin .....	114
5.1.2	Creatinin .....	115
5.1.3	Bewertung der analytischen Eignung von Creatinin als Marker für die GFR-Bestimmung .....	115
<b>5.2</b>	<b>Renale Clearance (R-CL) bei klinisch nierengesunden Katzen .....</b>	<b>116</b>
5.2.1	R-CL des Markers Creatinin .....	116
5.2.2	$R-CL_{Sin}$ und Beziehung zu der $R-CL_{Crea}$ .....	119
5.2.3	Renale Behandlung von Creatinin ( $FE_{Crea}$ ) .....	120
5.2.4	Funktionsdiagnostische Eignung von Creatinin als Marker zur GFR-Bestimmung.....	121

<b>5.3</b>	<b>Plasmaclearance (P-CL)</b> .....	<b>121</b>
5.3.1	P-CL <sub>gesamt</sub> .....	121
5.3.1.1	Vergleich der P-CL <sub>gesamt</sub> der Marker Creatinin und Sinistrin .....	122
5.3.1.2	Vergleich der R-CL mit der P-CL <sub>gesamt</sub> .....	122
5.3.1.3	Bewertung von Einflussfaktoren auf die Höhe der P-CL .....	123
5.3.2	P-CL <sub>terminal</sub> .....	125
5.3.2.1	Monoexponentieller Bereich der Creatinin-Ausscheidungskurve .....	125
5.3.2.2	Referenzbereich für die P-CL <sub>terminal</sub> .....	127
5.3.2.3	Vergleich der P-CL <sub>terminal</sub> bei Katzen der Gruppen 1-3 .....	128
5.3.2.4	Parameter zur Beurteilung der Validität der P-CL <sub>terminal</sub> .....	130
5.3.2.5	Genauigkeit der Messung der P-CL <sub>terminal</sub> .....	132
5.3.2.6	Eignung der P-CL <sub>terminal</sub> für die Anwendung in der klinischen Praxis ....	133
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>134</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>138</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>151</b>
8.1	Werte der Sinistrinbestimmungen und Patientendaten .....	151
8.2	Anleitung zur Durchführung und Berechnung der modifizierten exogenen Creatinin-Clearance und zur grafischen Darstellung der Creatinin-Ausscheidung .....	154
8.2.1	Vorbemerkungen .....	154
8.2.2	Durchführung der P-CL <sub>terminal</sub> .....	155
8.2.3	Berechnung der P-CL <sub>terminal</sub> und grafische Darstellungen .....	156
8.2.3.1	Tabellenblatt ‚Rohdaten‘ .....	156
8.2.3.2	Tabellenblatt ‚Funktionsdaten‘ .....	157
8.2.3.3	Diagrammblatt ‚termin. Ausscheid.‘ .....	159
8.2.3.4	Diagrammblatt ‚termin. Ausscheid. (rel.)‘ .....	160
8.2.4	Interpretation der Daten, Befund .....	163

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ADH	antidiuretisches Hormon
<i>ad inj.</i>	ad injectionem
<i>ad lib.</i>	ad libitum
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
ALT	Alanin-Amino-Transferase
ANV	akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
AUC	Fläche unter Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve)
Ca	Calcium
CI	Konfidenzintervall
CL	Clearance
CNI	chronische Niereninsuffizienz
Crea	Creatinin
D	Dosis
D-Gluconat-6-P	D-Gluconat-6-phosphat
Diff.	Differenz
DTPA	<sup>99</sup> Tc(Sn)-diethylenetriaminepentaacetic acid
ECFV	extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen (extracellular fluid volume)
EKH	Europäische Kurzhaar-Katze
EW	Erwartungswert
FE <sub>x</sub>	fraktionelle Exkretion von x
Fructose-6-P	D-Fructose-6-Phosphat
G6P-DH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Glucose-6-P	Glucose-6-Phosphat
HK	Hexokinase
HMF	Hydroxymethylfurfural
HPLC	High-Performance-Liquid-Chromatography

---

<i>i. v.</i>	intravenös
K	Kalium
$k_a$	Konstante der Aufnahmerate eines Stoffes in das zentrale Kompartiment
$k_{el}$	Konstante der Eliminationsgeschwindigkeit eines Stoffes aus dem zentralen Kompartiment
KM	Körpermasse
KOF	Körperoberfläche
m	männlich
Max.	Maximum
MCH	Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (mean corpuscular haemoglobine)
MCHC	mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten (mean corpuscular haemoglobin concentration)
MCT	Misclassification Cost Term
MCV	mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (mean corpuscular volume)
MD	Median
Min.	Minimum
mk	männlich kastriert
MRT	mittlere Verweildauer einer Substanz im Organismus (mean residence time)
MW	Mittelwert
Na	Natrium
NADP <sup>+</sup>	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NADPH+H <sup>+</sup>	reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
P	Phosphat
PAH	Para-amino-hippurat
<i>p. appl.</i>	post applicationem
P-CL	Plasmaclearance
P-CL <sub>terminal</sub>	terminale Plasmaclearance
P-CL <sub>gesamt</sub>	Gesamtplasmaclearance
PD	Polydipsie
PFS	Polyfructosan-S (syn.: Sinistrin)

---

PGI	Phosphoglucose-Isomerase
PKD	polycystische Nierenerkrankung (polycystic kidney disease)
PTH	Parathormon
PU	Polyurie
RBF	renaler Blutfluss
R-CL	renale Clearance
ROC	receiver operating characteristic (curve)
RZB	relative Zentrifugalbeschleunigung
s. c.	subkutan
SD	Standardabweichung
Sin	Sinistrin
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit
TBHB	2,4,6-Tribrom-3-Hydroxybenzoesäure
$V_d$	Verteilungsvolumen
VK	Variationskoeffizient
$V_{tU}$	Harnzeitvolumen
w	weiblich
WAR	Wiederauffindungsrate
wk	weiblich kastriert

## **Danksagung**

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. Helmut Hartmann für die Überlassung des Themas und die Unterstützung beim Ablauf der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Joachim Höchel für die engagierte Betreuung. Durch vielfältige Anregungen, konstruktive Diskussionen und fachliche Unterstützung hat er entscheidend zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen.

Vielen Dank den Mitarbeitern der Kleintierklinik, insbesondere Herrn Dr. Freistedt, für die Starthilfe bei der Durchführung der renalen Clearance und die Zusammenarbeit bei der Untersuchung von Patienten.

Das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der FU Berlin hat mir freundlicherweise Räume und Geräte für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Auch hierfür herzlichen Dank

Ich danke Frau Astrid Wehner und Frau Doris Berka von der I. Med. Tierklinik der Universität München, von denen ich die Laborwerte zahlreicher Katzen erhalten habe.

Weiterhin möchte ich dem Institut für veterinärmedizinische Diagnostik (Berlin-Lankwitz) für die Bestimmung diverser Laborparameter danken.

Frau Alexandra Fischer stand mir bei der Durchführung der Versuche zur Seite, dafür herzlichen Dank.

Für die Beratung zur statistischen Auswertung der Daten danke ich Herrn Dr. Matthias Greiner, Frau Rose Schmitz und Frau Dr. Gisela Arndt.

Frau So-Min Lee und Frau Dorothee Plaumann danke ich für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Veterinärphysiologie danke ich für die sehr freundliche und angenehme Atmosphäre in diesem Institut.

Die Freie Universität Berlin hat die Anfertigung dieser Arbeit mit einem Abschlussstipendium nach dem Nachwuchsförderungs-Gesetz unterstützt.

## Anke Finnah

### Lebenslauf

geb. 09.11.1969

in Ahaus

#### Schule

1976-1980	Pestalozzi-Grundschule in Ahaus
1980-1989	Private bischöfliche Canisiusschule (Gymnasium) in Ahaus
Abschluss:	Allgemeine Hochschulreife Mai 1989

#### Studium

1989-1990	Studium der Veterinärmedizin an der FU Berlin
1990-1994	Studium Lehramt Primarstufe an der Westf. Wilhelms-Universität Münster
1995-2000	Fortsetzung des Studiums der Veterinärmedizin an der FU Berlin, Abschluss März 2000
seit Juni 2000	Promotionsstudentin im Institut für Veterinär-Physiologie der FU Berlin Die Anfertigung der Dissertation wurde für ein Jahr durch ein NaFöG-Stipendium gefördert.

#### Berufserfahrungen

Okt. 1997 – Sept. 1999	Tutorin in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin
Okt. 1997 – April 1998	Wissenschaftliche Hilfskraft am Hahn-Meitner-Institut, Berlin
seit April 2000	Wissenschaftliche Hilfskraft am Fraunhofer Institut für Produktionsanlagen und Konstruktionstechnik (IPK), Berlin

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe.  
Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Anke Finnah