

## 8 Anhang

### 8.1 Werte der Sinistrinbestimmungen und Patientendaten

Tabelle 8-1: Werte der Sinistrinbestimmungen in verschiedenen Konzentrationsbereichen

eingesetzte Menge Sinistrin (mg/l)	in	Messwerte (mg/l)	Mittelwert für 1 Ansatz	WAR (%)	Mittelwert der WAR	Mittelwert der WAR	SD der WAR	VK	Änderungen
2000	Serum Katze	1752 1752	1752	87,6 87,6	88	100	0,0	0,0	Verdünnungsfaktor 10
	Aqua bidest.	2075 2196 2203	2158	103,8 109,8 110,2	108		3,6	3,3	
1500	Serum Katze	1324 1246	1285	88,3 83,1	86	96	3,7	4,3	Verdünnungsfaktor 10
	Aqua bidest.	1468 1565 1596	1543	97,9 104,3 106,4	103		4,5	4,3	
1000	Serum Katze	856 895	876	85,6 89,5	88	92	2,8	3,1	Verdünnungsfaktor 10
	Aqua bidest.	895 950 988	944	89,5 95,0 98,8	94		4,7	5,0	
500	Serum Katze	498 471 510 494	485 502	99,6 94,2 102,0 98,8	98,7	89,5	3,3	3,3	
		Aqua bidest.	397,1 416,6 397,1 397,1 412,7 397,1 455 491 483	404 402 476					
250	Serum Katze	234 230 214 241 276	232 214 259	93,6 92,0 85,6 96,4 110,4	95,6	95,6	9,2	9,6	
		Aqua bidest.	125 121 113 105 125 121	123 109 123					
100	Serum Rind	74,0 74,0 66,2 58,4 81,8 81,8	72,7	74,0 74,0 66,2 58,4 81,8 81,8	72,7	88,1	9,1	12,5	0,1ml Versuchsansatz
		Aqua bidest.		125,2 117,4					
100	Serum Rind	75,9 83,7 77,9	79	75,9 83,7 77,9	79,2	88,1	4,1	5,1	0,2ml Versuchsansatz 1x zentrifugiert
		Aqua bidest.		82,2 66,5					
100	Serum Rind	91,5 85,6 83,7	87	91,5 85,6 83,7	86,9	88,1	4,1	4,7	0,2ml Versuchsansatz 2x zentrifugiert
		Aqua bidest.		50,1 54,8					
100	Serum Rind	95,4 95,4 91,5	94	95,4 95,4 91,5	94,1	88,1	2,3	2,4	0,2ml Versuchsansatz 2x zentrifugiert
		Aqua bidest.		42,5 46,4					
100	Serum Rind	94,2 102,8 91,1 88,8 94,2 95	94,4	94,2 102,8 91,1 88,8 94,2 95,0	94,4	88,1	4,8	5,0	0,5ml Versuchsansatz
		Aqua bidest.		19,3 15,5					
90	Aqua bidest.	82,2 66,5	74	91,3 73,9	82,6	82,6	12,3	14,9	0,1ml Versuchsansatz
		Aqua bidest.		50,1 54,8					
80	Aqua bidest.	42,5 46,4	44	70,8 77,3	74,1	74,1	4,6	6,2	0,2ml Versuchsansatz
		Aqua bidest.		28,3 29,6					
50	Serum Rind	35 37 35 46,7 37 35	37,6	70,0 74,0 70,0 93,4 74,0 70,0	75,2	91,5	9,1	12,1	0,2ml Versuchsansatz 1x zentrifugiert
		Aqua bidest.		19,3 15,5					
50	Serum Rind	48,7 50,6 50,6 52,6 62,3 58,4	53,9	97,4 101,2 101,2 105,2 124,6 116,8	107,7	91,5	10,6	9,9	0,2ml Versuchsansatz 2x zentrifugiert
		Aqua bidest.		28,3 29,6					
40	Aqua bidest.	28,3 29,6	29	70,8 74,0	72,4	72,4	2,3	3,2	0,3ml Versuchsansatz
		Aqua bidest.		19,3 15,5					
20	Aqua bidest.	19,3 15,5	17	96,5 77,5	87,0	87,0	13,4	15,4	0,3ml Versuchsansatz

Tabelle 8-2a: Patientendaten (Teil 1)

Nr.	Klinik /Praxis	Rasse	Gewicht (kg)	KOF (m <sup>2</sup> )	Alter	Geb.-Datum	Geschlecht	endog. Creatinin (µmol/l)	GFR (% des Referenzbereichs)	Exponent β	P-Cl <sub>terminal</sub> (ml/min/m <sup>2</sup> KOF)	Bestimmtheitsmaß	Quotient erste/letzte Probe	Gruppe
1	Pharmakologie	EKH	3,5	0,23	1,5	07.03.1999	w	26	88-112	0,0042	62,5	0,9892	1,66	1
2	Pharmakologie	EKH	3,0	0,21	1,5	14.05.1999	w	33	84-107	0,004	59,5	0,9975	1,61	1
3	Pharmakologie	EKH	2,75	0,20	1,5	14.05.1999	w	38	76-96	0,0036	53,6	0,9999	2,99	1
4	Pharmakologie	EKH	5,0	0,29	3,5	14.03.1997	m	124	65-83	0,0031	46,1	0,9939	1,46	1
5	Pharmakologie	EKH	4,2	0,26	13,5	09.08.1987	mk	135	107-136	0,0051	75,9	0,9837	1,84	1
6	Pharmakologie	EKH	5,0	0,29	6,5	20.08.1994	w	101	101-128	0,0048	71,4	0,9985	4,10	1
7	Pharmakologie	EKH	3,6	0,23	7,0	30.09.1993	w	114	151-192	0,0072	107,1	0,9665	2,37	1
8	Pharmakologie	EKH	3,6	0,23	4,5	17.03.1996	w	131	214-272	0,0102	151,8	0,9635	3,39	1
9	Pharmakologie	EKH	2,9	0,20	4,0	22.06.1996	w	109						1
10	Pharmakologie	EKH	3,6	0,23	4,5	01.08.1996	w	110	59-75	0,0028	41,7	0,8952	2,59	1
11	Pharmakologie	EKH	3,6	0,23	8,5	09.07.1992	wk	115	101-128	0,0048	71,4	0,9867	1,78	1
12	Pharmakologie	EKH	2,9	0,20	1,5	14.05.1999	w	101	113-144	0,0054	80,4	0,9985	1,91	1
13	Pharmakologie	EKH	3,0	0,21	2,0	09.10.1998	w	130	113-144	0,0054	80,4	1	5,12	1
14	Pharmakologie	EKH	4,2	0,36	1,5	25.03.1999	m	137	86-109	0,0041	61,0	0,9994	3,48	1
15	Biopharm	EKH	3,3	0,22	1,0	01.01.1999	w	86	95-120	0,0045	67,0	0,9903	5,14	1
16	Biopharm	EKH	3,0	0,21	1,0	01.01.1999	w	76	120-152	0,0057	84,8	0,9975	7,70	1
17	Biopharm	EKH	3,0	0,21	1,0	01.01.1999	w	68	88-112	0,0042	62,5	0,9943	4,61	1
18	Biopharm	EKH	3,5	0,23	1,0	01.01.1999	w	68	107-136	0,0051	75,9	1	6,19	1
19	Biopharm	EKH	2,6	0,19	1,0	01.01.1999	w	53	118-149	0,0056	83,3	0,9981	7,50	1
20	Biopharm	EKH	3,3	0,22	1,0	01.01.1999	w	65	101-128	0,0048	71,4	0,9964	5,65	1
21	Biopharm	EKH	5,4	0,31	1,0	01.01.1999	m	95	78-99	0,0037	55,1	0,9929	3,75	1
22	Biopharm	EKH	4,7	0,28	1,0	01.01.1999	m	99	88-112	0,0042	62,5	0,9995	4,57	1
23	Biopharm	EKH	5,5	0,31	1,0	01.01.1999	m	68	78-99	0,0037	55,1	0,9988	3,78	1
24	Biopharm	EKH	4,5	0,27	1,0	01.01.1999	m	94	67-85	0,0032	47,6	0,9999	3,16	1
25	Biopharm	EKH	3,8	0,24	1,0	01.01.1999	m	87	90-115	0,0043	64,0	0,9999	4,63	1
26	sonstige	Perser	3,9	0,25	5,0	01.01.1996	mk	137	88-112	0,0042	62,5	0,9997	2,11	2
27	sonstige	EKH	6,0	0,33	5,5	01.08.1995	mk	178	71-91	0,0034	50,6	0,9709	1,50	2
28	sonstige	EKH	4,75	0,28	8,0	01.01.1993	mk	145	65-83	0,0031	46,1	0,8775	1,45	2
29	München	EKH	3,2	0,22	?	?	unbekannt	173	65-83	0,0031	46,1	0,9993	1,77	2
30	München	EKH	5,4	0,31	8,5	01.01.1993	m	124	50-64	0,0024	35,7	0,9914	1,54	2
31	München	EKH	3,5	0,23	?	?	w	266	61-77	0,0029	43,2	0,8855	1,42	2
32	sonstige	EKH	4,3	0,26	12,5	01.01.1989	w	204	53-67	0,0025	37,2	-	1,92	2
33	Kleintierklinik	EKH	3,6	0,23	13,5	01.01.1988	m	533	21-27	0,0010	14,9	0,9654	1,12	2
34	München	EKH	3,5	0,23	3,0	25.04.1998	mk	253	44-56	0,0021	31,2	0,9942	1,48	2
35	München	EKH	3,7	0,24	15,5	01.01.1986	mk	752	42-53	0,0007	10,4	0,9979	1,14	2
36	sonstige	Burma	3,2	0,22	5,0	20.08.1996	mk	180	36-45	0,0020	29,8	0,9388	1,26	2
37	München	Siam	2,7	0,20	15,0	01.01.1986	m	311	37-47	0,0017	25,3	0,9926	1,36	2
38	Kleintierklinik	Perser-Mix	2,3	0,17	14,5	01.01.1987	m	274	74-93	0,0018	26,8	0,9626	1,24	2
39	Kleintierklinik	EKH	6,5	0,35	5,0	01.09.1996	m	207	32-40	0,0035	52,1	0,9979	1,95	2
40	München	EKH	3,5	0,23	0,5	01.05.2001	m	530	17-21	0,0015	22,3	1	1,31	2
41	München	EKH	4,0	0,25	10,5	01.01.1990	wk	879	67-85	0,0008	11,9	0,8158	1,18	2
42	München	EKH	5,0	0,29	8,0	01.01.1994	mk	188	46-59	0,0032	47,6	0,9998	1,73	2
43	München	EKH	4,2	0,26	11,5	21.07.1990	mk	241	29-37	0,0022	32,7	0,9992	1,39	2
44	München	EKH	4,8	0,28	6,5	15.05.1994	mk	261	71-91	0,0014	20,8	0,9972	1,28	2
45	München	EKH	2,2	0,17	5,5	02.05.1995	w	173		0,0034	50,6	0,9762	1,81	2

Tabelle 8-2b: Patientendaten (Teil 2)

Nr.	Klinik /Praxis	Rasse	Gewicht (kg)	KOF (m <sup>2</sup> )	Alter	Geb.-Datum	Geschlecht	endog. Creatinin (µmol/l)	GFR (% des Referenzbereichs)	Exponent β	P-Cl <sub>terminal</sub> (ml/min/m <sup>2</sup> KOF)	Bestimmtheitsmaß	Quotient erste/letzte Probe	Gruppe
46	sonstige	EKH	5,95	0,33	9,8		mk	219	48-61	0,0023	34,2	0,9877	1,40	2
47	München	Perser-Mix	3,5	0,23	12,0	01.11.1988	mk	174	25-32	0,0012	17,9	0,9899	1,26	2
48	sonstige	EKH	5,05	0,29	14,0		mk	170	61-77	0,0029	43,2	0,9278		2
49	sonstige	Burma	3,95	0,25	17,0		mk	199	36-45	0,0017	25,3	0,9228		2
50	sonstige	EKH	4,62	0,28	18,5		wk	172	53-67	0,0025	37,2	0,978		2
51	München	EKH	4,4	0,27	12,5	01.04.1989	mk	234	40-51	0,0019	28,3	0,9879	1,43	2
52	sonstige	EKH	3,5	0,23	11,0		mk	210	48-61	0,0023	34,2	-	1,18	2
53	München	EKH	4,6	0,28	10,0	01.01.1992	mk	299	34-43	0,0016	23,8	0,9941	1,30	2
54	München	EKH	3,0	0,21	17,0	01.05.1985	mk	307	44-56	0,0021	31,2	0,9957	1,42	2
55	sonstige	EKH	3,3	0,22	18,0		wk	179	19-24	0,0009	13,4	0,9141		2
56	München	EKH	7,0	0,37	10,0	01.06.1992	mk	476	25-32	0,0012	17,9	0,9999	1,23	2
57	sonstige	EKH	4,19	0,26	12,0		mk	210	23-29	0,0011	16,4	0,9225	1,06	2
58	sonstige	EKH	4,34	0,27	14,0		wk	194	53-67	0,0025	37,2	0,9887	1,38	2
59	sonstige	EKH	3,35	0,22	16,0		mk	180	48-61	0,0023	34,2	0,9587	1,16	2
60	sonstige	EKH	6,2	0,34	9,5	01.07.1991	mk	122	107-136	0,0051	75,9	0,9962	2,52	3
61	sonstige	EKH	7,0	0,37	7,5	01.05.1993	wk	124	88-112	0,0042	62,5	0,7397	1,65	3
62	sonstige	EKH	4,0	0,25	10,0	01.01.1991	wk	140	105-133	0,0050	74,4	0,8004	1,83	3
63	München	Siam	2,6	0,19	16,0	27.07.1985	wk	69	55-69	0,0026	38,7	0,9963	1,71	3
64	Kleintierklinik	Perser	2,5	0,18	1,0	10.05.2000	w	118	206-261	0,0098	145,8	0,8592	8,13	3
65	Kleintierklinik	Perser	3,4	0,23	3,0	11.05.1998	w	107	191-243	0,0091	135,4	0,9770	2,99	3
66	Kleintierklinik	Perser	4,5	0,27	2,5	04.09.1998	m	160	239-304	0,0114	169,6	0,9115	3,92	3
67	Kleintierklinik	Perser	2,7	0,18	3,0	11.05.1998	w	133	189-240	0,0090	133,9	0,9363	2,95	3
68	Kleintierklinik	Perser	2,5	0,18	1,5	13.09.1999	w	77	69-88	0,0033	49,1	0,6683	1,48	3
69	Kleintierklinik	Perser	2,7	0,19	1,0	10.05.2000	w	81	206-261	0,0098	145,8	0,8592	3,23	3
70	Kleintierklinik	Perser	3,0	0,21	4,0	06.06.1997	w	107	46-59	0,0022	32,7	0,7082	1,30	3
71	Kleintierklinik	Perser	4,8	0,28	1,5	13.09.1999	m	100	204-259	0,0097	144,3	0,9967	6,76	3
72	Kleintierklinik	Perser	4,1	0,26	6,0	01.07.1995	m	79	69-88	0,0033	49,1	0,6990	1,49	3
73	Kleintierklinik	Perser	2,9	0,20	1,0	26.05.2000	w	86	116-147	0,0055	81,8	0,7029	1,93	3
74	Kleintierklinik	Perser	3,7	0,24	6,0	07.05.1995	w	91	225-285	0,0107	159,2	0,9970	6,97	3
75	München	EKH	?		12,5	01.01.1989	m	97	82-104	0,0039	58,0	0,9998	2,03	3
76	sonstige	Karhäuser	4,5	0,27	4,0	09.06.1997	mk	152	88-112	0,0042	62,5	0,9729	2,66	3
77	Kleintierklinik	Perser	3,2	0,22	1,5	02.10.2000	w	124	244-309	0,0115	172,6	0,9408	6,83	3
78	Kleintierklinik	Perser	2,7	0,19	1,5	02.10.2000	w	137	164-208	0,0095	116,1	0,9518		3
79	Kleintierklinik	Perser	4,2	0,26	13,0	26.04.1988	m	126	92-117	0,0044	65,5	0,8886	1,62	3
80	München	Siam-Mix	2,6	0,19	14,5	01.06.1987	wk	83	103-131	0,0049	72,9	0,996	2,45	3
81	sonstige	EKH	4,6	0,28	12,0	01.03.1990	mk	157	23-29	0,0011	16,4	-		3
82	sonstige	EKH	4,45	0,27	2,5		mk	136	69-88	0,0033	49,1	0,9937		3
83	sonstige	EKH	4,9	0,29	13,0	11.06.1995	m	137	78-99	0,0037	55,1	1		3
84	München	EKH	3,2	0,22	9,0	01.01.1993	wk	73	90-115	0,0043	64,0	0,9998	1,96	3
85	München	Siam	4,8	0,28	13,0	01.01.1989	mk	71	80-101	0,0038	56,5	0,9855	1,95	3
86	München	EKH	5,0	0,29	12,5	02.06.1989	mk	91	50-64	0,0024	35,7	0,9877	1,33	3
87	sonstige	EKH	5,14	0,30	14,5		mk	150	46-59	0,0022	32,7	0,9953		3
88	München	EKH	2,8	0,20	9,0	27.06.1993	wk	117	46-59	0,0022	32,7	0,9937	1,52	3
89	München	EKH	5,6	0,32	11,5	01.10.1991	mk	91	105-133	0,0050	74,4	0,9805	2,48	3
90	sonstige	EKH	3,4	0,23	1,0		m	141	69-88	0,0033	49,1	0,8929	1,52	3
91	sonstige	Oriental Red	3,85	0,25	1,2		mk	128	>100	0,0062	92,3	0,9849	2,32	3

## 8.2 Anleitung zur Durchführung und Berechnung der modifizierten exogenen Creatinin-Clearance und zur grafischen Darstellung der Creatinin-Ausscheidung

### 8.2.1 Vorbemerkungen

Die Beurteilung der Filtrationsleistung der Nieren (glomeruläre Filtrationsrate, GFR) basiert auf der Ausscheidungsgeschwindigkeit der exogen zugeführten Markersubstanz Creatinin aus dem Blutserum (exogene Creatinin-Clearance). Dabei wird nur die terminale Phase der Ausscheidung nach weitgehendem Abschluss aller Verteilungsvorgänge im Organismus berücksichtigt. Um funktionsdiagnostische Aussagen aus den Laborbefunden abzuleiten und um die Vergleichbarkeit mit den Referenzwerten zu gewährleisten, müssen die folgenden Voraussetzungen zur korrekten Berechnung der modifizierten exogenen Creatinin-Clearance ( $P\text{-}CL_{\text{terminal}}$ ) erfüllt sein.

- Die Katzen müssen  $\geq 6$  h vor Beginn der Clearancebestimmung nüchtern sein, sollten aber vor und auch während der Durchführung jederzeit Zugang zu frischem Wasser haben.
- Eine Dauertropfinfusion in der Menge des Erhaltungsbedarfs des Tieres hat keinen Einfluss auf das Ergebnis der Clearancebestimmung. Über den Einfluss von Medikamentengaben auf die Clearancebestimmung liegen keine Erfahrungswerte vor.
- Die Entnahme einer Nullprobe zur Bestimmung der endogenen Creatinin-Konzentration ist unerlässlich. Die Werte der *p. appl.* entnommenen Proben werden um den Wert der endogenen Creatinin-Konzentration korrigiert. Der angegebene Referenzbereich gilt ausschließlich für exogenes Creatinin.
- Die korrekte Dosierung von 2 g Creatinin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche sollte eingehalten werden. Im Protokoll dokumentierte Über-/Unterdosierungen werden jedoch in der Datenauswertung berücksichtigt. Nicht dokumentierte Falschdosierungen verändern zwar die Lage der Ausscheidungskurve in Bezug zur Referenzkurve (siehe Diagrammblatt ‚termin. Ausscheid.‘), nicht jedoch ihre Steilheit (Exponent  $\beta$ ). Die berechneten terminalen Clearancewerte sind deshalb auch in diesem Fall richtig.
- Für die Applikation des Creatinins sollte ein anderer venöser Zugang verwendet werden als für die Entnahme der Proben. Ist dies nicht möglich, so ist die Brau-

nüle nach Applikation des Creatinins gründlich zu spülen, und vor Entnahme der ersten Probe ist eine genügend große Menge Blut zu verwerfen. Alternativ kann die Creatinin-Lösung auch *s. c.* appliziert werden.

- Es sollten (mindestens) 3 Proben *p. appl.* entnommen werden. Die Clearance-Berechnung ist auch mit nur 2 Proben *p. appl.* möglich; in diesem Fall besteht jedoch keine Möglichkeit, die Validität der Werte zu beurteilen (siehe Abschnitt „Vorgehensweise, wenn die Werte nicht auf der Regressionsgeraden liegen“).
- Die erste Probe *p. appl.* sollte frühestens 3 h nach der Creatinin-Applikation entnommen werden. Der beste Zeitraum zur Entnahme der 3 Proben ist 3-9 h *p. appl.*
- Der Zeitraum zwischen der Entnahme der einzelnen Proben sollte mindestens 1 Stunde betragen.
- Die Entnahmezeitpunkte müssen exakt (Minuten-genau) dokumentiert sein. Je geringer der zeitliche Abstand der Proben, um so größere Bedeutung hat die exakte Zeitdokumentation.
- Die Creatinin-Werte der Proben 1-3 müssen in ihren Konzentrationen absteigend sein.
- Die Creatinin-Werte der Proben 1-3 müssen deutlich über der Konzentration des endogenen Creatinins liegen (letzte Probe möglichst >2 x endog. Creatinin).

### 8.2.2 Durchführung der P-CL<sub>terminal</sub>

- Zunächst ist eine Serumprobe zur Bestimmung der endogenen Creatinin-Konzentration (Nullprobe) zu entnehmen.
- Dann folgt die *i. v.* Applikation einer 5 %igen Creatinin-Lösung (50 mg/ml) in einer Dosierung von 2 g/m<sup>2</sup>. Die Dosierung der Creatinin-Lösung ist Tabelle 8-3 zu entnehmen.
- Im Zeitraum von 3 bis 9 Stunden *p. appl.* sind weitere 3 Blutproben zur Bestimmung der Creatinin-Konzentrationen im Serum zu entnehmen. Zur Berechnung der P-CL<sub>terminal</sub> können die Zeitpunkte der Probennahmen in dem genannten Zeitraum (3-9 h) beliebig gewählt werden; der Abstand aufeinander folgender Proben muss jedoch mindestens 1 Stunde betragen.

**Tabelle 8-3: Umrechnung der KM in die KOF und in die zu applizierende Menge Creatinin-Lösung**

kg KM	m <sup>2</sup> KOF	ml Creatinin-Lösung 5 %
1,0	0,10	4,0
1,2	0,11	4,5
1,4	0,13	5,0
1,6	0,14	5,5
1,8	0,15	5,9
2,0	0,16	6,4
2,2	0,17	6,8
2,4	0,18	7,2
2,6	0,19	7,6
2,8	0,20	7,9
3,0	0,21	8,3
3,2	0,22	8,7
3,4	0,23	9,0
3,6	0,23	9,4
3,8	0,24	9,7
4,0	0,25	10,1

kg KM	m <sup>2</sup> KOF	ml Creatinin-Lösung 5 %
4,2	0,26	10,4
4,4	0,27	10,7
4,6	0,28	11,1
4,8	0,28	11,4
5,0	0,29	11,7
5,2	0,30	12,0
5,4	0,31	12,3
5,6	0,32	12,6
5,8	0,32	12,9
6,0	0,33	13,2
6,2	0,34	13,5
6,4	0,34	13,8
6,6	0,35	14,1
6,8	0,36	14,4
7,0	0,37	14,6
7,2	0,37	14,9

### 8.2.3 Berechnung der P-CL<sub>terminal</sub> und grafische Darstellungen

Die Berechnung der modifizierten exogenen Creatinin-Clearance erfolgt mit Hilfe einer Excel-Datei. Diese besteht jeweils aus je 2 Tabellen- und Diagrammblättern (Tabellen 8-4 und 8-5, Abbildungen 8-1 und 8-2), in die nachfolgend beschriebene Parameter einzutragen sind. Dabei sind Einträge nur in den hellgrauen Feldern vorzunehmen. Die Werte in den dunkelgrauen Feldern werden anhand der Referenzwerte automatisch berechnet.

#### 8.2.3.1 Tabellenblatt ‚Rohdaten‘

In dieses Tabellenblatt sind alle relevanten Informationen zum Patienten und zur Durchführung der P-CL<sub>terminal</sub> in der tierärztlichen Praxis sowie die Rohdaten der Creatinin-Bestimmungen einzutragen:

- *Datum* der Einsendung
- *Besitzer* des Tieres
- *Name* des Tieres
- *Körpermasse* des Tieres
- *appl. Creatinin-Dosis* (in ml 5 %iger Lösung)

- **Uhrzeit** der Probennahmen  
In die Felder der Zeile „Uhrzeit“ sind die exakten Uhrzeiten (hh:mm) der Applikation des Creatinins sowie der Entnahme der Proben 1-3 einzutragen. Diese werden in der Zeile „Zeit p. appl.“ automatisch in die Minuten nach Gabe der Creatinin-Lösung umgerechnet.
- **gemessene Creatinin-Werte**  
In das erste Feld ist die Einheit, in der der Creatinin-Wert angegeben wird, einzutragen (mg/dl oder  $\mu\text{mol/l}$ ). Werte in mg/dl werden automatisch in die SI-Einheit ( $\mu\text{mol/l}$ ) umgerechnet. In die folgenden vier Felder sind die Werte der Nullprobe sowie der Proben 1-3 einzutragen. Daraus werden ggf. der Wert des endogenen Creatinins in  $\mu\text{mol/l}$  sowie die um das endogene Creatinin korrigierten Werte der Proben 1-3 (exogene Creatinin-Konzentrationen in  $\mu\text{mol/l}$ ) errechnet.

Tabelle 8-4: ‚Rohdaten‘

<b>Datum der Einsendung:</b>	19.05.2002				
<b>Besitzer:</b>	abc				
<b>Name des Tieres:</b>	xyz				
<b>Körpermasse (kg):</b>	4				
<b>appl. 5 %-Creatinin-Dosis (ml)</b>	10,1				
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Probe Nr.</b>					
<b>Uhrzeit</b>		09:35	12:35	14:20	16:10
<b>Zeit p. appl.</b>	<b>min</b>	0	180	285	395
<b>gemessene Creatinin-Werte</b>	<b>mg/dl</b>	1,5	14,56	11,2	8,52
<b>endog. Creatinin</b>	<b><math>\mu\text{mol/l}</math></b>	132,6			
<b>exog. Creatinin</b>	<b><math>\mu\text{mol/l}</math></b>		1154,5	857,5	620,6

### 8.2.3.2 Tabellenblatt ‚Funktionsdaten‘

In diesem Tabellenblatt erfolgt die Auswertung der unter ‚Rohdaten‘ eingetragenen Werte. Dazu zählen die Berechnung der exogenen Creatinin-Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten der Probennahme, die Berechnung der terminalen Creatinin-Clearance und der GFR in % des mittleren Referenzbereiches. Einige wichtige Einträge aus dem Tabellenblatt ‚Rohdaten‘ werden zur besseren Orientierung und Kontrolle übernommen.

In dieses Tabellenblatt müssen manuell eingetragen werden:

Tabelle 8-5: Funktionsdaten

<b>Name des Patienten:</b> xyz	KM kg	BSA m <sup>2</sup>	Dosis ml (5 %)	Dosis mg	Dosierung mg/m <sup>2</sup>
	4	0,25	10,1	505	2003,17
	<b>Zeit (min)</b>	<b>180</b>	<b>285</b>	<b>395</b>	
Referenzwerte exog. Creatinin-Konz. (µmol/l)		558,8	359,5	226,5	
exog. Serum-Creatinin (µmol/l) xyz		1154,5	857,5	620,6	
Bezugswert (min) der relativen Ausscheidung:	<b>180</b>	(nur ausfüllen, wenn Bezugswert nicht der erste Wert)			
<b>relative terminale Ausscheidung</b>	<b>Zeit (min)</b>	<b>180</b>	<b>285</b>	<b>395</b>	
oberer 95% Erwartungswert		1,00	0,54	0,28	
obere Grenze des 99% Konfidenzintervalls		1,00	0,61	0,36	
untere Grenze des 99% Konfidenzintervalls		1,00	0,67	0,45	
unterer 95% Erwartungswert		1,00	0,71	0,50	
terminal elimination xyz		1,00	0,74	0,54	
<b>Excel Exponent aus Diagrammblatt:</b>	<b>0,0029</b>	(manuell übertragen aus Diagrammblatt 'terminale Ausscheid.')			
<b>terminaler Anteil der Plasma-Clearance</b>	ml/min	ml/min/kg	ml/min/m <sup>2</sup>		
oberer 95% Erwartungswert	22,1	5,5	87,8		
obere Grenze des 99% Konfidenzintervalls	17,9	4,5	70,8		
untere Grenze des 99% Konfidenzintervalls	14,1	3,5	55,8		
unterer 95% Erwartungswert	12,0	3,0	47,6		
xyz	10,9	2,7	43,2		
<b>GFR %:</b>		<b>61</b>	<b>bis</b>	<b>77</b>	

FaktorB: **16,129**ExpB: **0,0042**oberer 95% Erwartungswert ExpB: **0,005897**obere Grenze des 99% Konfidenzintervalls ExpB: **0,004760**untere Grenze des 99% Konfidenzintervalls ExpB: **0,003750**unterer 95% Erwartungswert ExpB: **0,003200**

Integral der e-Funktion über	<b>0</b>	bis	<b>1000000</b>		
oberer 95% Erwartungswert					
F(oben) - F(unten)	0,00	-	-2.282,80	=	2.282,80
obere Grenze des 99% Konfidenzintervalls					
F(oben) - F(unten)	0,00	-	-2.828,18	=	2.828,18
untere Grenze des 99% Konfidenzintervalls					
F(oben) - F(unten)	0,00	-	-3.589,90	=	3.589,90
unterer 95% Erwartungswert					
F(oben) - F(unten)	0,00	-	-4.206,91	=	4.206,91
terminal renal elimination xyz					
F(oben)-F(unten)	0,00	-	-4.642,1	=	4.642,11

- der *Bezugswert der relativen Ausscheidung* in Minuten

Dieser Eintrag ist für die Darstellung der relativen Ausscheidung im Diagrammblatt ‚termin. Ausscheid. (rel.)‘ erforderlich. Dieses Diagramm ermöglicht eine grafische Veranschaulichung der Ausscheidungsgeschwindigkeit des Creatinins beim Patienten in Bezug auf den Referenzbereich (vgl. Kap. 8.2.3.4). Bezugswert der relativen Ausscheidung ist in der Regel die Creatinin-Konzentration der Probe 1 zum entsprechenden Zeitpunkt. In diesem Fall ist kein Eintrag vorzunehmen, da diese Zeit automatisch übernommen wird. Nur wenn die Werte der

Proben 1-3 nicht auf einer Regressionsgeraden liegen, wird in einigen Fällen (s. u.) die Probe 2 als Bezugswert der relativen Ausscheidung verwendet. In diesem Fall ist die Zeit *p. appl.* der Probe 2 einzutragen.

- der Exponent  $\beta$

Dieser Eintrag ist für die Berechnung der  $P-CL_{\text{terminal}}$  des Patienten und des GFR-Wertes in % des mittleren Referenzbereiches von entscheidender Bedeutung. Hier ist der Absolutbetrag des auf dem Blatt „terminale Ausscheidung (rel.)“ errechneten Exponenten  $\beta$  einzutragen.

### 8.2.3.3 Diagrammblatt ‚termin. Ausscheid.‘

Die Grafik wird automatisch erstellt und zeigt den Verlauf der exogenen Creatinin-Konzentrationen des Patienten (schwarze Linie) im Verhältnis zum mittleren Verlauf gesunder Tiere (graue Referenzkurve). Die Steilheit der Kurven ist Ausdruck der Ausscheidungsgeschwindigkeit des Creatinins. Ist die Patientenkurve flacher als die Referenzkurve, zeigt das eine – gegenüber dem mittleren Verlauf gesunder Tiere – verminderte Filtrationsleistung der Nieren an. Die Lage der Patientenkurve (über oder unter der Referenzkurve) wird neben der GFR auch durch die Verteilung des Creatinins im Körper beeinflusst (s. u.).

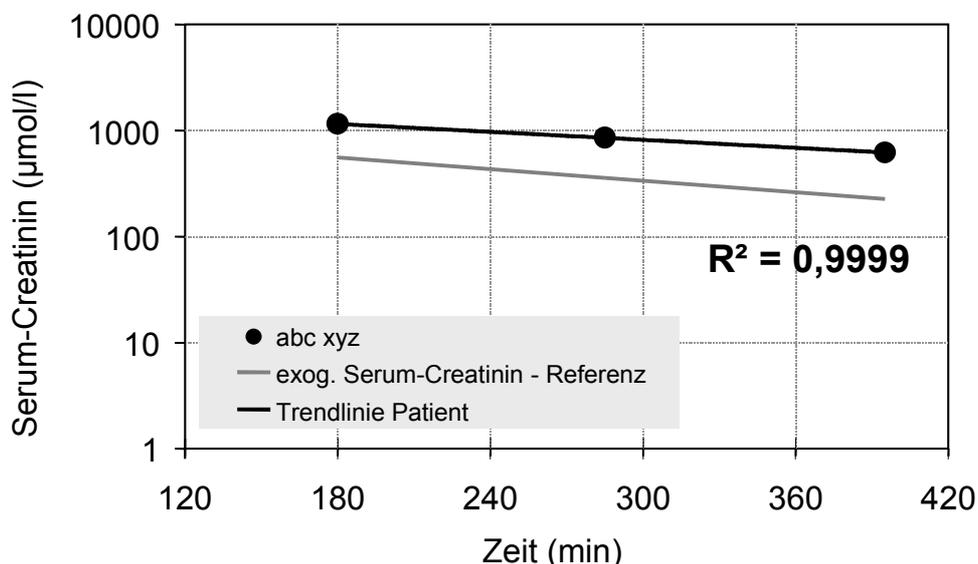


Abbildung 8-1: ‚termin. Ausscheid.‘

Es handelt sich um eine semilogarithmische Darstellung. Liegen alle drei Werte auf der Geraden, kann die ermittelte GFR ohne Einschränkungen als valide betrachtet werden. Als Maß für die Genauigkeit, mit der die Werte auf der Geraden liegen, dient

das Bestimmtheitsmaß der Regression  $R^2$  (siehe auch Abschnitt „Vorgehensweise, wenn die Werte nicht auf der Regressionsgeraden liegen“).

#### 8.2.3.4 Diagrammblatt ‚termin. Ausscheid. (rel.)‘

Die Grafik wird ebenfalls automatisch erstellt. Die grafische Darstellung der Creatinin-Ausscheidung ist hier auf den „Bezugswert der relativen Ausscheidung“ aus dem Tabellenblatt ‚Funktionsdaten‘, in der Regel Probe 1, normiert. Damit wird erreicht, dass die Ausscheidungsgeschwindigkeit des Creatinins beim Patienten (Steilheit der schwarzen Kurve) in Bezug auf den Referenzbereich besser veranschaulicht werden kann. Zu diesem Zweck wurde die Creatinin-Konzentration zum Entnahmezitpunkt, der auf dem Tabellenblatt ‚Funktionsdaten‘ als Bezugswert angegeben ist, gleich 1 gesetzt, und die folgenden Werte sind in Relation dazu dargestellt. Dies gilt sowohl für die Referenzwerte als auch für die Werte des Patienten.

Die im Diagramm dargestellte Formel beschreibt den Abfall der Konzentrations-Zeit-Kurve gemäß Formel [34] (vgl. Kap. 3.4.1.2).

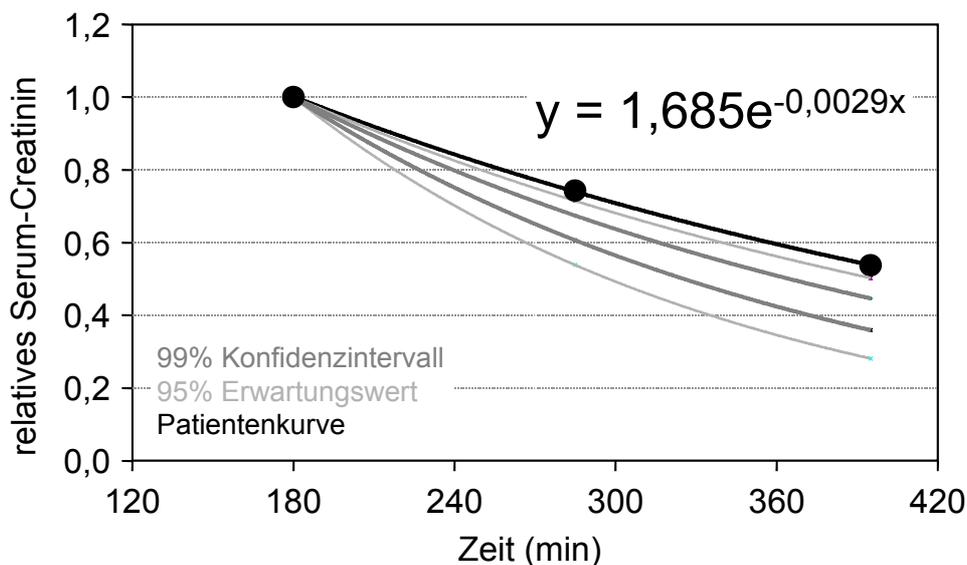


Abbildung 8-2: ‚termin. Ausscheid. (rel.)‘

Der Exponent  $\beta$  beschreibt die Steilheit des Abfalls der Creatinin-Konzentrationen im Blutserum. Je größer der Absolutbetrag von  $\beta$ , desto schneller wird das Creatinin ausgeschieden und desto höher ist damit die GFR. Der Wert des Faktors B des Patienten geht in die Berechnung nicht mit ein. Er wird mit einem Wert von 16,129 (Faktor B aus der Regressionsanalyse der Werte der Gruppe 1, vgl. Kap. 4.3.1) als konstant angenommen.

Der *Absolutbetrag des Exponenten*  $\beta$  ist in das Feld „Excel Exponent aus Diagrammblatt“ auf dem Blatt ‚Funktionsdaten‘ zu übertragen. Anhand dieses Wertes werden die Werte der  $P-CL_{\text{terminal}}$  und die GFR in % des mittleren Referenzbereichs berechnet. Die Angabe der GFR in % des Referenzbereichs bezieht sich auf die Grenzen des 99 % Konfidenzintervalls (vgl. Tabelle 4-5).

### **Vorgehensweise, wenn die Werte nicht auf der Regressionsgeraden liegen**

Liegen die drei Messwerte des Patienten in der grafischen Darstellung des Diagrammblatts ‚termin. Ausscheid.‘ auf einer Geraden und im Diagrammblatt ‚termin. Ausscheid. (rel.)‘ auf der schwarzen Linie, wird der Konzentrationsabfall des Creatinins im Serum nur durch einen Vorgang, die renale Elimination, verursacht. In diesem Fall kann die ermittelte GFR ohne Einschränkungen als valide betrachtet werden. Treten Abweichungen von diesem Regelfall auf, sollten folgende mögliche Ursachen in Betracht gezogen werden:

- Die *Entnahmezeitpunkte* der Proben wurden nicht genau protokolliert.
- Die *Reihenfolge* der Proben wurde verwechselt.
- Die *Applikation* des Creatinins und die Entnahme der Proben sind über den gleichen venösen Zugang erfolgt, und dadurch ist ein Teil des applizierten Creatinins in die Probe 1 gelangt.
- Es liegt ein *Messfehler* vor, d. h. die gemessenen Creatinin-Werte sind nicht korrekt. Dies kann z. B. durch Fehler bei der Umrechnung der Verdünnungsstufen zur Bestimmung hoher Creatinin-Konzentrationen der Fall sein.
- Wenn die *Verteilungsvorgänge* zwischen den Kompartimenten abgeschlossen sind, wird das Creatinin mit konstanter Eliminationsgeschwindigkeit über die Nieren aus dem Körper ausgeschieden. Ist dies zum Zeitpunkt der Entnahme der ersten Probe noch nicht der Fall, so wird der gemessene Creatinin-Wert außerdem durch Verteilungsprozesse im Körper beeinflusst. Gründe für eine verspätet abgeschlossene Verteilung können u. a. Dehydratationszustände oder eine insuffiziente Kreislaufsituation sein.

Sind die Durchführung der exogenen Creatinin-Clearance in der tierärztlichen Praxis einschließlich Protokollierung sowie die labordiagnostische Bestimmung der Werte korrekt erfolgt, so ist davon auszugehen, dass nicht abgeschlossene Verteilungsvorgänge die Ursache sind.

Geringfügige Abweichungen von der Regressionsgeraden können außer Acht gelassen werden. Bei größeren Abweichungen ist zu entscheiden, ob die Berechnung der Clearance anhand aller drei Messwerte oder nur anhand der beiden letzten Proben 2 und 3 diagnostisch sinnvoll ist. Um die Güte der Anpassung der exponentiellen Regressionsgeraden an die drei Messwerte zu beurteilen, wird im Diagrammblatt ‚termin. Aussch.‘ das Bestimmtheitsmaß der Regression ( $R^2$ ) angegeben. Im Idealfall beträgt dieser Wert  $R^2 = 1$ . Bei  $R^2 \geq 0,9800$  kann in der Regel bedenkenlos 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  $R^2 < 0,9500$  ist es meist sinnvoll, die GFR-Abschätzung nur basierend auf zwei Messwerten vorzunehmen. Die überweisende Praxis sollte über die Abweichung der drei Messwerte von der Regressionsgeraden und daraus resultierende Unsicherheiten in der Bewertung des Tests informiert werden. Ggf. sollte der Test in angemessener Zeit wiederholt werden.

Bezüglich der Abweichung der drei Messwerte von einer Geraden in der Diagrammdarstellung ‚termin. Ausscheid.‘ bestehen prinzipiell 2 Varianten:

1. Der Wert der Probe 2 liegt unterhalb der Geraden:

Das bedeutet, dass die Berechnung der Clearance basierend auf allen drei Werten einen höheren Wert für  $\beta$  ergibt als die Berechnung anhand der Proben 2 und 3.

2. Der Wert der Probe 2 liegt oberhalb der Geraden:

Das bedeutet, dass die Berechnung der Clearance basierend auf allen drei Werten einen niedrigeren Wert für  $\beta$  ergibt als die Berechnung anhand der Proben 2 und 3.

Um zu entscheiden, welche Werte in einem solchen Fall in die Berechnung der  $P-CL_{\text{terminal}}$  einbezogen werden, sollten neben den Werten der Clearance-Bestimmung ggf. auch weitere Parameter der Nierenfunktion, z. B. endogene Creatinin-/Harnstoffkonzentration, Harndichte, Urin-Protein-Creatinin-Quotient, berücksichtigt werden. Ggf. sollte die Untersuchung in angemessener Zeit wiederholt werden.

### **Berechnung von $\beta$ anhand von nur 2 Messwerten**

Im Tabellenblatt ‚Funktionsdaten‘ wird in diesem Fall als „Bezugswert der rel. Ausscheidung“ die Zeit der Entnahme von Probe 2 in Minuten eingetragen. Daraufhin erscheint in den Zellen darunter sowohl für die Berechnung der Referenzwerte als auch für die Berechnung der terminalen Elimination des Patienten der Hinweis

„Löschen!“. Der Inhalt dieser Zellen ist zu entfernen. Nun erfolgt auf dem Blatt ‚termin. Ausscheid. (rel.)‘ die Berechnung der Trendlinie des Patienten nur noch anhand der Proben 2 und 3, und aus der Formel ist der entsprechend veränderte Wert  $\beta$  abzulesen. Dieser neue  $\beta$ -Wert wird in die Zelle „Excel Exponent aus Diagrammblatt“ auf dem Blatt ‚Funktionsdaten‘ eingetragen.

Die Berechnung anhand der Messwerte 1 und 2 oder 1 und 3 ist theoretisch ebenfalls durchführbar. Ein Auslassen von Wert 2 oder 3 aus der Berechnung ist aber pharmakokinetisch nicht plausibel, sofern kein labordiagnostischer Messfehler vorliegt und sollte aus diesem Grund nicht erfolgen. Lediglich in (bisher nicht aufgetretenen) Fällen, bei denen die Creatinin-Konzentration der Probe 3 sehr nahe an der endogenen Creatinin-Konzentration liegt ( $<2 \times$  endogenes Creatinin), könnte es sinnvoll sein, die Clearance-Berechnung nur auf Grundlage der Proben 1 und 2 durchzuführen.

#### 8.2.4 Interpretation der Daten, Befund

Die Beurteilung der terminalen Creatinin-Clearance im Vergleich zum Referenzbereich erfolgt in vier Kategorien:

- Die terminale Clearance ist gegenüber den Referenzwerten **nicht** vermindert.  
→ GFR  $>70\%$  des mittleren Referenzbereichs (99 % Konfidenzintervall) und  
→ endogenes Creatinin im Normbereich
- Die terminale Clearance ist gegenüber den Referenzwerten **geringgradig** vermindert.  
→ GFR = 70-50 % des mittleren Referenzbereichs (99 % Konfidenzintervall) und  
→ endogenes Creatinin im Normbereich
- Die terminale Clearance ist gegenüber den Referenzwerten **mittelgradig** vermindert.  
→ GFR = 50-30 % des mittleren Referenzbereichs (99 % Konfidenzintervall) und  
→ endogenes Creatinin im Normbereich
- Die terminale Clearance ist gegenüber den Referenzwerten **hochgradig** vermindert.  
→ GFR  $<30\%$  des mittleren Referenzbereichs (99 % Konfidenzintervall)  
oder  
→ GFR  $<40\%$  des mittleren Referenzbereichs (99 % Konfidenzintervall) und

→ endogenes Creatinin erhöht

Außerdem erfolgte die Angabe der Filtrationsleistung in % des mittleren Referenzbereichs (99 % Konfidenzintervall) mit dem Satz: „Die Filtrationsleistung der Nieren entspricht ca. x-y % des mittleren Referenzbereichs.“

Befindet sich der Exponent  $\beta$  der terminalen Ausscheidung an der unteren Grenze des 95 % Erwartungswertes, bei der Katze bei einem Exponenten  $\beta$  zwischen 0,0032 und 0,0035, wird eine Wiederholung der Clearancebestimmung nach ca. ½ Jahr angeraten.

Bei einem Patienten mit CNI, der eine Nierendiät erhält, sollte der Behandlungserfolg – in Form einer verlangsamten Progression der renalen Malfunktion – anhand von vierteljährlichen Bestimmungen der  $P-CL_{\text{terminal}}$  untersucht werden.