

4 Ergebnisse

4.1 Ausgewählte Parameter zur Beurteilung des Gesundheitsstatus der Versuchstiere

Da zwischen der Messung der R-CL und der P-CL_{terminal} bei den 14 Katzen des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie ein Zeitraum von ca. einem Jahr lag, wurde die Überprüfung des Gesundheitszustandes wiederholt. Aus diesem Grund wurden die Werte dieser Tiere doppelt erfasst.

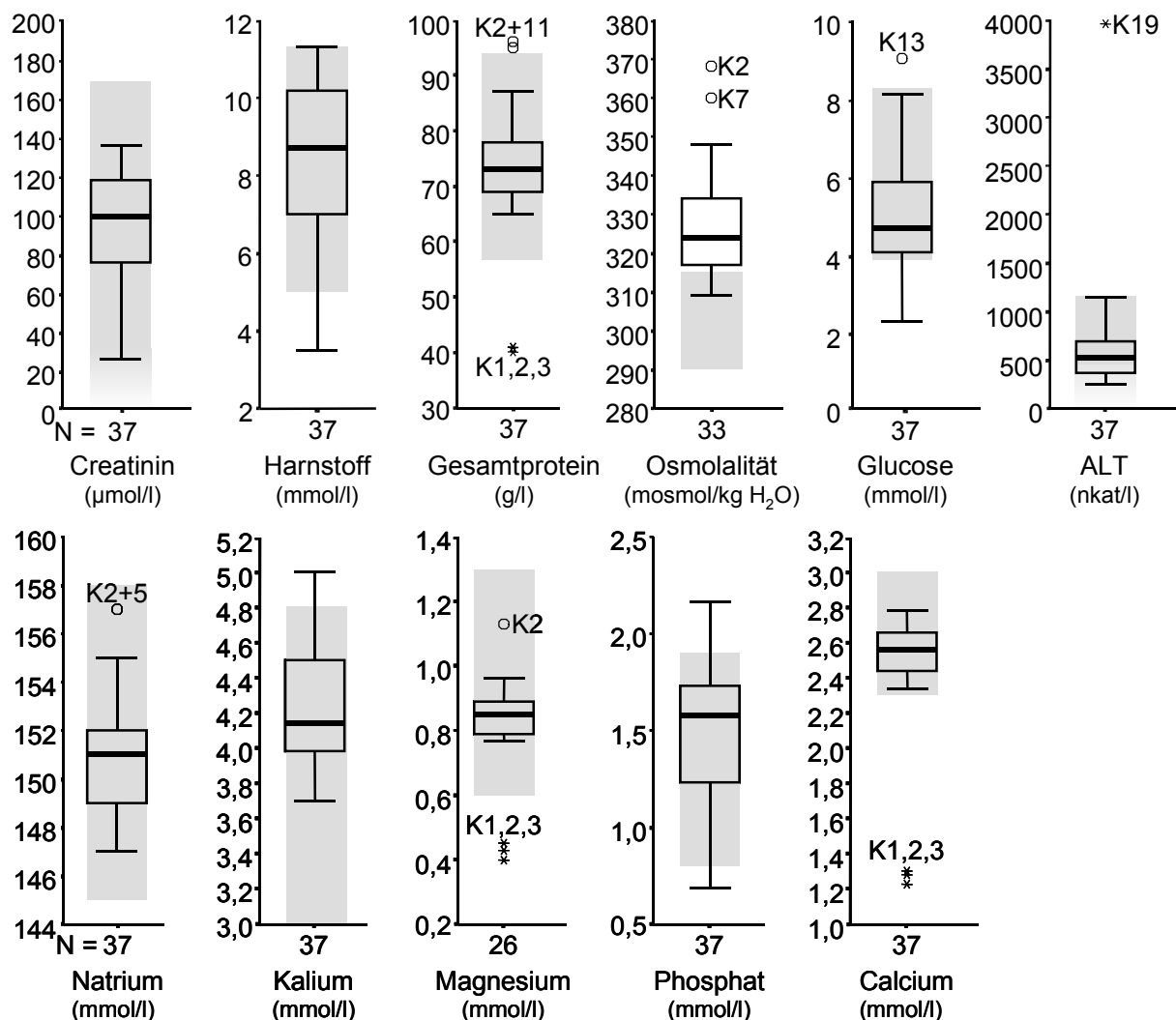


Abbildung 4-1: Ergebnisse der Blutuntersuchung (klinische Chemie) der Katzen, die für die Studien zur R-CL, zur P-CL_{gesamt} und zur Bildung des Referenzbereichs für die P-CL_{terminal} genutzt wurden (Gruppe 1).

Die grauen Felder kennzeichnen jeweils den Referenzbereich (s. Tabelle 3-10). Die Nummern (z. B. K1) bezeichnen die Tiernummer (s. Tabelle 8-2 im Anhang).

Die Anzahl der jeweils in die Abbildungen 4-1 bis 4-3 einfließenden Tiere unterschied sich, da nicht von allen Katzen Probenmaterial für alle Laborbestimmungen gewonnen werden konnte.

Die Werte der klinisch-chemischen (Abbildung 4-1) und der hämatologischen Parameter (Abbildung 4-2) liegen im Wesentlichen im Referenzbereich. Ebenso die Werte der Harnuntersuchung (Abbildung 4-3). Bedingung für die Einordnung in Gruppe 1 war, dass sich die Retentionsparameter Creatinin und Harnstoff sowie die Harndichte im Referenzbereich befanden. Dies war bei allen Katzen der Fall, so dass keines der Tiere nachträglich der Gruppe 2 zugeordnet werden musste.

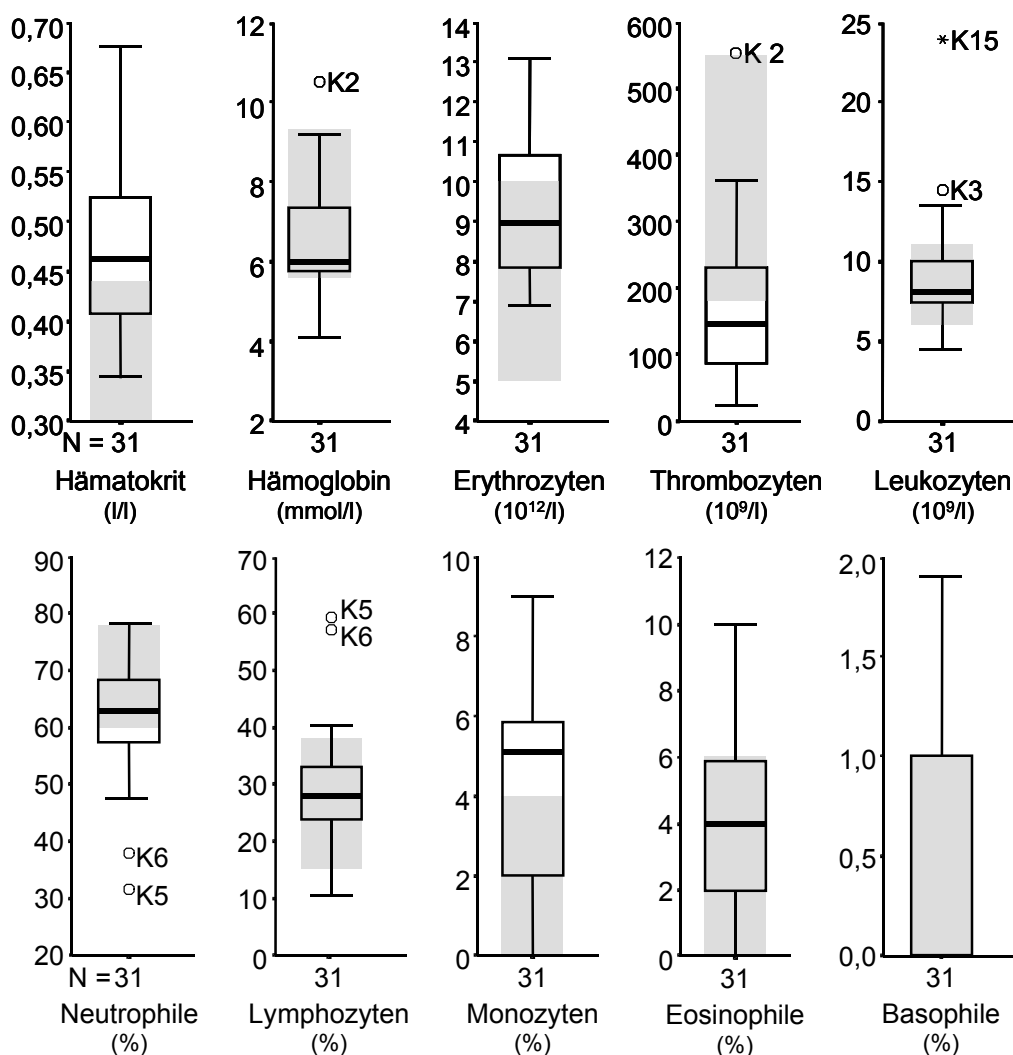


Abbildung 4-2: Ergebnisse der Blutuntersuchung (Hämatologie) der Katzen, die für die Studien zur R-CL, zur P-CL_{gesamt} und zur Bildung des Referenzbereichs für die P-CL_{terminal} genutzt wurden (Gruppe 1).

Die grauen Felder kennzeichnen jeweils den Referenzbereich (s. Tabelle 3-10).

Durch den Hydratationszustand der Tiere beeinflusste Werte (Hämatokrit, Erythrozytengehalt, Osmolalität des Serums) waren bei einem Teil der Tiere erhöht. Die Osmolalität des Serums lag sogar bei 75 % der Proben oberhalb des Referenzbereichs (Abbildung 4-1). Ebenso war der Gesamtproteingehalt im Urin bei einem Großteil der Katzen erhöht, der Protein-/Creatinin-Quotient im Urin lag aber bei allen Katzen weit unterhalb der Obergrenze des Referenzbereichs. Da die Katzen 12 h lang kein Futter erhalten haben, kann davon ausgegangen werden, dass sie in dieser Zeit auch weniger/kein Wasser aufgenommen haben und deshalb zum Zeitpunkt der Blutprobenentnahmen leicht dehydratisiert waren.

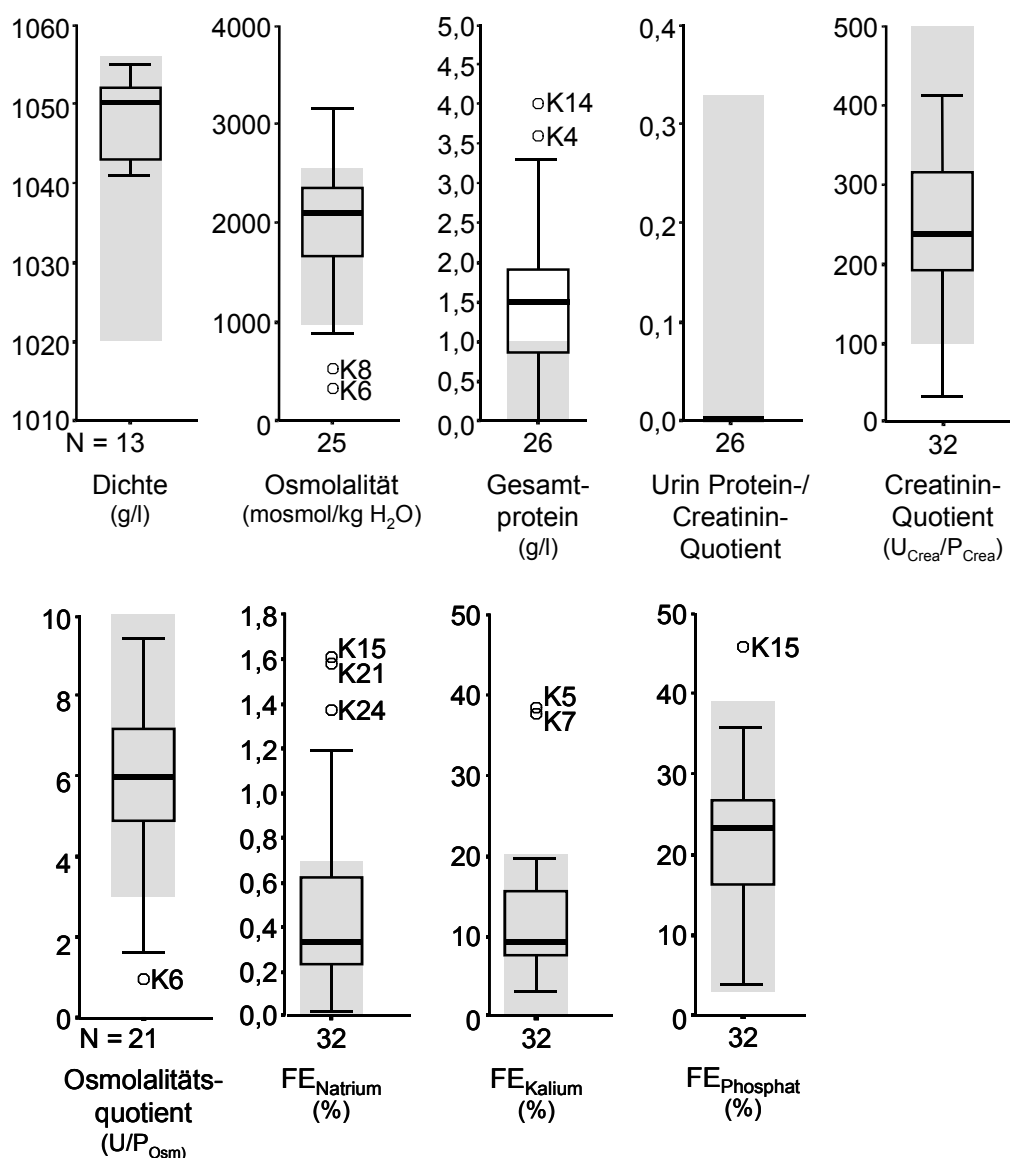


Abbildung 4-3: Ergebnisse der Harnuntersuchung der Katzen, die für die Studien zur R-CL, zur P-CL_{gesamt} und zur Bildung des Referenzbereichs für die P-CL_{terminal} genutzt wurden (Gruppe 1).

Die grauen Felder kennzeichnen jeweils den Referenzbereich (s. Tabelle 3-10).

Auch die von LULICH et al. (1992) auf Grund der starken Harnkonzentrierungsfähigkeit der Katzennieren vorgeschlagene Anhebung der Untergrenze des Referenzbereichs für die Harndichte auf 1.040 g/l wird von allen Tieren der Gruppe 1 eingehalten.

Insgesamt lassen sich aus diesen Ergebnissen keine Hinweise für eine Erkrankung der Katzen ableiten.

4.2 Renale Clearance (R-CL) bei klinisch „nierengesunden“ Katzen

4.2.1 R-CL des Markers Creatinin

Bei allen Katzen schwankten die Werte der $R-CL_{\text{Crea}}$ zwischen den einzelnen Sammelperioden. Die intraindividuelle Differenz der Werte betrug 20,2 (9,95-25,53) ml/min/m² KOF (Abbildung 4-4).

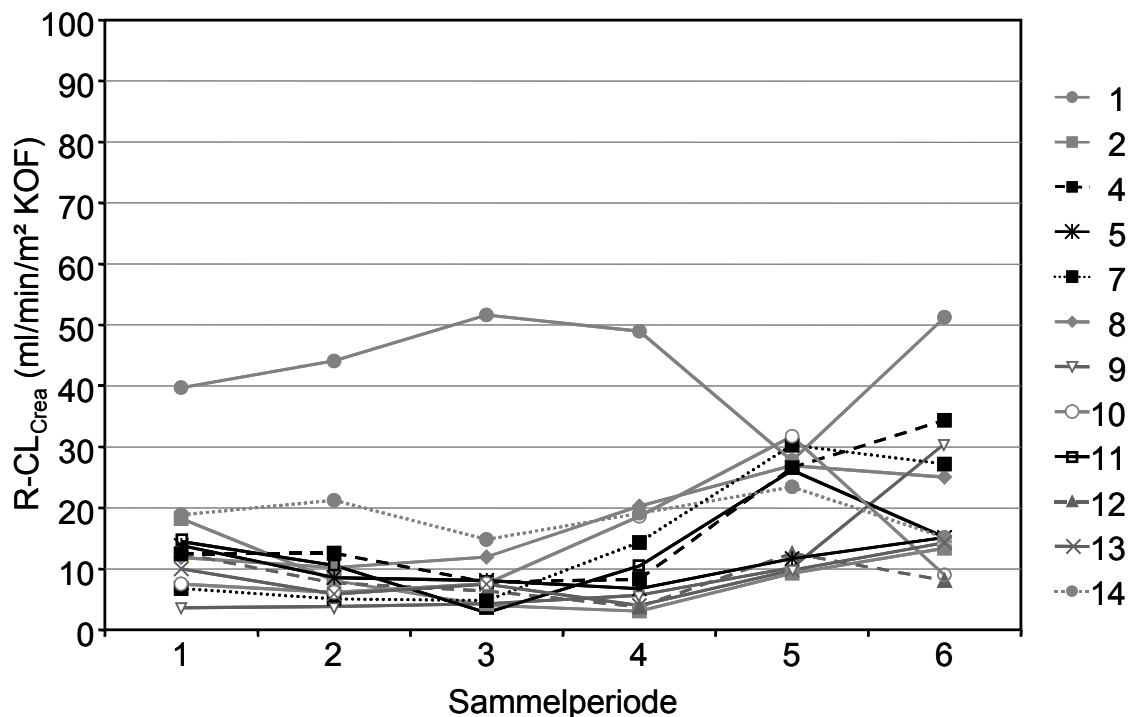


Abbildung 4-4: Werte der $R-CL_{\text{Crea}}$ im Verlauf der 6 Sammelperioden bei 12 Katzen (Katze 1, 2, 4-6 und 8-14).

Fasste man die Werte der 12 Katzen für jede Sammelperiode zusammen und verglich diese mittels des Friedman-Tests, so zeigte sich, dass die Werte der R-CL des Markers Creatinin im Zeitverlauf signifikant voneinander verschieden waren ($p < 0,001$). Starke Änderungen waren insbesondere in den Sammelperioden 5 und 6

zu verzeichnen. Vergleicht man nur die Werte der Sammelperioden 1-4, so waren die Werte nicht signifikant voneinander verschieden (Friedman-Test $p=0,659$).

Um einen repräsentativen Wert für den Gesamtversuch pro Tier zu erhalten, wurde der Median der Werte der Einzeltiere berechnet. Der Median der so ermittelten Clearancewerte der 12 Katzen betrug 10,37 (8,60-13,46) ml/min/m² KOF.

4.2.2 R-CL_{Sin} und Beziehung zu der R-CL_{Crea}

Ebenso wie bei der R-CL_{Crea} schwankten auch bei der R-CL_{Sin} die Werte bei allen Katzen im Zeitverlauf (Abbildung 4-5). Die Höhe der Schwankung war jedoch mit einer intraindividuellen Differenz der Werte von 13,04 (10,53-16,71) ml/min/m² KOF geringer als bei der R-CL_{Crea}.

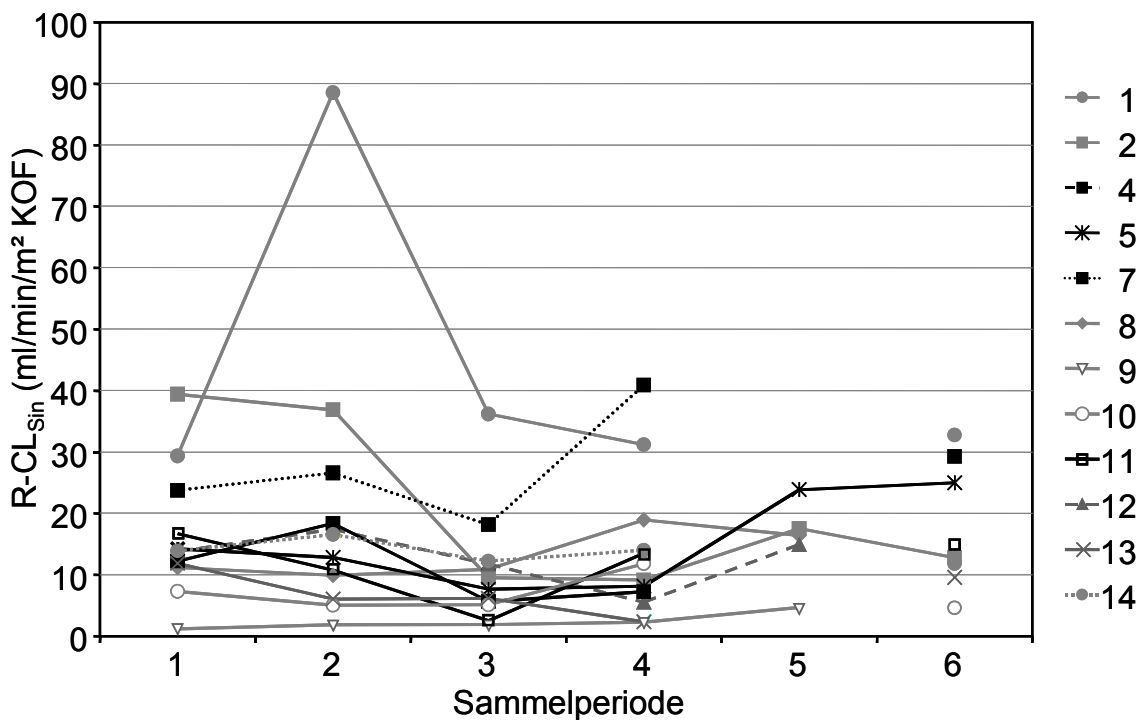


Abbildung 4-5: Werte der R-CL_{Sin} bei 12 Katzen im Verlauf der 6 Sammelperioden (Katze 1, 2, 4-6 und 8-14).

Im Unterschied zur R-CL des Markers Creatinin unterschieden sich die Werte der R-CL von Sinistrin zwischen den einzelnen Sammelperioden nicht signifikant voneinander (Friedman-Test $p=0,210$).

Ebenso wie bei der R-CL_{Crea} wurde auch bei der R-CL_{Sin} im Folgenden mit dem Median der Werte der 6 Sammelperioden für jedes Tier gerechnet. Bildete man aus diesem wiederum den Median aller Tiere, so erhielt man einen Wert von 13,56 (9,95-14,22) ml/min/m² KOF, der damit höher liegt als bei der R-CL_{Crea}.

Wenn sich Creatinin als Markersubstanz zur Bestimmung der GFR ebenso eignete wie Sinistrin, so wäre davon auszugehen, dass es eine positive Korrelation zwischen diesen beiden Parametern gibt. Diese ließ sich sowohl anhand der Einzelwerte (für jedes Tier und jede Sammelperiode) als auch anhand der Mediane der Werte jeder Katze darstellen (Abbildung 4-6). Die Korrelation zwischen beiden Parametern war signifikant (Pearson-Korrelationskoeffizient $r=0,756$, $p=0,004$).

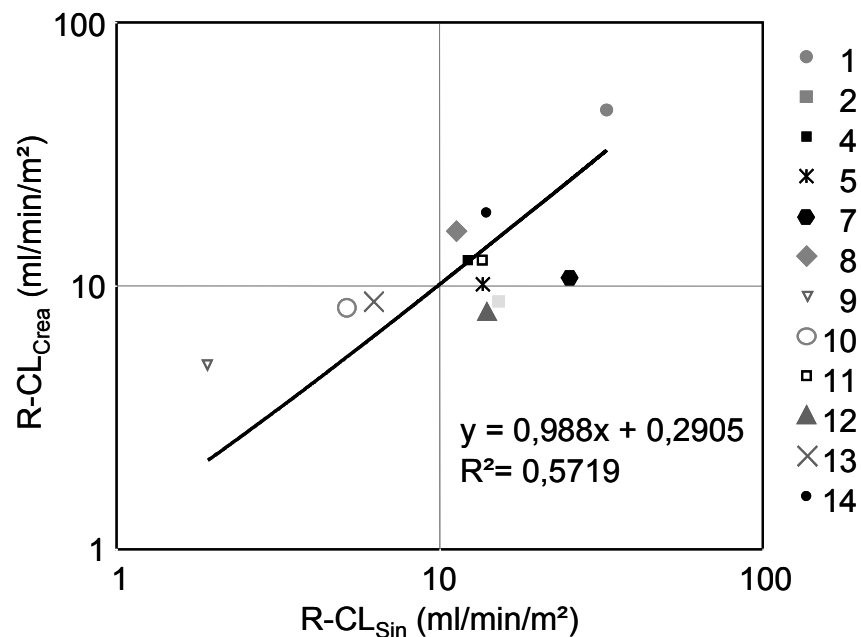


Abbildung 4-6: Verhältnis R-CL des Markers Creatinin zur R-CL des Markers Sinistrin. Für jedes Tier wurde der Median der Werte der 6 Sammelperioden für die R-CL der beiden Marker ermittelt.

4.2.3 Renale Behandlung von Creatinin

Trägt man die Quotienten von $R-CL_{Crea}$ und $R-CL_{Sin}$ ($=FE_{Crea}$) im Zeitverlauf auf, so zeigte sich, dass es sowohl Tiere gab, die im gesamten Untersuchungsverlauf eine Netto-Sekretion von Creatinin zeigten (z. B. Katze 9), als auch Tiere, bei denen in allen 6 Sammelperioden eine Netto-Reabsorption von Creatinin zu finden war (z. B. Katze 12). Ebenso gab es aber auch einige Katzen, die im Zeitverlauf wechselnd sowohl Sekretions- als auch Reabsorptionsvorgänge zeigten (Abbildung 4-7).

Insgesamt lagen die mittleren 50 % der Werte der FE_{Crea} in einem Bereich von 0,72-1,32 (1.-3. Quartil).

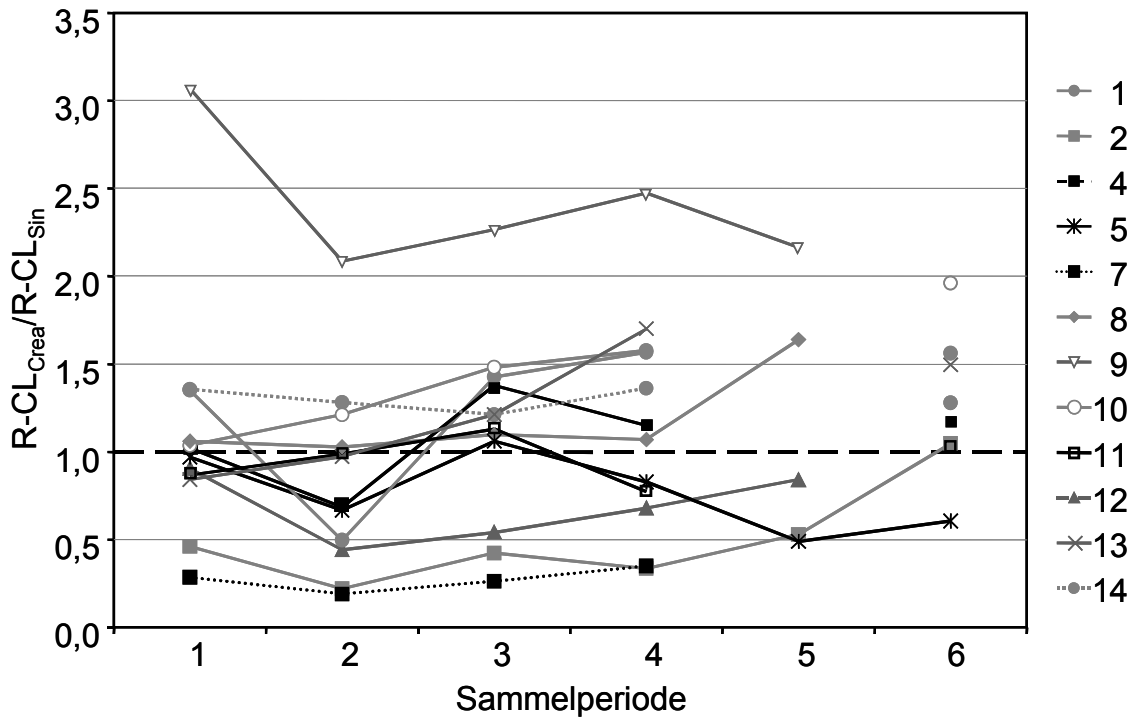


Abbildung 4-7: FE_{Crea} im Verlauf von 6 Sammelperioden (Katze 1, 2, 4-6 und 8-14).

Trägt man die Werte der FE_{Crea} als Maß für die tubuläre Behandlung des Creatinins gegen die Werte der $R-CL_{Sin}$ als Maß für die GFR auf, so ist die Tendenz zu erkennen, dass bei niedriger GFR hauptsächlich Sekretionsprozesse eine Rolle spielten und bei höherer GFR zunehmend größere Mengen des Creatinins wieder reabsorbiert wurden (Abbildung 4-8). Nicht zu diesem Trend passte der Wert von Katze 1. Fügt man für die übrigen Werte eine Trendlinie ein, so erhielt man einen Pearson-Korrelationskoeffizienten von $-0,870$, und die Korrelation zwischen beiden Parametern war signifikant ($p < 0,001$).

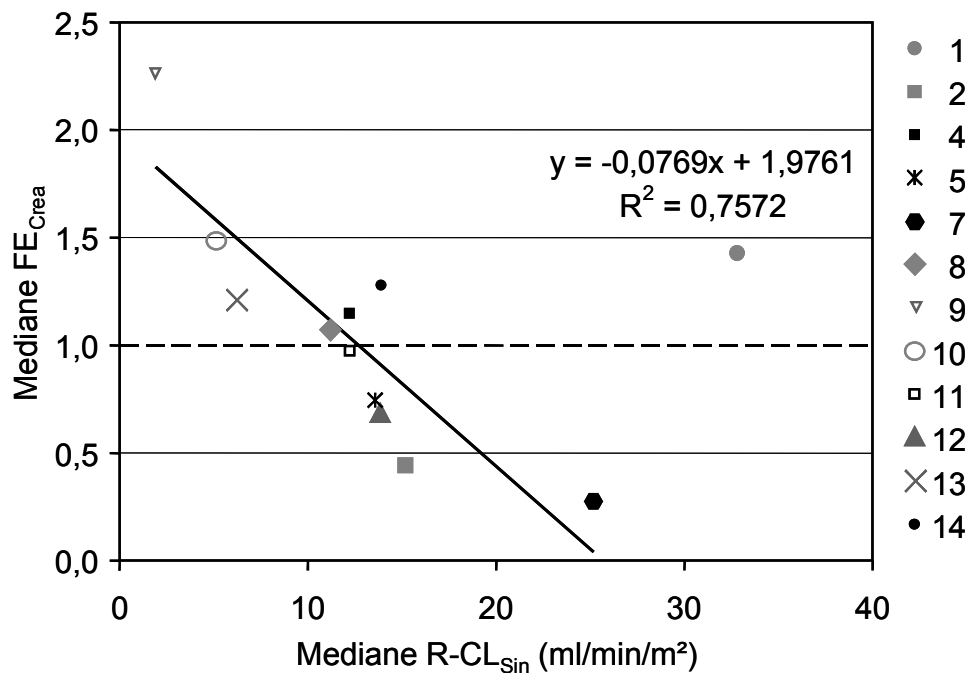


Abbildung 4-8: Beziehung der FE_{Crea} als Maß für die renale Behandlung des Creatinins zur $R-CL_{Sin}$ als Maß für die GFR. Dargestellt ist für jede Katze der Median der Werte der 6 Sammelperioden.

Der Wert von Katze 1 wurde in die Berechnung der Trendlinie nicht mit einbezogen.

Anhand der Daten dieser 12 Katzen konnte eine signifikante Korrelation zwischen der $R-CL_{Sin}$, sowie der $R-CL_{Crea}$ und dem Harnzeitvolumen (V_{tU}), nicht aber zwischen der FE_{Crea} und dem Harnzeitvolumen festgestellt werden (Tabelle 4-1). Auch die graphische Darstellung dieser Parameter ließ keinen Zusammenhang erkennen (Abbildung 4-9).

Tabelle 4-1: Korrelationskoeffizienten nach Pearson für $R-CL_{Sin}$, $R-CL_{Crea}$, FE_{Crea} und Harnzeitvolumen (V_{tU}). Die mit ** gekennzeichneten Korrelationen waren auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. Es wurde jeweils mit dem Median der Werte pro Tier gerechnet.

Parameter	Korrelationskoeffizient	p
$R-CL_{Sin}/V_{tU}$	0,693**	0,012
$R-CL_{Crea}/V_{tU}$	0,956**	<0,001
FE_{Crea}/V_{tU}	0,133	0,679
$R-CL_{Crea}/R-CL_{Sin}$	0,756**	<0,001

Das Harnzeitvolumen war wesentlich stärker mit der $R-CL_{Crea}$ als mit der $R-CL_{Sin}$ korreliert. Die Korrelation zwischen der $R-CL_{Sin}$ und dem V_{tU} wies ein Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,4802$ auf, d. h. dass nur 48 % der Variabilität des einen Wertes durch Ver-

änderungen des anderen Wertes erklärt werden können. Da es keine Korrelation zwischen der FE_{Crea} und dem Vt_U gab, ließ sich keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen renaler Creatinin-Behandlung und der Menge des pro Zeiteinheit produzierten Harns ableiten.

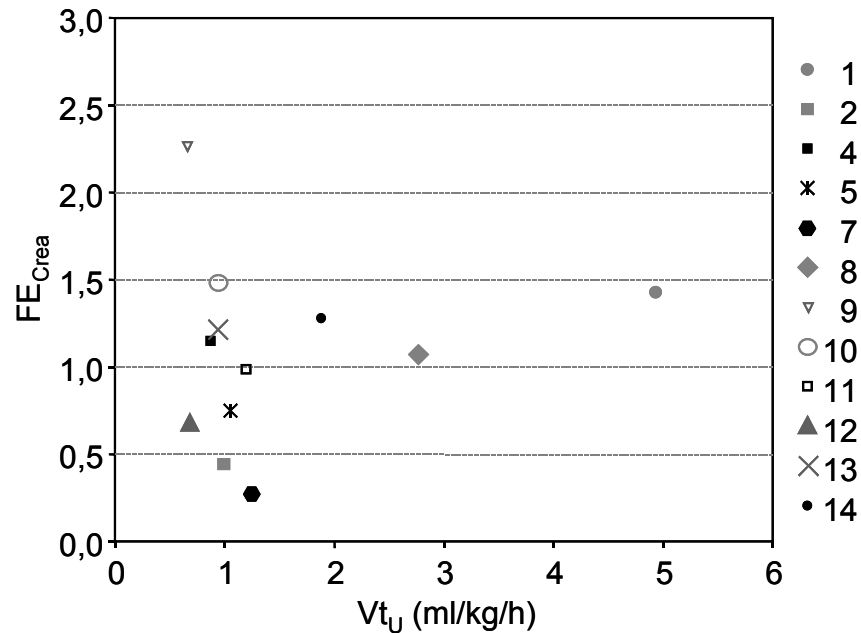


Abbildung 4-9: Verhältnis der FE_{Crea} zum Harnzeitvolumen (Vt_U).

4.3 Plasmaclearance (P-CL)

4.3.1 Pharmakokinetik von Creatinin

Die Serumkonzentrationen sowohl von Creatinin als auch von Sinistrin zeigten nach *i. v.* Applikation einen gut reproduzierbaren Verlauf (Abbildung 4-10).

Eine Regressionsanalyse zur Ermittlung der Referenzkurve für die Creatinin-Ausscheidung anhand des Medians der Werte pro Tier ergab für das 3-Kompartiment-Modell (vgl. Kap. 2.3.2.3, Formel [9]) gegenüber dem 2-Kompartiment-Modell (vgl. Kap. 2.3.2.3, Formel [11]) keine bessere Anpassung. R betrug in beiden Fällen 0,9987, und es ergab sich keine Veränderung im Faktor B und Exponent β . Im 3-Kompartiment-Modell unterschieden sich die Exponenten α_1 und α_2 nur geringfügig voneinander [56].

Basierend auf der Regressionsanalyse anhand des 2- [55] bzw. 3-Kompartiment-Modells [56] ergab sich eine Referenzkurve, die jeweils durch folgenden Exponentialfunktionen beschrieben wird:

$$[55] C_{\text{Crea}}(t) = 47,5 \cdot e^{-0,0866 \cdot t} + 16,129 \cdot e^{-0,0042 \cdot t}$$

$$[56] C_{\text{Crea}}(t) = 27,2 \cdot e^{-0,0827 \cdot t} + 22,016 \cdot e^{-0,0826 \cdot t} + 16,129 \cdot e^{-0,0042 \cdot t}$$

t=Zeit (min)

Sowohl der Faktor B als auch der Exponent β waren bei der Berechnung anhand der beiden Modelle identisch.

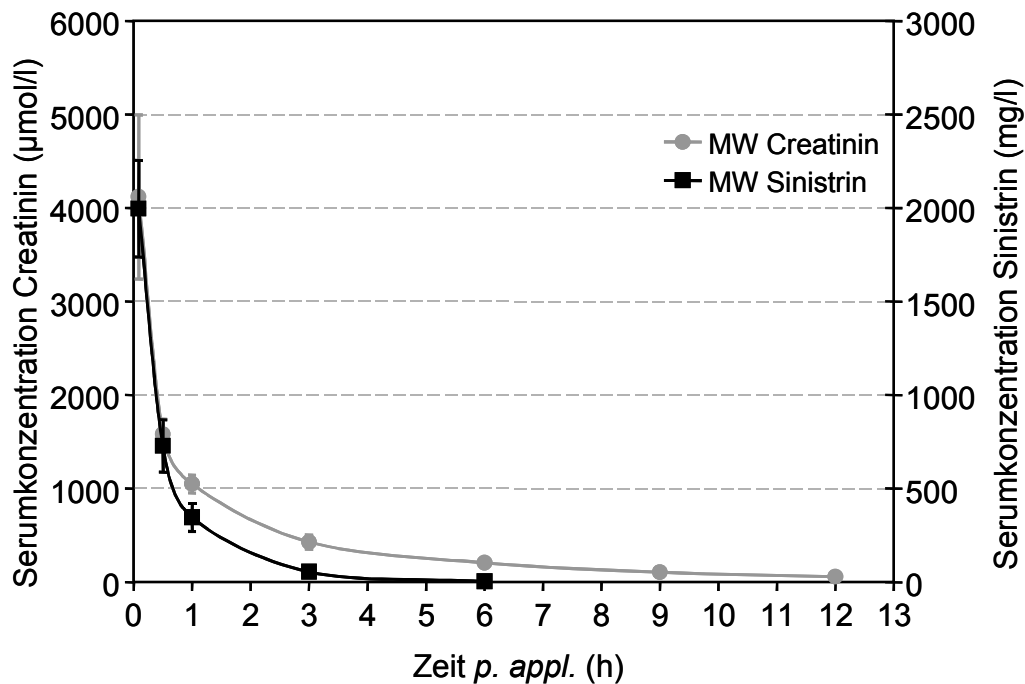


Abbildung 4-10: Serumkonzentrationen von Creatinin und Sinistrin nach i. v. Applikation. Mittelwert \pm Standardabweichung der Werte von 11 Katzen (Katze 15-25).

4.3.2 P-CL_{gesamt} der Marker Sinistrin und Creatinin bei klinisch „nierengesunden“ Katzen

Die Werte der P-CL_{gesamt} des Markers Creatinin bei 11 nicht sedierten, nüchternen Katzen (Katze 15-25) waren niedriger [54,5 (51,9-56,7)] und bewegten sich in einem deutlich engeren Bereich als die P-CL_{gesamt} des Markers Sinistrin [98,8 (94,0-120,5)] bei denselben Tieren (Abbildung 4-11, links).

Der Unterschied zwischen den Werten war signifikant (Wilcoxon-Test $p=0,003$).

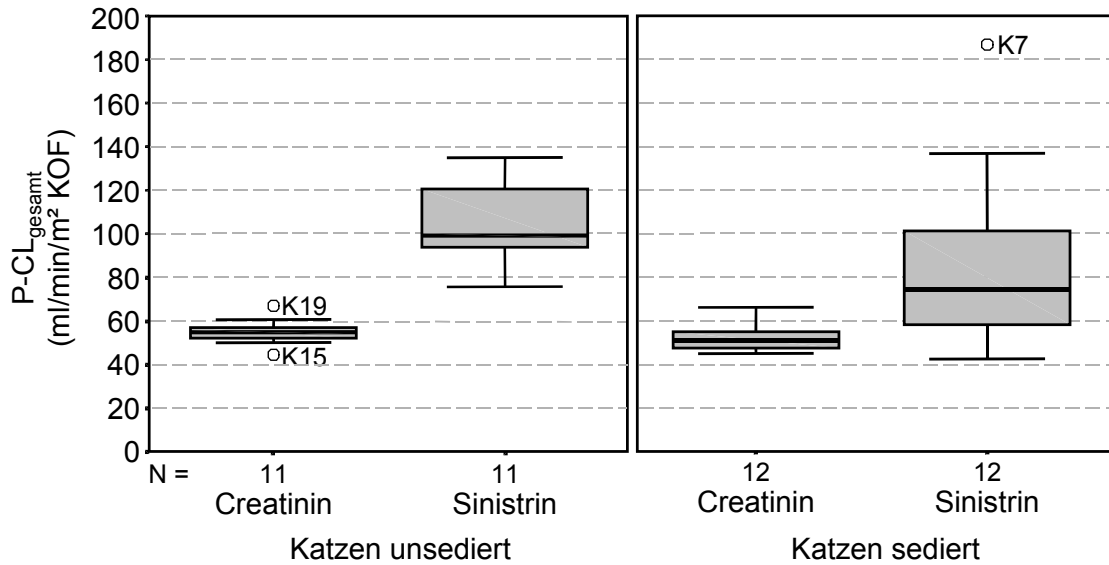


Abbildung 4-11: Werte der $P-CL_{gesamt}$ bei unsedierten (Katze 15-25) und sedierten (Katze 1, 2, 4-6 und 8-14) Tieren, Vergleich der Marker Creatinin und Sinistrin.

Ebenso wie bei der R-CL (vgl. Kap. 4.2.2) bestand zwischen den Werten der $P-CL_{gesamt}$ der Marker Creatinin und Sinistrin eine signifikante, positive Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient $r=0,705$, $p=0,015$) (Abbildung 4-12).

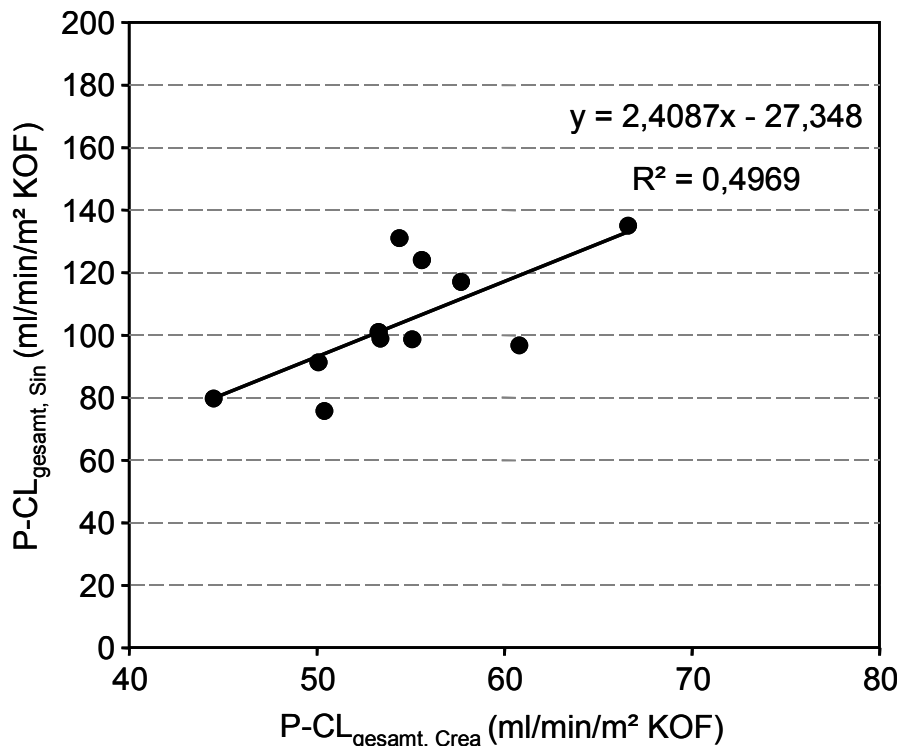


Abbildung 4-12: Verhältnis der $P-CL_{gesamt}$ des Markers Creatinin zur $P-CL_{gesamt}$ des Markers Sinistrin bei nicht sedierten Katzen (Katze 15-25).

Im Gegensatz dazu war dieser Zusammenhang bei der $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ bei 12 sedierten Tieren (Katze 1, 2, 4-6 und 8-14) nicht nachweisbar (Pearson-Korrelationskoeffizient $r=0,251$, $p=0,431$) (Abbildung 4-13), was aber durch die beiden Ausreißer bedingt war.

Die Höhe der $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ des Markers Creatinin bei 12 sedierten Katzen betrug 50,4 (47,2-54,5) ml/min/m² KOF und war damit niedriger und bewegte sich in einem deutlich engeren Bereich als die $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ des Markers Sinistrin [73,8 (59,4-99,3) ml/min/m² KOF] (Abbildung 4-11, rechts). Der Unterschied zwischen den Clearancewerten beider Markersubstanzen war signifikant (Wilcoxon-Test $p=0,004$).

Die sedierten Tiere wiesen bzgl. der $P\text{-CL}_{\text{gesamt, Crea}}$ um 7,4 % und bzgl. der $P\text{-CL}_{\text{gesamt, Sin}}$ um 25,4 % niedrigere Clearancewerte auf als die unseidierten Tiere. Die Clearancewerte unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander (Mann-Whitney-U-Test $P\text{-CL}_{\text{gesamt, Crea}}$ $p=0,139$, $P\text{-CL}_{\text{gesamt, Sin}}$ $p=0,074$).

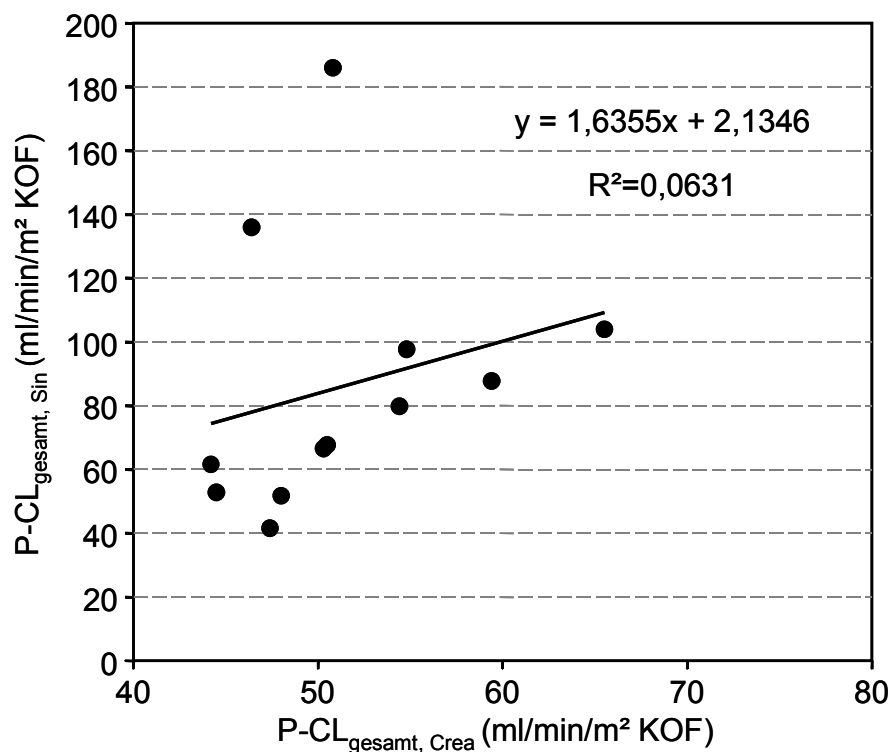


Abbildung 4-13: Verhältnis der $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ des Markers Creatinin zur $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ des Markers Sinistrin bei sedierten Katzen (Katze 1, 2, 4-6 und 8-14).

4.3.2.1 Vergleich der R-CL mit der $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$

Würde die $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ die GFR ebenso widerspiegeln wie die R-CL eines Markers, so wäre ein Zusammenhang zwischen den jeweiligen Clearancewerten zu erwarten. Es

war jedoch weder graphisch (Abbildung 4-14) noch durch die Berechnung der Korrelationen (Tabelle 4-2) eine Beziehung zwischen den Medianen der Werte der R-CL und der Werte der $P-CL_{\text{gesamt}}$ bei 12 Katzen nachweisbar. Dies galt sowohl für den Marker Creatinin als auch für Sinistrin.

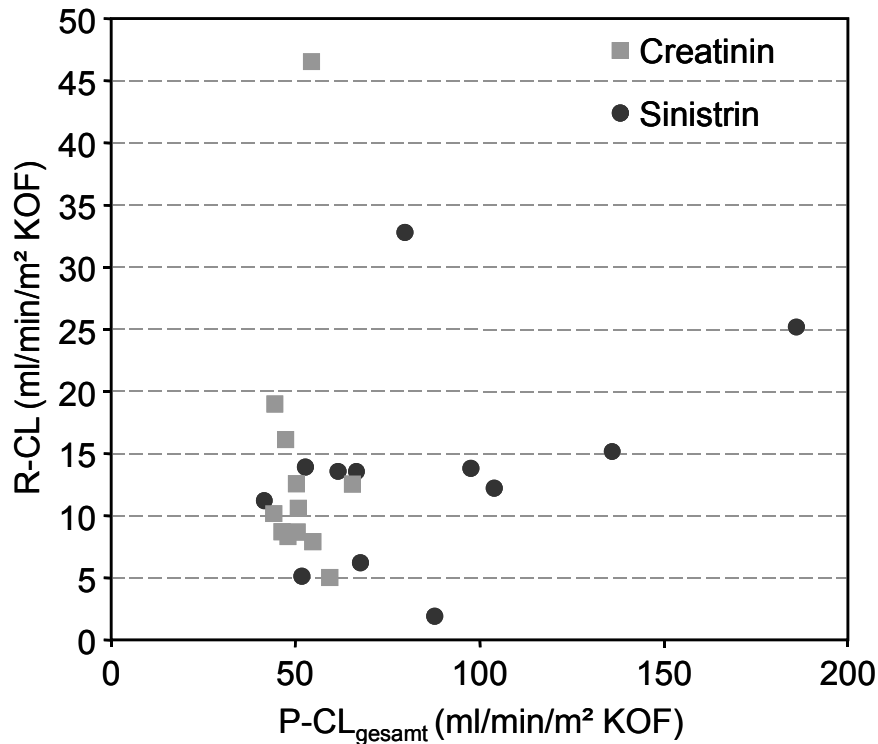


Abbildung 4-14: Beziehung zwischen der $P-CL_{\text{gesamt}}$ und der R-CL der Marker Creatinin und Sinistrin bei 12 sedierten Tieren (Katze 1,2,4-6 und 8-14).

Tabelle 4-2: Beziehung zwischen der $P-CL_{\text{gesamt}}$ und der R-CL (Korrelationskoeffizienten nach Pearson)

Parameter	Korrelationskoeffizient	p
$P-CL_{\text{gesamt, Crea}} / R-CL_{\text{Crea}}$	0,031	0,925
$P-CL_{\text{gesamt, Sin}} / R-CL_{\text{Sin}}$	0,421	0,173

4.3.2.2 Beeinflussung der $P-CL_{\text{gesamt}}$ durch Fütterung und Art der Markerapplikation

Fütterung

Sowohl Sinistrin als auch Creatinin wurden nach *i. v.* Applikation der Marker bei gefütterten Tieren deutlich schneller ausgeschieden als bei nicht gefütterten Tieren (Abbildung 4-15).

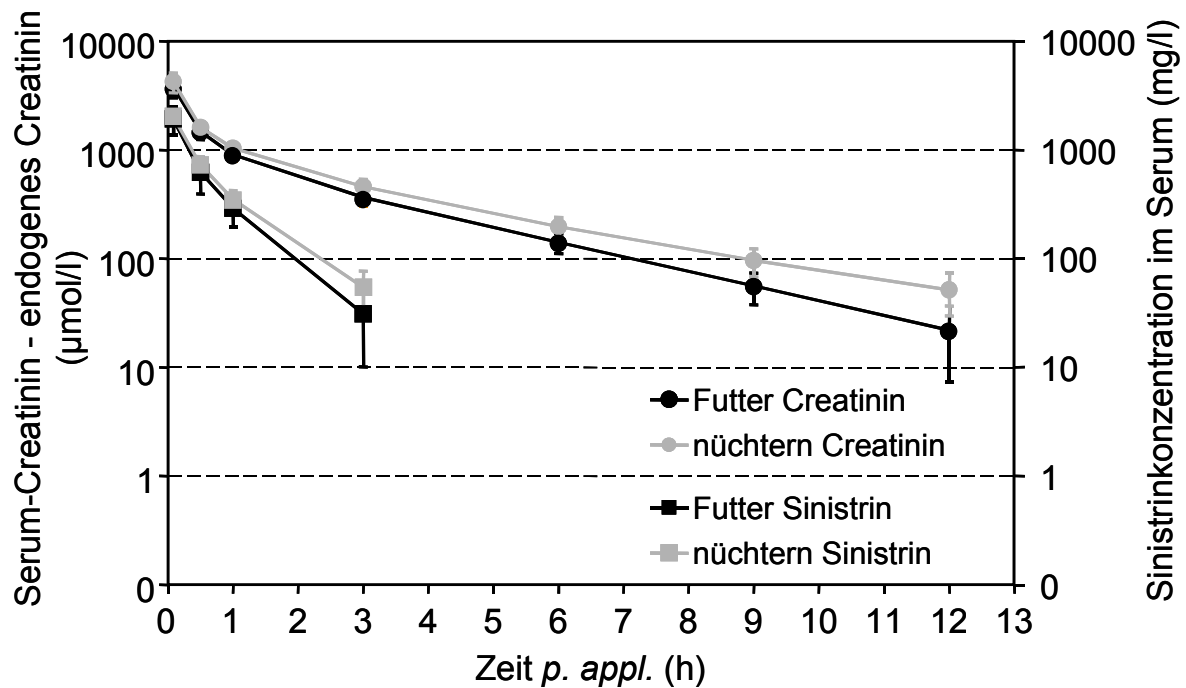


Abbildung 4-15: Vergleich der Creatinin- und der Sinistrin-Werte im Serum bei gefütterten und nicht gefütterten Tieren nach i. v. Applikation von Creatinin. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung von 11 Katzen (Katze 15-25).

Fasste man die Werte der verschiedenen Zeitpunkte zusammen, so zeigte sich, dass der Unterschied zwischen den Werten gefütterter und nüchterner Tiere signifikant war (Wilcoxon-Test, Creatinin $p < 0,001$, Sinistrin $p = 0,013$). Die Differenz zwischen der Creatinin-Konzentration gefütterter und nüchterner Tiere jeweils zu einem bestimmten Zeitpunkt war in 68 von 77 Fällen ≤ 0 . Bei den Sinistrin-Konzentrationen war die Differenz in 37 von 55 Fällen ≤ 0 .

Die schnellere Elimination des Markers bei den gefütterten Tieren spiegelte sich auch in den Clearancewerten dieser Katzen wider: Bei beiden Markersubstanzen waren die Werte der $P-CL_{gesamt}$ bei den gefütterten Katzen höher als bei den nüchternen Tieren (Abbildung 4-16), und die Werte unterschieden sich jeweils signifikant voneinander (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Vergleich der $P-CL_{gesamt}$ der Marker Creatinin und Sinistrin (i. v. Applikation) bei gefütterten und nicht gefütterten Katzen (Katze 15-25)

Marker	Fütterung	Median	1. Quartil	3. Quartil	Wilcoxon-Test
Creatinin	ja	65,8	61,4	75,5	$p = 0,003$
	nein	54,4	51,9	56,7	
Sinistrin	ja	124,0	100,3	166,5	$p = 0,033$
	nein	98,9	94,0	120,5	

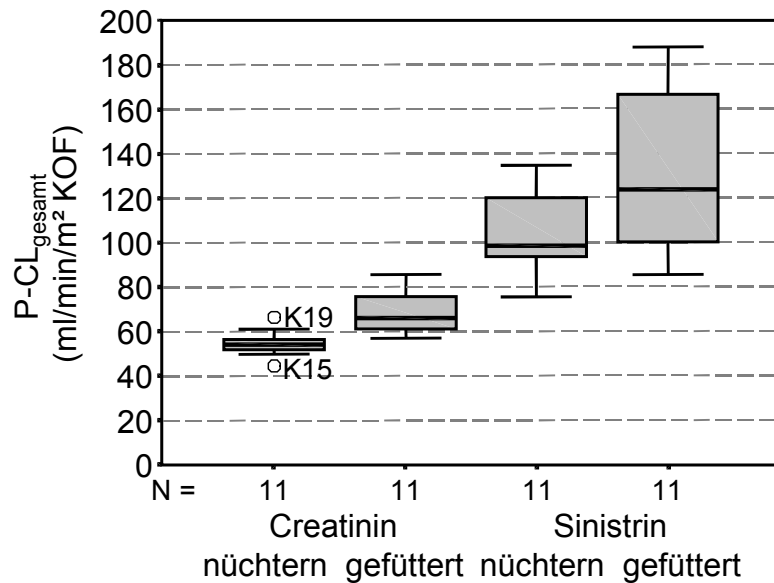


Abbildung 4-16: Werte der $P\text{-}CL_{\text{gesamt}}$ der Marker Creatinin und Sinistrin. Vergleich nüchternen und gefütterter Tiere (Katze 15-25).

Applikationsart des Markers

Wie zu erwarten, zeigten die Werte der Creatinin-Konzentration im Serum nach *s. c.* Applikation des Markers ein deutlich anderes Konzentrations-Zeit-Profil als nach *i. v.* Applikation (Abbildung 4-17). Das Maximum der Serum-Konzentration wird bei 8 von 11 Tieren 40 Minuten *p. appl.*, bei den anderen 3 Katzen 60 min *p. appl.* erreicht.

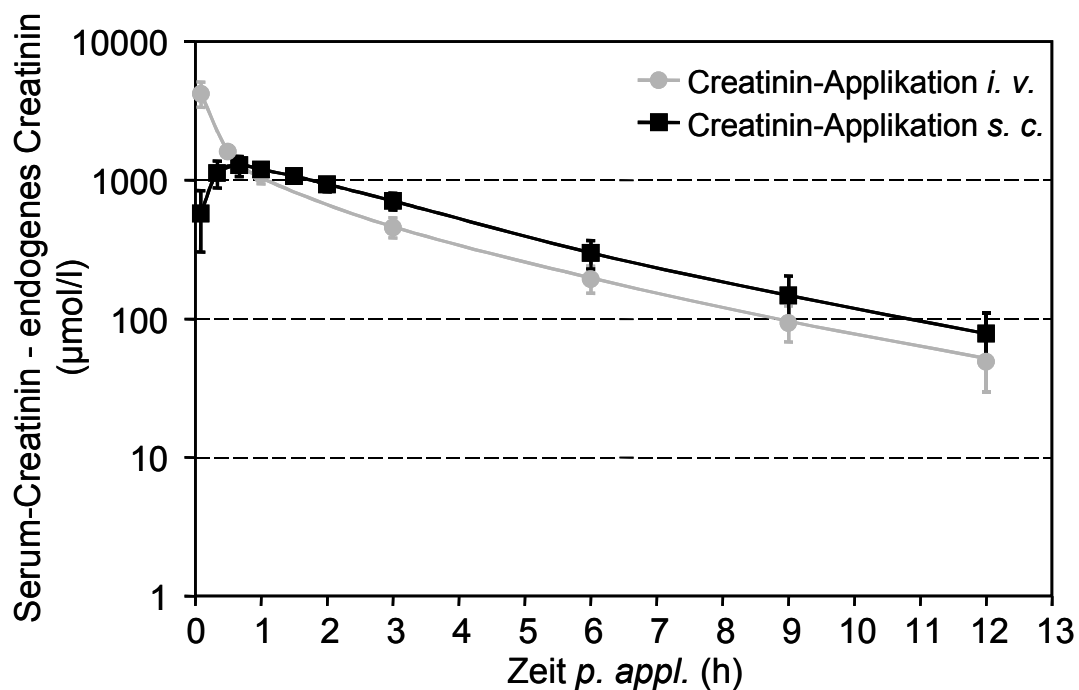


Abbildung 4-17: Vergleich der Creatinin-Werte im Serum nach *i. v.* bzw. *s. c.* Applikation von Creatinin.

Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung von 11 Katzen (Katze 15-25).

Ein Vergleich der Mittelwerte ab 60 Minuten *p. appl.* ergab, dass diese sich signifikant voneinander unterschieden (Wilcoxon-Test, $p < 0,001$). Die MW der Serum-Creatinin-Konzentrationen waren nach *s. c.* Applikation in dem Zeitraum von 60 bis 720 Minuten *p. appl.* höher als nach *i. v.* Applikation des Markers.

Ab ca. 180 Minuten *p. appl.* verliefen die beiden Kurven parallel. Das bedeutet, dass sich der Marker nach *s. c.* Applikation zwar langsamer im Körper verteilte als nach *i. v.* Applikation, nach abgeschlossener Verteilung erfolgte die Ausscheidung des Markers bei beiden Applikationsarten jedoch gleich schnell.

Der Clearancewert nach *s. c.* Applikation betrug 52,2 (45,1-58,4) ml/min/m² KOF und war damit geringfügig niedriger als der Wert nach *i. v.* Applikation (54,5 [51,9-56,7], Abbildung 4-18). Die Werte unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander (Wilcoxon-Test $p = 0,110$).

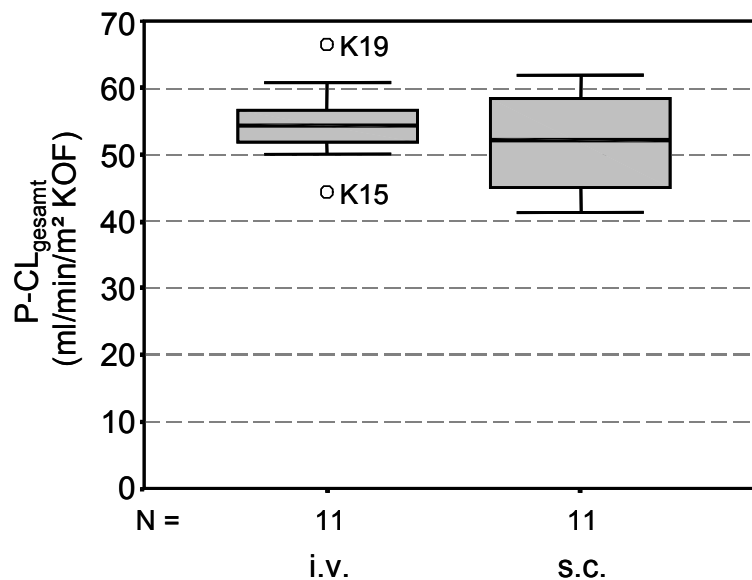


Abbildung 4-18: Werte der $P-CL_{gesamt}$ des Markers Creatinin nach *i. v.* und *s. c.* Applikation (Katze 15-25).

Die Korrelation zwischen den Werten der $P-CL_{gesamt}$ nach *i. v.* bzw. *s. c.* Applikation der Creatinin-Lösung war signifikant (Pearson-Korrelationskoeffizient $r = 0,764$, $p = 0,006$). Bei einem Anstieg von annähernd 1 und einer nur geringfügigen Differenz (-1,9, siehe Formel in Abbildung 4-19) können die Clearancewerte nach *s. c.* und nach *i. v.* Applikation als nahezu gleich angesehen werden.

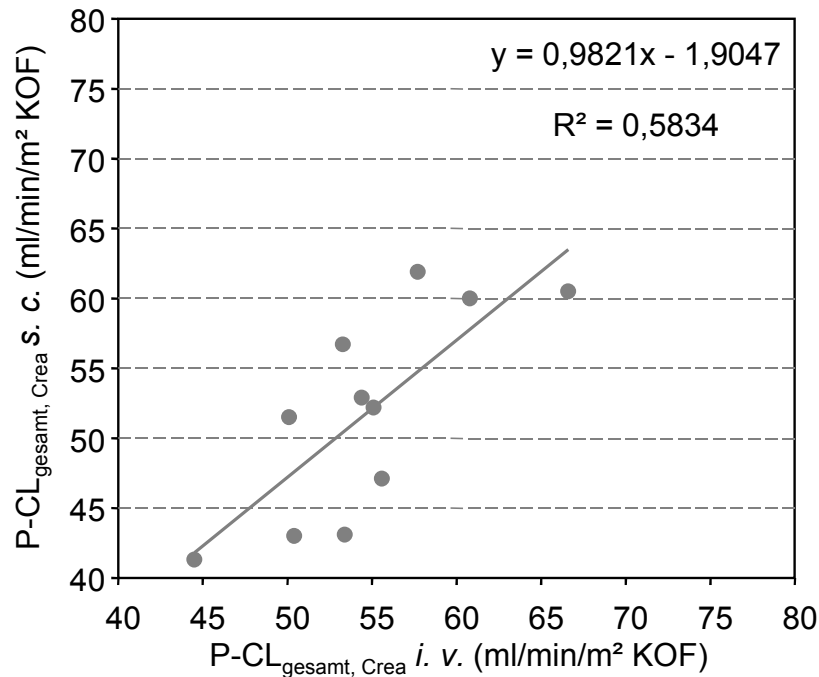


Abbildung 4-19: Zusammenhang zwischen den Werten der $P\text{-}CL_{\text{gesamt}}$ nach i. v. bzw. s. c. Applikation der Creatinin-Lösung (Katze 15-25).

4.3.3 Exponent β bei klinisch „nierengesunden“ Katzen und bei Katzen mit eingeschränkten Nierenfunktionen

4.3.3.1 Bestimmung des monoexponentiellen Bereichs der Creatinin-Ausscheidungskurve

Für die Berechnung der $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ ist es essenziell, den Bereich der Ausscheidungskurve des Markers zu kennen, in dem der Abfall der Serum-Konzentrations-Zeit-Kurve in erster Linie durch die renale Elimination bestimmt wird (vgl. Kap. 3.4.1.2). Die Steilheit des Abfalls der Kurve ist durch die Höhe des Absolutbetrags des Exponenten β gekennzeichnet. Dieser ist in dem monoexponentiellen Bereich nahezu konstant.

Betrachtet man die Werte des Exponenten β für verschiedene Zeitabschnitte der Ausscheidungskurve, so kann derjenige Bereich als monoexponentiell angesehen werden, in dem die Differenzen der Exponenten β minimal sind.

Zu diesem Zweck wurden die Werte nüchterner, nicht sedierter und klinisch „nierengesunder“ Tiere (Gruppe 1) aus drei verschiedenen Versuchsserien herangezogen (Abbildung 4-20).

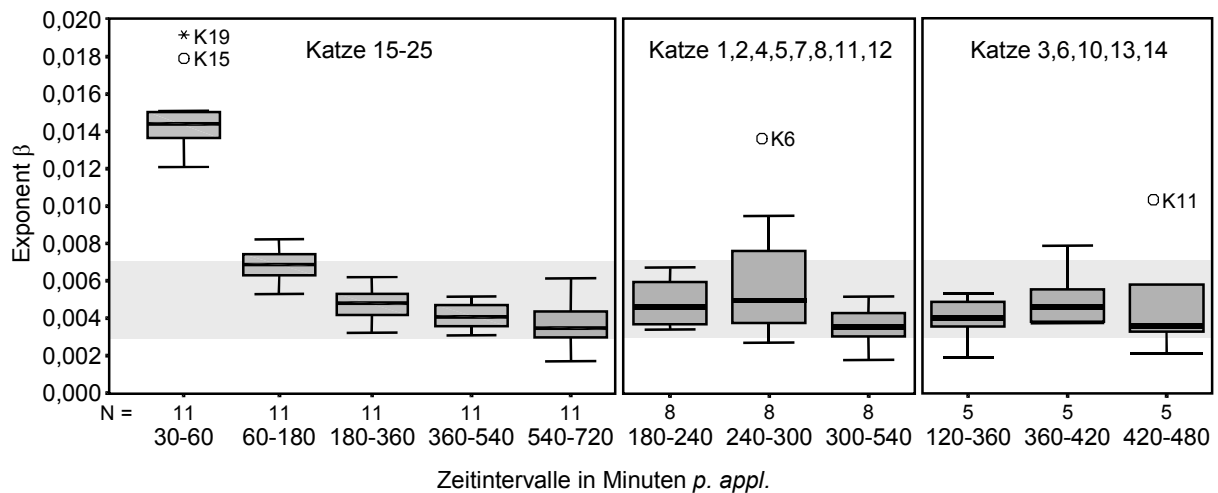


Abbildung 4-20: Absolutbeträge der Exponenten β , Vergleich aufeinander folgender Zeiträume von drei Versuchsserien nach i. v. Applikation von Creatinin-Lösung. Der grau unterlegte Bereich kennzeichnet den in Kap. 4.3.3.4 festgelegten Referenzbereich für den Exponenten β .

Um nun zu ermitteln, ab welchem Zeitpunkt *p. appl.* die bei klinisch „nierengesunden“ Katzen auftretenden Exponenten relativ konstant sind, wurden die Differenzen der Exponenten β aufeinander folgender Zeitintervalle gebildet (Abbildung 4-21). Die Differenzen von Zeitintervallen direkt *p. appl.* und späteren Zeitintervallen sind sehr viel größer als dies bei den Differenzen zweier später Intervalle der Fall ist. Ab 120 Minuten *p. appl.* betragen die Differenzen 0,00084 (0,00033-0,00166), und die Differenzen verschiedener Zeitintervalle unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis-Test $p=0,793$).

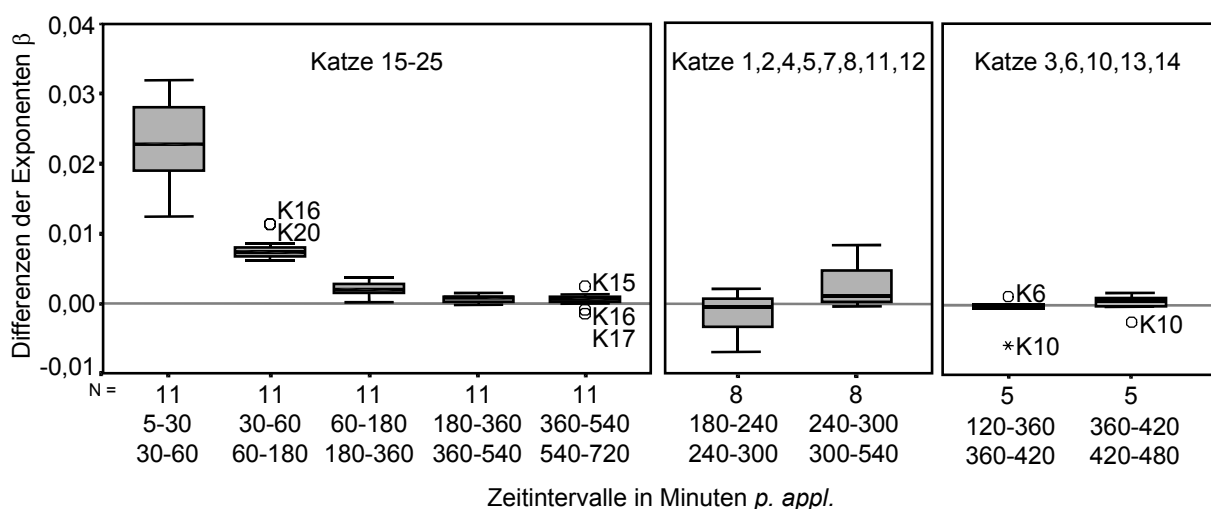


Abbildung 4-21: Differenzen der Exponenten β von zwei Zeitintervallen. Die drei Versuchsserien sind analog zu Abbildung 4-20 dargestellt.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Serum-Creatinin-Konzentration bei den untersuchten Katzen ab 120 Minuten nach *i. v.* Applikation der Creatinin-Lösung ein monoexponentielles Ausscheidungsmuster zeigt. Die weitere Ergebnisdarstellung bzgl. der Exponenten β bzw. der $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ bezieht sich ausschließlich auf diesen monoexponentiellen Bereich.

4.3.3.2 Einflussfaktoren auf die Höhe des Exponenten β

Sedation

Anhand von 12 Katzen, bei denen die Clearancebestimmung einmal in sediertem und einmal in nicht sediertem Zustand erfolgte, konnte der Einfluss von Sedativa auf die $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ bestimmt werden.

Der Median der Werte des Exponenten β lag bei den sedierten Tieren niedriger [0,00430 (0,00400-0,00450)] als bei den nicht sedierten Probanden [0,00480 (0,00400-0,00540)] (Abbildung 4-22). Ebenso wie bei der $P\text{-}CL_{\text{gesamt}}$ (vgl. Kap. 4.3.2) unterschieden sich auch hier die Werte nicht signifikant voneinander (Wilcoxon-Test, $p=0,239$).

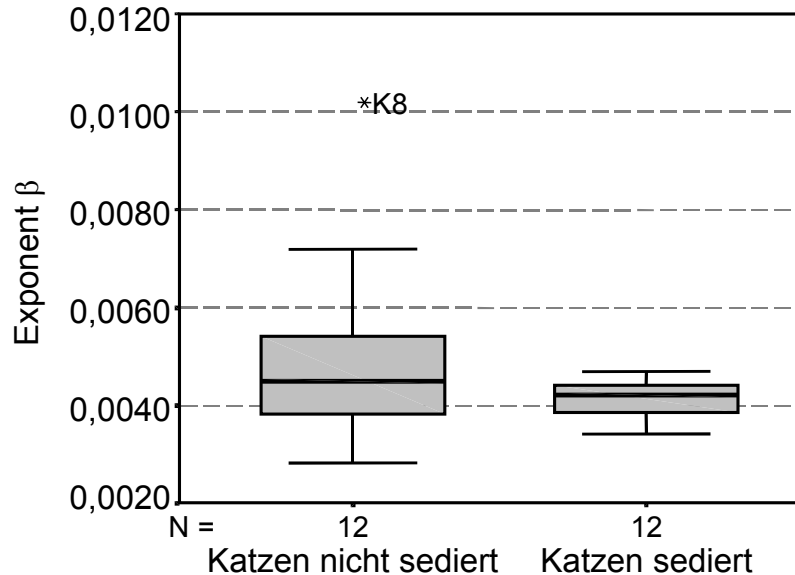


Abbildung 4-22: Vergleich der für die Berechnung der $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ verwendeten Exponenten β nach *i. v.* Applikation der Creatinin-Lösung bei sedierten und bei nicht sedierten Katzen.

Fütterung

Die Nahrungsaufnahme hatte nicht nur einen deutlichen Einfluss auf die Konzentrations-Zeit-Kurve der Creatinin-Ausscheidung (vgl. Kap. 4.3.2.2), sondern auch auf die Höhe des Exponenten β in der terminalen Phase (Abbildung 4-23). Der Median der Werte des Exponenten β lag bei den $n=11$ Tieren in nüchternem Zustand niedriger [0,00430 (0,00395-0,00495)] als bei denselben Tieren in gefüttertem Zustand [0,00520 (0,00485-0,00530)], und die Werte unterschieden sich signifikant voneinander (Wilcoxon-Test, $p=0,041$).

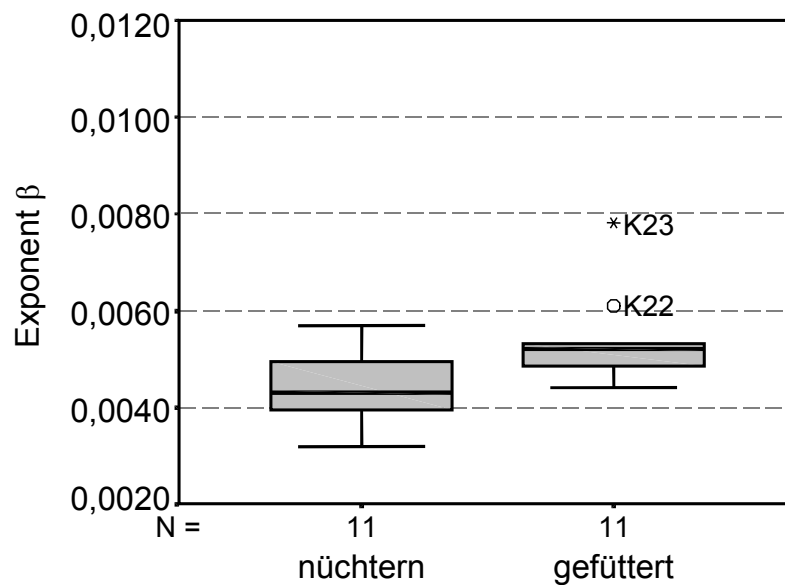


Abbildung 4-23: Vergleich der für die Berechnung der $P-CL_{terminal}$ verwendeten Exponenten β nach *i. v.* Applikation der Creatinin-Lösung bei Katzen in nüchternem und gefüttertem Zustand (Katze 15-25).

Applikationsart der Creatinin-Lösung

Die Applikationsart der Creatinin-Lösung (*i. v./s. c.*) hatte, trotz der höheren Creatinin-Werte nach *s. c.* Applikation (vgl. Kap. 4.3.2.2), keinen wesentlichen Einfluss auf die Höhe des Exponenten β (Abbildung 4-24). Der Median der Exponenten β für den Zeitraum 180-540 Minuten *p. appl.* von 10 Katzen betrug nach *i. v.* Applikation des Markers 0,00430 (0,00395-0,00495) und lag damit etwas niedriger als der Median der Exponenten β nach *s. c.* Applikation 0,00460 (0,00428-0,00508). Die Werte unterschieden sich aber nicht signifikant voneinander (Wilcoxon-Test, $p=0,441$).

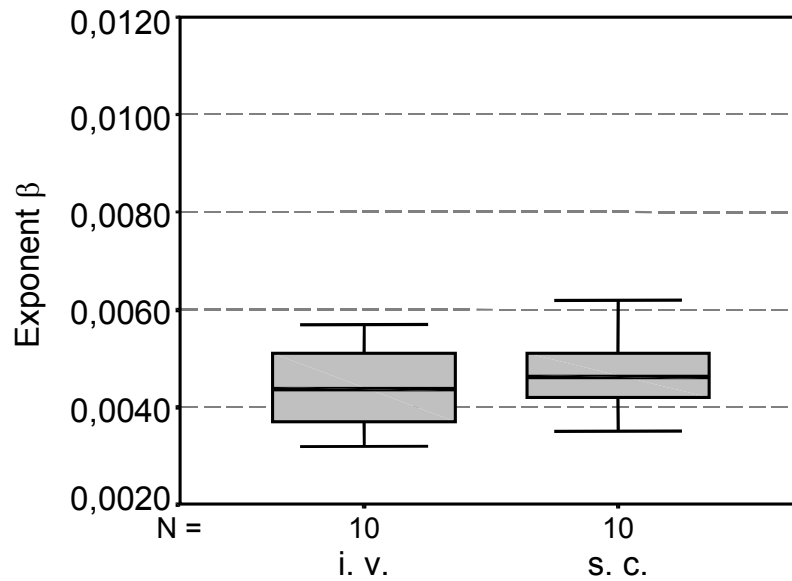


Abbildung 4-24: Vergleich der für die Berechnung der $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ verwendeten Exponenten β nach *i. v.* bzw. *s. c.* Applikation der Creatinin-Lösung bei 10 nüchternen Katzen (Katze 15-25).

4.3.3.3 Bildung des vorläufigen Referenzbereichs für die $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$

Der Referenzbereich für den Exponenten β der terminalen Ausscheidung wurde ermittelt, indem für alle Tiere der Gruppe 1 sämtliche Exponenten für alle aufeinanderfolgenden Ausscheidungsintervalle ab 120 min berechnet und davon pro Tier ein Mittelwert bestimmt wurde.

Auf der Grundlage der mittleren Exponenten je Tier wurden der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) der Tiere der Gruppe 1 ($n=24$) sowie das 99 % Konfidenzintervall (99 % CI) und der 95 % Erwartungswert (95% EW = $MW \pm 2,08 \times SD$) berechnet.

Die so ermittelten Werte bildeten den vorläufigen Referenzbereich für den Exponenten β und damit für die $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$. Auf der Grundlage dieser Daten ergab sich damit für eine Katze mit 5 kg KM ein vorläufiger Referenzbereich der $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ entsprechend Tabelle 4-4.

Als Standardreferenzwert für die $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ wurden auf der Grundlage der 95 %-Erwartungswerte zunächst 40-90 ml/min/m² KOF angenommen.

Die Höhe der $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ betrug bei den Tieren der Gruppe 1, bei denen die Creatinin-Lösung *i. v.* appliziert wurde, die nüchtern und nicht sediert waren 65,5 (58,4-77,0) ml/min/m² KOF.

Basierend auf der Regressionsanalyse (vgl. Kap. 4.3.1) betrug für die Katzen der Gruppe 1 der Faktor B 16,129. Die Berechnung der $P-CL_{\text{terminal}}$ basierte auf diesem Wert.

Tabelle 4-4: Vorläufiger Referenzbereich für den Exponenten β und die $P-CL_{\text{terminal}}$. Die Werte ergaben sich aus der Berechnung anhand der Daten der Katzen der Gruppe 1 (n=24).

	Exponent β	P-CL _{terminal}		
		ml/min	ml/min/kg	ml/min/m ² KOF
oberer 95% Erwartungswert	0,005897	23,9	5,3	87,8
obere Grenze des 99% CI	0,00476	19,3	4,3	70,8
Mittelwert	0,00426			
untere Grenze des 99% CI	0,00375	15,2	3,4	55,8
unterer 95% Erwartungswert	0,00262	10,6	2,4	39,0

4.3.3.4 Modifikation des Referenzbereichs

Bei der Anwendung der oben genannten unteren Grenze für $\beta=0,00262$ auf die Tiere der Feldpopulation traten 8 Katzen (Katzen 26, 27, 29, 31, 39, 42, 45, 48) mit einem Serum-Creatinin-Wert oberhalb des Referenzbereichs auf, waren also azotämisch, obwohl die Werte der $P-CL_{\text{terminal}}$ noch im Referenzbereich lagen (Abbildung 4-25).

Bei den Katzen der Gruppen 2 und 3 (Feldstudie) wurde der mittels der $P-CL_{\text{terminal}}$ bestimmte Exponent β zu Grunde gelegt (vgl. Tabellen 8-2a und 8-2b). Bei den Katzen der Gruppe 1 wurden für die Berechnung der $P-CL_{\text{terminal}}$ die Zeitpunkte 180, 240 und 300 min *p. appl.* (Katze 1, 2, 4, 5, 7, 8, 11, 12) bzw. 120, 360 und 420 min *p. appl.* (Katze 3, 6, 10, 13, 14, vgl. Tabelle 3-5) gewählt. Bei den Katzen 15-25 wurden die zu den Zeitpunkten 180, 360 und 540 min *p. appl.* (vgl. Tabelle 3-4) entnommenen Proben für die Berechnung der $P-CL_{\text{terminal}}$ herangezogen.

Da davon auszugehen ist, dass bei erhöhtem endogenem Creatinin die GFR um mindestens $\frac{2}{3}$ eingeschränkt ist (vgl. Kap. 2.2), handelte es sich bei Tieren, bei denen das endogene Creatinin erhöht ist, der Exponent β sich aber noch im Referenzbereich befand (vgl. Kap. 4.3.3.3), um falsch negative Befunde (Abbildung 4-25). Daraus ergab sich die Notwendigkeit einer Anpassung der unteren Grenze des Referenzbereichs.

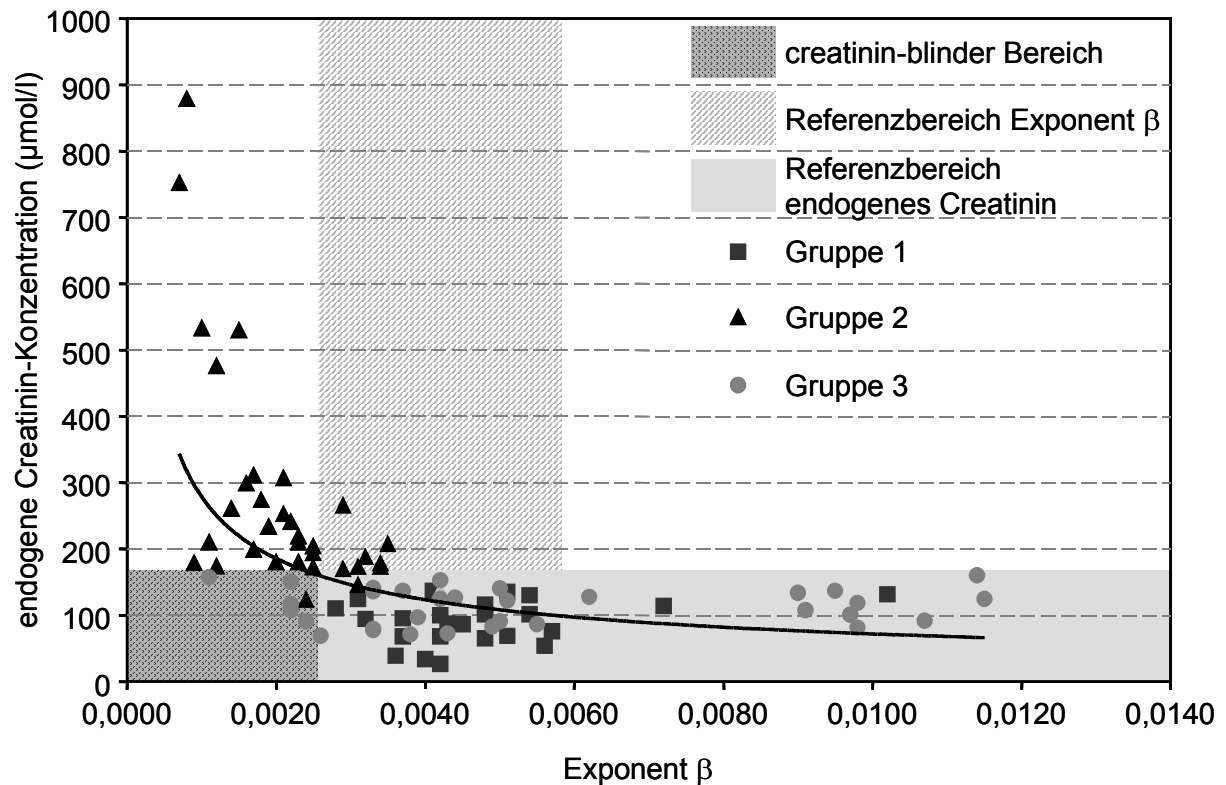


Abbildung 4-25: Endogenes Creatinin im Blutserum in Relation zum Exponenten β als Maß für die GFR bei Katzen der Gruppen 1-3. Bei 8 Tieren der Gruppe 2 lag der Wert des endogenen Creatinins über der Grenze des Referenzbereichs. Der Wert des Exponenten β lag aber bei einer unteren Grenze von 0,00262 noch innerhalb des Referenzbereichs.

In Abbildung 4-26 sind für angenommene Grenzwerte für den Exponenten β in einem Bereich von 0,0010 bis 0,0050 die Sensitivität (Rate richtig positiver Ergebnisse) gegen 1-Spezifität (Rate falsch positiver Ergebnisse) aufgetragen (ROC-Analyse, vgl. Kap. 3.4.3). Die errechnete AUC beträgt 0,889946, und damit ist die diagnostische Leistungsfähigkeit des Tests nach einer Einteilung von GREINER et al. (2000) als gut zu beurteilen.

Die Two Graph ROC Analysis, bei der Sensitivität und Spezifität gegen den reziproken Wert des Exponenten β aufgetragen werden, ergab einen Schnittpunkt beider Kurven bei $d_0=309,664596$ (Abbildung 4-27). An diesem Punkt war die Differenz zwischen Sensitivität und Spezifität minimal. Rechnet man diesen Wert um, so ergab sich ein optimaler Grenzwert von $d_0=1/309,664596=0,0032$.

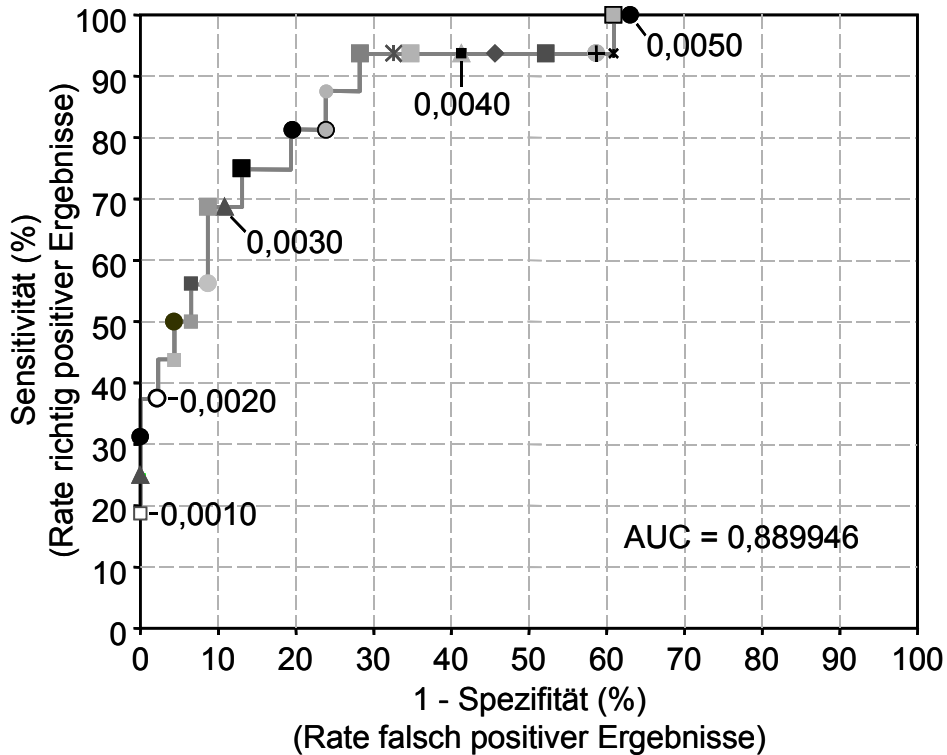


Abbildung 4-26: ROC: Sensitivität (Rate richtig positiver Ergebnisse) aufgetragen gegen 1-Spezifität (Rate falsch positiver Ergebnisse) für Exponenten β im Bereich von 0,0010 bis 0,0050.

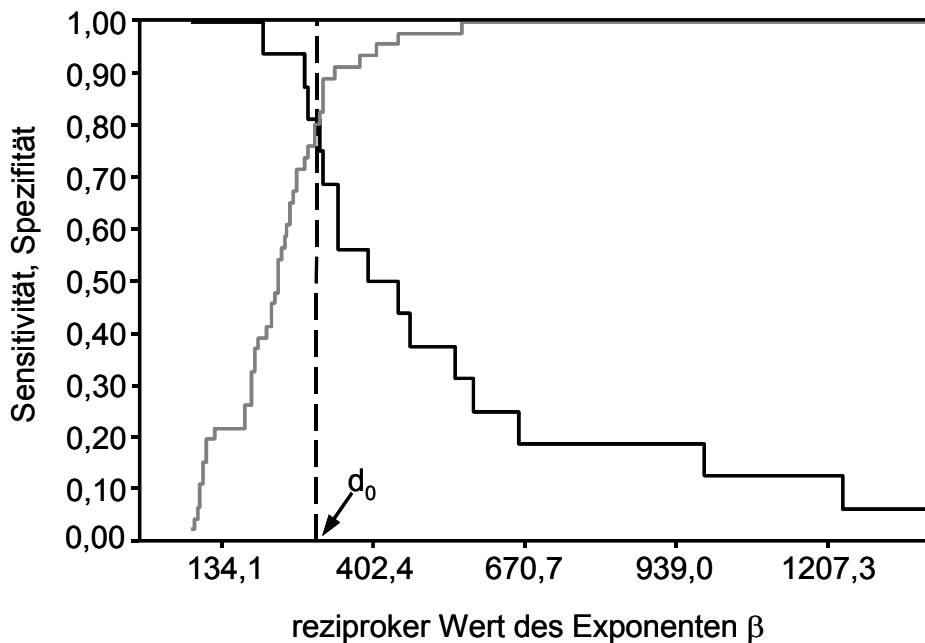


Abbildung 4-27: Sensitivität (schwarz) und Spezifität (grau) als Funktion des reziproken Wertes des Grenzwertes des Exponenten β . Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Schnittpunkt und damit den optimalen Grenzwert (d_0).

Analog zu Abbildung 4-27 sind in Abbildung 4-28 die Differenzen zwischen Sensitivität und Spezifität für die verschiedenen Grenzwerte des Exponenten β dargestellt. Die kleinste Differenz lag bei einem Exponenten von 0,0032 vor. Zur Berechnung des MCT wurde die Gewichtung der Schäden durch falsch positive/falsch negative Ergebnisse gleich 1 gesetzt. Bei Annahme einer Prävalenz von 50 % ergab sich die in Abbildung 4-28 dargestellte Kurve. Den niedrigsten Punkt erreichte die Kurve bei einem Exponenten von 0,0035.

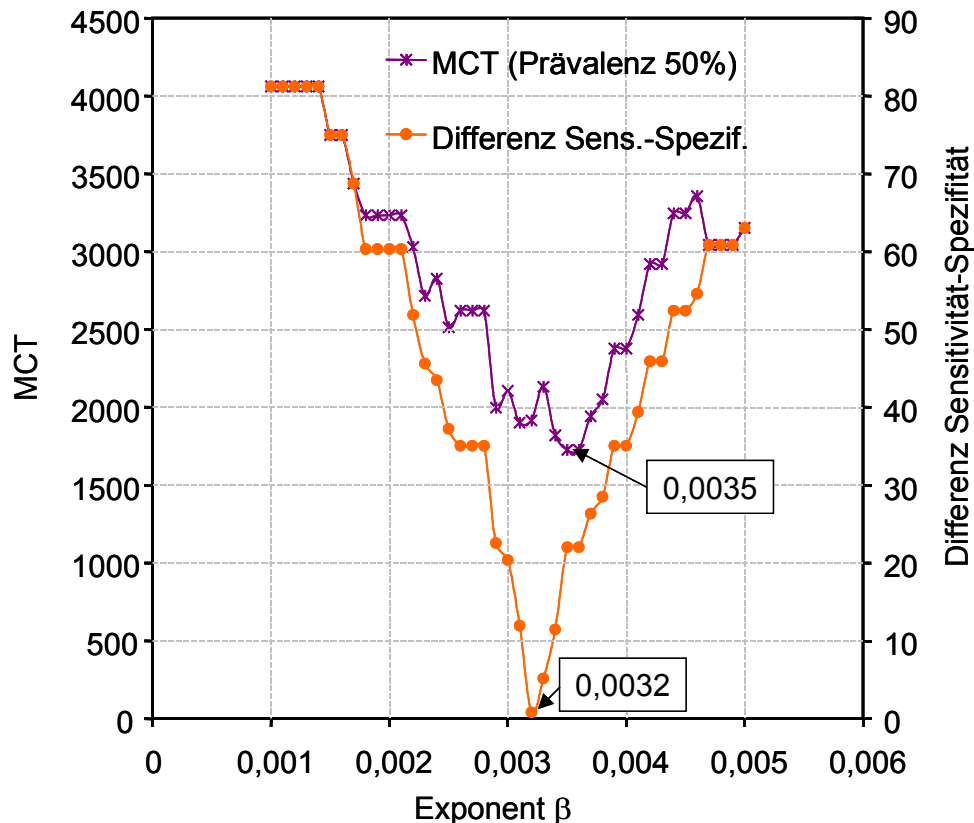


Abbildung 4-28: MCT bei einer Prävalenz von 50 % und Differenzen von Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Exponenten β . Die tiefsten Punkte der Kurven kennzeichnen den jeweils optimalen Grenzwert.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden im Folgenden diese Grenzwerte des Exponenten β für die Berechnung der $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ angewendet (Tabelle 4-5):

Werte des Exponenten $\beta < 0,0032$ sind als eingeschränkte Nierenfunktion zu interpretieren. β -Werte $\geq 0,0032$ und $\leq 0,0035$ bilden den Graubereich. Eine eindeutige Beurteilung ist nicht möglich, und es wird empfohlen, die Clearancebestimmung in einigen Monaten zu wiederholen. β -Werte $> 0,0035$ und $\leq 0,0059$ liegen im Normalbereich, d. h. es lassen sich aus der Clearancebestimmung keine Hinweise auf eine Einschränkung der Nierenfunktionen ableiten.

Tabelle 4-5: Modifizierte Grenzwerte des Referenzbereichs für den Exponenten β sowie die sich daraus ergebende GFR-Werte und Filtrationsraten.

Exponent β	GFR in % des Referenzbereichs	Filtrationsrate (ml/min/m ² KOF)	Beurteilung
0,0032	67-85	46,6	untere Grenze d. Graubereichs
0,0035	74-93	52,1	obere Grenze d. Graubereichs
0,0037	79-99	55,1	untere Grenze des 99% CI
0,0042	88-112	62,5	Mittelwert
0,0047	99-125	69,9	obere Grenze des 99% CI
0,0059	124-157	87,8	obere Grenze des 95% EW

4.3.3.5 Vergleich der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ mit der $R\text{-CL}$ und der $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$

Es war sowohl zwischen der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ und der $R\text{-CL}$ als auch zwischen der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ und der $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ weder graphisch noch rechnerisch eine Korrelation nachweisbar.

Tabelle 4-6: Beziehung zwischen $R\text{-CL}$, $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ und $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ (Korrelationskoeffizienten nach Pearson).

Korrelationskoeffizient	$R\text{-CL}$	$P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$	$P\text{-CL}_{\text{terminal}}$
$R\text{-CL}$	-	0,031	0,468
$P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$	0,031	-	0,566
$P\text{-CL}_{\text{terminal}}$	0,468	0,566	-

4.3.3.6 Feldstudie: Bestimmung der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ bei Katzen mit eingeschränkten Nierenfunktionen oder Verdacht auf eine Nierenerkrankung

Vergleich der Gruppen 1-3

Serum-Creatinin

Bei allen Tieren der Gruppen 1 und 3 lagen die Serum-Creatinin-Werte im Referenzbereich (<168 $\mu\text{mol/l}$). In die Gruppe 2 wurden u. a. 3 Tiere eingeordnet, deren Serum-Creatinin-Werte bei Beginn der Clearancebestimmung (0 Probe) zwar im Referenzbereich lagen, bei denen jedoch kurze Zeit vorher deutlich erhöhte Serum-Creatinin-Konzentrationen gemessen wurden (Katze 26, 28 und 45). Aus diesem Grund reichte der Boxplot der Gruppe 2 in den Referenzbereich hinein (Abbildung 4-29).

Tabelle 4-7: Statistische Kenngrößen der Serum-Creatinin-Konzentrationen bei den Katzen der Gruppe 1-3.

Gruppe	n	Median	Min.	Max.	1. Quartil	3. Quartil	MW	SD	VK (%)
1	24	95,1	26,5	137,0	68,1	115,4	90,2	32,5	36,0
2	34	208,9	124,0	879,0	178,6	274,0	271,6	170,5	62,8
3	32	117,8	69,0	160,0	87,7	136,8	113,0	27,7	24,5

Obwohl die Tiere der Gruppen 1 und 3 Serum-Creatinin-Konzentrationen unterhalb der Referenzgrenze aufwiesen, war die Konzentration des endogenen Creatinins bei den Katzen der Gruppe 3 (Median 117,8 $\mu\text{mol/l}$) höher als bei den Katzen der Gruppe 1 (Median 95,1 $\mu\text{mol/l}$). In Gruppe 2 war die Streuung der Werte erwartungsgemäß am höchsten (VK 62,8 %), da die Creatinin-Konzentrationen in dem weiten Bereich von 124,0 (Min.) bis 879,0 (Max.) verteilt waren (Tabelle 4-7).

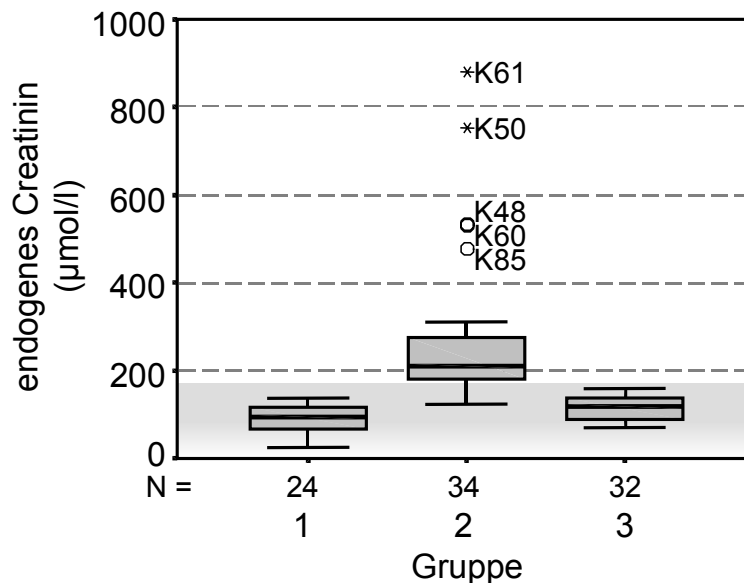


Abbildung 4-29: Verteilung der Serum-Creatinin-Konzentrationen (endogenes Creatinin) bei den Katzen der Gruppen 1-3. Der Referenzbereich ist hellgrau unterlegt.

P-CL_{terminal}

Der Betrag der P-CL_{terminal} betrug bei den Katzen der Gruppe 2 32,0 (22,3-43,2) ml/min/m² KOF und lag damit deutlich niedriger als bei Katzen der Gruppe 1 (65,5 [56,2-79,3], vgl. Tabelle 4-8). Die Clearancewerte der Gruppe 2 unterschieden sich signifikant von den Werten der Gruppe 1 (Mann-Whitney-U-Test $p < 0,001$).

Bei den Katzen der Gruppe 3 war die Streuung der Werte erwartungsgemäß am größten (Abbildung 4-30). Diese Gruppe enthielt Tiere, bei denen der Clearancewert weit unterhalb (n=10), innerhalb (n=12) oder aber oberhalb (n=10) des Referenzbe-

reichs der Population der Tiere der Gruppe 1 lagen. Bei den 10 Katzen, bei denen der Clearancewert oberhalb des Referenzbereichs lag, handelte es sich um 9 Perserkatzen und eine Katze der Rasse Oriental Red.

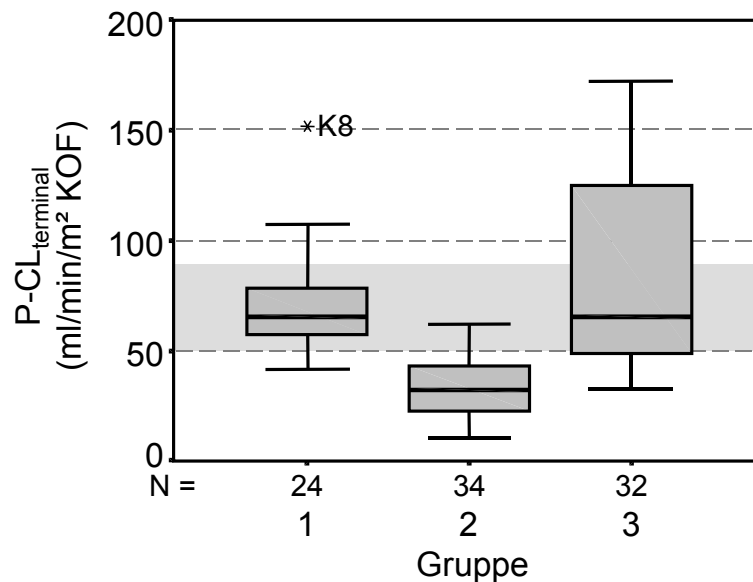


Abbildung 4-30: $P-CL_{terminal}$ bei den Katzen der Gruppen 1-3. Das grau unterlegte Feld stellt den Referenzbereich dar.

Die Höhe der Clearance betrug 65,6 (49,1-133,9) ml/min/m² KOF, wobei der Median mit dem Wert der klinisch „nierengesunden“ Tiere (Gruppe 1) identisch war (Tabelle 4-8). Die Werte der Gruppen 1 und 3 unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Mann-Whitney-U-Test $p=0,779$).

Tabelle 4-8: Statistische Kenngrößen der $P-CL_{terminal}$ bei den Katzen der Gruppen 1-3

Gruppe	n	Median	Min.	Max.	1. Quartil	3. Quartil	MW	SD	VK (%)
1	24	65,5	41,7	151,8	56,2	79,3	70,5	22,6	32,1
2	34	32,0	10,4	62,5	22,3	43,2	32,1	13,0	40,5
3	32	65,5	32,7	172,6	49,1	133,9	83,5	44,6	53,4

Beziehung zwischen der $P-CL_{terminal}$ und zugehörigen Werten endogenen Creatinins

Zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der GFR und der Retention der harnpflichtigen Substanz Creatinin wurden die bei den 91 Katzen gemessenen Werte des endogenen Creatinins gegen die $P-CL_{terminal}$ aufgetragen (Abbildung 4-31). Man sieht, dass sich, wie in der Literatur beschrieben (Abbildung 2-4), eine Abnahme der Clearancewerte über einen sehr weiten Bereich nicht in einem Anstieg des endo-

genen Creatinins widerspiegelte. Sogar bei Clearancewerten von unter 50 ml/min/m^2 KOF ist bei einem Teil der Katzen der Wert des endogenen Creatinins nicht erhöht. Erst bei einem Clearancewert $<32,7 \text{ ml/min/m}^2$ KOF wiesen alle Probanden eine Erhöhung der Serum-Creatinin-Konzentration auf.

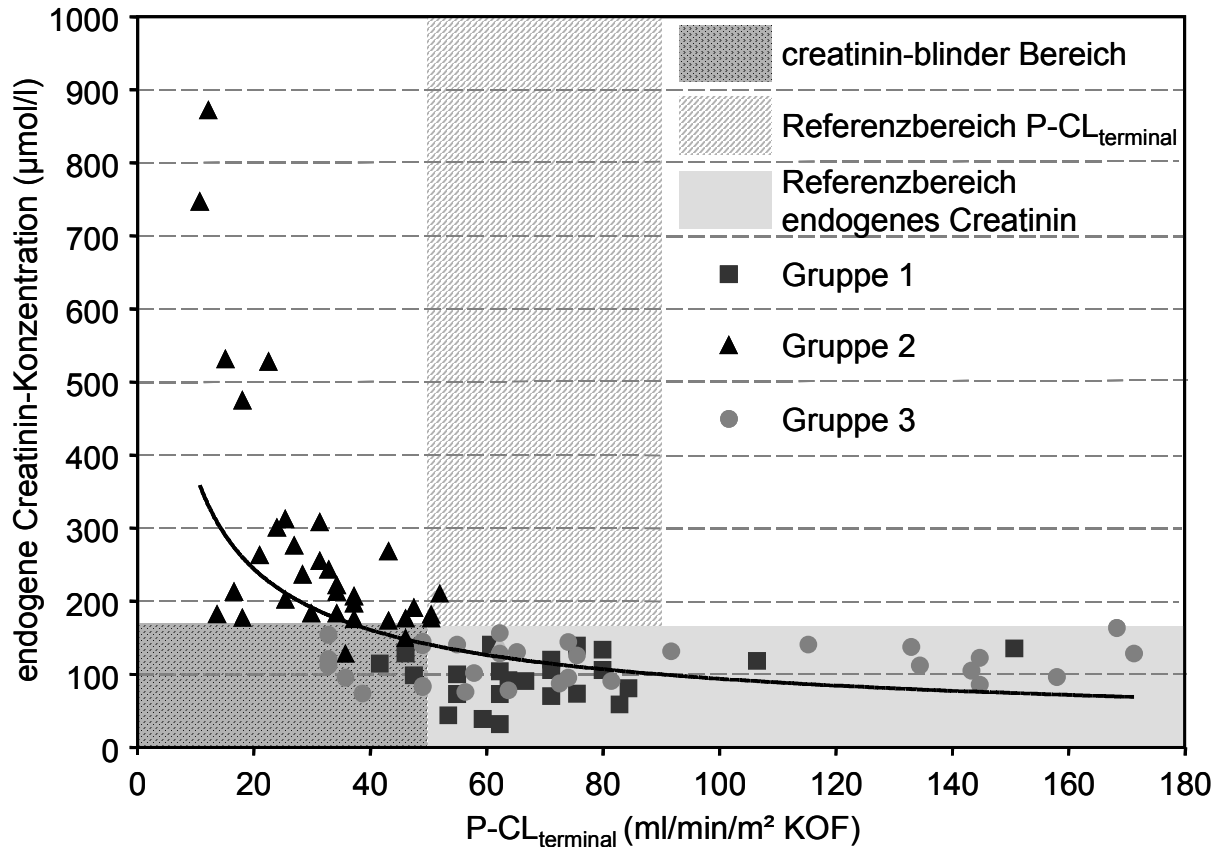


Abbildung 4-31: Beziehung zwischen der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ und der endogenen Serum-Creatinin-Konzentration bei allen untersuchten Katzen. Die Werte entsprechen denen in Abbildung 4-25, der Referenzbereich für die $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ wurde jedoch entsprechend Kap. 4.3.3.4 angepasst.

Auch bei einer unteren Referenzgrenze von 50 ml/min/m^2 KOF waren in Gruppe 2 4 Katzen enthalten, bei denen der Clearancewert trotz einer Erhöhung des endogenen Creatinins noch im Normalbereich lag (Katze 26, 27, 59, 66). Die Werte der Katzen 27, 59 und 66 lagen aber mit $50,6$, $52,1$ und $50,6 \text{ ml/min/m}^2$ KOF an der Untergrenze des Referenzbereichs. Lediglich der Wert von Katze 26 lag mit $62,5 \text{ ml/min/m}^2$ KOF und einem Exponenten von $0,0042$ genau in der Mitte des Referenzbereichs. Bei Katze 26 war der Wert des endogenen Creatinins zum Zeitpunkt der Clearancebestimmung wieder im Referenzbereich ($137,0 \text{ µmol/l}$), lag aber 8 Tage zuvor mit $187,4 \text{ µmol/l}$ oberhalb des Referenzbereichs.

Die Clearancewerte der Katzen 27, 59 und 66 waren als falsch negativ einzuordnen, wohingegen dies bei Katze 26 nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, da sich der Wert des endogenen Creatinins zum Zeitpunkt der Bestimmung der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ wieder normalisiert hatte.

Tiere, deren Serum-Creatinin-Konzentration nicht erhöht war, bei denen aber eine erniedrigter Clearancewert vorlag, befanden sich im Creatinin-blinden Bereich (vgl. Kap. 2.2). Dies traf auf insgesamt 13 Katzen zu, wovon 3 Katzen der Gruppe 1 zugeordnet waren (Katze 4, 10 und 24) und die übrigen Tiere aus der Gruppe 3 (Katze 63, 68, 70, 72, 81, 82, 86, 87, 88 und 90) stammten.

4.3.3.7 Parameter zur Beurteilung der Validität der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$

Bestimmtheitsmaß der Regression (R^2)

Um bei den Tieren der Gruppen 2 und 3 die Güte der Anpassung der exponentiellen Regressionsgeraden an die drei Messwerte beurteilen zu können, wurde jeweils das Bestimmtheitsmaß der Regression (R^2) berechnet. Im Idealfall, also wenn die drei Werte exakt auf der Regressionsgeraden liegen, beträgt dieser Wert $R^2 = 1$. Dies war bei 4 Katzen der Fall (Katze 13, 18, 60, 74).

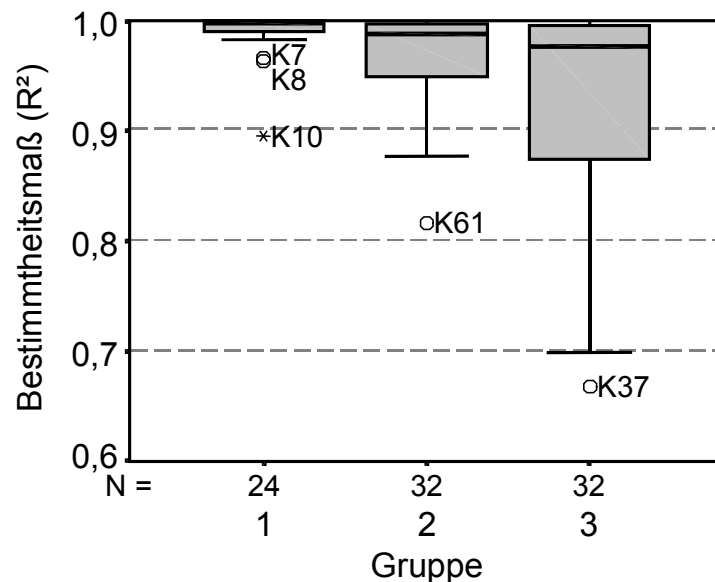


Abbildung 4-32: Verteilung der Bestimmtheitsmaße (R^2) der Regression, Vergleich der Gruppen 1-3.

Die Werte der Katzen der Gruppe 1 lagen dem Idealwert von 1 am nächsten, die Werte der Gruppen 2 und 3 wiesen wesentlich größere Schwankungen auf (Tabelle 4-9).

Nahm man die Werte aller drei Gruppen zusammen, so ergab sich ein Median von 0,9899.

Tabelle 4-9: Bestimmtheitsmaß (R^2) der Regression, Vergleich der Gruppen 1-3.

Gruppe	n	Median	Min.	Max.	1. Quartil	3. Quartil	MW	SD	VK (%)
1	24	0,9975	0,8952	1,0000	0,9895	0,9995	0,9892	0,0223	2,3
2	34	0,9883	0,8158	1,0000	0,9438	0,9977	0,9666	0,0445	4,6
3	32	0,9770	0,6683	1,0000	0,8592	0,9960	0,9166	0,1079	11,8
alle	90	0,9899	0,6683	1,0000	0,9408	0,9979	0,9550	0,0763	8,0

Faktor B

Nahm man die Werte des Faktors B aller Tiere zusammen, so schwankten diese in einem sehr weiten Bereich (Tabelle 4-10), und es ergab sich ein berechneter VK von 221,6 %. Dieser sehr hohe VK kommt dadurch zu Stande, dass, wie aus Abbildung 4-33 zu ersehen ist, 18 Katzen extrem nach oben abweichende Werte für den Faktor B aufwiesen. Bei 73 Tieren waren die Werte des Faktors B <30 . Hohe Werte für Faktor B traten ausschließlich bei Katzen auf, bei denen auch der Exponent $\beta >0,0080$ war und damit weit oberhalb des Referenzbereichs lag. Umgekehrt blieben bei niedrigen Werten des Exponenten $\beta (<0,0080)$ die zugehörigen Werte des Faktors B in einem engen Rahmen.

Tabelle 4-10: Statistische Kenngrößen des Faktors B bei allen Katzen und bei Katzen mit Faktor B <30 .

Tiere	n	MD	Min.	Max.	1. Quartil	3. Quartil	MW	SD	VK (%)
alle Katzen	90	17,88	5,56	780,45	13,87	23,19	49,02	108,65	221,6
Katzen mit Faktor B <30	73	16,45	5,56	26,58	12,94	20,22	16,41	4,93	30,0

Von den Katzen mit Werten für Faktor B >30 stammten 12 Tiere aus Gruppe 3 und jeweils 2 Katzen aus den Gruppen 1 und 2. Dabei fiel besonders auf, dass es sich bei 10 der 12 Katzen der Gruppe 3 um Perserkatzen handelte.

Bis zu einem Exponenten β von 0,0080, welcher schon weit über dem 95 %-Erwartungswert liegt, blieben die Werte des Faktors B in einem recht engen Rahmen (Abbildung 4-33). In dem diagnostisch relevanten Bereich des Exponenten $\beta < 0,0040$ wiesen nur 3 von 89 Katzen einen Faktor B > 30 auf.

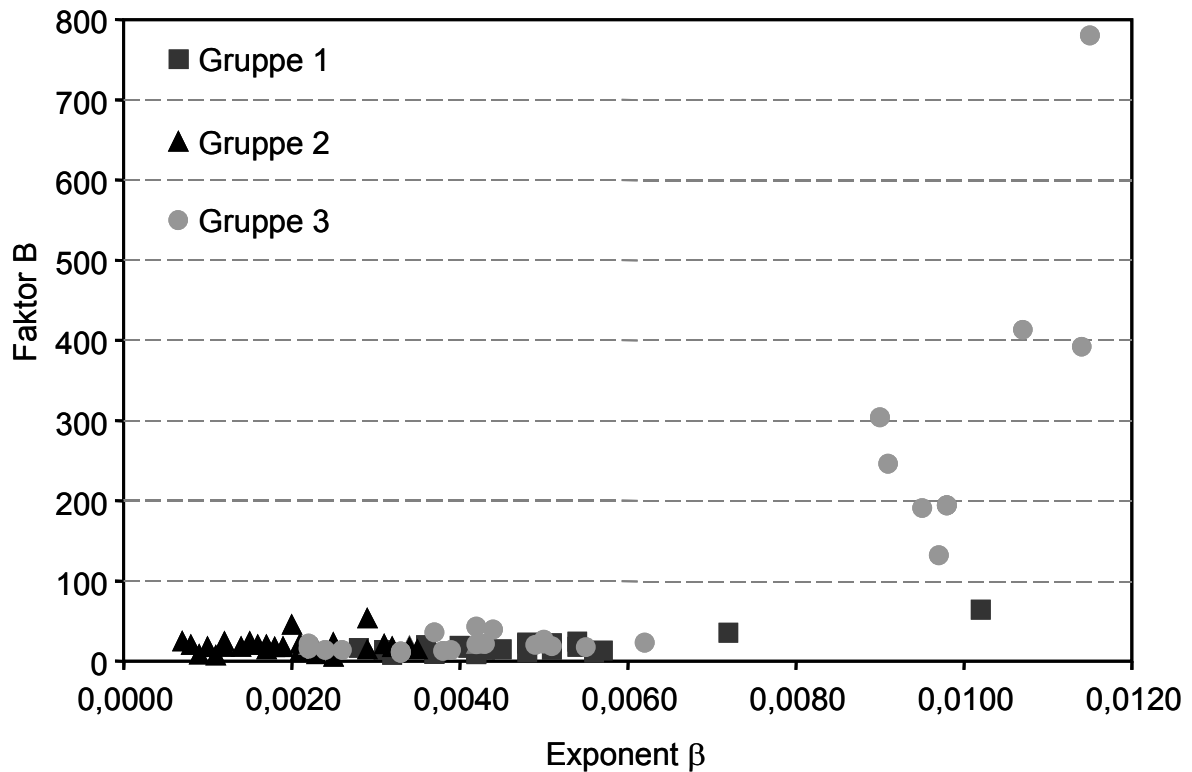


Abbildung 4-33: Verhältnis von Faktor B und Exponent β bei den Katzen der Gruppen 1-3. Bei den meisten Tieren lagen die Werte für Faktor B in dem engen Bereich von < 30 , 18 von 90 Katzen wiesen wesentlich höhere Werte auf.

Betrachtete man die Beziehung zwischen dem Exponenten β und Faktor B ausschließlich bei Katzen mit Faktor B < 30 , so stellte sich ein ganz anderes Bild dar: Die Werte beider Parameter bildeten eine Punktwolke, und es war keine Korrelation vorhanden (Abbildung 4-34).

Der Mittelwert betrug $16,41 \pm 4,93$ und lag damit sehr nahe an dem für die Tiere der Gruppe 1 ermittelten Wert von 16,129 (vgl. Kap. 4.3.1).

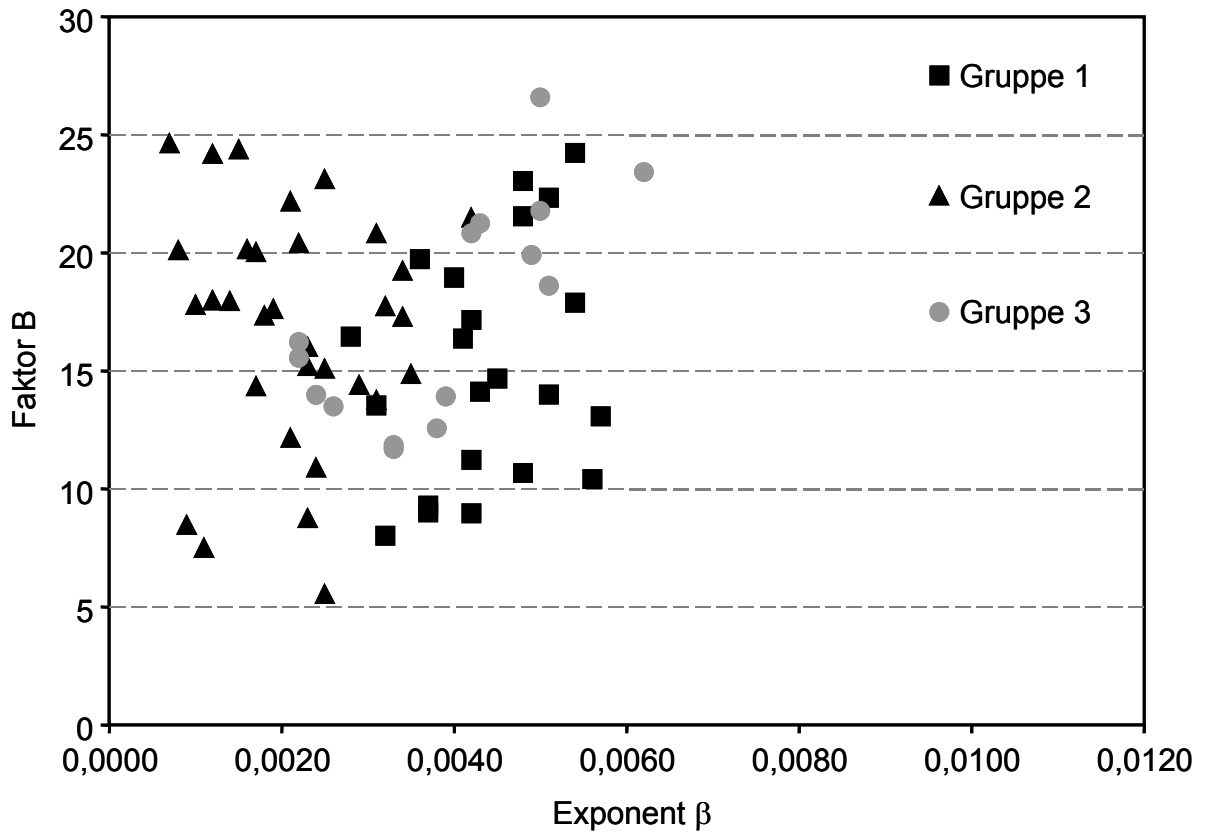


Abbildung 4-34: Verhältnis von Faktor B und Exponent β bei Katzen der Gruppen 1-3. Dargestellt sind ausschließlich Tiere, bei denen der Faktor B <30 war. Es ist keine Korrelation zwischen den beiden Parametern erkennbar.

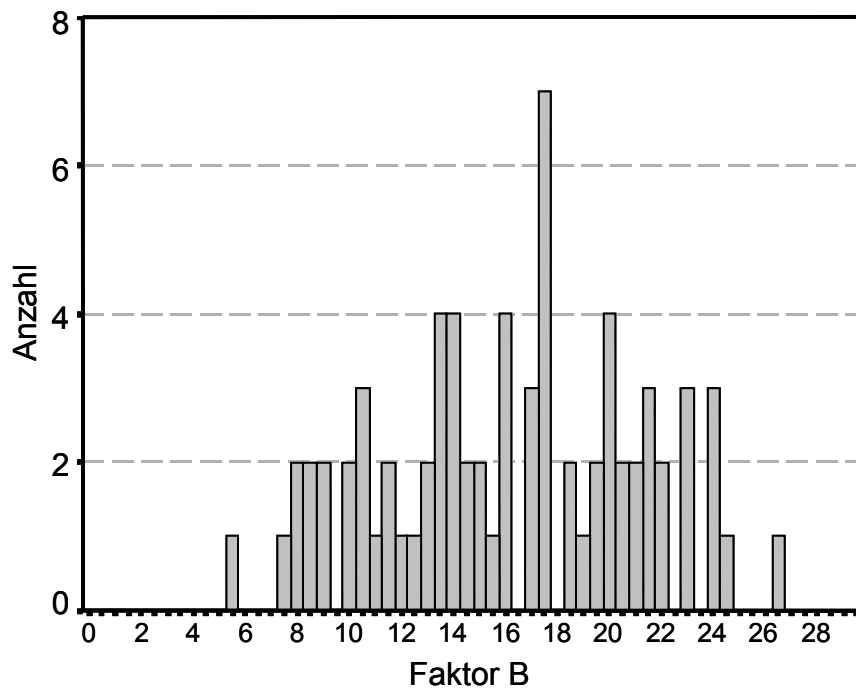


Abbildung 4-35: Häufigkeit des Auftretens einzelner Werte für Faktor B im Bereich von 0 bis 30.

Der VK lag mit 30,0 % wesentlich niedriger als bei Betrachtung aller Tiere. Die Werte unterschieden sich nicht von einer Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest $p=0,923$), und es lag eine Häufung in dem Bereich um den Mittelwert herum vor (Abbildung 4-35).

Da Faktor B in direkter Relation zum Verteilungsvolumen steht (vgl. Formel [54]), bedingte eine Abweichung des Faktors B von dem in der Berechnung der $P-CL_{\text{terminal}}$ zu Grunde gelegten Wert von 16,129 einen relativen Fehler in der Clearanceberechnung. Dieser Fehler war um so größer, je weiter der tatsächliche Faktor B bei einem Tier von dem angenommenen Wert für B abwich.