

## 6 Zusammenfassung

Chronische Niereninsuffizienzen sind eine insbesondere bei älteren Katzen häufig auftretende Erkrankung, deren frühe Stadien keine oder nur unspezifische klinische Symptome zeigen. Mittels der gängigen Laborparameter, der Serum-Harnstoff- und Creatinin-Konzentrationen, ist eine Funktionseinbuße der Nieren erst dann zu erkennen, wenn bereits 60-70 % des funktionellen Gewebes ausgefallen sind. Nur anhand der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist eine genauere Beurteilung der Nierenfunktionen möglich. Die bislang verwendeten Methoden der GFR-Bestimmung haben auf Grund der aufwändigen Durchführung wenig Eingang in die klinische Praxis gefunden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, ein Modell der modifizierten exogenen Creatinin-Clearance ( $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ ) zur Bestimmung der GFR bei Katzen für die Anwendung in der tierärztlichen Praxis anzupassen und zu validieren.

Es wurden insgesamt 91 Katzen untersucht, die in drei Gruppen eingeteilt wurden. Gruppe 1 enthielt klinisch "nierengesunde" Tiere, deren Serum-Harnstoff und Creatinin-Werte im Referenzbereich lagen und die auch sonst keine Anzeichen für eine Nierenerkrankung aufwiesen. Diese Katzen dienten zur Bildung des Referenzbereichs für die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ . In Gruppe 2 wurden alle azotämischen Katzen eingeordnet und in Gruppe 3 alle Tiere, bei denen der Verdacht auf eine subklinische Nierenfunktionsstörung bestand. Es wurden folgende vergleichende Untersuchungen durchgeführt: die Messung der renalen Clearance (R-CL) von Creatinin und Sinistrin, der Gesamtplasmaclearance ( $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$ ) der beiden Marker sowie die Bestimmung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ .

Die Werte der R-CL schwankten bei beiden Markern im Zeitverlauf, und die Berechnung des Quotienten von  $R\text{-CL}_{\text{Crea}}$  und  $R\text{-CL}_{\text{Sin}}$  ergab, dass Creatinin in den Nieren der Katze variabel behandelt wurde (Netto-Sekretion/Netto-Reabsorption/kein tubulärer Netto-Transport). Trotzdem konnte mittels der Clearance des Markers Creatinin eine Beurteilung der GFR vorgenommen werden, da die Clearancewerte von Sinistrin und Creatinin sowohl bei der R-CL als bei der  $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$  korrelierten. Creatinin war sowohl labor- als auch funktionsdiagnostisch als Marker zur Beurteilung der GFR bei Katzen geeignet.

Die Werte der  $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$  waren bei sedierten Tieren niedriger als bei denselben Katzen in nicht sediertem Zustand. Bei gefütterten Katzen wurden beide Marker deutlich schneller ausgeschieden als bei nicht gefütterten Tieren, und die Werte der  $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$  unterschieden sich signifikant voneinander. Der Vergleich der Werte nach *i. v.* bzw. *s. c.* Applikation bei denselben Katzen ergab weder bei der  $P\text{-CL}_{\text{gesamt}}$  noch bei der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  signifikante Unterschiede.

Zur Messung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  wurden den Katzen, nach Entnahme einer Nullprobe zur Bestimmung der endogenen Creatinin-Konzentration, 2 g einer 5 %igen Creatinin-Lösung pro  $\text{m}^2$  KOF appliziert. In der terminalen Phase der Creatinin-Ausscheidung waren 3 weitere Blutproben zu entnehmen, die um den Wert der Nullprobe korrigiert wurden. Die Konzentrations-Zeit-Kurven der Creatinin-Ausscheidung zeigten in einem Zeitfenster von 120-720 Minuten *p. appl.* einen monoexponentiellen Verlauf, d. h. in diesem Zeitraum ist die Messung der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  möglich. Die Größe des Exponenten  $\beta$  in der terminalen Phase der Creatinin-Ausscheidung, d. h. wenn die Umverteilungsprozesse abgeschlossen sind und der Abfall der Kurve in erster Linie durch die renale Elimination bestimmt wird, beschreibt die Steilheit des Abfalls der Kurve und stellt damit ein Maß für die Höhe der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  dar. Aus dem Verhältnis der Größe des Exponenten  $\beta$  des Patienten in Relation zur Größe des mittleren Exponenten  $\beta$  der Referenzgruppe (Gruppe 1) wurde die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  berechnet.

Aus den Daten der Katzen der Gruppe 1 ergab sich ein Referenzbereich für die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  von 50-90  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  KOF. Die  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  war bei azotämischen Katzen (Gruppe 2) signifikant niedriger (32,0 [22,3-43,2] Median [1.-3. Quartil]  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  KOF) als bei den Katzen der Gruppe 1 (65,5 [56,2-79,3]  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  KOF). Der Vergleich der Werte der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  mit den zugehörigen Werten endogenen Creatinins zeigte, dass sich eine Abnahme der GFR in einem weiten Bereich nicht in einer Erhöhung der endogenen Creatinin-Konzentration widerspiegelte.

Mittels der  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  ist es möglich, die GFR bei Katzen unter klinischen Bedingungen einfach, zeit- und kostengünstig zu beurteilen. Vor der Durchführung der Clearancemessung sollten die Tiere einer >6-stündigen Nahrungskarenz unterzogen werden. Die Applikation der Creatinin-Lösung kann unter Zugrundelegung des gleichen Referenzbereichs sowohl *i. v.* als auch *s. c.* erfolgen.

## Summary

### **Adaptation and validation of a model for exogenous creatinine clearance in the cat for use in small animal practice**

Chronic renal failure is a common disease in aging cats. Its early stages show no or only unspecific clinical symptoms. Using standard laboratory analyses to measure serum urea and serum creatinine concentrations, renal dysfunction is recognised only when 60-70 % of functional tissue has already been lost. A more exact assessment of renal function can only be achieved by measuring the glomerular filtration rate (GFR). However, established methods to determine GFR have hardly been used in clinical practice due to methodological difficulties.

The goal of this work was to apply and to validate a model of a modified exogenous creatinine clearance ( $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ ) used to measure GFR in cats in routine veterinary practice.

A total of 91 cats, categorized into three groups, was examined. Group 1 consisted of animals showing no clinical signs of kidney dysfunction and with serum urea and serum creatinine concentration values within the reference range. These cats were used to establish the reference range of  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ . Group 2 comprised all animals with elevated levels of serum creatinine, whereas animals in group 3 were suspected of having a subclinical renal dysfunction. For each animal, the renal clearance of creatinine and sinistrin ( $R\text{-CL}$ ), the total plasma clearance ( $P\text{-CL}_{\text{total}}$ ) for these markers and the  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  were measured.

For  $R\text{-CL}$ , the values of creatinine and sinistrin varied along the timeline and the calculation of the quotient between  $R\text{-CL}_{\text{Crea}}$  and  $R\text{-CL}_{\text{Sin}}$  showed that creatinine is treated variably in the feline kidneys (net secretion/net reabsorption/no net tubular transport). However, an assessment of GFR was possible using the clearance of creatinine, as the clearance values for sinistrin and creatinine were correlated concerning  $R\text{-CL}$  as well as  $P\text{-CL}_{\text{total}}$ . Creatinine was found to be favourable as marker concerning laboratory diagnostical analysis and functional assessment of GFR in cats.

In sedated animals, the values for  $P\text{-CL}_{\text{total}}$  were lower than in the same animals without sedation. After feeding, both markers were excreted more quickly and the

values of  $P\text{-CL}_{\text{total}}$  differed significantly from fastened animals. A comparison of values after intravenous and subcutaneous application showed, that these did not differ significantly, neither in  $P\text{-CL}_{\text{total}}$  nor in  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  in the same cats.

For measurement of  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ , 2 g of a 5 % creatinine solution per  $\text{m}^2$  body surface area were administered after taking a sample to determine endogenous creatinine concentration. Three additional blood samples were taken during the terminal phase of creatinine excretion, which were corrected by the value of the endogenous creatinine concentration. During a phase of 120-720 minutes after application, the creatinine excretion was monoexponential. Therefore, the measurement of  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  is possible within this time window. The value of the exponent  $\beta$  describes the inclination of the creatinine curve and thus is an indicator for  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  during the terminal phase of creatinine excretion, as the decline of the curve is primarily caused by renal elimination during this period. The value for  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  was calculated by comparing the exponent  $\beta$  of the patient with the mean exponent  $\beta$  of the reference group (group 1).

Using the data from the animals in group 1, a reference range of 50-90  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  was determined for  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ . In animals with elevated values of serum creatinine (group 2),  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  was significantly lower (32,0 [22,3-43,2] median [1.-3. quantil]  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  bodysurface area) than in animals of group 1 (65,5 [56,2-79,3]  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  bodysurface area). The comparison of values for  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$  with the values for endogenous creatinine from the same animals showed, that a reduction in GFR is not associated with a rise in endogenous creatinine across a wide range.

Using  $P\text{-CL}_{\text{terminal}}$ , it is possible to assess GFR in cats under practical conditions easily, cost-effectively and with little time consumption. At least 6 h in advance to the measurement of clearance, food should be withheld from. The administration of creatinine solution is possible intravenously as well as subcutaneously using the same reference range.