

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  anhand der Applikation von exogenem Creatinin bei der Katze als einfach in der klinischen Praxis anwendbares Verfahren zu validieren und dieses hinsichtlich seiner diagnostischen Aussagekraft zu überprüfen. Nach BLAND und ALTMAN (1999) ist die Beurteilung der Größe des Fehlers zwischen der Standardmethode und einer neuen Methode der geeignete Weg, eine neue Messmethode zu evaluieren. Deshalb sollte durch den Vergleich mit anderen Clearanceverfahren ( $R\text{-CL}$  und  $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ ) sowie durch den Vergleich mit der Serum-Konzentration endogenen Creatinins die Eignung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  zur Frühdiagnostik von Funktionseinbußen der Nieren geprüft werden.

Creatinin sollte durch den Vergleich mit Sinistrin auf seine Eignung als Marker zur GFR-Bestimmung bei Katzen überprüft werden.

### 5.1 Laboranalytische Eignung von Sinistrin und Creatinin als Marker zur Clearancebestimmung bei Katzen

#### 5.1.1 Sinistrin

Sinistrin diente in den Untersuchungen als Referenzsubstanz, anhand derer die renale Behandlung von Creatinin beurteilt werden sollte. Das setzte voraus, dass Sinistrin nicht nur ideale Markereigenschaften aufwies (vgl. Kap. 2.4.1), sondern auch exakt bestimmt werden konnte.

Diese Voraussetzung war bei einer mittleren Wiederauffindungsrate von 89,7 % und einem VK von 6,6 % nur bedingt gegeben. Der laboranalytische Fehler war damit wesentlich größer als dies bei der Creatinin-Bestimmung (Serum: VK 4,7 %, Urin: VK 5,2 %) der Fall war.

Weiterhin nahm die Sinistrin-Konzentration im Serum wesentlich schneller ab, als dies bei Creatinin der Fall war. So lagen ab 360 Minuten *p. appl.* die Markerkonzentrationen meist nahe am oder unterhalb des messbaren Bereich(s) von >40 mg/l. Dies war um so bedeutsamer, da der relative Fehler in den unteren Messbereichen auf Grund der durch die Bestimmungsmethode gegebenen Präzision (Abweichung um 40-80 mg/l) sehr viel größer war als bei hohen Konzentrationen.

Dadurch, dass die Elimination des Sinistrins schneller als die des Creatinins erfolgte, konnten die Ausscheidungskurven nicht bis zum Abschluss der Messung miteinander

verglichen werden. In dem Bereich, in dem die Verteilungsprozesse des Creatinins als abgeschlossen betrachtet wurden (ab 120 min *p. appl.*, vgl. Kap. 4.3.3.1), lagen die Sinistrin-Konzentrationen im Serum bereits an der unteren Grenze des messbaren Bereichs.

Im Gegensatz zu der relativ geringen Präzision in niedrigen Messbereichen ergaben die Bestimmungen zeitlich aufeinander folgender Serumproben auch dort absteigende Konzentrationen, was eine hohe Richtigkeit der Bestimmung belegt. Insgesamt waren dennoch Werte unter 100 mg/l mit einem relativ hohen Fehler behaftet.

### 5.1.2 Creatinin

Creatinin ist einfach und mit großer Präzision und Genauigkeit nach der Jaffé-Methode bestimmbar (vgl. Kap. 3.3.1).

Es ist in der Literatur vielfach beschrieben, dass es bei der Creatinin-Bestimmung im Serum durch die Mitbestimmung sog. nichtcreatininer Chromogene bei der Jaffé-Reaktion zu falsch hohen Werten kommen soll (HEINEGARD und TIDERSTRÖM, 1973; KNAPP und HADID, 1987; SOLDIN et al., 1978; WRIGHT et al., 2001). Dies konnte durch die vergleichenden Messungen von Serumproben mittels Jaffé- und enzymatischer Methode nicht bestätigt werden. Ganz im Gegenteil erbrachte die Creatinin-Bestimmung in Serumproben mittels der enzymatischen Methode im Mittel um 5,1 % höhere Werte. Bei der enzymatischen Bestimmung in Urinproben fielen die Werte sogar um 8,0 % höher aus.

Bzgl. der Berechnung der R-CL ergab sich daraus eine Abweichung um 2,8 % zwischen beiden Methoden (vgl. Kap. 3.3.1.2, Formel [22] und [23]). Diese lag aber im Bereich des VK der Creatinin-Bestimmung und konnte deshalb vernachlässigt werden.

Der Aussage von LE GARRÉRÈS et al. (2001), dass die Jaffé-Methode zur Creatinin-Bestimmung bei der P-CL von exogenem Creatinin bei Katzen nicht zu empfehlen ist, kann auf der Grundlage dieser Untersuchungen nicht zugestimmt werden.

### 5.1.3 Bewertung der analytischen Eignung von Creatinin als Marker für die GFR-Bestimmung

Von den beiden hier untersuchten Markern ist Creatinin als Marker für die GFR-Bestimmung eindeutig zu bevorzugen, da Creatinin mit wesentlich größerer Präzision und Richtigkeit laboranalytisch bestimmt werden kann. Da die zu messenden Creatinin-Konzentrationen durch die Zugabe des exogenen Creatinins gegenüber den

Werten endogenen Creatinins deutlich erhöht sind, treten Probleme bzgl. der unteren Nachweisgrenze – wie dies beim Sinistrin der Fall war – nicht auf.

Die Abweichung zwischen Jaffé- und enzymatischer Methode der Creatinin-Bestimmung kam bzgl. der R-CL nicht zum Tragen, da der sich ergebende Fehler im Bereich des VK der Creatinin-Bestimmung lag. Bzgl. der  $P-CL_{\text{gesamt}}$  wurde die Größe der AUC bei Bestimmung der Serumproben nach der Jaffé-Methode über- und damit die Höhe der GFR unterschätzt. Da für die Berechnung der  $P-CL_{\text{terminal}}$  ausschließlich die Steilheit des Abfalls der Serum-Konzentration-Zeit-Kurve in der terminalen Phase entscheidend ist, kam der analytische Fehler hier nicht zum Tragen.

Auch gegenüber anderen für die GFR-Bestimmung verwendeten Markern (radioaktiv markierte Stoffe, Iohexol) ist Creatinin für die Anwendung in der klinischen Praxis zu bevorzugen, da keine Genehmigungen und spezielle Ausstattung für die Arbeit mit radioaktiven Materialien und keine speziellen Analysegeräte notwendig sind. Creatinin-Pulver ist kostengünstig in pharmazeutischer Qualität erhältlich, und Serum-Creatinin-Konzentrationen können in jedem Routinelabor einfach und kostengünstig bestimmt werden.

## 5.2 Renale Clearance (R-CL) bei klinisch nierengesunden Katzen

### 5.2.1 R-CL des Markers Creatinin

Der Median der Werte der  $R-CL_{\text{Crea}}$  aller 12 Katzen betrug  $10,37 \text{ ml/min/m}^2 \text{ KOF}$ . Um einen Vergleich mit in der Literatur angegebenen Werten zu ermöglichen, erfolgte die Umrechnung der Clearancewerte in Bezug auf die KM. Die  $R-CL_{\text{Crea}}$  betrug  $0,68 (0,57-0,88) \text{ ml/min/kg KM}$  und lag damit wesentlich unter dem von ROGERS et al. (1991) angegebenen Wert von  $2,56 \pm 0,6 \text{ ml/min/kg KM}$ , der an 6 ebenfalls sedierten Katzen ermittelt wurde.

Die Werte der  $R-CL_{\text{Crea}}$  schwankten bei allen Tieren zwischen den 6 Sammelperioden, und die Werte der  $R-CL_{\text{Crea}}$  bei 12 Katzen waren im Verlauf der Sammelperioden signifikant voneinander verschieden. Diese Schwankungen im Zeitverlauf spiegelten nicht unbedingt Veränderungen in der GFR wider, sondern können durch verschiedene Einflussfaktoren bedingt gewesen sein:

Zum einen können die im Zuge der Nachdosierungen unterschiedlich starke Narkosewirkung und/oder Unterschiede in der Infusionsmenge pro Zeiteinheit eine Rolle gespielt haben.

Weiterhin waren Schwankungen der R-CL sicherlich auch methodisch bedingt:

Die von FINCO et al. (1981) beschriebene Methode der Bestimmung der R-CL setzt voraus, dass die Harnblase nach jeder Sammelperiode vollständig entleert wird, da sich sonst ein großer Fehler ergibt.

Da die Konzentration von Creatinin in Urin und Serum mit relativ großer Genauigkeit bestimmt werden konnte, war das Harnzeitvolumen die maßgebliche Einflussgröße für die Berechnung der GFR [57].

$$[57] \text{ GFR} = \frac{[\text{Crea}]_{\text{Urin}} \cdot \text{Vt}_{\text{U}}}{[\text{Crea}]_{\text{Plasma}}}$$

Eine exakte Bestimmung des  $\text{Vt}_{\text{U}}$  ist aber schwierig, da Katzen ein relativ geringes Urinvolumen von 80-100 ml pro Tag aufweisen. Dadurch ist der sich bei der Harnsammlung ergebende Volumenfehler wesentlich größer als dies bei Tieren, die größere Urinvolumina produzieren, der Fall ist (REDER und HARTMANN, 1994).

Trotz Ultraschallkontrolle und Spülung der Blase konnte nicht ausgeschlossen werden, dass jeweils eine kleine Menge Restharn in der Blase verblieben war, so dass das gemessene  $\text{Vt}_{\text{U}}$  zumindest in einigen Fällen zu klein war. Dies verursachte dann einen Fehler in der Clearanceberechnung, der sehr stark ins Gewicht fiel, wenn die Harnmenge insgesamt nicht groß war. Eine andere Fehlerquelle bestand darin, dass die gemessene  $[\text{Crea}]_{\text{Urin}}$  möglicherweise bei einem Teil der Proben zu niedrig war, da der Harn durch einen verbliebenen Rest der Spülflüssigkeit aus der vorhergehenden Sammelperiode verdünnt wurde.

Der mögliche Fehler war um so größer, je kleiner das gemessene Harnvolumen war (Abbildung 5-1, die Berechnung des Fehlers erfolgte nach Formeln [58]-[62]). Das Harnvolumen der untersuchten Katzen schwankte in einem Bereich von 1-23,3 ml/Tier/h, wobei aber weit überwiegend geringe Harnmengen (2-4 ml) zu gewinnen waren.

Die tatsächliche Clearance errechnet sich nach Formel [58]:

$$[58] \text{ tatsächliche Clearance} = \frac{\text{tats. Vt}_{\text{U}} [\text{ml}]}{[\text{CL}]}$$

$$[59] \text{ gemessene Clearance} = \frac{\text{gem. Vt}_{\text{U}} \cdot [\text{Crea}]_{\text{U}}}{[\text{Crea}]_{\text{P}}}$$

$$[60] \text{ gemessenes Vt}_{\text{U}} = \text{tatsächliches Vt}_{\text{U}} \pm X \text{ ml}$$

X: Restharn

Eine Abweichung des Harnzeitvolumens nach oben (+X ml) kam durch in der vorhergehenden Sammelperiode verbliebene Spülflüssigkeit mit Restharn in der Blase, eine Abweichung (-X ml) nach unten durch eine ungenügenden Entleerung der Blase in der aktuellen Sammelperiode zu Stande.

$$[61] \text{ gemessene Clearance} = \frac{\text{tats. } V_{tU} [\text{ml}] \pm X \text{ ml}}{[\text{CL}]}$$

Nimmt man für den Fehler im  $V_{tU}$  einen Wert von  $\pm 1$  ml an, so ergibt sich für die Berechnung der Abweichung (%) von der tatsächlichen Clearance:

$$[62] \% \text{Abw. v. d. tats. CL} = 100\% - \frac{\text{gem. CL}}{\text{tats. CL}} \cdot 100\% = 100\% - \frac{\text{tats. } V_{tU} [\text{ml}] \pm 1 \text{ ml}}{\text{tats. } V_{tU}} \cdot 100\%$$

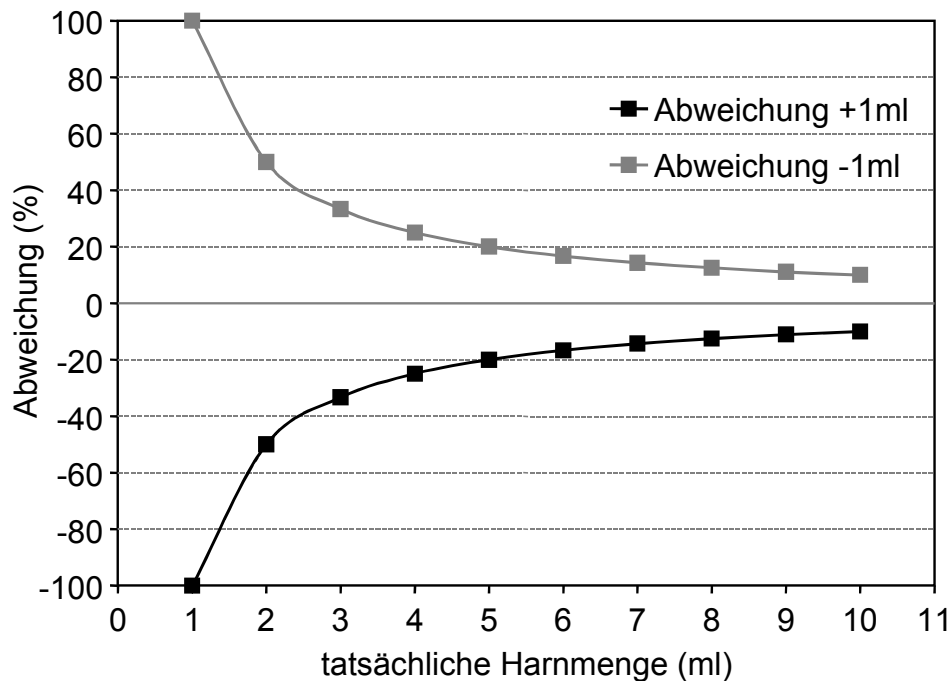


Abbildung 5-1: Fehler (% Abweichung von der tatsächlichen R-CL) bei Abweichung der gemessenen Harnmenge von der tatsächlichen Harnmenge um 1 ml. Die Berechnung erfolgte nach den Formeln [58]-[62].

Abweichungen der gemessenen R-CL von der tatsächlichen R-CL in den positiven Bereich kamen durch in der vorhergehenden Sammelperiode verbliebene Spülflüssigkeit mit Restharn in der Blase und Abweichungen nach unten durch ungenügende Entleerung der Blase zu Stande.

Weiterhin kann es sein, dass der Blutdruck durch die Narkose soweit abgefallen war, dass sich der RBF und damit die GFR nicht mehr im Bereich der Autoregulation befanden. In dem Bereich darunter erhält man bereits durch kleine Veränderungen des Blutdrucks, z. B. durch Änderungen in der Tiefe der Narkose oder durch unterschiedliche Infusionsmengen, große Schwankungen in der Höhe der GFR (SILBERNAGL

und DESPOPOULOS, 1991). Für die Durchführung einer renalen Clearance ist es aber Voraussetzung, dass die GFR im gesamten Zeitraum der Bestimmung konstant bleibt.

Durch die methodischen Probleme bei der exakten Bestimmung des  $V_{tU}$  kann es sein, dass die anhand der  $R-CL_{Crea}$  berechnete GFR von der tatsächlichen GFR abweicht.

Die Schwankungen in der Höhe der R-CL (vgl. Abbildung 4-4) standen im Gegensatz zu dem monoexponentiellen Verlauf der Serum-Konzentrations-Zeit-Kurven der Creatinin-Ausscheidung bei denselben Tieren. Die Kurven ergaben sich aus den Serum-Creatinin-Konzentrationen, die mit großer Präzision und Genauigkeit messbar waren (vgl. Kap. 5.1.2) und konstante Clearanceraten während der Versuchsdauer belegten. Dies wies auf methodische Unzulänglichkeiten der R-CL hin und lies die Methode zur Bestimmung der GFR als ungenügend erscheinen.

Die möglichen Fehlerquellen sind auch durch Änderung der Versuchsbedingungen nur z. T. auszuräumen. So könnte durch Verwendung eines Infusiomaten sowohl die Zufuhr an Flüssigkeit als auch an Sedativa pro Zeiteinheit konstant gehalten werden. Die Schwierigkeiten einer exakteren Bestimmung des  $V_{tU}$  sind aber nicht auszuräumen.

Insgesamt lassen der hohe methodische Aufwand sowie die nur zum Teil ausräumbaren methodischen Unzulänglichkeiten die Bestimmung der  $R-CL_{Crea}$  für die Funktionsdiagnostik von Nierenfunktionseinschränkungen bei der Katze als ungeeignet erscheinen.

### 5.2.2 $R-CL_{Sin}$ und Beziehung zu der $R-CL_{Crea}$

Die Höhe der  $R-CL_{Sin}$  betrug 13,56 (9,95-14,22) ml/min/m<sup>2</sup> KOF und lag damit wesentlich unter dem von HALLER et al. (2001) bei klinisch gesunden, allerdings nicht sedierten Tieren ermittelten Wert (MD 47,3 ml/min/m<sup>2</sup> KOF).

Die Umrechnung auf die KM ergab einen Wert von 0,82 (0,57-0,95) ml/min/kg KM, wodurch ein Vergleich mit anderen Studien möglich wird (vgl. Tabelle 2-2). Eine von OSBALDISTON und FUHRMANN (1970) bei sedierten Katzen (3,83±0,83 ml/min/kg KM) und eine von URIBE et al. (1992) bei nicht sedierten Katzen (2,64±1,12 ml/min/kg KM) durchgeführte Untersuchung erbrachten wesentlich höhere Clearancewerte. Der Unterschied zwischen diesen Werten und die Tatsache, dass in den genannten Studien die Werte der sedierten Tiere über denen der nicht sedierten

Tiere lagen, macht deutlich, dass nach verschiedenen Verfahren gewonnene Clearancewerte kaum miteinander vergleichbar sind und dass immer die gemessenen Werte in Relation zum Referenzbereich für die jeweilige Methode gesehen werden müssen.

Ebenso wie bei der  $R-CL_{\text{Crea}}$  waren auch bei der  $R-CL_{\text{Sin}}$  deutliche Schwankungen in der Höhe der Clearancewerte zwischen den Sammelperioden festzustellen, die auf die oben genannten Gründe zurückzuführen waren und die die Clearancewerte beider Markersubstanzen gleichermaßen beeinflussten. Der sich ergebende Fehler wirkte sich also auf die Clearancewerte beider Marker aus und wurde bei einem Vergleich der Marker damit aufgehoben.

Zwischen der  $R-CL_{\text{Crea}}$  und der  $R-CL_{\text{Sin}}$  bestand eine signifikante positive Korrelation, d. h. die Annahme, dass sich hohe bzw. niedrige Werte der Sinistrin-Clearance auch in hohen bzw. niedrigen Werten der Creatinin-Clearance widerspiegeln, wurde durch diese Untersuchungen bestätigt. Die mittels des Markers Creatinins ermittelte Clearance spiegelte die GFR ebenso wider wie die Clearance des Markers Sinistrin.

### 5.2.3 Renale Behandlung von Creatinin ( $FE_{\text{Crea}}$ )

In zwei Studien ergab die vergleichende Bestimmung der  $R-CL$  von Inulin und Creatinin bei Katzen höhere Werte der  $R-CL_{\text{Inulin}}$  als der  $R-CL_{\text{Crea}}$  (OSBALDISTON und FUHRMANN, 1970; ROSS und FINCO, 1981), also eine Netto-Sekretion von Creatinin. Eine Untersuchung mit radioaktiv markiertem Creatinin und Inulin kommt zu dem Schluss, dass Creatinin bei Katzen ausschließlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird (FINCO und BARSANTI, 1982).

Im Gegensatz dazu ergab der Vergleich der Werte der  $FE_{\text{Crea}}$  im Verlauf der 6 Sammelperioden bei 12 Katzen, dass Creatinin in der Niere der Katze variabel behandelt wurde. Es konnte tubulär sowohl sezerniert als auch reabsorbiert werden. Dabei handelte es sich immer um Netto-Transportvorgänge, d. h. anhand der Berechnung der  $FE_{\text{Crea}}$  konnte keine Aussage über die im Verlauf des Nephrons im Einzelnen stattfindenden Transportvorgänge getroffen werden. Das quantitative Verhältnis von Sekretion und Reabsorption war von Tier zu Tier sehr unterschiedlich. Es traten sowohl Tiere auf, die im gesamten Versuchszeitraum ausschließlich eine Netto-Sekretion zeigten, als auch solche, bei denen in jeder Sammelperiode Netto-Reabsorption festzustellen war, und auch Katzen, bei denen in den verschiedenen Sammelperioden wechselnd Netto-Sekretions- und Netto-Reabsorptionsvorgänge festzustellen waren.

Trotz dieser renalen Behandlung des Creatinins war sowohl bei der R-CL als auch bei der  $P-CL_{\text{gesamt}}$  eine Korrelation zu den mittels des Markers Sinistrin ermittelten Clearancewerten festzustellen (vgl. Kap. 5.2.2). Daraus kann geschlossen werden, dass Creatinin als Marker zur Clearancebestimmung bei der Katze geeignet ist.

Beim Hund ist beschrieben worden, dass sowohl bei niedriger GFR (LADD et al., 1956) als auch bei niedrigem Harnzeitvolumen (LEE et al., 1983; LEVINSKY und BERLINER, 1959) eine Netto-Reabsorption des Creatinins stattfindet.

In unseren Ergebnissen deutete sich hingegen die Tendenz an, dass bei Katzen mit geringen Filtrationsraten Creatinin sezerniert wird und dass bei hohen Filtrationsraten Creatinin reabsorbiert wird. Da es sich nur um eine Stichprobe von  $n=12$  Tieren handelte, ist eine endgültige Aussage nicht möglich, und diese Tendenz wäre noch durch weitere Untersuchungen zu verifizieren.

Bzgl. des Zusammenhangs von Harnzeitvolumen und renaler Creatinin-Behandlung war anhand der Werte der untersuchten 12 Katzen kein Trend erkennbar, und die bei Hunden gefundenen Zusammenhänge konnten für Katzen nicht bestätigt werden.

#### **5.2.4 Funktionsdiagnostische Eignung von Creatinin als Marker zur GFR-Bestimmung**

Da Sinistrin als idealer Marker für die GFR-Bestimmung akzeptiert ist und da die Clearancewerte sowohl der R-CL als auch der  $P-CL_{\text{gesamt}}$  (vgl. Kap. 5.3.1.1) eine Korrelation zwischen den Markern Creatinin und Sinistrin ergaben, lässt sich folgern, dass Creatinin trotz seiner variablen renalen Behandlung als Marker zur GFR-Bestimmung bei Katzen geeignet ist.

### **5.3 Plasmaclearance (P-CL)**

#### **5.3.1 $P-CL_{\text{gesamt}}$**

Die Serumkonzentrationen von Creatinin und Sinistrin nach Bolusapplikation der Marker ergaben einen gut reproduzierbaren Verlauf.

Der sich aus der Regressionsanalyse zur Ermittlung einer Referenzkurve für die Creatinin-Ausscheidung ergebende Exponent  $\beta$  betrug 0,0042. Dieser Wert entsprach dem Mittelwert für den Exponenten  $\beta$ , der sich bei der Berechnung des Referenzbereichs ergab (vgl. Kap. 4.3.3.3), d. h. der Referenzwert für den Exponenten  $\beta$  wurde anhand zweier verschiedener Verfahren als gleich hoch ermittelt.



### 5.3.1.1 Vergleich der P-CL<sub>gesamt</sub> der Marker Creatinin und Sinistrin

Die Werte der P-CL<sub>gesamt</sub> des Markers Sinistrin waren bei 11 nicht sedierten, gesunden Katzen mit einem Median von 98,9 ml/min/m<sup>2</sup> KOF deutlich höher, als in einer Studie von HALLER et al. (2001) bei 30 gesunden, ebenfalls nicht sedierten Tieren ermittelt (47,2 ml/min/m<sup>2</sup> KOF) wurde.

Die sich aus den Konzentrations-Zeit-Kurven ergebenden Werte der P-CL<sub>gesamt</sub> waren sowohl bei sedierten als auch bei nicht sedierten Katzen bei Creatinin wesentlich niedriger als bei Sinistrin. Auf Grund des höheren VK der Sinistrin-Bestimmung war die Schwankung der Werte bei diesem Marker erwartungsgemäß wesentlich größer als bei Creatinin.

Im Gegensatz dazu wurden von MIYAMOTO (1998) höhere P-CL-Werte nach Creatinin- (4,2±0,99 ml/kg/min) als nach Inulin-Applikation gemessen (3,6±0,67 ml/kg/min). Die unterschiedlich hohen Clearancewerte wurden durch Unterschiede im pharmakokinetischen Verhalten von Creatinin und Inulin erklärt. Daraus schloss MIYAMOTO (1998), dass Creatinin auf Grund seiner abweichenden Pharmakokinetik für die Anwendung zur Clearancebestimmung nach Bolusinjektion nicht geeignet sein soll.

Ebenso wie in zahlreichen Studien an Katzen belegt (vgl. Tabelle 2-2), lieferten die beiden Marker in den hier vorliegenden Untersuchungen unterschiedlich hohe Clearancewerte. Es bestand aber bei der P-CL<sub>gesamt</sub> bei nicht sedierten Katzen (n=11) ebenso wie bei der R-CL (n=12, vgl. Kap. 5.2.3) eine Korrelation zwischen den Werten der beiden Markersubstanzen. Wie die Fülle von Literaturangaben und die vorliegenden Ergebnisse zeigen, schwanken die Werte so stark, dass für jedes Verfahren zur Clearancemessung und für jede Markersubstanz ein eigener Referenzbereich festzulegen ist und die Beurteilung eines Wertes immer in Relation zu dem betreffenden Referenzbereich erfolgen muss.

Eine Messung der GFR bei Katzen ist sowohl mit Sinistrin als auch mit Creatinin möglich, d. h. beide Marker stellen ein Maß für die Höhe der GFR dar. Veränderungen der GFR sind mit beiden Methoden gleichermaßen messbar.

### 5.3.1.2 Vergleich der R-CL mit der P-CL<sub>gesamt</sub>

Ebenso wie zwischen der P-CL der Marker Sinistrin und Creatinin wäre auch zwischen der R-CL und der P-CL<sub>gesamt</sub> theoretisch eine Korrelation zu erwarten. Da aber die Werte der R-CL auf Grund der oben geschilderten Einflussgrößen als relativ un-

genau betrachtet werden dürfen und da es darüber hinaus auch bei der  $P-CL_{\text{gesamt}}$  durch unterschiedlich ablaufende Umverteilungsprozesse im Körper im initialen Teil der Konzentrations-Zeit-Kurve zu Abweichungen kommt, ist beim Vergleich beider Methoden bei denselben Tieren die fehlende Korrelation zwischen den Werten erklärbar.

### 5.3.1.3 Bewertung von Einflussfaktoren auf die Höhe der P-CL

Im Hinblick auf eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist die Durchführung der Clearancemessung unter standardisierten Bedingungen notwendig (WESTHOFF, 1996). Der Einfluss folgender Faktoren auf die Höhe der GFR wurde durch vergleichende Clearancebestimmung an denselben Tieren untersucht:

#### **Sedation**

Sedation führte in einer Studie an Hunden auf Grund ihrer kreislaufdepressiven Wirkung zu einer Senkung der Nierendurchblutung, zu einer Verminderung des RBF und damit der GFR (BOVEE und JOYCE, 1979).

Dieser Effekt ließ sich in unseren Untersuchungen auch bei Katzen anhand eines niedrigeren Medians der Werte des Exponenten  $\beta$  und damit der  $P-CL_{\text{terminal}}$  bei sedierten gegenüber nicht sedierten Tieren nachweisen. Weiterhin streuten die Werte bei den sedierten Tieren in einem wesentlich weiteren Bereich als bei den nicht sedierten Tieren. Durch die Sedation erhält man also nicht nur niedrigere Clearancewerte, auch der Grad der Beeinflussung der GFR durch Sedativa kann unterschiedlich sein.

Auch wenn die Unterschiede der Werte zwischen den sedierten und den nicht sedierten Tieren nicht signifikant waren, so sollte die Clearancebestimmung trotzdem ausschließlich bei nicht sedierten Tieren durchgeführt werden.

#### **Fütterung**

Die Fütterung hatte einen signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Ausscheidung der Markersubstanzen. Sowohl Creatinin als auch Sinistrin wurden bei den gefütterten Katzen deutlich schneller ausgeschieden als bei den nicht gefütterten Tieren.

Die Konzentrations-Zeit-Kurven (Abbildung 4-15) verliefen in der terminalen Phase der Ausscheidung im Unterschied zu denen nach *i. v.* bzw. *s. c.* Applikation der Marker (Abbildung 4-17) nicht parallel. Sowohl die  $P-CL_{\text{gesamt}}$  als auch die  $P-CL_{\text{terminal}}$ , die ja durch die Höhe des Exponenten  $\beta$  und damit durch die Steilheit des Abfalls der

Konzentrations-Zeit-Kurve bestimmt wird, unterschieden sich bei gefütterten und nicht gefütterten Tieren voneinander. Diese schnellere Elimination der Marker-substanzen nach Fütterung ist durch eine postprandial gesteigerte Nierendurchblutung und damit einen vorübergehend erhöhten RBF, aus dem wiederum eine höhere GFR folgt, zu erklären (MITCH und WALSER, 2000).

Das Argument von WATSON et al. (1981), dass die Tiere für die Durchführung einer Clearancebestimmung nüchtern sein sollten, weil postprandiale Veränderungen des basalen Plasma-Creatinin-Spiegels auftreten können, spielte für die Ermittlung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  keine Rolle, da die endogene Serum-Creatinin-Konzentration (0-Wert) von den drei *p. appl.* zu entnehmenden Proben subtrahiert wurde.

Um Einflüsse durch die Fütterung auszuschalten und einen Vergleich mit den Referenzwerten zu ermöglichen, sind Katzen vor Beginn der Clearancebestimmung 12 h lang (MEYER-LINDENBERG et al., 1998b) nüchtern zu halten. Wasser muss aber jederzeit in ausreichender Menge zur Verfügung stehen, um Einflüsse auf die GFR durch Dehydratation, wie sie von TABARU et al. (1993) bei Hunden beschrieben werden, zu vermeiden. In dieser Studie verursachte eine Dehydratation eine signifikante Verminderung der Clearancewerte im Vergleich zu euhydratisierten Tieren, woraus die Autoren schlossen, dass auch subklinische Dehydratationszustände das Ergebnis der GFR-Bestimmung beeinflussen können.

Die vorliegenden Untersuchungen sprechen dafür, dass aber andererseits die Phase der Nahrungskarenz – insbesondere bei Katzen – so kurz wie möglich gehalten werden sollte. Die durch den Hydratationszustand beeinflussten Laborparameter waren bei einem Teil der Tiere erhöht (vgl. Kap. 4.1), was vermutlich darauf zurückgeführt werden kann, dass einige der untersuchten Katzen während der Nahrungskarenz eine nicht ausreichende Menge Wasser aufgenommen haben. Aus diesem Grund wird vor der Bestimmung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  eine sechsstündige Nahrungskarenz als ausreichend erachtet.

### **Applikationsart des Markers**

Ebenso wie die Werte der Konzentrations-Zeit-Kurve nach Fütterung unterschieden sich auch die Konzentrations-Zeit-Werte nach *i. v.* bzw. *s. c.* Applikation von Creatinin und Sinistrin signifikant voneinander. Nach einer initial sehr unterschiedlichen Phase verliefen die Konzentrations-Zeit-Kurven aber ab 180 Minuten *p. appl.* sowohl bei Sinistrin als auch bei Creatinin parallel zueinander (Abbildung 4-17).

Die Verteilungsphasen unterschieden sich je nach Art der Markerapplikation stark voneinander. Die  $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$  war jedoch annähernd gleich, d. h. die Bioverfügbarkeit nach *s. c.* Applikation betrug annähernd 100 %. In der terminalen Phase, also nach vollständiger Verteilung des Creatinins im Körper, waren die Steilheit des Abfalls der Kurve und damit die Höhe des Exponenten  $\beta$  nach *i. v.* und nach *s. c.* Applikation aber nicht signifikant voneinander verschieden.

Die gemessenen Konzentrationen nach *s. c.* Applikation waren in der terminalen Phase höher, was wahrscheinlich dadurch zu Stande kam, dass nach *i. v.* Applikation die Creatinin-Konzentration im Intravasalraum initial sehr hoch war und dadurch sehr viel Creatinin nicht nur umverteilt, sondern auch renal eliminiert wurde. Nach *s. c.* Applikation war die Creatinin-Konzentration im Intravasalraum initial geringer, und damit wurde auch weniger Creatinin renal eliminiert, so dass in der terminalen Phase die Creatinin-Konzentration im Serum höher war.

Aus der Tatsache, dass sich die Exponenten  $\beta$  zwischen *s. c.* und *i. v.* Applikation nicht signifikant voneinander unterschieden, kann geschlossen werden, dass für beide Applikationsarten der gleiche Referenzbereich für die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  zu Grunde gelegt werden kann. Die Möglichkeit der *s. c.* Applikation der Creatinin-Lösung erleichtert die Anwendung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  in der Praxis erheblich.

### 5.3.2 $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$

#### 5.3.2.1 Monoexponentieller Bereich der Creatinin-Ausscheidungskurve

Ebenso wie in einer Studie von MIYAMOTO (1998) an 10 gesunden Katzen nahmen auch bei den durchgeführten Untersuchungen die Konzentrationen von Inulin und Creatinin im Plasma während der ersten 30 Minuten *p. appl. rapide* und anschließend langsamer ab (vgl. Abbildung 4-10).

Im initialen Teil der Konzentrations-Zeit-Kurve kommt dieser Abfall zu einem großen Anteil durch Umverteilungsprozesse im Körper zu Stande (HEIENE und MOE, 1998). Diese können auf Grund vielfältiger Einflussfaktoren (Hydratationszustand etc.) sehr unterschiedlich verlaufen und haben keine Auswirkung auf die wahre GFR. Um den Einfluss dieser Faktoren möglichst gering zu halten, wurde zur Ermittlung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  der Teil der Creatinin-Ausscheidungskurve herangezogen, in dem sich die Werte der Konzentrations-Zeit-Kurve in semilogarithmischer Skalierung als Gerade darstellen. In dieser terminalen, monoexponentiellen Phase ist der Wert des Expo-

zenten  $\beta$  annähernd konstant. Der monoexponentielle Bereich der Ausscheidungskurve wird bei reduzierten Nierenfunktionen später und bei höherer Markerkonzentration im Blut erreicht (ROWLAND und TUCKER, 1986).

Der Vergleich der Differenzen der Exponenten  $\beta$  von jeweils 2 aufeinander folgenden Zeitintervallen bei den Katzen der Gruppe 1 ergab, dass die Beträge der Differenzen ab 120 Minuten *p. appl.* minimal waren und dass sich diese zwischen den verschiedenen Zeitintervallen nicht signifikant voneinander unterschieden.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Verteilungsvorgänge des Creatinins im Körper zu diesem Zeitpunkt weitgehend abgeschlossen waren und dass der weitere Abfall der Creatinin-Konzentration in erster Linie durch renale Elimination bedingt war. Die Höhe des Exponenten  $\beta$  wurde also in dem Zeitraum von 120 bis mindestens 720 Minuten nach Applikation des Creatinins in erster Linie durch die Geschwindigkeit der Elimination des Creatinins aus dem zentralen Kompartiment und damit durch die GFR bestimmt. Daraus folgt weiterhin, dass es für die Berechnung der Höhe des Exponenten  $\beta$  unerheblich ist, zu welchen Zeitpunkten innerhalb dieses Zeitraums die Blutproben für die Bestimmung der Creatinin-Konzentration entnommen werden.

Da es bei urämischen Patienten zu einer verlängerten Verteilungsphase kommen kann (MEYER-LINDENBERG et al., 1996) und die Zeit bis zum Erreichen der terminalen monoexponentiellen Phase damit länger ist, sollte bei der Bestimmung der  $P-CL_{\text{terminal}}$  in der klinischen Anwendung eine längere Zeitspanne bis zur Entnahme der ersten Probe *p. appl.* gelassen werden. Auf Grund der Berechnung der Bestimmtheitsmaße der Regression (vgl. Kap. 5.3.2.4) der Katzen der Gruppen 2 und 3 kann davon ausgegangen werden, dass bei korrekter Durchführung ab 180 Minuten *p. appl.* die drei Messwerte ausreichend genau auf einer Geraden liegen und sich damit die Exponenten  $\beta$  zwischen erstem und zweitem Zeitintervall nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Die Verteilung ist zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen, und es kann mit der Probenentnahme begonnen werden.

Es ist weiterhin zu beachten, dass zwischen den Blutprobenentnahmen eine ausreichende Zeitspanne liegt, so dass eine genügend große Konzentrationsdifferenz zwischen den Serumproben erzielt wird (vgl. Kap. 5.3.2.5).

Verfahren einer Vereinfachung der Bestimmung der  $P-CL$  bergen einerseits das Risiko eines Fehlers gegenüber der Bestimmung der  $P-CL_{\text{gesamt}}$  und damit einer Unter-/Überschätzung der GFR. Andererseits sind vereinfachte Verfahren notwendig, um

mit einem vertretbaren Aufwand die Beurteilung der GFR auch in der klinischen Praxis zu ermöglichen. In Untersuchungen an Hunden (BARTHEZ et al., 2000; GLEADHILL et al., 1995) und an Katzen (MEYER-LINDENBERG et al., 1996) ist nachgewiesen worden, dass auch mit einer reduzierten Anzahl von Blutproben eine ausreichend genaue Messung der Clearance möglich ist. Dieser verminderte zeitliche Aufwand und die geringere Belastung für den Patienten ermöglichen es, die Clearancebestimmung als diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der GFR in die klinische Praxis zu integrieren.

Die Entnahme einer Nullprobe (Bestimmung der endogenen Serum-Creatinin-Konzentration vor Applikation der Creatinin-Lösung) und die anschließende Korrektur der *p. appl.* entnommenen Proben um den Wert des endogenen Creatinins ist aber in jedem Fall notwendig, da der Referenzbereich der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  ausschließlich für exogenes Creatinin Gültigkeit hat.

### 5.3.2.2 Referenzbereich für die $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$

Auf Grund der Daten von 24 klinisch „nierengesunden“ Katzen (Gruppe 1) wurde ein vorläufiger Referenzbereich für die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  von 40-90 ml/min/m<sup>2</sup> KOF ermittelt (Tabelle 4-4).

Da das Ziel der Bestimmung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  u. a. darin bestand, eine erniedrigte GFR bei Tieren im creatinin-blinden Bereich zu ermitteln, war das Auftreten falsch negativer Befunde ein Qualitätskriterium für den Test. Da die GFR bei Vorliegen einer Azotämie um mindestens  $\frac{2}{3}$  eingeschränkt ist, müssen bei solchen Tieren die Werte der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  unterhalb der unteren Referenzgrenze liegen.

Bei Anwendung der oben genannten unteren Grenze des Referenzbereichs auf die Tiere der Feldpopulation (Gruppe 2) fiel auf, dass bei 7 Katzen der Wert des endogenen Creatinins erhöht war, diese aber eine  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  von >40 ml/min/m<sup>2</sup> KOF bzw. einen Exponenten  $\beta$  von >0,0026 aufwiesen. Die Werte dieser Tiere lagen zwischen 43,2 und 52,1 ml/min/m<sup>2</sup> KOF und damit an der unteren Grenze des Referenzbereichs. Lediglich bei Katze 26, bei der das endogene Creatinin bei Durchführung der Clearancebestimmung wieder im Normalbereich lag, die aber auf Grund des wenige Tage vorher erhöhten endogenen Creatinin-Wertes in Gruppe 2 eingeordnet worden war, betrug die GFR 62,5 ml/min/m<sup>2</sup> KOF. Bei diesem Tier kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die GFR in diesem Zeitraum wieder normalisiert hat und dass die vorübergehende Erhöhung der Serum-Creatinin-Konzentration nicht auf eine CNI, sondern vielmehr auf ein akutes Geschehen zurückzuführen war.

Da eine ROC-Analyse nach GREINER et al. (2000) eine gute diagnostische Leistungsfähigkeit des Tests ergab ( $AUC=0,8899$ ), wurde die untere Grenze des Referenzbereichs mittels des Optimierungsverfahrens der Two Graph ROC Analysis und der Berechnung des MCT-Wertes modifiziert. Bei Anwendung der sich daraus ergebenden unteren Grenze des Referenzbereichs von  $50 \text{ ml/min/m}^2 \text{ KOF}$  lagen lediglich die Clearancewerte von 3 Tieren mit Serum-Creatinin-Werten  $>168 \mu\text{mol/l}$  geringgradig oberhalb dieser Grenze, was einer Rate von nur 3,3 % falsch negativer Ergebnisse von 90 Tieren, bei denen die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  bestimmt wurde, entsprach.

Diese Anpassung der unteren Grenze des Referenzbereichs ist sinnvoll, da es besser ist, ein Tier falsch positiv einzuordnen und es entsprechend nachzuuntersuchen, als es falsch negativ einzuordnen, d. h. ein Tier mit einer Einschränkung der GFR als noch im Referenzbereich liegend zu bewerten.

Auch wenn ein Vergleich von Clearancewerten, die anhand verschiedener Verfahren und Marker ermittelt wurden nur von eingeschränktem Nutzen ist, da sich die Referenzbereiche verschiedener Clearancemethoden unterscheiden (FINCO et al., 1982), so lässt sich dennoch festhalten, dass die von HALLER et al. (2001) und GOYTHOLLOT et al. (2001) ermittelten Werten mit einem Median von 47,2 (35,9-58,59)  $\text{ml/min/m}^2 \text{ KOF}$  bzw. einem Mittelwert von  $41,93 \pm 11,22 \text{ ml/min/m}^2 \text{ KOF}$  in einem sehr ähnlichen Bereich lagen.

Ein Vergleich von Clearancewerten unterschiedlicher Verfahren und Markersubstanzen bietet lediglich einen Anhaltspunkt, da für jede Clearancesubstanz und für jedes Clearanceverfahren ein eigener Referenzbereich erarbeitet werden muss (WESTHOFF et al., 1993). Deshalb sind die absoluten Clearancewerte in der klinischen Diagnostik weniger bedeutend als das Verhältnis der Werte des Patienten zum Referenzbereich der jeweiligen Clearancemethode.

### **5.3.2.3 Vergleich der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ bei Katzen der Gruppen 1-3**

Die Werte der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  bei den Katzen der Gruppe 2 waren mit einem Median von  $32,0 \text{ ml/min/m}^2 \text{ KOF}$  deutlich niedriger als bei den klinisch „nierengesunden“ Katzen (Gruppe 1, Median  $65,5 \text{ ml/min/m}^2 \text{ KOF}$ ), und die Werte beider Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander. Unter Zugrundelegung des Referenzbereichs von  $50\text{-}90 \text{ ml/min/m}^2 \text{ KOF}$  wiesen 30 von 34 Katzen mit erhöhtem endogenen Creatinin (Gruppe 2) auch einen erniedrigten Wert der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  auf. Bei den übrigen 4 Katzen lag der Wert der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  mit einer Ausnahme sehr dicht an der Untergren-

ze des Referenzbereichs. Das bedeutet, dass anhand dieser Methode der Clearancebestimmung eine Einschränkung der GFR mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Legt man einen Grenzwert für den Exponenten  $\beta$  von 0,0035 (oberere Grenze des Graubereichs, vgl. Tabelle 4-5) zu Grunde, so errechnet sich eine Sensitivität (vgl. Kap. 3.4.3, Formel [50]) der Methode von 93,8 %.

Bei den 32 Tieren der Gruppe 3 traten Clearancewerte unterhalb, innerhalb und oberhalb des Referenzbereichs auf. Die Streuung der Werte war in dieser Gruppe mit einem VK von 53,4 % erwartungsgemäß am größten, da hier alle Tiere mit unklarem Funktionszustand der Nieren eingeordnet wurden. Der Median der Werte entsprach mit 65,5 ml/min/m<sup>2</sup> KOF exakt demjenigen der Gruppe 1. Von den Tieren der Gruppe 3 wiesen 10 Katzen eine P-CL<sub>terminal</sub> <50 ml/min/m<sup>2</sup> KOF auf, d. h. diese Tiere zeigten eine erniedrigte GFR bei normalem endogenen Creatinin-Wert und lagen damit im Creatinin-blinden Bereich. Und auch bei den Katzen der Gruppe 1 war bei 3 Tieren die P-CL<sub>terminal</sub> <50 ml/min/m<sup>2</sup> KOF.

Die Entscheidung, ob ein Tier mit einem Wert der P-CL<sub>terminal</sub> <50 ml/min/m<sup>2</sup> KOF tatsächlich eingeschränkte Nierenfunktionen aufweist, lässt sich anhand der vorhandenen Daten nicht treffen, da der Vergleichsparameter der Serum-Creatinin-Konzentration eine geringere Sensitivität aufwies, als die Bestimmung der P-CL<sub>terminal</sub>. Es wären Verlaufskontrollen – d. h. die mehrmalige Untersuchung eines Tieres in regelmäßigem Abstand – notwendig, um zu überprüfen, ob und wenn ja in welchem Zeitraum dieses eine Azotämie entwickelt. Da es sich bei der CNl um ein chronisch progressives Geschehen handelt, ist davon auszugehen, dass jedes Tier mit einer Einschränkung der GFR mit der Zeit eine Azotämie entwickelt.

Bei 12 Katzen der Gruppe 3 war der Wert der P-CL<sub>terminal</sub> im Referenzbereich, und bei 10 Tieren lag er oberhalb der Grenze von 90 ml/min/m<sup>2</sup> KOF. Bei diesen 10 Katzen handelte es sich um 9 Perserkatzen und 1 Katzen der Rasse Oriental Red. Inwieweit rassespezifische Besonderheiten diese hohen Clearancewerte bedingen und ob evtl. für diese Rassen ein höherer Referenzbereich sinnvoll wäre, müsste in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

Übereinstimmend mit LULICH et al. (1992) lässt sich aus diesen Daten die Empfehlung ableiten, dass – auf Grund der steigenden Progredienz im Alter – ältere Katzen, speziell solcher Rassen, die ein höheres Risiko tragen, auch wenn keine klinischen Anzeichen sichtbar sind, regelmäßig auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden sollten.



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

#### Bestimmtheitsmaß der Regression ( $R^2$ )

Theoretisch wäre die Berechnung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  auch anhand der Entnahme von nur zwei Blutproben *p. appl.* durchführbar. Dieses Vorgehen birgt jedoch die Gefahr, dass Fehler in der Durchführung der Clearancemessung (Zeitmessung, Konzentrationsbestimmung des Markers etc.) oder eine verzögerte Verteilung des Creatinins nicht erkannt werden und damit die gemessene GFR von der wahren GFR abweicht. Werden nach Entnahme der Nullprobe und Applikation der Creatinin-Lösung insgesamt nur 2 Proben *p. appl.* entnommen, so lässt sich anhand der sich ergebenden Kurve die GFR beurteilen. Wurde aber mit der Entnahme der ersten Probe bereits vor Erreichen der terminalen monoexponentiellen Phase begonnen, so verläuft die Gerade wesentlich steiler als die wahre Kurve im monoexponentiellen Bereich (HEIENE und MOE, 1998). Die errechnete AUC ist größer, und die GFR wird deshalb überschätzt (Abbildung 5-2).

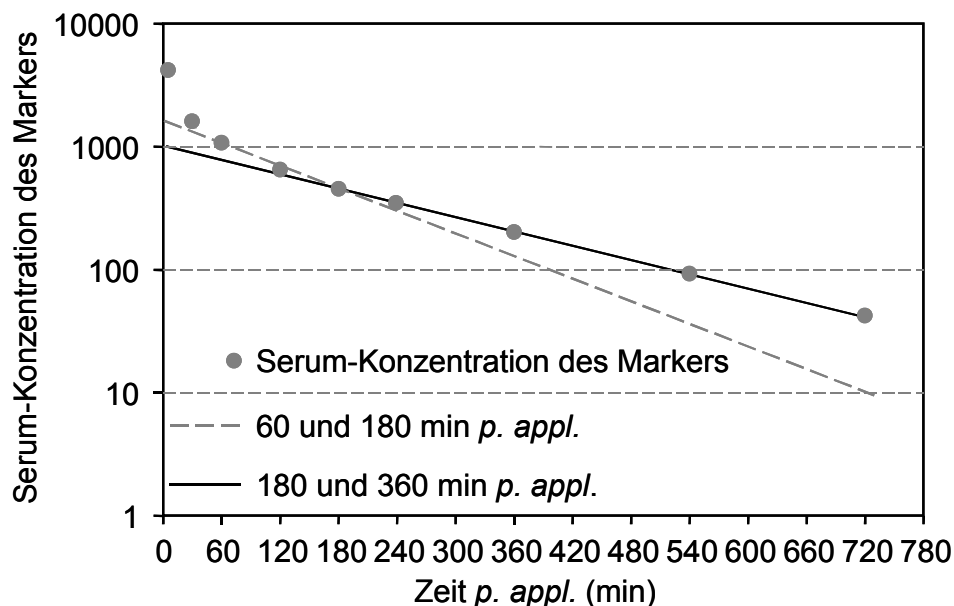


Abbildung 5-2: Hypothetische Ausscheidungskurve eines Markers, Fehler durch zu frühe Probenentnahme *p. appl.* Werden die 60 und 180 Minuten *p. appl.* entnommenen Proben zur Berechnung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  herangezogen, so ergibt sich ein wesentlich steilerer Verlauf als bei Verwendung der 180 und 360 Minuten *p. appl.* entnommenen Proben (nach HEIENE und MOE, 1998).

Dieser Fehler kann durch die Berechnung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  anhand der Creatinin-Konzentrationen in drei Blutproben vermieden werden, da diese nur dann auf einer Geraden liegen, wenn die Verteilungsphase abgeschlossen ist und wenn keine methodischen Fehler vorliegen.

Als Maß für die Genauigkeit, mit der die drei Messpunkte auf der Regressionsgeraden liegen, dient das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) der Regression. Dieses sollte bei der Berechnung der  $P-CL_{\text{terminal}}$  stets mit angegeben werden. Liegen die Werte ausreichend genau auf einer Geraden, so kann davon ausgegangen werden, dass die Verteilung des Creatinins im Körper bei Beginn der Probenentnahme abgeschlossen war. Weiterhin sind Fehler durch falsche/ungenauere Dokumentation der Entnahmezeitpunkte, Messfehler bei der Creatinin-Bestimmung etc. dadurch weitestgehend auszuschließen.

Auf Grund der Werte der Katzen der Gruppen 1-3 (vgl. Tabelle 4-9) kann bei einem  $R^2 \geq 0,9800$  die GFR-Abschätzung auf der Grundlage aller drei Messwerte erfolgen. Bei  $0,9500 \leq R^2 < 0,9800$  sollte die Plausibilität des berechneten GFR-Wertes anhand aller drei Messwerte durch Bewertung weiterer Parameter der Nierenfunktion kritisch geprüft werden. Bei  $R^2 < 0,9500$  kann es sinnvoll sein, die GFR-Berechnung nur basierend auf zwei Messwerten vorzunehmen. In diesem Fall sind die Untersuchungsbedingungen auf mögliche Fehlerquellen hin zu überprüfen, und das Ergebnis ist mit Vorsicht zu interpretieren. Ggf. ist die Messung der  $P-CL_{\text{terminal}}$  im Abstand von einigen Wochen zu wiederholen.

### **Faktor B**

Der Mittelwert des Faktors B aller Tiere lag mit 16,49 sehr nahe dem Wert des Faktors B aus der 3-Kompartiment-Analyse der Katzen, die zur Bildung des Referenzwertes dienten (Gruppe 1: 16,129; vgl. Kap. 4.3.1, Formel [55]).

Exponent  $\beta$  und Faktor B waren in keiner Weise miteinander korreliert, d. h. dadurch, dass der Faktor B nicht in die Berechnung der  $P-CL_{\text{terminal}}$  einbezogen wurde, ergab sich kein systematischer Fehler in der Clearanceberechnung bei Tieren, bei denen der Faktor B von dem Referenzwert abwich.

Bei den Tieren mit Faktor B  $< 30$  betrug der VK dieses Wertes 30 %. Das bedeutet, dass in der Clearanceberechnung unter Umständen ein relativer Fehler von 30 % in Kauf genommen werden musste. Der Fehler war um so größer, je weiter der Wert des tatsächlichen Faktors B von dem Referenzwert abwich. Da aber ein Großteil der Werte in einem engen Bereich um den Referenzwert lag, war der Fehler bei diesen Tieren weitaus geringer. Es handelt sich dabei um einen relativen Fehler, d. h. die Abweichung beträgt für  $\frac{2}{3}$  der Probanden  $\leq 30$  % der ermittelten Wertes, nicht aber absolut 30 %-Punkte bezogen auf die GFR (%).

Anders sieht es aus, wenn man bei einem Tier Faktor B-Werte von  $>30$  und Werte für den Exponenten  $\beta$  von  $>0,0080$  erhält. Dies sollte immer Anlass sein, das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren. Die Untersuchungsbedingungen sind genau zu überprüfen, um evtl. Fehlerquellen – wie ungenaue Zeitdokumentation, Mess- oder Verdünnungsfehler bei der Creatinin-Bestimmung – auszuschließen. Es ist auf einen ausreichenden Hydratationszustand der Katzen zu achten, damit es nicht durch ein geringeres Verteilungsvolumen zu einer Verlängerung der Verteilungsphase bzw. zu einem falsch hohen Wert für den Exponenten  $\beta$  und damit einer Überschätzung der Clearance kommt. Gegebenenfalls sollte der Test im Abstand von einigen Wochen wiederholt werden.

Die extremen Abweichungen der Werte bei den meisten der untersuchten Perserkatzen konnten im Rahmen dieser Studie nicht erklärt werden. Weitere Untersuchungen wären notwendig, um zu klären, ob und wenn ja, welche rassespezifischen Besonderheiten zu diesen Abweichungen geführt haben.

### 5.3.2.5 Genauigkeit der Messung der P-CL<sub>terminal</sub>

Um die Bestimmung der P-CL<sub>terminal</sub> so genau wie möglich durchzuführen, sollten folgende Punkte beachtet werden:

#### Genauigkeit des Zeitpunktes der Probenentnahmen

Um die Steilheit des Abfalls der Creatinin-Konzentrationen exakt berechnen zu können, ist es notwendig, die exakten Uhrzeiten der Blutprobenentnahmen zu notieren (HÖCHEL et al., 2001c). Der Fehler in der GFR-Bestimmung ist direkt proportional dem Verhältnis  $\frac{\Delta t}{(\Delta t + \text{Zeitfehler})}$ .

Der korrekte Zeitpunkt der Probenentnahme ist um so wichtiger, je niedriger die GFR ist (STAKE et al., 1991b). Dabei ist es für eine korrekte Berechnung der AUC nicht wichtig, dass die Proben zu genau definierten Zeitpunkten entnommen werden (WATSON et al., 2002), sondern es ist lediglich notwendig, die exakten Entnahmepunkte der Blutproben zu notieren.

#### Genauigkeit der Laboranalyse

Der Variationskoeffizient der Laboranalyse der Markerkonzentration beeinflusst die GFR-Bestimmung um so mehr, je kleiner das Verhältnis der Werte von zwei Blutentnahmen zueinander ist, also je geringer der Konzentrationsunterschied zwischen den aufeinander folgenden Serumproben ist (HÖCHEL et al., 2001c). Um den Fehler

möglichst klein zu halten, sollte das Verhältnis der Creatinin-Werte zueinander  $>1,5$  sein. Zwischen der Entnahme zweier Proben sollten mindestens 60 Minuten liegen, um diese ausreichend hohe Konzentrationsdifferenz zu erhalten (HÖCHEL et al., 2001c).

Der Quotient aus 1. und 3. Probe war bei 62 der 90 Katzen  $>1,5$ . Bei den übrigen 28 Katzen war der Quotient kleiner, und diese wiesen alle (mit Ausnahme von Katze 26:  $50,6 \text{ ml/min/m}^2 \text{ KOF}$ ) eine  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  unterhalb der Referenzgrenze auf. Bei niedrigen Exponenten  $\beta$ , also wenn die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  sehr klein ist, kann der Quotient nur bei sehr großen Zeitabständen  $>1,5$  sein. Daraus folgt, dass in der klinischen Anwendung bei unbekanntem Grad der Nierenfunktionen auf die Einhaltung des Zeitabstandes zwischen den Probenentnahmen zu achten ist, um den potenziellen Fehler auf Grund des laboranalytischen VK, mit denen der Befund belastet ist, möglichst klein zu halten.

#### **5.3.2.6 Eignung der $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ für die Anwendung in der klinischen Praxis**

Die Creatinin-Ausscheidung wird in einem Zeitfenster von 3-12 h *p. appl.* in erster Linie durch die renale Elimination bestimmt, d. h. in diesem Zeitraum ist die Bestimmung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  anhand der Entnahme von 3 Blutproben *p. appl.* durchführbar.

Creatinin ist als Markersubstanz zur Clearancemessung bei Katzen geeignet. Es ist 5 %ig bei Zimmertemperatur in Wasser löslich, und die Creatinin-Konzentration im Serum kann mittels der Jaffé-Methode bestimmt werden.

Die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  ist in Relation zu anderen Verfahren der Clearancemessung relativ einfach und mit geringem Zeit- und Kostenaufwand durchführbar. Die Gewinnung von insgesamt 4 Blutproben ist bei Katzen ohne größere Probleme möglich. Die Creatinin-Lösung kann unter Verwendung des gleichen Referenzbereichs sowohl *i. v.* als auch *s. c.* verabreicht werden.

Mittels der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  ist eine Abnahme der GFR wesentlich früher festzustellen als mittels der Bestimmung der Serum-Creatinin-Konzentration.

Die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  ist auf Grund der einfachen Anwendbarkeit und ihrer diagnostischen Leistung ein zur Anwendung in der klinischen Praxis geeignetes Verfahren.