

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klaudentiere)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Dirksen

Untersuchungen über die Nierenfunktion
bei gesunden und bei an akutem Durchfall
erkrankten Kälbern

Bibliothek der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Königinstr. 10
80539 München
Tel. 089 / 21 80 - 26 72

Habilitationsschrift zur Erlangung der
Lehrbefähigung
an der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Vorgelegt von
Dr. med. vet. Wolfgang Klee

München 1985

Inhaltsangabe	Seite
A EINLEITUNG	1
B LITERATUROBERSICHT	3
1. Kurzer Abriß der Nierenphysiologie bei Säugetieren	3
2. Begriffsbestimmungen	6
3. Harnstoff-Plasmaspiegel als Parameter der Nierenfunktion	8
- Vorbemerkungen zur Biochemie	8
- Physiologischer Harnstoff-Blutspiegel bei Kälbern	8
- Renale Ausscheidung von Harnstoff	9
- Vorkommen und Bedeutung erhöhter Harnstoff-Blutspiegel	10
- Harnstoff-Clearance	12
4. Kreatinin-Plasmaspiegel als Parameter der Nierenfunktion	15
- Vorbemerkungen zur Biochemie	15
- Analytische Problematik	15
- Physiologischer Kreatinin-Plasmaspiegel bei Kälbern	16
- Renale Ausscheidung von Kreatinin	16
- Kreatinin-Clearance	18
5. Natrium-Plasmaspiegel und Nierenfunktion	22
- Physiologische Bedeutung von Natrium	22
- Physiologischer Natrium-Plasmaspiegel bei Kälbern	22
- Renale Ausscheidung von Natrium	23
- Vorkommen und Bedeutung pathologischer Natrium-Plasmaspiegel	23
- Natrium-Clearance	25
6. Plasma-Osmolalität, Harnflußrate und renale Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen sowie freien Wassers	26
- Physiologische Bedeutung der Plasma-Osmolalität	26
- Physiologische Plasma-Osmolalität bei Kälbern	26
- Plasma-Osmolalität bei Kälbern mit Durchfall	26
- Physiologische Harnflußrate bei Kälbern	27
- Harnflußrate bei Kälbern mit Durchfall	27
- Renale Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen und freien Wassers	28

	Seite
7. Clearance	30
- Historische Entwicklung des Clearance-Konzepts	30
- Theoretische und praktische Probleme der Clearance-Bestimmung	30
- Parameter der glomerulären Filtrationsrate	33
- Parameter des renalen Plasmaflusses	34
- Klinische Bedeutung von Clearance-Bestimmungen	36
- Problematik der Bestimmung von Verteilungsräumen (insbesondere des Inulin-Verteilungsraums)	38
- Modifizierte Clearance-Bestimmungsverfahren (Totalclearance nach DOST, Zwei-Kompartiment-Modell nach SAPIRSTEIN und andere)	45
- Problematik der Bezugsgrößen für Vergleiche von Clearance-Werten	57
- Inulin-Clearance-Werte bei Rindern	60
- Probleme der Inulin-Analytik	61
- Prüfung der Inulin-Clearance auf Unabhängigkeit von Plasmakonzentration und Harnfluß	62
- Kritische Wertung der Inulin-Clearance unter pathologischen Verhältnissen	63
- Clearance, tubuläres Transportmaximum und renale Extraktion von para-Aminohippursäure (PAH)	64
- "Single-shot"-Clearanceverfahren und PAH-Verteilungsraum	66
- Hinweise zur PAH-Analytik	67
8. Die sogenannte funktionelle Unreife der Nieren Neugeborener	69
9. Das akute Nierenversagen	75
- Begriffsbestimmung	75
- Formen des akuten Nierenversagens	77
- Hypothesen zur Pathogenese	80
- Mögliche Ursachen des ANV	82
- Verlauf	84
- Experimentelle Auslösung	86
- Klinisch-chemische Charakteristika	86

	Seite
C EIGENE UNTERSUCHUNGEN	89
1. Material und Methodik	89
- Versuchstiere	89
- Versuchsanstellung	90
- Behandlung der Proben	93
- Klinisch-chemische Bestimmungen	93
- Berechnungen	93
2. Ergebnisse	95
- Harnstoff-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Harnstoff	95
- Kreatinin-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Kreatinin	97
- Natrium-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Natrium	98
- Plasma-Osmolalität, Harnflußrate und renale Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen sowie freien Wassers	99
- Verteilungsraum und Clearance von Inulin	101
- Verteilungsraum und Clearance von PAH	105
D DISKUSSION	109
- Harnstoff-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Harnstoff	109
- Kreatinin-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Kreatinin	113
- Natrium-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Natrium	117
- Plasma-Osmolalität, Harnflußrate und renale Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen sowie freien Wassers	120
- Verteilungsraum und Clearance von Inulin	122
- Verteilungsraum und Clearance von PAH	127
- Zusammenfassende Diskussion	130
1. Wie verhalten sich die Inulin- und PAH-Clearance-Werte bei Kälbern mit Durchfall im Vergleich zu den Normalwerten?	130
2. Lassen sich die mit unterschiedlichen Methoden gewonnenen Clearance-Werte vergleichen?	131
3. Lassen die Daten einen besonders geeigneten Bezugstandard für Clearance-Werte erkennen?	132
4. Ergeben die Daten Hinweise auf das Vorliegen eines akuten Nierenversagens bei den untersuchten Tieren?	134
5. Welche klinische Bedeutung kommt den erhobenen Befunden zu?	135
E ZUSAMMENFASSUNG	140

Band 2

F LITERATURVERZEICHNIS	148
G ANHANG	226
- Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	227
- Tabellen	232
- Abbildungen	293
H DANKSAGUNGEN	318

A EINLEITUNG

Seit jeher ist der Kälberdurchfall, insbesondere die in den ersten zwei bis drei Wochen post natum auftretende Neugeborendiarrhoe, die häufigste und verlustreichste Aufzuchtkrankheit beim Rind. In allen Ländern mit wirtschaftlich bedeutsamer Rinderhaltung werden auf verschiedenen Gebieten intensive Bemühungen zur Bekämpfung oder Verhütung des Kälberdurchfalls unternommen. Trotzdem sind die dadurch verursachten Schäden nach wie vor erheblich. Es wird sogar von zunehmender Tendenz berichtet (476).

Nachdem jahrzehntelang *Escherichia coli* als der Erreger des Kälberdurchfalls ("Weiße Kälberruhr") angesehen wurde, sind in den letzten 15 Jahren eine Reihe von Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Protozoen) aus Kälbern mit Durchfall isoliert worden, von denen sich mehrere in Experimenten an gnotobiotischen bzw. gnotoxenischen Kälbern als enteropathogen erwiesen haben. Es ist anzunehmen, daß weitere Entdeckungen folgen werden. Nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens scheinen der Neugeborendiarrhoe auch hierzulande in der Mehrheit Mischinfektionen mit verschiedenen Keimen zugrunde zu liegen, die zum Teil synergistisch zusammenwirken. Die Schwere der Erkrankung scheint von der fallweise wechselnden Erregerkombination und von der Reihenfolge ihrer Ansiedlung abzuhängen, wobei die Virusinfektionen offensichtlich Schrittmacherfunktion übernehmen (398, 4, 5, 368, 25, 246).

Es ist bisher nicht möglich, aufgrund klinischer oder klinisch-chemischer Befunde eine ätiologisch orientierte Differenzierung des Komplexes "akuter Kälberdurchfall" vorzunehmen (mit der möglichen Ausnahme der Salmonellose und der Gärungsdiarrhoe). Vielmehr stellt er sich dem Kliniker als pathophysiologischer Prozeß dar, der von einer Anzahl von miteinander verflochtenen Komponenten (Dehydratation, metabolische Azidose, Hyperkaliämie, Azotämie, Hypoglykämie) in wechselnder Ausprägung begleitet wird (121, 159, 407, 322, 323, 518, 402).

Einige dieser pathophysiologischen Befunde werden in der Literatur als Ausdruck von Störungen der Nierentätigkeit interpretiert, so

- Oligo-Anurie (93, 398, 47, 406, 409, 504),
- Azotämie (275, 198, 397, 479, 110, 347),
- Azidose (304, 409, 496) sowie
- Hyperkaliämie (432, 198, 472, 110, 347).

Manche Autoren leiten daraus das Vorliegen einer Niereninsuffizienz (306, 321, 357, 409, 496, 430) bzw. eines Nierenversagens (195, 324) ab.

In der überblickten Literatur finden sich keine Berichte über gezielte Untersuchungen über die Nierenfunktion bei Kälbern mit Durchfall. Daß es sich möglicherweise "lohnt", den Nierenfunktionen bei diesen Tieren mehr Aufmerksamkeit zu widmen, geht aus der Erfahrung hervor, daß Patienten mit stark erhöhtem Harnstoff-Blutspiegel deutlich schlechtere Heilungsaussichten haben als Tiere ohne diesen Befund (193, 29, 176, 180, 293). OSBALDISTON und MOORE (1971) betonen, daß bei Kälbern mit Durchfall die Wiederherstellung der Nierenfunktion von höchster Bedeutung sei.

Diese Arbeit soll daher einen Beitrag leisten zur Beschreibung möglicher Funktionsstörungen der Nieren im Verlauf akuter Durchfallerkrankungen bei Kälbern. Wesentliche Teilaspekte dieses Krankheitskomplexes werden dabei bewußt außer acht gelassen, so die Diskussion der Aetiologie und immunologischer Fragen. Dafür wird ausführlicher auf die Pathophysiologie und die Problematik der Clearance-Bestimmungen eingegangen.

B LITERATUROBERSICHT

1. Kurzer Abriß der Nierenphysiologie bei Säugetieren

Eine umfassende Abhandlung der Nierenphysiologie kann nicht Anliegen dieser Arbeit sein. Daher beschränkt sich die folgende Darstellung in Umfang und Tiefe auf das für ein kritisches Verständnis der klinischen Testverfahren der Nierenfunktionen notwendige Maß. Ausführliche Beschreibungen der Nierenphysiologie finden sich unter anderem in der klassischen Monographie von SMITH (1951) sowie bei ORLOFF und BERLINER (1973).

Die Nieren sind die Haupt "exekutiv"organe bei der Kontrolle des Volumens und der Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit (240, 411, 481, 72, 126, 482, 258, 186).

Ihre wichtigsten Teilaufgaben sind dabei (98):

- Ausgleich der Wasserbilanz,
- Steuerung der Elektrolythomöostase,
- Langzeit-Feinregulation des Säure-Basen-Haushaltes,
- Ausscheidung stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte.

Den Nieren fließt etwa ein Viertel des vom linken Herzen ausgestoßenen Blutes zu (209, 126, 358). Das bedeutet, daß etwa alle zwei Stunden ein Volumen in der Größe des Extrazellulärraums der renalen Kontrolle unterworfen wird (284, 412). Intakte Nieren bereiten daraus einen Endharn, dessen Menge 10 bis 0,2 % dieses Volumens beträgt (226, 513).

Zur Erfüllung der oben genannten Aufgaben stehen den Nieren im wesentlichen vier Mechanismen zur Verfügung:

- glomeruläre Filtration,
- aktive tubuläre Rückresorption mit daraus resultierenden passiven Transportvorgängen,
- aktive tubuläre Sekretion,
- Diffusion.

Glomeruläre Filtration: In den Glomeruli wird über eine filtrierende Oberfläche, die etwa 10 % der Körperoberfläche beträgt (289, 500, 209), der Primärharn abgepreßt. Die Menge der Flüssigkeit, die von allen Glomeruli zusammen in der Zeiteinheit (üblicherweise wird auf eine Minute bezogen) filtriert wird, die sogenannte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), wird als der wichtigste renale Funktionsparameter angesehen (460, 32, 313, 412, 126). Die GFR liefert ein Maß für die Anzahl der

funktionierenden Nephrene (103). Solange noch ausreichend filtriert wird, ist die Ausscheidungsfunktion der Nieren gesichert (126). Allerdings schließt eine normale GFR pathologische Veränderungen in der Niere nicht aus (460).

Die GFR ist eine reelle Größe, aber nicht direkt meßbar, da sie sich aus den Filtraten der einzelnen Nephrene (single nephron glomerular filtration rate = SNGFR) zusammensetzt, wobei eine beträchtliche quantitative Heterogenität der SNGFR besteht (451, 126, 186). Als bestes indirektes Maß der GFR gilt die Inulin-Clearance (siehe unten). Alle wissenschaftlichen Daten über das Verhalten der glomerulären Filtration sind über sie gewonnen worden (244).

Die GFR wird im wesentlichen von vier Faktoren bestimmt (487):

- dem glomerulären Plasmafluß,
- dem hydrostatischen Druckgradienten zwischen Kapillare und Bowmanschem Raum,
- dem systemischen onkotischen Druck,
- dem glomerulären Permeabilitätskoeffizienten.

Bei konstantem onkotischen Druck und hydrostatischen Druckgradienten bestimmt hauptsächlich der glomeruläre Plasmafluß die GFR (78).

Eine Erhöhung der GFR durch Glucocorticoide (98) und durch Barbituratnarkose (52) wurde beschrieben.

Sowohl für das einzelne Nephron als auch für die Niere insgesamt gibt es einen Rückkoppelungsmechanismus, der die Blutzufuhr (und damit die GFR) regelt, ein Phänomen, das auf der Ebene der Nephrene als glomerulo-tubuläres Gleichgewicht bezeichnet wird (481, 388, 482, 215). Die sogenannte Autoregulation der renalen Hämodynamik, die auch an der isolierten, perfundierten Niere nachweisbar ist (186), bewirkt, daß die Nierendurchblutung (und damit die GFR) bei systemischen Arteriendrucken von 80 bis 200 mm Hg weitgehend konstant bleibt (94). Dies wird durch eine Anpassung des Widerstandes in den renalen Gefäßen an den systemischen Druck erreicht. Unterhalb des Bereichs der Autoregulation, bei etwa 80 bis 60 mm Hg, bleibt der Widerstand der Nierengefäße praktisch gleich; daher fällt der renale Blutfluß proportional zum systemischen Blutdruck (276). Sinkt der mittlere systemische Blutdruck unter 60 bis 40 mm Hg, versiegt die glomeruläre Filtration (492, 448, 10). In diesem Bereich kann der Widerstand der Nierengefäße wieder ansteigen; der renale Blutfluß sinkt dann überproportional schneller ab als der systemische Blutdruck (278).

Tubuläre Rückresorption: Das Glomerulusfiltrat mit seinem erheblichen Volumen und den vielen darin gelösten lebenswichtigen Substanzen befindet sich effektiv außerhalb des Organismus; keine Membran trennt es von der Außenwelt. Es muß daher gewährleistet sein, daß es nicht unkontrolliert verlorengeht, was innerhalb kurzer Zeit zum Tod im hypovolämischen Schock führen würde (482, 186). Die Aufgabe der Volumeneinsparung fällt den Tubuli und den Sammelröhren zu (239, 126, 290).

Im Gegensatz zur glomerulären Filtration, die keinen lokalen Energieverbrauch erfordert (481, 412), werden zur aktiven Rückresorption Energie und Sauerstoff benötigt, wobei der Sauerstoffverbrauch oberhalb des basalen Niereneigenbedarfs proportional zur Natrium-Rückresorption ist (209, 481, 132, 412).

Der tubulären Rückresorption unterliegen praktisch alle lebenswichtigen Bestandteile des Glomerulusfiltrates, insbesondere die sogenannten Schwellenstoffe, z.B. Glucose.

Tubuläre Sekretion: Gewisse Substanzen, meist Fremdstoffe für den Organismus (126), werden nicht nur glomerulär filtriert (was bei Stoffen mit ausgeprägter Bindung an Plasmaeiweiße keine sehr effektive Elimination bewirken würde), sondern zusätzlich noch von den Tubuli aktiv sezerniert, so unter anderem die zur Bestimmung des effektiven renalen Plasmaflusses verwendete para-Aminohippursäure (siehe unten), aber auch Kalium (287).

Charakteristisch für aktive Transporte, sowohl für Resorption als auch für Sekretion, sind kompetitive Hemmbarkeit, "Bergauf"-Transport (entgegen einem Konzentrationsgefälle) und Limitierung der Transportleistung bei hohen Konzentrationen an Substrat (209). Die Effekte der einzelnen Tubuluszellen werden durch das sogenannte Gegenstromprinzip potenziert, das vom Gesichtspunkt des Energieaufwandes ein sehr ökonomisches System darstellt (126).

Passive Diffusion: Dieser Mechanismus ist vor allem bei der Ausscheidung von Harnstoff von Bedeutung (244), wobei die daraus resultierende intrarenale Verteilung von Harnstoff eine Rolle bei der Harnkonzentrierung spielt (169, 186).

2. Begriffsbestimmungen

Vor der Besprechung des übrigen Stoffgebietes sind einige Begriffe von zentraler Bedeutung zu bestimmen, da sie in der Literatur nicht einheitlich definiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Definitionen für "Azotämie" und "Urämie" von FINCO (1980) übernommen:

Azotämie = Erhöhung der Blutspiegel stickstoffhaltiger Stoffwechselendprodukte

Urämie = Konstellation klinischer Symptome, darunter Lethargie, Anorexie und veränderte Harnproduktion, die Nierenfunktionsstörungen begleiten kann.

Urämie wird von anderen Autoren in unterschiedlicher Weise definiert, so z.B. als "pathologische Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut" (98), "akute und chronische Zustände, in denen der Blutspiegel stickstoffhaltiger Endprodukte ansteigt" (144).

Da Definitionen, die Begriffe wie "Erhöhung" enthalten, Kenntnis der Normalwerte bzw. -bereiche voraussetzen, müssen auch deren Bedeutungen umrissen werden. Die umfangreiche Literatur über die Problematik des Konzeptes des Normalbereichs kann hier nicht in extenso referiert werden. Stellvertretend sei auf die Arbeiten von MURPHY (1966, 1976), MURPHY und ABBEY (1967), ELEVBACK et al. (1970) und FEINSTEIN (1977) verwiesen. Es sollen lediglich einige der wichtigsten Aspekte herausgegriffen werden:

- Es ist schwierig, "Normalität" oder "Gesundheit" positiv zu definieren (im Sinne von Auswahlkriterien für Lieferanten von Normalwerten).
- Die weit verbreitete Annahme, daß ein mit $\bar{x} \pm 2s$ (wobei \bar{x} das arithmetische Mittel, und s die Standardabweichung einer Stichprobe sind) errechneter Bereich etwa 95 % aller Werte einer Population erfasse, trifft nur zu, wenn die Stichprobe repräsentativ ist und die Variable in der Population eine GAUSS-Verteilung zeigt, was keineswegs vorausgesetzt werden kann.

- Die spezielle Fragestellung bzw. die relative Bedeutung der möglichen Fehler bei der Zuordnung (falsch positiv und falsch negativ) bestimmt die zweckmäßige Lage der kritischen Grenze.
- Je mehr versucht wird, der komplexen Realität mit ihren fließenden Übergängen Rechnung zu tragen, umso weniger befriedigen dichotome Einteilungen ("normal" - "pathologisch"). Die unter anderen von GROSS (1969) vorgeschlagene Dreiteilung: "sicher normal" - "fraglich pathologisch" - "sicher pathologisch" wird der Realität gerechter, eliminiert aber nicht die Problematik der Grenzziehungen.

In den folgenden Darstellungen wird in Ermangelung adäquaterer Daten auf die Berechnung von Normalbereichen aus $\bar{x} \pm 2s$ zurückgegriffen.

Obwohl die Nieren bekanntmaßen eine Reihe von Leistungen erbringen, die, zumindest schwerpunktmaßig oder initial, getrennt beeinträchtigt sein können (251, 186), korrekterweise also von "Nierenfunktionen" gesprochen werden müßte (wie z.B. 384, 459, 51, 285, 350, 205), verwenden viele Autoren den Begriff "Nierenfunktion" (z.B. 460, 297, 321, 357, 120, 400). Und schon BRANDT-REHBERG (1929) schrieb: Gewöhnlich kümmert sich der Arzt überhaupt sehr wenig um die Teilstufen der einzelnen Abschnitte der Niere, sondern ist mit einem mehr oder weniger korrekten Maß für die Gesamtfunktion der Niere zufrieden." In diesem Sinne wird im folgenden unter "Nierenfunktion" eine Reihe von Teilstufen bzw. deren Gesamtheit verstanden.

In ähnlicher Weise ist der Ausdruck "renal disease" zu werten, dem im deutschen Sprachraum "Nephropathie" entsprechen dürfte, die von EDEL und ALTMEYER (1976) als "unerwünschte funktionelle und strukturelle Nierenveränderungen infolge exogen-chemischer oder biologischer Noxen" definiert wird.

2. Harnstoff-Plasmaspiegel (P Hst*) als Parameter der Nierenfunktion

- Vorbemerkungen zur Biochemie

Harnstoff (Hst) ist bei den meisten Säugetieren das quantitativ wichtigste Stickstoff-Ausscheidungsprodukt (284). Seine Synthese aus dem zelltoxischen Ammoniak findet hauptsächlich in der Leber statt und ist ein energieverbrauchender Prozeß. Harnstoff verteilt sich im gesamten Körperwasser (335); eine Erhöhung des Blutspiegels bedeutet daher keinen osmotischen Gradienten an der Zellmembran.

Hst stellt den größten Anteil am sogenannten Rest-Stickstoff (Rest-N), also der nicht in Eiweiße eingebauten Stickstoff-Fraktion des Blutes.

Der Hst-Blutspiegel ist bei einem Individuum im Verlauf des Tages relativ konstant (335), unterliegt aber keiner Regulation im Sinne einer Homöostase, sondern resultiert aus enteraler N-Resorption (7, 355, 327, 513, 312, 284, 128, 244) und endogener Produktion aus Eiweiß- bzw. Aminosäurenkatabolismus (366, 54, 55, 307, 186) einerseits und Elimination über Harn und Speichel andererseits.

In englischsprachigen, besonders in amerikanischen Publikationen wird häufig statt der Hst-Konzentration der BUN-(blood urea nitrogen = Blut-Harnstoff-Stickstoff)Spiegel angegeben, wobei einem BUN von 10 mg/dl ein P Hst von 21,44 mg/dl entspricht.

- Physiologischer Harnstoff-Blutspiegel bei Kälbern

Tabelle 1 gibt einen Überblick über Literaturangaben zum normalen Hst-Blutspiegel bei Kälbern. Das gewichtete Mittel** aus Angaben über rund 800 Tiere liegt etwa bei 25 mg/dl, die obere Grenze des Normalbereichs bei 48 mg/dl.

* Ein alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen mit Erklärungen findet sich im Anhang.

** Errechnet unter Berücksichtigung der von den einzelnen Autoren untersuchten Anzahl von Probanden.

LUPKE (1964) und McMURRAY et al. (1978) halten neugeborene Kälber für "urämisches". Laut LUPKE (1966) haben neonatale Kälber einen hohen Hst-Blutspiegel (ca. 31 mg/dl), der bis zum 5. bis 6. Lebenstag auf etwa die Hälfte abnimmt. Ober sinkende Hst-Blutspiegel bei neugeborenen Kälbern berichten auch DEMIGNE und REMESY (1979). Andere Autoren (457, 217, 410, 479, 29) fanden dagegen keine signifikanten altersabhängigen Veränderungen des Hst-Blutspiegels bei Kälbern in den ersten drei Lebenswochen. Weite Variationen des Hst-Blutspiegels (28 - 44 mg/dl), jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Tagen, wurden von THORNTON et al. (1973) bei gesunden Kälbern im Alter bis zu 10 Tagen festgestellt.

Signifikante Unterschiede im Hst-Blutspiegel von Kälbern wurden von LUMSDEN et al. (1980) zwischen verschiedenen Herkunftsbeständen gefunden. Dieser Befund könnte durch unterschiedliche Menge und Zusammensetzung (im Sinne von biologischer Wertigkeit) der Tränke in den verschiedenen Betrieben zu erklären sein. So hatten gestillte Säuglinge niedrigere Hst-Blutspiegel als solche, die Flaschenmilch oder gemischte Diät erhielten (123). Merkwürdigerweise soll jedoch laut REECE und WAHLSTROM (1972) die Aufnahme reiner Kuhmilch bei Kälbern zu höheren Harnstoff-Blutspiegeln führen als die von Milchaustauschern (42,6 vs. 31,0 mg/dl). In welchem Maß der Hst-Blutspiegel beim Menschen von der Protein-Zufuhr abhängig ist, zeigen Daten von ADDIS et al. (1947), die in Tabelle 2 zusammengefaßt sind. Die Proteinzufluhr liegt bei gesunden wachsenden Kälbern im allgemeinen höher als es den Werten aus Tabelle 2 entspricht. Aus Angaben von ROY (1980) errechnet sich für ein Kalb mit 40 kg Körpermasse schon ein täglicher Erhaltungsbedarf von etwa 2,5 g Protein pro kg Körpermasse. Daß der Hst-Blutspiegel bei Kälbern trotzdem in der Regel niedriger liegt, als nach Tabelle 2 zu erwarten wäre, dürfte in der anabolen Stoffwechselleage der Kälber begründet sein (526).

- Renale Ausscheidung von Harnstoff

Die renale Ausscheidung von Hst wurde in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts intensiv untersucht (z.B. 366). In diesem Zusammenhang wurde auch der Begriff der Clearance geprägt.

Aus dem Primärharn diffundieren im Bereich des proximalen Tubulus etwa 40 bis 50 % des filtrierten Harnstoffs in das peritubuläre Interstitium zurück (402, 284). Die Harnstoff-Clearance (C_{Hst}) ist also kleiner als die GFR (125). Die relative Höhe der distalen Hst-Rückdiffusion ist umso geringer,

je größer der Harnfluß ist (447). Laut STEINITZ und TORKAND (1940) beträgt die gesamte Hst-Rückdiffusionsrate bei hohen Harnkonzentrationen durchschnittlich 75 %.

Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, daß die Harnstoffausscheidung keine aktiven Transportmechanismen beinhaltet (209, 186). Dagegen führt KETZ (1980) aus, daß Harnstoff tubulär auch aktiv sezerniert werden könne, da bei verschiedenen Haustierarten C Hst über die Inulin-Clearance (C In) ansteige. In diesem Zusammenhang ist die von AFZAL et al. (1981) mitgeteilte Beobachtung von Interesse, wonach bei 8 gesunden, erwachsenen, weiblichen Schafen eine C Hst gemessen wurde, die über der Kreatinin-Clearance (C Kr) lag.

- Vorkommen und Bedeutung erhöhter Harnstoff-Blutspiegel

Tabelle 3 enthält eine Zusammenstellung von Literaturangaben über Hst-Blutspiegel bei Kälbern mit akutem Durchfall. Im Gegensatz zu den Werten bei gesunden Tieren stellen Meßwerte von akut kranken Tieren Momentaufnahmen aus den jeweiligen Krankheitsverläufen dar. Die Berechnung eines Durchschnittswertes erscheint daher wenig sinnvoll. Es kann aber bei der Vielzahl der dokumentierten Befunde keinen Zweifel geben, daß es bei Kälbern mit akutem Durchfall zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Erhöhung des Hst-Blutspiegels kommt. Aus der Tabelle geht auch hervor, daß schwer erkrankte Tiere, insbesondere solche, die die Erkrankung nicht überleben, im allgemeinen die höheren Werte aufweisen.

Außer der zweifellos bestehenden Dehydratation mit Hämokonzentration kommen bei Diarrhoe-Kälbern als wesentliche Mechanismen dabei Katabolismus (bzw. verminderter Anabolismus) und reduzierte renale Elimination in Frage.

Die potentielle Bedeutung von Katabolismus ergibt sich aus folgender Überlegung: Würde der gesamte Stickstoff aus einem Gramm Protein in Form von Harnstoff im Gesamtwasser von einem Kilogramm Körpermasse (rund 750 ml - DALTON, 1964) verteilt, ergäbe sich eine Erhöhung des Hst-Blutspiegels um 45 mg/dl.

Bei akutem, kompletten Ausfall der renalen Elimination (durch bilaterale Nephrektomie) erhöhte sich bei vier Rindern der Hst-Plasmaspiegel um durchschnittlich 53 mg/dl/24 h während der ersten drei Tage post operationem (509). Dieser Befund ist vergleichbar mit den Angaben von BASTL et al. (1980), wonach bei Menschen nach totalem Versiegen der glomerulären Filtration der Hst-Spiegel täglich um etwa 40 bis 55 mg/dl ansteigt.

Eine Erhöhung des Hst-Spiegels als solche hat keine nachteilige Wirkung, denn Hst selbst ist nicht toxisch (98). Die Bedeutung einer solchen Erhöhung liegt vielmehr darin, daß sie ein leicht bestimmbarer Indikator für die Retention anderer, toxischer Metaboliten ist (126, 465).

Über die Interpretation von Hst-Spiegel und Hst-Clearance (C Hst) im Hinblick auf die Nierenfunktion wird im folgenden näher eingegangen. Aus dem Voranstehenden geht hervor, daß der Hst-Blutspiegel nicht allein durch die Funktion der Nieren bestimmt wird. Trotzdem wird die Messung des Hst-Spiegels (oft zusammen mit dem Kreatinin-Spiegel, siehe unten) in Human- und Veterinärmedizin in der klinischen Routinediagnostik als orientierende Oberprüfung der Nierenfunktionen, insbesondere der GFR angesehen (50, 284, 412, 136, 232, 220, 465). Normale Ergebnisse werden dabei als Anzeichen dafür gewertet, daß keine klinisch relevante renale Funktionsstörung vorliegt und weitere Untersuchungen in dieser Richtung nicht erforderlich sind (186), obwohl der Hst-Spiegel kein empfindlicher Indikator für Störungen der Nierenfunktionen ist (67, 34, 183, 417). Etwa 3/4 der renalen Funktionskapazität müssen ausfallen (144, 186, 220) bzw. C Hst muß auf 1/5 ihres Normalwertes gesunken sein (50), bis der Hst-Spiegel eindeutig in den allgemein für die betreffende Spezies festgelegten pathologischen Bereich ansteigt. Ist jedoch der individuelle Ausgangswert bekannt (was allerdings in praxi selten der Fall sein dürfte, am ehesten bei Versuchstieren), können schon wesentlich geringere Funktionseinschränkungen der Nieren am Ansteigen des Hst-Spiegels erkannt werden (284, 129). So steigt z.B. die Hst-Konzentration im Blut von 27 mg/dl auf 44 mg/dl, wenn die GFR auf 60 % reduziert ist (126).

Auf eine prognostische Information aus dem Hst-Blutspiegel von Kälbern mit Durchfall weisen einige Autoren hin (29, 176, 293). BARBER et al. (1975) ziehen dabei die Grenze für eine noch günstige Prognose bei etwa 100 mg/dl. Daß aber ein erhöhter Hst-Spiegel direkt einen letalen Einfluß hat, wie STAMATOVIC und MILIC (1966) meinen, erscheint angesichts der Ungiftigkeit von Harnstoff (98) kaum denkbar.

Im Zusammenhang mit dem im Anschluß zu besprechenden Kreatinin-Blutspiegel sind zu diskutieren

- die vergleichende Bewertung als Nierenfunktionsparameter und
- die Information, die aus der Relation beider Meßgrößen zu gewinnen ist.

Hinsichtlich des ersten Punktes sind die meisten Autoren der Ansicht, daß der Kreatinin-Blutspiegel der bessere (oder weniger schlechte) Indikator für die GFR ist, weil der Kreatinin-Spiegel weniger von extrarenalen Faktoren beeinflußt wird (36, 54, 55, 144, 284, 307, 37) und weil die renale Elimination von Kreatinin weniger tubulär modifiziert wird (517, 186). Gleich gut, bzw. gleich schlecht werden beide Größen von FINCO und DUNCAN (1976), BOVEE und JOYCE (1979) und FINCO (1981) beurteilt. GUNDERSBY (1970) weist dagegen darauf hin, daß von allen Rest-N-Fraktionen der Hst-Spiegel den relativ größten Anstieg zeigt. Auch DEMIGNE und REMESY (1979) sind der Ansicht, daß P Hst einer der empfindlichsten Parameter ist.

Im Bezug zum zweiten oben aufgeführten Punkt (Relation beider Meßgrößen) schreibt DOSSETOR (1966), daß spezielle pathophysiologische Schlußfolgerungen aus dem Verhältnis von Hst- zu Kreatinin-Blutspiegel gezogen werden können und deshalb stets beide Größen bestimmt werden sollten. Dieser Hst/Kr-Quotient beträgt normalerweise etwa 20:1 (wenn die Dimension mg/dl ist; auf BUN bezogen 10:1), Erhöhungen dieses Quotienten sollen unter anderem auftreten bei

- ausgeprägter glomerulotubulärer Imbalanz (mit verstärkter Rückdiffusion von Hst und evtl. Sekretion von Kreatinin) aufgrund von Dehydratation oder glomerulärer Erkrankungen;
- exzessiver Eiweißzufuhr bei bestehender Niereninsuffizienz;
- exzessivem Katabolismus.

Erniedrigte Quotienten sollen zu beobachten sein bei

- sehr niedriger Eiweißzufuhr bei Patienten mit Nierenparenchymenschäden;
- starkem Erbrechen oder starkem Durchfall bei chronischer Niereninsuffizienz.

In dem hier vor allem interessierenden Zusammenhang ist hervorzuheben, daß bei prärenaler Azotämie eine Erhöhung des Hst/Kr-Quotienten zu erwarten ist.

- Harnstoff-Clearance (C Hst)

Beim Menschen ist C Hst in etwa proportional zur Quadratwurzel des Harnminutenvolumens (Regel von AUSTIN, STILLMAN und VAN SLYKE) bis zu einer gewissen Obergrenze des Harnflusses ("augmentation limit"), die bei Erwachsenen bei 1,7 bis 2,5 ml/min liegt. Ab hier beträgt C Hst rund 75 ml/min ("maximum

clearance"; 22, 366). Um Clearance-Werte bei Harnflußraten unter dem "augmentation limit" vergleichbar zu machen, schlugen die zuletztgenannten Autoren (366) vor, sie auf ein standardisiertes Harnminutenvolumen von 1 ml ("standard clearance") zu beziehen.

Sowohl bei Stuten (298) als auch bei Kühen (404) wurde ein "augmentation limit" der C Hst bei einem Harnminutenvolumen von 10 ml gefunden; die maximale Clearance lag nach 29 Messungen an 12 Stuten bei $350 \pm 100 \text{ ml/min/500 kg}$ und bei den Kühen um $420 \pm 64 \text{ ml/min/500 kg}$.

Dagegen berichten SCHMIDT-NIELSEN et al. (1958), daß bei Schafen mit normaler Proteinzufuhr das Verhältnis von Hst-Clearance zu Inulin-Clearance (C In) bei Harnminutenvolumina, die Inulin-Harn/Plasma-Quotienten von 10 bis 500 entsprachen, konstant war. Diese Spanne von Inulin-Harn/Plasma-Quotienten bedeutet, daß zwischen 10 und 0,2 % des Primärharns ausgeschieden wurden. Bezogen auf Kühe (zum Vergleich mit den Angaben von 404) sind das Harnminutenvolumina von etwa 38 bis 0,8 ml, also zum Teil deutlich niedriger als das von dem genannten Autor (404) ermittelte "augmentation limit". (Bei Unterschreitung dieses Limits wäre ein Absinken des Quotienten aus Hst- und Inulin-Clearance zu erwarten.) Bei Schafen mit niedriger Proteinzufuhr sank jedoch der Quotient aus C Hst und C In bei niedrigem Harnfluß deutlich ab.

Bei Untersuchungen an Hunden konnte das Phänomen des "augmentation limit" nicht gefunden werden (447).

Außer einem "augmentation limit" beim Harnfluß gibt es für die Harnstoff-Ausscheidung auch noch eine solche Obergrenze beim Blutspiegel, die aber so hoch liegt, daß sie für praktische Belange keine Bedeutung hat (22).

Die Bestimmung der C Hst nach dem klassischen Verfahren mit Blasenkatheterismus und quantitativer Harnsammlung dürfte in der klinischen Praxis kaum jemals indiziert sein, denn sie ist, anders als C In oder die PAH-Clearance (siehe unten) kein Parameter für eine der wichtigen renalen Funktionskenngrößen GFR oder RPF (244), sondern am ehesten ein Maß für die Rückdiffusion im Bereich der Tubuli (8). Für diese Größe sind aber in der überblickten Literatur keine Korrelationen zu bekannten Krankheitseinheiten beschrieben worden.

Laut MÖLLER et al. (1928) kann die Harnstoff-Clearance (C Hst) als Maß für die Konzentrationsfähigkeit und das Exkretionsvermögen ("excreting ability") der Nieren interpretiert werden. Für die Konzentrationsfähigkeit gibt es aber einfachere Tests, und "excreting ability" bedarf einer exakten Definition. Im Zusammenhang mit der Inulin-Clearance soll C Hst Einblicke in das Ausmaß tubulärer Funktionsstörungen und ihre Beziehung zur Leistung der Glomeruli bieten können (517).

Über die Größe der C Hst bei Wiederkäuern sind in der gesichteten Literatur nur wenige Angaben, die in Tabelle 4 zusammengefaßt sind. Dabei fällt auf, daß die Werte von DALTON (1968) bei Kälbern identisch sind mit denen von AFZAL et al. (1981) bei Schafen.

Bei einem (gesunden) Individuum können Schwankungen der (Standard)-C Hst in Höhe von 10 % auftreten (366).

4. Kreatinin-Plasmaspiegel (P Kr) als Parameter der Nierenfunktion

- Vorbemerkungen zur Biochemie

Kreatinin wird in verschiedenen Organen (hauptsächlich Muskeln, Leber und Nieren) durch Dehydrierung aus Muskelkreatin gebildet (457, 205, 83). Die umgekehrte Reaktion soll im Organismus nicht stattfinden (84, 451). Der tägliche Anfall von auszuscheidendem Kreatinin ist bei den meisten Individuen relativ konstant (144, 370) und entspricht etwa 1 bis 2 % der vorhandenen Muskelkreatins (57, 61), ist also proportional zur (fettfreien) Körpermasse (142, 491). Kreatinin verteilt sich im gesamten Körperwasser (160), möglicherweise jedoch nicht in allen Phasen gleichmäßig (279).

- Analytische Problematik

Die in der klinischen Praxis bisher weit verbreitete Kreatinin-Bestimmungsmethode nach JAFFE (1886) mit Pikrinsäure ist nicht spezifisch. Eine Reihe von im Blut vorkommenden Substanzen werden damit ebenfalls erfaßt. Sie werden in ihrer Gesamtheit als Pseudokreatinin bzw. als Nichtkreatinin-Chromogene (non-creatinine chromogens) bezeichnet (186). Ober ihren Anteil am Kreatinin-Gesamtchromogen bei gesunden Individuen differieren die Angaben erheblich. Sie reichen von 15 % (Mensch - 142), 20 % (Mensch - 45), 20 bis 25 % (alle Spezies - 500) über 22,5 % (Ziegenlämmer - 286) bis 44 % (Hund 24). HEALY (1968) konnte überhaupt keine feste Relation feststellen.

Pseudokreatinin erscheint nicht im Harn (186), und seine Konzentration im Blut scheint bei Nierenfunktionsstörungen nicht wesentlich zuzunehmen, so daß sein relativer Anteil bei steigendem Gesamt-Kreatinin-chromogen sinkt (141, 24, 186). Die zuerst genannte Tatsache führt dazu, daß die über die Bestimmung von Kreatinin-Chromogen errechnete Kreatinin-Clearance kleiner ist als die über echtes Kreatinin bestimmte (286).

Eine sehr ausführliche Darstellung der Probleme der Kreatinin-Analytik findet sich bei POPELLA (1982).

- Physiologischer Kreatinin-Plasmaspiegel bei Kälbern

Literaturangaben zum normalen Kreatinin-Plasmaspiegel (P Kr) bei Wiederkäuern sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Angesichts der geringen Anzahl von Meßdaten bei gesunden Kälbern, die in der überblickten Literatur zu finden sind, ist die Schätzung eines Normalbereichs schwierig. Die DEUTSCHE VETERINÄRMEDIZINISCHE GESELLSCHAFT (1977) gibt als Arbeitswerte für Kreatinin bei Kälbern 0,8 bis 1,2 mg/dl an, niedriger als für erwachsene Rinder (1,0 bis 1,5 mg/dl). Auch KETZ (1980) weist darauf hin, daß jüngere Tiere niedrigere Kreatinin-Blutspiegel haben.

Laut LUPKE (1966) haben gesunde neugeborene Kälber Kreatinin-Blutspiegel in der Höhe von rund 4,5 mg/dl, die bis zum fünften oder sechsten Lebenstag auf etwa die Hälfte absinken.

Ein zirkadianer Rhythmus des P Kr konnte in Untersuchungen an zwei Jungbüffeln nachgewiesen werden (60).

Eine Beeinflussung von P Kr durch die Höhe der N-Zufuhr, den Harnfluß, muskuläre Aktivität oder Katabolismus scheint nicht zu bestehen (36, 54, 517, 142, 144, 412, 465).

Auf der Basis der Normalwerte für P Hst und P Kr ergibt sich bei Kälbern ein normaler Hst/Kr-Quotient im Plasma (bzw. Serum) von rund 25:1, das entspricht einem BUN/Kr-Quotienten von 11,7:1.

- Renale Ausscheidung von Kreatinin

Unter physiologischen Bedingungen wird Kreatinin fast nur glomerulär filtriert (460, 32, 291, 142, 24, 41, 284, 214, 378, 37, 97, 186). Hinsichtlich einer zusätzlichen tubulären Bearbeitung scheint es tierartliche (186) und, zumindest beim Hund, auch geschlechtsspezifische Unterschiede (421) zu geben. Bei Ziegenlamm und Ferkel soll Kreatinin allein durch glomeruläre Filtration ausgeschieden werden (290).

Daß aktive tubuläre Prozesse an der Elimination beteiligt sein können, geht aus der Feststellung hervor, daß nach Phlorizin-Verabreichung die Inulin-Clearance (C In) und Kreatinin-Clearance (C Kr) bei Menschen gleich waren (446). Weitere Hinweise auf Sekretion von Kreatinin, nämlich zum einen die Beobachtung, daß die Clearance des echten Kreatinins größer als die von Inulin ist und zum anderen, daß der Quotient aus C Kr und C In bei steigendem P Kr sinkt, wurden außerdem bei Rindern (287) Pferden

und Schweinen (290) gefunden. Die Bedeutung des ersten Phänomens ist leicht einzusehen, denn wenn die Clearance eines Stoffes größer ist als die Inulin-Clearance (C In), die als Maß für die GFR gilt, dann muß zusätzlich zur Filtration auch noch eine tubuläre Sekretion des betreffenden Stoffes stattfinden. Im letztgenannten Befund kommt zum Ausdruck, daß aktive Transportvorgänge ein Maximum haben. Daher sinkt der Anteil der Sekretion an der Gesamtexkretion gegenüber der gleichbleibenden Filtrationsrate bei steigendem Blutspiegel.

Bei Kälbern, Ziegen und Schafen ist nach KETZ (1980) die Clearance von echtem Kreatinin kleiner als C In. Das würde bedeuten, daß bei diesen Tieren Kreatinin tubulär (auch) rückresorbiert würde, was auch bei Kleinkindern vorkommen soll (244).

MILLER und WINKLER (1938) kommen aufgrund ihrer Untersuchungen an Menschen zu dem Schluß, daß endogenes Kreatinin fast ausschließlich glomerulär filtriert wird, exogenes Kreatinin dagegen über Filtration und Sekretion ausgeschieden wird.

Die tägliche Kreatinin-Ausscheidung mit dem Harn war bei individuellen Mastochsen relativ konstant und unabhängig von der Eiweißzufuhr, zeigte aber gewisse interindividuelle Schwankungen (134). Ihre auf Körpermasse bezogene Höhe, ausgedrückt als sogenannter Kreatinin-Koeffizient (82), betrug bei diesen Tieren durchschnittlich 11,18 mg/kg/24 h, bei männlichen Mastkälbern (60 bis 174 kg) $37,4 \pm 2,2$ mg/kg/24 h (61), bei Kühen 22,4 bis 26,8 mg/kg/24 h (226) und bei 7 erwachsenen Stuten $23,9 \pm 1,9$ mg/kg/24 h (485). Mit diesen Werten in Einklang steht der Befund von WATT und CAMPBELL (1971), wonach bei drei Jungbüffeln nach beidseitiger Nephrektomie der Kreatinin-Plasmaspiegel um durchschnittlich 3 bis 4 mg/dl/24 h anstieg, denn bei einem geschätzten Kreatinin-Verteilungsvolumen von 0,75 l/kg errechnet sich ein Kreatinin-Anfall ("load") von etwa 26 mg/kg/24 h. Bei Menschen mit akutem oligo-anurischem Nierenversagen steigt der Kreatinin-Blutspiegel um etwa 3 (279) bzw. 1 bis 2 (37) mg/dl/Tag.

- Kreatinin-Clearance (C Kr)

BRANDT-REHBERG (1929) hat als erster die Kreatinin-Exkretion als Indikator für die GFR benutzt. Er nannte den Parameter "Filtrat" und bestimmte ihn nach der Formel

$$\text{Filtrat} = \frac{\text{Harn/Plasma-Quotient} \times \text{Harnvolumen in 60 Minuten}}{60} \quad (1),$$

die äquivalent ist mit der klassischen Clearance-Formel

$$\text{Clearance} = \frac{U \times V}{P} \quad (2),$$

wobei U die Harn- und P die Plasmakonzentration einer Substanz und V das Harnminutenvolumen bedeutet.

Seither wurden zahlreiche Untersuchungen über Größe und Brauchbarkeit der Kreatinin-Clearance, aber auch mit Verwendung der C Kr als Parameter der GFR durchgeführt.

Tabelle 6 enthält Angaben aus der Literatur zur C Kr gesunder Rinder verschiedener Altersstufen. Die Angaben sind - soweit nötig und möglich - zur besseren Vergleichbarkeit auf ml/min/kg umgerechnet. Auf die Problematik der Bezugsgröße wird bei der allgemeinen Diskussion des Clearance-Begriffs näher eingegangen.

Entgegen der Erwartung zeigt sich, daß die Wahl der Analysenmethode keinen deutlich erkennbaren Einfluß auf die Höhe der ermittelten Clearancewerte hat. Bei den älteren Rindern liegen die Werte im Bereich von etwa 1,2 bis 2,2 ml/min/kg; die Angaben für Kälber liegen teils an der unteren Grenze dieses Bereichs, teils deutlich darüber.

Wenn die Bedingungen des weitgehend konstanten täglichen Kreatininanfalls und der (fast) ausschließlich glomerulären Elimination erfüllt sind, dann müßte im dynamischen Gleichgewichtszustand eine hyperbolische Beziehung zwischen C Kr und P Kr bestehen (37), denn $U \times V (= C \times P)$ aus der Clearanceformel (2) entspricht der (konstanten) Exkretionsmenge in der Zeiteinheit, wodurch eine rechtwinklige Hyperbel nach der Art $xy = \text{konstant}$ definiert wird (218). Eine solche Korrelation wurde auch tatsächlich gefunden (460, 142, 168, 401) (vgl. Abb 1). Die Höhe des (konstanten) Produktes aus C Kr und P Kr beträgt beim Menschen 86 (460) bis 100 (378).

Aus den oben zitierten Kreatinin-Koeffizienten für Kälber, Kühe und Mastochsen lassen sich folgende Werte errechnen:

Kälber	26 µg Kreatinin/min/kg
Kühe	17 µg Kreatinin/min/kg
Ochsen	8 µg Kreatinin/min/kg

Division dieser Werte durch den gemessenen Kreatinin-Blutspiegel (P Kr in µg/ml!) ergibt die zugrundeliegende Kreatinin-Clearance (C Kr in ml/min/kg), zum Beispiel für Kälber:

P Kr	C Kr
1,0 mg/dl = 10 µg/ml	2,6 ml/min/kg
2,0 mg/dl = 20 µg/ml	1,3 ml/min/kg
5,0 mg/dl = 50 µg/ml	0,5 ml/min/kg

Aus solchen Prämissen lassen sich einige praktisch bedeutsame Konsequenzen ableiten:

- Die Höhe von C Kr muß im Prinzip aus P Kr schätzbar sein (284).
- Beträchtliche Reduktionen von C Kr lassen P Kr zunächst nur unerheblich ansteigen (141, 284). Das ist der sogenannte "kreatininblinde" Bereich (244). Dieses Phänomen ist nicht etwa Ausdruck einer "funktionellen Reservekapazität" der Nieren, sondern ergibt sich aus dem gefundenen mathematischen Zusammenhang (siehe oben) einerseits und der statistischen Natur der verwendeten Obergrenze des P Kr-Normalbereichs andererseits. Eine Reservekapazität müßte sich in steigender Clearance bei exogener Kreatininzufluhr manifestieren. Das ist aber nach SHANNON (1935) und VOGEL (1962) nicht der Fall.
- Ab einer gewissen Höhe von P Kr zeigen erhebliche Konzentrationszunahmen nur noch unbedeutende weitere Einschränkungen der C Kr an (141).
- Aus U/P Kr, dem Kreatinin-Harn/Plasma-Quotienten, läßt sich der Grad der Harnkonzentrierung (im Sinne von Volumenreduktion gegenüber der GFR) ableiten, denn nach der Clearance-Formel (2) gilt $U:P = C:V$ (2a). Dies wird in Abbildung 2 veranschaulicht. Es bestehen analoge Verhältnisse wie bei der indirekten Bestimmung der scheinbaren Futterverdaulichkeit über die Ermittlungen der Konzentrationen eines (unverdaulichen) Pflanzeninhaltsstoffs in Futter und Fäzes (292).

- Mit Hilfe des Harn/Plasma-Quotienten von Kreatinin läßt sich die sogenannte fraktionelle Elimination (FE, das ist der prozentuale Anteil der letztlich eliminierten Menge an der filtrierten eines beliebigen Stoffs) errechnen, wenn dessen Harn/Plasma-Quotient (U/P) ebenfalls bekannt ist, also aus der Untersuchung gleichzeitig entnommener Plasma- und Harnproben (171). Beispielsweise wird FE Na, die fraktionelle Elimination von Natrium, wie folgt berechnet (170):

$$FE\ Na = \frac{U/P\ Na \times 100}{U/P\ Kr} \quad (3)$$

Nach einer akuten Reduktion der Kreatinin-Clearance, zum Beispiel auf die Hälfte, steigt der Kreatinin-Plasmaspiegel (P Kr) nicht grenzenlos, sondern es stellt sich nach drei bis vier Tagen (282) oder auch schneller (168) ein neuer Gleichgewichtszustand ein, mit einem (im gewählten Beispiel auf das Doppelte) erhöhten P Kr, wenn Verteilungsraum und täglicher Anfall konstant bleiben, denn dann wird die tägliche Kreatininproduktion ("load") in der halben Plasmamenge "angeliefert", filtriert und damit ausgeschieden. Es ist einleuchtend, daß sehr schnell verlaufende Veränderungen der GFR nicht am Anstieg von P Kr abgelesen werden können (282).

Von Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz wird berichtet, daß bei steigendem P Kr das Produkt aus Kreatinin-Harnkonzentration (U Kr) und Harnminutenvolumen (V) nicht konstant bleibt, sondern absinkt, was nur durch herabgesetzte Kreatininproduktion oder durch extrarenale Verluste erklärt werden kann (218). Dieses "Kreatinindefizit" läßt sich ab P Kr von 4,5 mg/dl nachweisen, beträgt etwa 16 bis 66 % der täglichen Produktion, steigt mit wachsender Azotämie und ist vermutlich auf induzierte mikrobielle Metabolisierung von Kreatinin im Darm zu Kohlendioxid und Methylamin zurückzuführen (279).

Die Urteile über die Brauchbarkeit der GFR-Schätzung via Kreatinin-Clearance (C Kr) oder P Kr gehen erheblich auseinander. Sie sind naturgemäß beeinflußt vom verfolgten Zweck und vom akzeptierten Grad der Ungenauigkeit. RENKIN und ROBINSON (1974) betonen, daß man (beim Menschen) die Clearance endogenen Kreatinins nur mit Vorbehalt als genaues Maß der GFR interpretieren könne, daß aber für klinische Zwecke eventuelle Abweichungen gewöhnlich belanglos seien, da es für die Therapie keinen Unterschied mache, ob die GFR 10 oder 15 ml/min beträgt.

Als Gründe für negative Kritik bzw. Ablehnung werden unter anderem angeführt:

- Fehlen einer berechenbaren Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance (C Kr) und Inulin-Clearance (C In) (45, 138, 244, 188)
- Abhängigkeit der C Kr vom Harnfluß (213). Eine solche Abhängigkeit ließ sich jedoch bei Kühen (404) und Jungbüffeln (60) nicht nachweisen.
- C Kr ist (bei herabgesetzter Nierenfunktion) gewöhnlich größer als C In (361, 287, 290, 45, 241, 412).
- Möglichkeit erhöhter Kreatinin-Blutspiegel (zumindest bei Hunden und Katzen) ohne primäre renale Dysfunktion (187).

In der gesichteten Literatur fanden sich keine Angaben über Kreatinin-Clearance und nur eine Angabe über Kreatinin-Blutspiegel bei Kälbern mit akutem Durchfall: SCHWEIZER (1976) ermittelte bei 70 Kälbern vor Behandlungsbeginn einen Kreatinin-Blutspiegel von $1,15 \pm 0,9$ mg/dl und zwei bis drei Tage nach der Heilung bei 62 von ihnen $0,93 \pm 0,49$ mg/dl. Zwar ist nach der Heilung ein gewisser Abfall des Kreatinin-Blutspiegels zu verzeichnen, doch auch der Mittelwert bei den Kälbern mit Durchfall aus dieser Untersuchung liegt noch in dem oben angegebenen Normalbereich.

5. Natrium-Plasmaspiegel (P Na) und Nierenfunktion

- Physiologische Bedeutung von Natrium

Natrium ist das weitaus wichtigste Kation des Extrazellulärraums, als dessen "osmotisches Skelett" (357) es fungiert. Es ist also nicht nur eine gelöste Substanz unter anderen, sondern der Bestand an Natrium bestimmt im wesentlichen die Größe des Extrazellulärraums. Der Natriumhaushalt unterliegt daher einer strengen Regulation (Homöostase), auf deren Mechanismus hier nicht näher eingegangen wird. Lediglich der renale Anteil wird weiter unten teilweise beschrieben.

- Physiologischer Natrium-Plasmaspiegel bei Kälbern

Ober die in der zugänglichen Literatur vorhandenen Angaben zum normalen Natrium-Plasmaspiegel bei Kälbern gibt Tabelle 7 Aufschluß. Der gewichtete Mittelwert aller auswertbaren Angaben liegt bei 137 mmol/l (= mval/l) und stimmt damit genau mit dem von der DEUTSCHEN VETERINÄRMEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT (1977) angegebenen Arbeitswert überein. Die einzelnen in der Literatur angegebenen Werte zum P Na weisen jedoch eine erstaunliche Streuung auf. So schwanken die Mittelwerte von jeweils wenigstens 10 untersuchten Probanden bei einen Tag alten Kälbern von 121 bis 162 mmol/l, bei den 1 bis 2 Wochen alten Kälbern von 136 bis 153 mmol/l.

Nach Befunden von McEWAN et al. (1968) sinkt P Na bei Kälbern nach der Kolostrumaufnahme (von 154 auf 145 mmol/l). In den darauffolgenden Lebenstagen sollen laut LUPKE (1966) erhebliche Schwankungen auftreten, die sich erst nach der zweiten Lebenswoche eingpendeln. Signifikant höhere Na-Spiegel vor dem 5. Lebenstag als im Zeitraum danach bis zum 22. Lebenstag (146 bzw. 140 mmol/l) maß DALTON (1967 a). Keine derartigen Unterschiede konnten BUTLER et al. (1971) bei der Untersuchung von 101 Kälbern im Alter von 0 bis 10 Tagen feststellen, ebensowenig wie BARBER et al. (1975) bei Kälbern im Alter von 2 bis 21 Tagen.

UNSHELM und RAPPEN (1968) fanden bei Untersuchungen an (erwachsenen) Rindern neben individuellen Unterschieden des Na-Blutspiegels auch statistisch signifikante, aber unbedeutende, tageszeitliche Schwankungen, und zwar zwischen 144 und 141 mmol/l.

Die Konstruktion eines Normalbereichs führt zu Werten, die sich in etwa mit dem von der DEUTSCHEN VETERINÄRMEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT (1977) angegebenen (125 bis 150 mmol/l) decken.

- Renale Ausscheidung von Natrium

In den Nieren wird Natrium glomerulär filtriert und - unter physiologischen Bedingungen - tubulär fast vollständig rückresorbiert. Dieser Mechanismus ist von erheblicher Bedeutung (72). Der größte Teil der Na-Rückresorption erfolgt im proximalen Tubulus in Form von isoosmotischer Lösung (126) ohne Rücksicht auf die homöostatischen Erfordernisse. Diesen wird bei der weiteren Rückresorption im distalen Tubulus Rechnung getragen (186). Unter physiologischen Umständen kommen als Einflußfaktoren in Betracht: Elektrolytgehalt der Nahrung, Einbaurate bei Wachstum und extrarenale Verluste, z.B. über Schweiß (34).

Letztlich ausgeschieden wird im Harn "normalerweise" weniger als 1 % der filtrierten Menge an Natrium (399, 59, 412, 94), das heißt, FE Na (siehe oben) ist kleiner als 1 (52).

Dagegen stellt die renale Natriumausscheidung den größten Teil der gastrointestinal resorbierten Menge dar, besonders bei Jungtieren mit ausschließlich flüssiger Nahrung (288). Die Ausscheidung zeigt bei diesen Tieren eine zeitliche Abhängigkeit von der Aufnahme (59). Die Angaben über die mittlere physiologische Natrium-Ausscheidung mit dem Harn bewegen sich bei Rindern in der Größenordnung von 1 bis 4,3 mmol/kg/24 h (299, 450, 233, 59).

- Vorkommen und Bedeutung pathologischer Natrium-Plasmaspiegel

Wie oben angedeutet, können Veränderungen der Natriumkonzentration im Blut nicht isoliert betrachtet werden, sondern müssen (nach Möglichkeit) im Zusammenhang von Gesamtnatriumbestand und Größe des Extrazellulärtraums beurteilt werden (255, 305, 37).

So ist eine Hyponatriämie - die wohl häufigste Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes (303) - nicht beweisend für abnormale Verluste nach außen oder mangelhafte Aufnahme, sondern kann auch auf einer übermäßigen Flüssigkeitsretention (etwa bei Herzinsuffizienz; 305), einer Verschiebung von Natriumionen in den Intrazellulärtraum (z.B. beim sogenannten "sick cell syndrome"; 2) oder auf Anhäufung von wasserverdrängenden Substanzen, z.B. Proteinen oder Lipiden, im Plasma (Pseudohyponatriämie; 204) beruhen. Bei Pseudohyponatriämie ist die Natrium-Konzentration im Plasmawasser unverändert, was sich durch Messung mit ionenselektiven Elektroden leicht feststellen lässt (468).

Erhöhte Natriumverluste sind am ehesten dort möglich, wo größere Mengen dieser Substanz faktisch außerhalb des Körpers sind, sozusagen auf dem Spiel stehen, also im Magen-Darm-Trakt (357) und in den Nieren (204).

Keinesfalls ist der Aussage von FISCHER und BUTTE (1974) zuzustimmen, wonach der Natrium-Gehalt des Serums von Kälbern mit Diarrhoe die im Verlauf der Erkrankung eintretenden Verluste anzeige.

Hypernatriämie kann in dem hier interessierenden Zusammenhang dann auftreten, wenn die Verluste an Wasser relativ größer sind als die Natriumverluste (44) und die Wasseraufnahme beschränkt ist.

Ober publizierte Ergebnisse von Messungen des Natrium-Blutspiegels bei Kälbern mit akutem Durchfall informiert Tabelle 8. Bei der Beurteilung ist zu berücksichtigen, was schon im Abschnitt über die Veränderungen des Harnstoff-Blutspiegels ausgeführt wurde, nämlich, daß es sich bei den meisten dieser Werte um "Momentaufnahmen" aus einem unter Umständen rasch verlaufenden Vorgang handelt. Aufschlußreicher als der Vergleich eines Meßwertes mit einem "Normalbereich" ist zweifellos eine Beobachtung des Verlaufs (356). Aus der Tabelle geht hervor, daß die allermeisten der gemessenen Werte entweder in oder leicht unter dem oben genannten Normalbereich von 125 bis 150 mmol/l liegen. Die zum Zeitpunkt der Messung gegebenfalls vorliegende Dehydratation wäre demnach als isoton bzw. leicht hypoton zu bezeichnen (118). Berichte über hypertone Dehydratationen betreffen eindeutig eine Minderheit der Patienten (387, 110). WATT (1965) meint dagegen, hypertone Krankheitsbilder seien bei Kälbern mit schwerer Dehydratation nicht selten. Umgekehrt stellt VRZGULA (1967) fest, daß der Natrium-Blutspiegel mit fortschreitender Dehydratation sinkt. Interessanterweise scheint bei Kleinkindern mit Durchfall isoton bis hypertone Dehydratation vorzuherrschen (184).

Bei Kälbern mit Durchfall können die auftretenden Störungen des Elektrolythaushaltes davon abhängen, ob und wie die Tiere getränkt werden (195, 430).

Angesichts der zweifellos stattfindenden enteralen Natriumverluste bei akutem Durchfall ist die Resorptionskapazität der Tubuli von noch größerer Bedeutung als bei Gesundheit.

- Natrium-Clearance (C Na)

Entsprechend der schon erwähnten weitgehend vollständigen Rückresorption des filtrierten Natriums ist die C Na normalerweise sehr klein. Publizierte Werte für Rinder sind in Tabelle 9 zusammengefaßt. Daraus läßt sich - mit Vorbehalt, wegen der geringen Anzahl der vorhandenen Werte - ein Normalbereich angeben, der etwa bei 0,006 bis 0,02 ml/min/kg liegt.

Laut KETZ (1980) sind die Elektrolyt-Clearances junger Tiere kleiner als die erwachsener Tiere derselben Spezies. (Vgl. Abschnitt über die renale Unreife Neugeborener.)

Meßwerte für FE Na und C Na bei Kälbern mit akutem Durchfall waren in der gesichteten Literatur nicht zu finden.

6. Plasma-Osmolalität, Harnflußrate und renale Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen sowie freien Wassers

- Physiologische Bedeutung der Plasma-Osmolalität

Wie DORMANDY (1967) in einem sehr lesenswerten Aufsatz ausführt, wird keine meßbare Größe im "milieu intérieur" straffer und erfolgreicher konstant gehalten als die wahre Osmolalität, die ein Maß für den Dampfdruck ist. Die mit dem Leben vereinbaren Schwankungen des pH in der Extrazellulärflüssigkeit sind dagegen nur scheinbar gering, da es sich um eine logarithmische Skala handelt. Nur die Körpertemperatur wird in vergleichbarer Weise konstant gehalten. Bei atmosphärischem Druck ist sie der andere Faktor, der den Dampfdruck der Körperflüssigkeiten bestimmt. Der genannte Autor schließt seine Betrachtungen mit der Spekulation ab, daß der Grad an Bewegungsfreiheit der einzelnen Wassermoleküle gegeneinander (die durch die Anwesenheit gelöster Partikel beeinträchtigt wird) von größter Bedeutung für die geordnete Funktion der Zellen sein muß.

- Physiologische Plasma-Osmolalität bei Kälbern

Angaben aus der Literatur zur Plasma-Osmolalität von gesunden Kälbern sind in Tabelle 10 aufgeführt. Es geht daraus hervor, daß die Werte in der Tat nur in engen Grenzen schwanken: die Maxima sowohl der gefundenen Variationsbreiten als auch der aus $\bar{x} \pm 2s$ der Angaben errechneten Normalbereiche liegen höchstens 19 % über den jeweiligen Minima. Signifikante gerichtete Veränderungen der Plasma-Osmolalität wurden bei Kälbern in den ersten 10 Lebenstagen nicht gefunden (86).

- Plasma-Osmolalität bei Kälbern mit Durchfall

Bei durchfallkranken Kälbern soll es sowohl zum Absinken der Plasma-Osmolalität kommen können (175), sogar schon während der Inkubationszeit einer infektiös bedingten Diarrhoe (397), als auch zu hypertonen Zuständen (506), insbesondere sub finem vitae, wobei Werte bis zu 340 mOsm/kg gemessen werden können (175).

- Physiologische Harnflußrate bei Kälbern

Literaturangaben zum Harnfluß bei Kälbern sind in Tabelle 11 zusammengetragen. Daraus ergibt sich, daß gesunde Kälber durchschnittlich etwa 2 ml Harn pro Minute, also knapp 3 l pro Tag produzieren. Dabei ist zum einen zu bedenken, daß Art und Menge der Tränke die Größe des Harntagesvolumens entscheidend beeinflussen können und zum anderen, daß die Harnflußrate sich rasch ändern kann, was besonders bei "hochgerechneten" Harntagesvolumina zu Fehlern führen kann.

KETZ (1980) gibt als normalen Bereich der Tages-Harnmenge von Kälbern 3,5 bis 5,0 l (entsprechend 2,4 bis 3,5 ml/min) an. DALTON (1968 a) maß bei 6 Kälbern im Alter von 0 bis 11 Tagen nach einer Belastung mit 1,5 l Wasser maximale Harnflußraten von $8,9 \pm 3,4$ ml/min. Einen deutlichen Rückgang der Diurese während der Nacht stellte BOEHNCKE (1971) bei größeren Saugkälbern (110 bis 190 kg) fest.

- Harnflußrate bei Kälbern mit Durchfall

Daß Kälber mit Diarrhoe ihre Harnproduktion erheblich drosseln können, ist recht gut dokumentiert (506, 177, 199, 202, 480, 496). Dabei sollen durch die Reduktion der Wasserausscheidung über die Nieren die enteralen Verluste teilweise (396) oder ganz (474, 357, 201) kompensiert werden können, so daß unter Umständen zwischen gesunden Kälbern und solchen mit starkem Durchfall kein Unterschied hinsichtlich der Summe der täglichen Wasserausscheidung über Nieren und Darm besteht (127).

Es liegen eine Reihe von Angaben über Messungen vor: 1,9 l/Tag (1,6 bis 2,3) bei Durchfall-Patienten, im Vergleich zu 3,5 l (3,2 bis 3,7) bei gesunden Kälbern (177). Eine Reduktion von 61 ± 9 auf 24 ± 4 ml/kg (entsprechend 2,4 l auf 1 l bei einem Kalb mit 40 kg Körpermasse) geben LEWIS und PHILLIPS (1972) an. FISHER und MARTINEZ (1975) stellten bei drei überlebenden Kälbern mit Durchfall eine durchschnittliche tägliche Harnproduktion von 34 ± 11 , bei moribunden eine solche von 25 ± 6 ml/kg (entsprechend 1,4 bzw. 1,0 l bei einem Kalb mit 40 kg KM) im Vergleich zu 57 ± 4 ml/kg (2,3 l) bei gesunden fest. FISHER und MARTINEZ (1976 a) ermittelten bei 5 gesunden Kälbern ein Harntagesvolumen von 56 ± 6 ml/kg (entsprechend 2,2 l), bei 8 überlebenden Durchfall-Kälbern 37 ± 10 (1,5 l) und bei 13 nicht überlebenden 21 ± 8 ml/kg (0,8 l). Nach FISHER und MARTINEZ (1978) schieden ad libitum getränkte gesunde Kälber 112 ± 18 und durchfallkranke 45 ± 32 ml Harn/kg/Tag aus (entsprechend etwa 4,5 bzw. 1,8 l).

Die zitierten Reduktionen des Harntagesvolumens bei Kälbern mit Durchfall betragen ziemlich einheitlich rund 60 % der Werte gesunder Kälber.

FISHER und MARTINEZ (1976 a) sind der Meinung, daß angesichts der Kapazität der Kälbernieren zur Flüssigkeitseinsparung eine im Verlauf von akuten Durchfallerkrankungen gegebenenfalls auftretende Dehydratation eher auf mangelnde Zufuhr als auf unkompenierbar hohe Verluste von Flüssigkeit zurückzuführen sei.

Regelrecht anurische Phasen, vor allem nachts und sub fine vitae, wurden von einigen Untersuchern (506, 177, 324, 387, 504) beobachtet, von FISHER und MARTINEZ (1978) jedoch auch bei gesunden Kälbern mit restriktiver Tränkung. FISHER und MARTINEZ (1976 a) fanden bei der Sektion "anurischer" Kälber die Harnblasen mit hochkonzentriertem Harn gefüllt und vermuten daher, daß eine Blasenlähmung (aufgrund einer Elektrolytverschiebung im Blut) Anurie vortäuschen kann.

- Renale Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen und freien Wassers

Die Besonderheiten der Ernährung von Saugkälbern bedingen, daß diese Tiere normalerweise einen gegenüber dem Plasma hypotonen Harn absetzen (177). Ihr Verdünnungsvermögen ist bemerkenswert. Nach oraler Applikation von 1,5 l Wasser schieden 1 bis 11 Tage alte Kälber Harn mit $35 \pm 15 \text{ mOsm/l}$ aus (115). Die Clearance des freien Wassers, als Differenz zwischen Harnminutenvolumen und der Clearance osmotisch aktiver Substanzen (63), ist bei ihnen also meist positiv.

Es ist zu erwarten, daß bei Flüssigkeitsmangel durch verminderte Aufnahme und/oder verstärkte enterale Verluste die Reduktion der Harnmenge mit einer Steigerung der Harnosmolalität bis zu einer Obergrenze einhergeht, falls der tägliche Anfall der auszuscheidenden osmotisch aktiven Substanzen ("osmotic load") nicht in gleichem Maße sinkt, was nicht wahrscheinlich ist. Im Hinblick auf die Verhältnisse bei durchfallkranken Kälbern sind die Fragen interessant, wo die physiologische Obergrenze der Harnkonzentrierung liegt, ob kranke Kälber ihren Harn im selben Maße konzentrieren können wie gesunde, und ob sich die osmotic load verändert.

Neugeborene gesunde Kälber konzentrierten ihren Harn im Verlauf von 4tägigem vollständigen Fasten von 627 ± 136 auf 1323 ± 196 mOsm/kg (114). FAYET und TOUTAIN (1977) geben 1500 mOsm/kg als obere Grenze der Harnkonzentrierung bei jungen Kälbern an. Diese Werte liegen über der für Rinder (514) und erwachsene Menschen (37) angegebenen Obergrenze von 1200 mOsm/kg.

FAYET und OVERWATER (1968 a) sind aufgrund ihrer Ergebnisse der Meinung, daß durchfallkranke Kälber ihren Harn nicht im selben Maße wie gesunde konzentrieren können (nach ihren Messungen von 264 auf 390 mOsm/kg). Etwas höhere Werte, nämlich $406,3 \pm 27,2$ mOsm/kg, werden von THORNTON und ENGLISH (1976) mitgeteilt. Ähnliches berichtet DUBS (1948) von Kleinkindern mit diarrhoebedingter Dehydratation. Dagegen maßen FISHER und MARTINEZ (1978) bei Durchfall-Kälbern mit restriktiver Fütterung Harn-Osmolaritäten von 1465 ± 105 mOsm/l.

Die normale tägliche osmotic load oder solute load bei Kälbern wird von FAYET und OVERWATER (1968 a) mit 859 mOsm und von THORNTON und ENGLISH (1976) mit $783,1 \pm 34,0$ mOsm angegeben. Für durchfallkranke Kälber liegen Daten von FAYET und OVERWATER (1968 a) vor: 580 mOsm, also niedriger als bei gesunden Tieren. Je nachdem, welche maximale Harnkonzentration zugrundegelegt wird, wäre eine Retention von harnpflichtigen Substanzen ab der Unterschreitung eines Harntagesvolumens von 1,5 l bzw. 0,4 l zu erwarten.

7. Clearance

- Historische Entwicklung des Clearance-Konzepts

Ein zentraler Begriff, sowohl physiologischer als auch klinischer Untersuchungen der Nierenfunktion, ist der der Clearance. Er wird von SMITH (1951) wie folgt definiert: "Die Clearance einer Substanz ist dasjenige Plasmavolumen, das nötig ist, die pro Minute ausgeschiedene Substanzmenge anzuliefern." Dieses Plasmavolumen ist virtuell, weil es nirgends im Organismus meßbar vorhanden ist.

LEVINSKY und LEVY (1973) geben einen Überblick über die Geschichte des Clearance-Konzeptes. Danach wurde die Formel erstmals von ADDIS (1917) vorgeschlagen, der Begriff "Clearance" stammt aber von MÖLLER, McINTOSH und VAN SLYKE (1929). BRANDT-REHBERG (1926, 1929) erkannte, daß mit Hilfe der Clearance-Messung bestimmte Nierenfunktionen untersucht werden können. Homer W. SMITH und seine Schule entwickelten schließlich eine Reihe von Clearance-Verfahren. Auf ihn geht auch die klassische Clearance-Technik mit Vorinjektion ("Bolusinjektion") und anschließender Dauerinfusion zurück (452). Es wurden eine Anzahl von Modifikationen dieser Technik vorgeschlagen, von denen einige noch besprochen werden sollen.

- Theoretische und praktische Probleme der Clearance-Bestimmung

Aus der oben zitierten Definition der Clearance ergibt sich die schon dargestellte Formel

$$C = \frac{U \times V}{P} \quad (2).$$

Wenn z.B. bei einem Kalb ein Harnminutenvolumen (V) von 2,4 ml, eine Kreatinin-Konzentration im Harn (U Kr) von 47,6 mg/dl und ein Kreatinin-Plasmaspiegel von 1,1 mg/dl festgestellt werden, errechnet sich die Kreatinin-Clearance (C Kr) wie folgt:

$$C_{Kr} = \frac{U_{Kr} \times V}{P_{Kr}} = \frac{47,6 \times 2,4}{1,1} = 103,9 \text{ ml/min}$$

Die im Harn pro Zeiteinheit eliminierte Menge ($U \times V = 114,2$ mg/min) war vor der Ausscheidung in 103,9 ml Plasma verteilt, wenn - wie gemessen - die Kreatinin-Konzentration dort 1,1 mg/dl beträgt.

Die Clearance einer Substanz sagt nichts über den renalen Eliminationsmechanismus aus, sondern ermöglicht eine quantitative Beurteilung der Fähigkeit der Nieren, eine bestimmte Substanz bei einem bestimmten Blutspiegel zu eliminieren (317).

Das Konzept der Clearance ist relativ einfach. Die praktische Durchführung der Bestimmung ist jedoch insofern problematisch, als es schlecht oder nicht möglich ist, die notwendigen Messungen gleichzeitig vorzunehmen (488).

In der Clearance-Formel bezieht sich "P", also der Plasmaspiegel, naturgemäß auf arterielles Plasma, denn aus diesem stammt das Glomerulusfiltrat. Das üblicherweise entnommene periphere Venenblut ist nur dann repräsentativ für das arterielle, wenn längere Zeit ein konstanter Blutspiegel der Clearance-Substanz aufrechterhalten wird. Daher wird die Clearance-Bestimmung mit konstantem Blutspiegel als Methode der Wahl angesehen (352); sie soll allen anderen Methoden an Genauigkeit und Reproduzierbarkeit überlegen sein (486).

Allgemein ausgedrückt wird die Clearance-Bestimmung umso genauer, je weniger sich die Meßgrößen U, V und P ändern und je länger die Meßperiode gewählt wird, den dann entfällt die Problematik des Totraums (126), also der Tatsache, daß sich zwischen Glomerulus und Harnblase zu jedem Zeitpunkt eine gewisse Menge an Flüssigkeit mit darin gelöster Clearance-Substanz befindet, wobei letztere zwar effektiv bereits aus dem Kreislauf ausgeschieden ist, bei der Berechnung der Clearance aber als noch im Kreislauf befindlich angesehen wird. Bestünde das Problem des Totraums nicht, und könnten beliebig kleine Harnmengen quantitativ gewonnen werden, könnten mit kürzeren Sammelperioden natürlich geringere Schwankungen der zu messenden renalen Funktionen nachgewiesen werden als mit langen (146).

Vor allem bei geringen Harnflußraten, die normalerweise mit hohen Harnkonzentrationen verbunden sind, entsteht eine Reihe zusätzlicher Probleme:

- Wie SAPIRSTEIN et al. (1955) am Beispiel eines großen Hundes darlegen, entspricht bei 50facher Harnkonzentrierung die im renalen Totraum von 20 ml vorhandene Menge an Clearance-Substanz einer Plasmamenge von 1000 ml. Unvollständige Harngewinnung führt daher zu größeren Fehlern als bei hohen Harnflußraten (87, 342, 90).
- Bei niedrigem Harnfluß soll die Zusammensetzung des aus der Blase gesammelten Harns nicht mehr genau derjenigen des Harns beim Verlassen der Niere entsprechen (316), was sich bei der Bestimmung der Clearance körpereigener Stoffe störend auswirken kann.
- Bei niedrigem Harnfluß, wie er bei Dehydratation zu erwarten ist, kann die volle Clearance-Kapazität der Nieren nicht bestimmt werden (172, 35). Dieser Punkt wird weiter unten nochmals ausführlicher diskutiert werden.

Herkömmliche Clearance-Bestimmungsverfahren behandeln die Niere als eine Art "black box", d.h., sie liefern nur summarische Information über die Gesamtaktivität der Niere (126, 186), differenzieren also nicht zwischen den Leistungen einzelner Nephrone (bzw. Nephronengruppen), die sich unter Umständen erheblich unterscheiden können (262).

Die Clearance-Werte einer Substanz werden laut DOST (1968) beeinflußt durch:

- den Filtrationsdruck in den Glomeruli,
- die Zahl der aktiven Glomeruli,
- die Plasma-Nierendurchströmung,
- die Oberfläche der am Sekretions- bzw. Rückresorptionsvorgang beteiligten Tubuli,
- die funktionelle Reife bzw. Unversehrtheit der tätigen Nephrone sowie durch
- den onkotischen Druck des Plasmas.

SHIPLEY und STUDY (1951) stellten fest, daß bei Hundenieren der renale Blutfluß, die Extraktion von Inulin und die GFR ab einem Perfusionsdruck von 20 bis 80 mm Hg schnell zunahmen und danach bis zu einem Perfusionsdruck von 180 mm Hg (Bereich der renalen Autoregulation) relativ konstant blieben. Bei Perfusionsdruck über 180 mm Hg nahm der renale Blutfluß schnell weiter zu, die relative Extraktion von Inulin nahm ab, und die sich daraus errechnende GFR blieb im wesentlichen unverändert.

Die Bedeutung von Glomerulizahl und Tubulusoberfläche ist einleuchtend. Sie stellen sozusagen die rein mechanischen Voraussetzungen für die Nierenfunktion dar.

Die Problematik der funktionellen Reife bzw. Unreife wird in einem gesonderten Abschnitt besprochen.

Der onkotische Druck des Plasmas wirkt dem Filtrationsdruck und daher auch der Filtratbildung entgegen (53).

Es ist zwar prinzipiell möglich, von jeder Substanz, die überhaupt in Blut und Harn nachweisbar ist, eine renale Clearance zu berechnen. Im Hinblick auf die Abschätzung der wesentlichen Funktionsparameter der Niere, insbesondere der GFR und des renalen Blutflusses (RBF) war es jedoch wünschenswert, Substanzen zu haben, deren Clearances diesen Größen möglichst genau entsprechen.

- Parameter der glomerulären Filtrationsrate

Für einen Indikator der GFR ist zu fordern (451):

- die Substanz muß physiologisch inert und ungiftig sein,
- keine Eiweißbindung und völlige Filtrierbarkeit,
- keine tubuläre Sekretion oder Rückresorption,
- keine Synthese, kein Abbau und keine Speicherung in der Niere,
- keine Exkretion durch aglomeruläre Fische (d.h. Ausscheidung der Substanz nur über Glomeruli),
- konstante Clearance-Werte über weite Blutspiegelbereiche.

Als mehr praktisches Kriterium ließe sich noch die einfache chemische Bestimmbarkeit hinzufügen (45).

Das von RICHARDS et al. (1934) und SHANNON (1935) in die Nierenphysiologie eingeführte Inulin, ein Fructose-Polymer mit einem Molekulargewicht von etwa 5200 (515), das nicht an Plasmaeiweiße gebunden wird und nicht in Erythrozyten eindringt (303), erfüllt weitgehend diese Forderungen, abgesehen von der einfachen chemischen Bestimmbarkeit (313), und seine Clearance, bestimmt nach dem von SMITH (1951) vorgeschlagenen Verfahren, wird seither als Referenzmethode zur Schätzung der GFR angesehen (287, 45, 1, 69, 313, 284, 244, 378).

Die Inulin-Clearance (C_{In}) dient auch als Referenz zur Beurteilung der Clearances anderer Substanzen (412). Das Verhältnis zu C_{In} wird als "clearance ratio" (146) oder "Exkretionsindex" (290) bezeichnet. Quotienten über 1 bedeuten, daß die betreffende Substanz (zumindest auch) tubulär sezerniert wird, solche unter 1 kennzeichnen Substanzen, die tubulär rückresorbiert werden, oder bei denen die tubuläre Rückresorption die Sekretion übersteigt.

Andere Substanzen, deren Clearances zur Bestimmung der GFR herangezogen werden können, sind, außer radioaktiv markiertem Inulin:

- Polyfructosan, ein synthetisches Fructose-Polymer mit einem Molekulargewicht von 3000, das gegenüber Inulin den Vorteil der wesentlich höheren Wasserlöslichkeit besitzt (353),
- Mannit (453, 352),
- Sorbit (453),
- Thiosulfat (352, 117),
- Vitamin B12 (108),
- $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (211, 499).

LEVINSKY und LEVY (1973) führen noch einige weitere Substanzen an, deren Brauchbarkeit jedoch ihrer Ansicht nach noch nicht genügend unter Beweis gestellt ist.

- Parameter des renalen Plasmaflusses

Die Anforderungen, die an einen Marker für den anderen der beiden oben genannten renalen Funktionsparameter, den renalen Blutfluß (bzw. den renalen Plasmafluß) zu stellen wären, sind neben physiologischer Indifferenz und Ungiftigkeit die völlige Elimination aus dem Plasma im Verlauf einer Nierenpassage (352). Die Clearance einer solchen Substanz wäre fast identisch mit dem renalen Plasmafluß. Abweichungen entstünden nur dadurch, daß der venöse Ausstrom aus den Nieren um den Harnfluß und den Lymphstrom kleiner ist als der arterielle Zustrom. Eine vollständige Extraktion ist aber schon aus anatomischen Gründen nicht möglich, da nicht das gesamte Nierenblut sezernierende Nephronabschnitte erreicht (317).

Bei Substanzen mit unvollständiger Extraktion muß zur Berechnung des renalen Plasmaflusses (RPF) die arteriovenöse Differenz bekannt sein. Dann gilt gemäß der FICKschen Formel (317):

$$RPF = \frac{U S \times V}{(AR S - VR S)} \quad (4),$$

wobei "U S" die Harnkonzentration der Substanz, "V" das Harnminutenvolumen, "AR S" die Konzentration der Substanz im Plasma der Arteria renalis und "VR S" in dem der Vena renalis ist.

In der Praxis verwendet man Substanzen, die unterhalb eines gewissen Plasmaspiegels eine möglichst hohe renale Extraktion erfahren, z.B. para-Aminohippursäure (PAH) oder Diodrast (317), und vernachlässigt entweder den Fehler, der durch die unvollkommene Extraktion verursacht wird und nennt die berechnete Größe den effektiven renalen Plasmafluß (ERPF), oder man korrigiert bei bekanntem Extraktionsgrad (E) analog der oben genannten Formel (4).

E PAH liegt bei Plasmaspiegeln unter 5 (bis 10) mg/dl beim Hund um 0,7 bis 0,9 und beim Menschen um 0,85 bis 0,95 (451). Die einzigen vorliegenden Angaben für Kälber betreffen zwei Tiere im Alter von 6 bis 10 Wochen und lauten 0,88 und 0,97 (442). Im Gegensatz dazu werden für die Jungtiere mancher Spezies sehr niedrige Werte angegeben. (Vgl. Abschnitte über die renale Unreife und über PAH-Clearance.)

Wie die Indikatoren für die GFR liefern die Marker für den RPF nur einen summarischen Wert ohne Information über die intrarenale Verteilung des Plasmastromes (186).

Andere Marker für den RPF sind z.B. radioaktiv markiertes Jodopyracet und Jodihippurat (u.a. 173).

In der humanmedizinischen klinischen Praxis ist die Bestimmung des ERPF mit Hilfe der C PAH laut DEETJEN (1976) weitgehend zugunsten der Inertgas-Gewebe-Clearance verlassen worden.

Im Vergleich zu der ausreichend genauen Charakterisierung der glomerulären Leistung durch die Inulin-Clearance gibt es kein einzelnes Meßverfahren, dessen Ergebnisse in ähnlich spezifischer Weise die tubuläre Aktivität widerspiegeln würden, denn die Tubuli führen viele verschiedene Funktionen aus. Die Bestimmung von Transportmaxima, etwa von Glucose (Rückresorption) und PAH (Sekretion) liefern Indices der aktiven Zellmasse, sind aber für die klinische Praxis zu aufwendig (285).

Die Relation von Inulin-Clearance zu PAH-Clearance gibt Auskunft darüber, welcher Anteil des gesamten renalen Plasmaflusses der Filtration zugeführt wird. Man nennt diesen Quotienten Filtrationsfraktion (FF) (451) oder Clearance-Quotient (517). Er beträgt bei Rindern laut KETZ (1980) 15 %, laut VOGEL (1962) $15,4 \pm 1,2$ %, laut JOHNSON (1971) $19,2 \pm 0,3$ %, bei Kälbern laut DALTON (1968 c) 22 ± 3 % und bei Schafen laut WILLIAMS und PICKERING (1980) 19 ± 3 %.

Eine Erniedrigung dieser Größe ist bei vorwiegend glomerulären Störungen zu erwarten, bei Tubulopathien eine Erhöhung. Bei relativ gleicher Einschränkung von GFR und RPF bleibt sie jedoch unverändert (209).

- Klinische Bedeutung von Clearance-Verfahren

Der Tenor der Meinungen von Klinikern zu Clearance-Bestimmungen läßt sich etwa in folgender Weise zusammenfassen: Die Bedeutung der mit Clearance-Verfahren meßbaren Parameter ist unbestritten (517, 142, 276, 240, 285, 232, 186, 520), es wird aber betont, daß die Durchführung der klassischen Clearance-Bestimmungen wegen des damit verbundenen Aufwandes sich nicht für die klinische Routine und erst recht nicht für die ambulante Großtierpraxis eignet (488, 142, 231, 285, 101, 244, 186). Daher sind, wenn überhaupt, nur vereinfachte Methoden vertretbar (429, 267, 276), deren Genauigkeit als für klinische Belange ausreichend erachtet wird (342, 90, 486, 75, 284, 405, 188, 491).

Es wird auch darauf hingewiesen, daß der Fehler der Clearance-Bestimmung bei einem gesunden Individuum etwa 10 % betragen kann, bei Kranken mehr (209, 277, 499); daher ist die Empfindlichkeit dieser Verfahren begrenzt (142).

DONATH (1971) zweifelt den Wert von Mehrfachbestimmungen bei einem Individuum an, da es keine Standardbedingungen für die Durchführung von Clearance-Messungen gebe.

Auf eine gänzlich andere Problematik deutet eine Reihe von anderen Einwänden hin. So betonen RENKIN und ROBINSON (1974), daß durch die Feststellung einer normalen GFR eine Nierenenerkrankung ebensowenig ausgeschlossen werden kann, wie sie durch den Nachweis einer reduzierten GFR bewiesen wird. GÄRTNER und VOGEL (1969) meinen, es liege an der Unzulänglichkeit der verfügbaren funktionellen Diagnostik, wenn postmortal eindeutige Nierenveränderungen gefunden werden, ohne daß *intra vitam* Funktionsstörungen erkennbar waren. Und GRONDER (1963) ist der Ansicht, daß Clearance-Verfahren (beim Rind) eine Unterscheidung zwischen rein funktionellen und organisch bedingten Nierenenerkrankungen in der Regel nicht gestatten. JOHANNSEN (1964) hält die Anwendung von Clearance-Verfahren beim Rind für fragwürdig, weil die klinische Feststellung derjenigen Nierenschäden, die durch solche Messungen am ehesten angezeigt werden, schwierig sei.

Der Kern dieser Problematik, die hier nur gestreift werden kann, ist der von SCADDING (1967) beschriebene Umstand, daß die Definitionscharakteristika von Krankheiten (im Sinne von nosologischen Einheiten) auf bestimmten Ebenen liegen (klinische Symptomatik, pathologische Anatomie, oder Ätiologie) und daß damit eine Variabilität auf den jeweils anderen Ebenen verbunden ist. Bezogen auf das hier interessierende Gebiet bedeutet das, daß der Kliniker dem Pathologen implizit oder explizit zugesteht, im "Besitz" der Definitionsriterien der (meisten) Nierenkrankheiten zu sein, und sich bemüht, die klinischen Befunde in Richtung auf diese pathologisch-anatomisch definierten Krankheitseinheiten zu interpretieren, was oft nur unvollkommen gelingt. Denn sowohl Prognose als auch Therapie sind traditionell (was nicht gleichbedeutend ist mit naturgemäß oder notwendigerweise) bezogen auf diese nosographischen Einheiten. Eine nach klinischen Kriterien definierte, und daher vom Kliniker feststellbare, nicht nur erschließbare, allgemein akzeptierte Einheit ist dagegen das akute Nierenversagen (ANV, siehe unten). Hier ist es der Pathologe, der anhand der ihm zugänglichen Befunde nur vermuten kann, daß ANV *intra vitam* vorgelegen hat.

- Problematik der Bestimmung von Verteilungsräumen (insbesondere des Inulin-Verteilungsraums)

Da allen Clearance-Verfahren mit exogener Zufuhr der Testsubstanz einige Schwierigkeiten gemeinsam sind, sollen sie in diesem allgemeinen Abschnitt besprochen werden, auch wenn die meisten Beispiele sich auf die Inulin-Clearance beziehen.

Wie oben angedeutet, ist die Clearance-Formel (2) streng genommen nur gültig, wenn ein gleichbleibender arterieller Plasmaspiegel besteht. Der Blutspiegel einer zugeführten Substanz hängt außer von der Zufuhr- und Eliminationsgeschwindigkeit auch davon ab, wie groß der Verteilungsraum der Substanz im Organismus ist und wie schnell die Verteilung in diesem Raum erfolgt (146).

Beim klassischen Clearance-Verfahren nach SMITH (1951) wird nach einer Vorinjektion eine Dauerinfusion angesetzt, was nach einer gewissen Äquilibrierungszeit einen hinreichend konstanten Blutspiegel erzeugen soll.

Tabelle 12 enthält Angaben über praktisch verwendete Inulin-Initialdosen, Dauerinfusionsraten und Äquilibrierungszeiten bei Probanden verschiedener Spezies. Die meisten Initialdosen bewegen sich zwischen 40 und 100 mg/kg, die Erhaltungsdosen um 0,3 bis 0,5 mg/kg/min.

Anhaltspunkte zur Berechnung einer adäquaten Initialdosis sind der gewünschte Plasmaspiegel und der geschätzte Inulin-Verteilungsraum. Die Dosis errechnet sich dann wie folgt:
Initialdosis (in g) = Körpermasse (in kg) x Inulin-Verteilungsraum (in l/kg) x gewünschter Plasmaspiegel (in mg/ml!). Bei einem Kalb mit 50 kg Körpermasse, einem geschätzten Inulin-Verteilungsraum von 20 % der Körpermasse und bei einem gewünschten Inulin-Plasmaspiegel von 40 mg/dl errechnet sich eine Dosis von $50 \times 0,2 \times 0,4 = 4 \text{ g}$ (entsprechend 80 mg/kg).

Anhaltspunkte für die Höhe der notwendigen Erhaltungsdosis sind die zu erwartende Clearance, der sie entsprechen sollte, und der gewünschte Plasmaspiegel.

Anhand der Angaben aus Tabelle 12 lässt sich (bei geschätztem Inulin-Verteilungsraum von 0,2 l/kg) zurückrechnen, welche Clearance die einzelnen Autoren erwarteten, z.B. BAILEY (1970): Die Initialdosis von 40 mg/kg entspricht einem gewünschten Plasmaspiegel von 20 mg/dl (0,2 mg/ml). Die Erhaltungsdosis von 0,4 mg/kg/min soll die Ausscheidung mit dem Harn (U x V) ersetzen.

$$C = \frac{U \times V}{P} = \frac{0,4 \text{ mg/kg/min}}{0,2 \text{ mg/ml}} = 2 \text{ ml/min/kg.}$$

Die Problematik des Inulin-Verteilungsraums wurde sehr gründlich untersucht. An ihm lässt sich die eingangs erwähnte Diskrepanz zwischen den Belangen und Untersuchungstechniken der Physiologie einerseits und der Klinik andererseits deutlich darstellen. Bei den klinischen Methoden steht die Praktikabilität im Vordergrund. Von ihr sagt OSBORNE (1970): "Practicability is a virtue, provided one does not hide behind it as an excuse for ignorance". (Praktikabilität ist eine Tugend, vorausgesetzt, man versteckt sich nicht hinter ihr als einer Ausrede für Unwissenheit.)

Der scheinbare Verteilungsraum einer Substanz ist das Volumen, das sich ergibt, wenn die gesamte im Organismus vorhandene Menge dieser Substanz durch ihre Plasmakonzentration dividiert wird (78, 358).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Inulin-Verteilungsraum zu bestimmen. Wenn Inulin allein renal ausgeschieden wird, dann sollte sich bei nephrektomierten oder anderweitig anurischen Individuen nach einer Inulin-Injektion der Inulin-Plasmaspiegel (P) nach der Äquilibrierungsphase längere Zeit auf einem Niveau halten, aus dem der Verteilungsraum (VR) berechnet werden kann:

$$VR \text{ (in l)} = \frac{\text{Dosis (in g)}}{P \text{ (in g/l)}} \quad (5)$$

Nach Untersuchungen von WHITE und ROLF (1956) an nephrektomierten Ratten steigt jedoch der so berechnete Verteilungsraum nach der Funktion

$$VR \text{ (in ml/kg)} = 372 e^{0,0026293 (t - 25,4)} \quad (6)$$

(wobei "t", die Zeit nach der Injektion, in Stunden gemessen wird) ab 8 Stunden post injectionem kontinuierlich an und wird nach 72 Stunden größer als das Gesamtkörperwasser.

Als Erklärungen kommen dafür in Betracht:

- extrarenale Elimination (wenig wahrscheinlich),
- Metabolisierung,
- ungleichmäßige Verteilung aufgrund von intrazellulärer Speicherung und/oder extrazellulärer Adsorption.

Nach Befunden von WHITE und ROLF (1956) scheint intrazelluläre Anhäufung in Makrophagen vorzukommen. Bedenkt man, daß die dadurch bedingte Zunahme des scheinbaren Verteilungsraumes sich erst ab 8 Stunden post inj. bemerkbar macht, wird klar, daß es sich zwar um ein aus physiologischer Sicht interessantes, aus klinischer Sicht aber irrelevantes Phänomen handelt.

An intakten Individuen wird der Inulin-Verteilungsraum (VR In) meist dadurch ermittelt, daß nach längerer Dauerinfusion mit Harnsammlung die nach Entleerung der Harnblase noch im Organismus befindliche Menge (= infundierte Menge - ausgeschiedene Menge) durch den gleichzeitig bestimmten Plasmaspiegel dividiert wird (Sogenannte Einfuhrmethode; 88, 352).

Das Verfahren hat im wesentlichen zwei Fehlerquellen:

- noch nicht abgeschlossene Aquilibrierung;
- die Vernachlässigung des Inulins im renalen Totraum.

Es gibt (mindestens) zwei Phasen der Aquilibrierung, eine schnelle, die in einer halben bis zwei Stunden abgeschlossen ist und einem Volumen von 4/5 des Chlorid-Raums entspricht (519) und eine langsame, die unter Umständen nach 15 Stunden noch nicht abgeschlossen ist (377, 106). MERTZ (1962) bezeichnet dagegen mit "schneller Phase" den Prozeß, der nach 6 bis 8 Stunden Dauerinfusion abgeschlossen ist und den physiologisch aktiven Anteil des Extrazellulärraums darstellen soll und mit "langsamer Phase" das Eindringen in die schwer diffusiblen Anteile des EZR, das erst nach etwa 30 Stunden abgeschlossen ist.

Bei nicht bestehendem Gleichgewicht zwischen extra- und intravasalem Anteil des VR liefert diese Methode keine konstanten Schätzungen für den VR (488), sondern ein Maß für den bestehenden Konzentrationsgradienten (422).

Für klinische Fragestellungen (einschließlich Clearance-Untersuchungen) wird man sich mit dem VR in der schnellen Phase begnügen müssen.

Da der U/P-Quotient von Inulin über 100 sein kann, repräsentiert die im renalen Totraum (Nierenbecken und Harnleiter) vorhandene Inulinmenge unter Umständen eine Plasmavolumen, dessen Vernachlässigung einen Fehler in der Größenordnung der physiologischen Schwankungen des EZR mit sich bringt (309). Der Fehler führt dazu, daß der EZR überschätzt wird, denn das gesamte nicht mit dem Harn aufgefangene Inulin wird als im VR befindlich angesehen.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des VR einer Substanz besteht darin, den Abfall der Plasmakonzentration nach einmaliger intravenöser Injektion (500) oder nach Abbruch einer Dauerinfusion (146) zu verfolgen (durch Entnahme mehrerer, zeitlich genau festgehaltener Blutproben) und dem exponentiell abfallenden Teil der Blutspiegelkurve im halblogarithmischen Raster (Zeit auf der Abszisse, Logarithmus des Plasmaspiegels auf der Ordinate) eine Gerade anzupassen. Eine typische Konzentrations-Zeit-Kurve nach einmaliger intravenöser Injektion zeigt im halblogarithmischen Raster zunächst einen sehr steilen, gekrümmten Verlauf, der als Phase der vorwiegenden Verteilung interpretiert wird, und später einen mehr oder weniger linearen Abfall, der als Ausdruck der Elimination nach Erreichen des Diffusionsgleichgewichts zwischen intra- und extravasalem Anteil des VR angesehen wird. Es ist eine Ermessensfrage, ab wann ein Kurvenverlauf als linear angesehen wird; in der Praxis gibt es jedoch kaum wesentliche Probleme (146). Der Ordinatenabschnitt der Geraden (y_0) wird als Maß für die theoretische Plasmakonzentration verwendet, die die Substanz gezeigt hätte, wenn sich die injizierte Dosis schlagartig und gleichmäßig in ihrem VR verteilt hätte:

$$VR = \frac{\text{Dosis}}{y_0} \quad (5 \text{ a})$$

Der so errechnete VR ist eine rein fiktive Größe ohne festen Bezug zu irgendwelchen anatomisch definierten Räumen (422, 488, 139), und ein errechneter VR von 20 % der Körpermasse bedeutet nicht, daß die betreffende Substanz nicht trotzdem in allen Flüssigkeitsräumen des Organismus verteilt sein kann, ebensowenig, wie Gleichgewicht identisch ist mit Konzentrationsgleichheit (146). Wie der zuletzt genannte Autor

weiter ausführt, sind außer dem Intravasalraum ohnehin alle errechneten Räume fiktiv, sie existieren nur in der Vorstellung des Untersuchers.

Die Kritik an der Methode setzt an verschiedenen Punkten an. Zum einen wird betont, daß Inulin nach einmaliger Injektion seinen VR nicht erreicht (212, 377). Ein echtes Fließgleichgewicht zwischen Intravasalraum und Interstitialraum wird nicht erreicht, denn die Konzentration im Intravasalraum ist zunächst höher als im Interstitium. Einen Moment lang herrscht ein virtuelles Gleichgewicht (437), danach besteht ein zunehmendes Konzentrationsgefälle vom Interstitium zum Intravasalraum (488), das bei Inulin aufgrund seiner niedrigen Diffusionskonstanten besonders ausgeprägt sein soll (273) und dazu führt, daß der scheinbare VR laufend ansteigt, wenn die zu einem Zeitpunkt retinierte Menge durch die jeweilige Plasmakonzentration dividiert wird (422, 489). Der Zeitpunkt post injectionem des virtuellen Gleichgewichts schwankte bei den von SCHACHTER et al. (1950) untersuchten Individuen (3 Menschen, 2 Hunde) so stark, daß es nicht möglich erschien, darauf ein Verfahren zu basieren (in dem Sinne, daß die zu diesem Zeitpunkt noch im Organismus befindliche Menge durch die Plasmakonzentration zu eben diesem Zeitpunkt dividiert würde).

Bei abfallendem Blutspiegel treten mitunter erhebliche arterio-venöse Konzentrationsunterschiede auf, wobei die Konzentration im venösen Systemblut höher liegt als im arteriellen, denn das arterielle Systemblut entspricht dem venösen Mischblut aus dem rechten Vorhof, das durch das Nierenvenenblut "verdünnt" wurde (152, 486).

Zum anderen wenden WALSER und BODENLOS (1959) ein, daß die extrapolierte Anfangskonzentration (y_0) kleiner ist, als nach sofortiger gleichmäßiger Verteilung der Testsubstanz im VR zu erwarten wäre, weil in der Phase der Durchmischung aufgrund der hohen Anfangsplasmaspiegel pro Zeiteinheit mehr Substanz eliminiert wird als bei sofortiger Durchmischung.

MERTZ (1962) ist der Meinung, daß sämtliche Voraussetzungen für das Zustandekommen eines einfachen exponentiellen Abfalls der Konzentrationskurve nach einmaliger intravenöser Injektion (wozu auch die Konstanz der Clearance gerechnet werden muß) nicht erfüllt sind.

Angesichts dieser massiven Kritik mutet es merkwürdig an, daß trotzdem für die gängigsten Clearance-Substanzen nach einmaliger Injektion exponentielle Phasen der Konzentrationskurven gefunden wurden (488).

Ober Meßwerte des VR In bei Rindern verschiedenen Alters gibt Tabelle 13 Auskunft. Dazu erscheinen einige Kommentare angebracht:

- Jungtiere scheinen (soweit es sich mit den angewandten Methoden feststellen läßt) einen relativ größeren VR In zu haben als Erwachsene.
- Erwachsene Tiere und Menschen haben anscheinend einen ähnlich großen relativen Verteilungsraum.
- In den Ergebnissen von JOHNSON (1971) bei Rindern kommt das oben besprochene Phänomen zum Ausdruck, daß Inulin relativ lange Zeit braucht, um seinen Verteilungsraum zu erreichen.

Andere Marker des Extrazellulärraums sind Chlor (377, 352, 192) und Thiozyanat (SCN) (250, 524).

NICHOLS et al. (1953) halten den Chloridraum für den gesamten EZR und den VR In für den physiologisch aktiven Anteil davon. Die Tatsache, daß der Chloridraum weitgehend identisch mit dem EZR ist, bedeutet jedoch nicht, daß die Cl-Konzentration darin ein Maß für die Veränderungen des EZR ist. Denn Chlor geht (z. B. bei Diarrhoe) gewöhnlich im gleichen Maß verloren wie Wasser (208).

Aus den bisherigen Ausführungen ergibt sich zusammenfassend folgendes Konzept des Extrazellulärraums:

Die Vorstellung, daß der EZR ein homogenes "milieu intérieur" (Claude BERNARD) ist, wie noch von LEVITT und GAUDINO (1950) vorgetragen wurde, mußte aufgegeben werden. Stattdessen lassen sich vier Phasen unterscheiden (352):

- Plasmawasser,
- leicht diffusible interstitielle Flüssigkeit einschließlich Lymphe,
- schwer diffusible interstitielle Flüssigkeit und
- transzelluläre Flüssigkeit.

Die leicht diffusible interstitielle Flüssigkeit ist funktionell mit dem Plasmawasser verbunden. Beide zusammen bilden etwa 90 % des sogenannten aktiven Anteils des EZR. Der leicht diffusible Anteil des Interstitiums kann nicht gemessen, sondern nur geschätzt werden (352).

Die Verwendung von Inulin zur Messung des EZR-Volumens ist - je nach Methode - nicht unproblematisch.

Der relative Anteil des EZR an der Körpermasse zeigt während des Wachstums sinkende Tendenz.

Die Problematik der VR-Schätzung wurde auch deshalb etwas ausführlicher dargestellt, weil sie viele Elemente der anschließend zu besprechenden Schnellverfahren zur Clearance-Bestimmung enthält und auch eine Rolle bei der Diskussion der möglichen Bezugsgrößen für Clearance-Werte (siehe unten) spielt.

- Modifizierte Clearance-Bestimmungsverfahren

Die umständliche, zeitraubende und für die Patienten lästige, wegen eines gewissen Infektionsrisikos auch nicht ganz ungefährliche Technik des klassischen Clearance-Verfahrens gab zu zahlreichen Modifikationen Anlaß, was gleichzeitig ihren potentiellen Wert bezeugt (422). Sie reichen von Dauerinfusion ohne Harnsammlung (154, 425, 101, 412) bis zur extrakorporalen Registrierung der Abfallkurven zweier injizierter Radionuklide (100).

Auf zwei Verfahren soll näher eingegangen werden, auf die Total-Clearance nach DOST (1968) und auf das Zwei-Kompartiment-Modell von SAPIRSTEIN et al. (1955). Zuvor werden einige andere Varianten stichwortartig beschrieben.

Eine un wesentliche Modifikation der Standardmethode stellt die subkutane Applikation der Vor-Injektion unter Beibehaltung der anschließenden Dauerinfusion dar (117).

Eine Methode zur vollen Ausschöpfung des pharmakokinetischen Informationsgehaltes von Clearancebestimmungen wird von SCHNEIDER (1982) vorgestellt. Sie ermöglicht, in einem Versuchsansatz unter anderem die renale und die totale Clearance und das Verteilungsvolumen von exogen zugeführten Substanzen (z.B. Inulin und PAH) zu bestimmen.

FRIIS (1982) verabreichte bei Clearance-Untersuchungen an jungen Ziegen die gesamte Menge Inulin (und PAH) als subkutane Injektion, was bei 200 mg Inulin/kg Körpermasse zwischen 50 und 150 Minuten post inj. zu einem konstanten Inulin-Blutspiegel führen soll.

Clearance-Messungen mit Harnsamm lung nach einmaliger intravenöser Injektion haben nach übereinstimmendem Urteil mehrerer Untersucher relativ große Fehleregrenzen (289, 352). Der ERPF wird überschätzt. Ein Grund dafür sind arteriovenöse Konzentrationsunterschiede (152), wobei im Kapillarblut die PAH-Konzentration etwa 15 % unter der im Venenblut liegt (46). Extreme Schwankungen der auf diese Weise ermittelten Clearance-Werte im Vergleich zu den mit Standard-Methoden gewonnenen sollen bei Patienten auftreten, die Störungen im extrarenalen Wasserhaushalt, der peripheren Durchblutung, oder schwere allgemeine Gefäßveränderungen zeigen (152).

Eine mathematische Modifikation dieses Verfahrens, die keine Einbuße an Genauigkeit gegenüber Standard-Verfahren bedingen soll, wird von OLBRICH et al. (1950) und ROBSON et al. (1950) beschrieben. Sie erfordert zwei quantitative Harnsammelperioden (t1 ca. 30 min. post inj. und t2 ca. 120 min. post inj.) und Blutproben zu den Zeitpunkten der Harnsammelungen.

Ausgehend von den beiden Prämissen, daß Inulin nur renal ausgeschieden wird, und daß bei Dauerinfusion nach Erreichen des Konzentrationsgleichgewichts (mit konstantem Blutspiegel) die Inulin-Ausscheidung mit dem Harn (in mg/min) gleich der Inulin-Zufuhr mit der Infusion (in mg/min) sein muß, haben EARLE und BERLINER (1946) eine Methode ohne Harnsammlung vorgeschlagen. ROBSON et al. (1950) kritisieren diese Methode mit dem Hinweis, daß die C In praktisch vor der Bestimmung bekannt sein muß, da Inulin während eines Experiments nicht so schnell analysiert werden kann, daß eine Korrektur der Infusionsgeschwindigkeit während des Versuchs praktikabel wäre. Dieser Einwand erscheint jedoch (zumindest theoretisch) unbegründet, denn solange GFR und Verteilungsraum konstant bleiben, dürfte nur die Höhe des Plasmaspiegels (nicht aber seine Konstanz!) von der Höhe der Inulin-Zufuhrrate abhängen. Daher müßten grobe Schätzungen der GFR als Ausgangspunkt für die Erzeugung eines Plasmaspiegels in der gewünschten Größenordnung genügen. COLE et al. (1972) berichten denn auch über gute Übereinstimmung der Ergebnisse der GFR-Schätzung nach dieser und der klassischen Methode bei 61 Patienten.

LANDOWNE und ALVING (1946) beschreiben eine Methode zur Bestimmung von GFR, tubulärem Transportmaximum und ERPF nach intravenöser Injektion von PAH. Beim Vergleich der nach dieser Methode berechneten GFR mit der Standard-C In ergaben sich bei 14 Probanden (ohne Angabe zur Spezies) identische Durchschnittswerte.

Eine weitere Methodenvariante zur Bestimmung von GFR, insbesondere für Reihenuntersuchungen an kleinen Labortieren, wird von BRYAN et al. (1972) beschrieben. Der relative VR In wurde nach intravenöser Injektion bei nephrektomierten Ratten bestimmt ($26,9 \pm 1,7\%$ der Körpermasse) und als konstant angesehen. Die Verfasser schlagen vor, 43 Minuten post inj. eine arterielle Blutprobe (durch Kappen der Schwanzspitze) zu nehmen und aus deren Inulin-Konzentration und dem Verteilungsraum die Clearance zu berechnen (vgl. Total-Clearance-Methode).

HURLEY et al. (1972) stellen eine Methode zur Ermittlung der GFR vor, die sie für die präziseste der verfügbaren halten. Die Methode erfordert, daß nach einer intravenösen Injektion der Clearance-Substanz eine Reihe von Blutproben (etwa 3, 7, 20, 60, 120 und 240 Minuten post inj.) und einige Harnsammlungen (etwa 30, 120 und 240 Minuten post inj.) durchgeführt werden. der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve wurde mit Hilfe eines Computerprogramms erledigt. Das Verfahren kommt ohne die der klassischen Methode zugrundeliegenden Annahmen aus, eliminiert deren praktische Schwierigkeiten und gibt ab etwa einer Stunde post inj. reproduzierbare Werte.

BRÖCHNER-MORTENSEN et al. (1969) beschreiben eine Methode zur Berechnung der totalen Plasma-Clearance. Das Plasmavolumen wird als T 1824-(Evans Blue)-Raum bestimmt, und die Clearance dann als Quotient aus Plasmavolumen und der Fläche unter der abfallenden Plasmaspiegel-Zeit-Kurve von 0 bis 60 Minuten berechnet.

Ausgehend von dem Verlauf, den nach intravenöser Injektion einer Substanz deren Plasmaspiegel-Zeit-Kurve nimmt, hat DOST (1968) das Konzept der **Totalclearance** entwickelt. Die Methodik ist nicht grundsätzlich an die einmalige intravenöse Injektion gebunden. DOST empfiehlt sogar, soweit möglich, die Dauerinfusion. Aber die sogenannte "single shot"-Methode ist die weitaus verbreiteter Anwendung.

Die Ableitung der einzelnen dabei auftauchenden Größen soll hier anhand einer fiktiven, idealisierten Plasmaspiegel-Zeit-Kurve dargestellt werden. Die Herleitung der Formeln hält sich nicht streng an DOST (1968) oder GIBALDI und PERRIER (1982), sondern setzt weniger an Mathematikvertrautheit voraus.

Es wird davon ausgegangen, daß einem Kalb von 45 kg Körpermasse 5 g Inulin schnell intravenös injiziert und danach folgende Inulin-Plasmakonzentrationen (P In) festgestellt wurden:

Minuten post inj.	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
P In (mg/dl)	95	63	40	32	27	24	21	18	16	14

Die zugehörige Kurve ist in Abbildung 3 dargestellt (x-x-x). Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß die Steigung zunächst sehr schnell und dann immer langsamer zunimmt (sie beginnt bei Werten weit unter Null und nähert sich Null). Es gelingt nicht, drei Meßpunkte gleichzeitig durch eine Gerade zu verbinden.

Werden statt der gemessenen Konzentrationen ihre natürlichen Logarithmen eingetragen, ergibt sich die andere Kurve (o-o-o) in Abbildung 3. Hier zeigt sich nun, daß die Punkte ab 40 oder 50 Minuten post inj. recht genau auf einer Geraden liegen. Deren Gleichung läßt sich leicht errechnen, entweder unter Verwendung der Koordinaten zweier Punkte nach der Formel:

$$\frac{y - y_1}{x - x_1} = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \quad (7)$$

oder unter Verwendung der Daten aller Punkte auf der Geraden, als sogenannte Regressionsgerade, die so festgelegt wird, daß die Quadrate der Abstände der einzelnen Punkte von dieser Gerade am kleinsten sind. Die Entscheidung darüber, welche Punkte als auf einer Gerade liegend angesehen werden, ist Ermessenssache, aber meist kein Problem. Eine Entscheidungshilfe kann bei der Berechnung der Regressionsgeraden die Größe des Korrelationskoeffizienten r geben, der angibt, wie gut die errechnete Gerade die experimentell ermittelten Punkte "beschreibt" und bei vollkommener Korrelation den Wert 1,0 annimmt.

Im ersten Fall (unter Verwendung der Meßpunkte bei 40 und 90 Minuten post inj.) lautet die Gleichung

$$y = - 0,0134x + 3,85$$

Im zweiten Fall (Regressionsgerade) ergibt sich unter Verwendung der Punkte von 40 bis 90 Minuten post inj.

$$y = - 0,0134x + 3,85 \quad r = 0,999$$

und unter Verwendung der Punkte von 50 bis 90 Minuten post inj.

$$y = - 0,0133x + 3,84 \quad r = 0,999$$

Der Ordinatenabschnitt dieser Geraden (also 3,85 bzw. 3,84 entsprechend 46,5 mg/dl) wird, wie schon im Abschnitt über die Bestimmung des VR ausgeführt, als fiktive Konzentration angesehen, die im Plasma bestanden hätte, wenn sich die injizierte Dosis schlagartig und gleichmäßig in dem Raum verteilt hätte, dessen "Entleerung" der einfach exponentiell abfallende Teil der Konzentrationskurve (= Gerade in der halblogarithmischen Darstellung) widerspiegelt.

Es muß nochmals betont werden, daß dieses Volumen rein fiktiv ist, also keinen Bezug zu irgendwelchen anatomischen Räumen hat (342), da es niemals zu einer gleichmäßigen Durchmischung kommt (488).

Aus den genannten Prämissen läßt sich der VR In ermitteln: damit die errechnete Konzentration von 46,5 mg/dl entsteht, muß sich die injizierte Inulinmenge von 5000 mg in $5000/46,5 = 107,5 \text{ dl} = 10,75 \text{ l}$ verteilt haben.

Die Steigung der Geraden (also - 0,0134 bzw. -0,0133) gibt an, um welchen Faktor (nicht Absolutbetrag!) sich y (der natürliche Logarithmus von P In) ändert, wenn x (die Zeit post inj.) um eine Einheit (Minute) zunimmt.

Da der scheinbare VR als konstant angesehen wird, gilt diese Aussage auch für die noch im VR befindliche absolute Menge an Clearance-Substanz, d.h., im hier konstruierten Fall nimmt die im Organismus verbliebene Restmenge Inulin pro Minute um den Faktor 0,0133 (= 1,33 %) ab. Die Dosis bzw. Restmenge (D) steht mit VR und Plasmakonzentration (P) definitionsgemäß (siehe oben) in folgendem Zusammenhang:

$$VR \text{ (in dl)} = \frac{D \text{ (in mg)}}{P \text{ (in mg/dl)}} \quad (5)$$

Daraus folgt: $D = VR \times P$ (5 b)

Wenn die Restmenge Inulin pro Minute um den Faktor 0,0133 abnimmt, kann das im Hinblick auf den Zustand, der eine Minute vorher geherrscht hat, auch so interpretiert werden, daß der 0,0133-te Teil des VR seine Inulin-Ladung in dieser Minute ganz verloren hat, also von ihr "geklärt" wurde. Auch dieses Volumen ist ein virtuelles, es ist nirgends real vorhanden, und Konzentrationsabfall und -ausgleich finden stetig statt und nicht im Ein-Minuten-Takt.

Diese Art von Clearance, von DOST (1968) Totalclearance genannt, sagt nichts aus über die Mechanismen, die für den Abfall der Plasmakonzentration verantwortlich sind. Sie errechnet sich, wie die Herleitung zeigt, nach

$$C_{tot} = VR \times k_2 \quad (8),$$

wobei k_2 der Steigung der Geraden entspricht, aber, wie DOST (1968) ausführt, in verschiedenen Wissenschaftsgebieten verschiedene Namen hat, unter anderem "Zerfallskonstante" in der Kernphysik. In der Pharmakokinetik (der Begriff wurde von DOST eingeführt) wird diese Größe Eliminationskonstante genannt.

In dem gewählten Beispiel würde die Totalclearance

$$C_{tot} = VR \times k_2 = 107,5 \times 0,0133 = 1,43 \text{ dl/min} = 143 \text{ ml/min} \text{ oder} \\ 3,2 \text{ ml/min/kg} \text{ betragen.}$$

Die Formel für den Blutspiegel im Zeitraum des einfachen exponentiellen Abfalls lautet:

$$y(t) = y(0) e^{-k_2 t} \quad (9)$$

Die Konzentration zu einem Zeitpunkt t , $y(t)$, hängt also von der Ausgangskonzentration zur Zeit $t=0$, $y(0)$, der seither verflossenen Zeit, (t) , und der Größe eben dieser Eliminationskonstanten ab.

Die Kurve hat die Eigenschaft, wie oben schon ausgeführt, daß sie pro Zeiteinheit um einen konstanten Bruchteil (nicht Betrag) fällt. Das bedeutet, daß es möglich ist, eine bestimmte Zeitspanne anzugeben, nach der eine beliebige Anfangskonzentration auf die Hälfte gesunken ist. Diese "Halbwertszeit" ($t_{1/2}$, HWZ) berechnet sich wie folgt:

$$t_{1/2} = 0,693 / k_2 \quad (10)$$

In dem gewählten Beispiel beträgt die HWZ 52,1 Minuten. Vergleicht man die "Meßwerte" bei 40 und 90 Minuten post inj. (27 bzw. 14 mg/dl) ist ersichtlich, daß dies tatsächlich zutrifft. Ein Vergleich etwa der Werte von 10 und 60 Minuten post inj. (63 bzw. 21 mg/dl) ist nicht "statthaft", weil der Abschnitt des einfach exponentiellen Abfalls der Konzentrationskurve erst ab etwa 40 Minuten post inj. beginnt.

Es mag zunächst einleuchtend erscheinen, die Totalclearance auf der Basis folgender Überlegung zu berechnen: In einer HWZ sinkt die Ausgangskonzentration auf die Hälfte, wird also sozusagen der halbe scheinbare VR "geklärt". Daher:

$$C = \frac{VR/2}{t_{1/2}} \quad (11)$$

Die so errechnete "Clearance" entspräche jedoch nur dann der Wirklichkeit, wenn pro Zeiteinheit (hier Minute) eine konstante absolute Menge an Testsubstanz, hier $2500/52,1 = 48$ mg aus dem VR eliminiert würden. Um das zu erreichen, müßten dem (den) Eliminationsorgan(en) laufend steigende Plasmamengen zugeführt werden oder der Extraktionsgrad müßte laufend steigen.

Die Total-Clearance birgt wie das Konzept der renalen Clearance das Problem der Bezugsgröße beim Vergleich der Werte verschieden großer Individuen oder Spezies (siehe unten).

Da die HWZ unabhängig von irgendwelchen Bezugsgrößen ist, hat DOST (1949) sie als pharmakokinetische Kenngröße eingeführt. Ihre Anwendung setzt lediglich den einfach exponentiell abfallenden Plasmaspiegel voraus (276). Daß die HWZ für renal eliminierte Stoffe bei Kindern und Erwachsenen gleich ist, wurde experimentell belegt (147). VAN DEN BROM und BIEWENGA (1981) fanden bei gesunden Hunden jedoch eine gewisse Abhängigkeit der Eliminationskonstanten (und damit der HWZ) vom Alter.

Die HWZ kann als Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit gelten. Bei überwiegend oder ausschließlich renal ausgeschiedenen Substanzen soll sie als Ersatz für die renale Clearance-Messung verwendbar sein. Sie hat jedoch keine direkte Beziehung zur renalen Clearance, gibt also keine Auskunft über Nierenpartialfunktionen (488, 276). Es besteht auch keine Korrelation zwischen Total-Clearance und HWZ (152, 146). Trotzdem wird über Obereinstimmung von totaler und renaler Inulin-Clearance berichtet (500), was als Indiz für die im wesentlichen renale Elimination von Inulin gewertet wird.

Praktisch würden zur Bestimmung der HWZ zwei Blutproben im geeigneten Abstand nach der Injektion (d.h. in der Phase des einfach exponentiellen Abfalls der Konzentrationskurve) genügen:

$$k_2 = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1} \quad (12)$$

Die Bestimmung anhand von 5 Proben soll jedoch stabilere Schätzungen ermöglichen (405).

Abschließend läßt sich über die Total-Clearance sagen, daß sie gekennzeichnet ist durch theoretische Schwächen und praktische Bewährung. Daher ist ihre Beurteilung auch nicht einheitlich (186). Als Schwächen werden angeführt:

- Nichtzutreffen der Voraussetzung, nämlich des einfach exponentiell abfallenden Plasmaspiegels, der wiederum Konzentrationsgleichgewicht (nicht -gleichheit) im konstanten Verteilungsraum und konstante Eliminationsrate voraussetzt (212, 451, 352, 501, 75, 101).
- Abfall des Plasmaspiegels einer Indikatorsubstanz (= Steigung der Geraden in der halblogarithmischen Darstellung) ist keine einfache Funktion der renalen Clearance dieser Substanz (422);
- quantitative renale Funktionsanalyse nicht möglich (517);
- Verteilungsraum und renale Clearance werden überschätzt (405);
- Empfindlichkeit nicht ausreichend, um leichtere renale Funktionseinschränkungen aufzudecken (240);
- Clearance-Schätzungen auf der Basis peripherer venöser Blutproben führen zu niedrigeren Ergebnissen als bei Verwendung arterieller Proben, wobei die Diskrepanz mit steigender Clearance wächst (486).

Auf der anderen Seite wird betont, daß die Ergebnisse der sogenannten "single shot"-Methoden, also Verfahren mit einmaliger Injektion der Clearance-Substanz(en), mit für klinische Zwecke ausreichender Genauigkeit mit denen der Standard-Verfahren übereinstimmen (489, 211, 343, 486, 501, 75, 499, 73, 412, 244, 174).

Als ausgesprochene Vorteile werden genannt:

- Die Methode ist nicht an äußere Voraussetzungen gebunden (342);
- Arteriovenöse Differenzen stören nicht, da per definitionem venöses Blut verwendet wird (489). Die Bestimmung in arteriellem Plasma führt aber zu höheren Werten (486);
- Aufwand, Belästigung und Gefährdung der Patienten ist geringer (429, 267, 276, 240);
- Harnsammlung ist nicht notwendig (244). Die Gewinnung ausreichender Harnmengen (für Standard-Verfahren) ist bei Patienten mit Oligurie ohnehin nicht möglich (489).

Ober praktische Messungen nach dem Total-Clearance-Prinzip an Rindern berichtet unter anderen JOHANNSEN (1964).

Hinsichtlich der praktischen Durchführung sind sich die meisten Autoren einig, daß Testzeiten ab etwa 40 bis 90 Minuten ausreichend sind, um einen (im halblogarithmischen Raster) hinreichend linearen Abfall der Plasmaspiegelkurve zu erhalten (433, 250, 111, 276, 100, 139, 73, 493).

Mitunter ist ein solcher Verlauf jedoch nicht gegeben (153). Größere Fehler können vorkommen; dasselbe gilt aber auch für die Standard-Verfahren. MANDEL et al. (1955) empfehlen daher, zwei oder drei Messungen durchzuführen. Solche Wiederholungen sollten nach EARLE und BERLINER (1946) jedoch nicht vor Ablauf eines Tages stattfinden.

Manche Autoren, so MIXNER und ANDERSON (1958), verwenden allein die Eliminationskonstante als Maß der Nierentätigkeit und nennen sie fraktionelle Clearance. Ihre Dimension ist 1/min.

Die bisher dargestellte "single shot"-Methodik betrachtet den Organismus im wesentlichen als einen flüssigkeitsgefüllten Behälter (Kompartiment, compartment), in dem sich die injizierte Testsubstanz verteilt und aus dem sie wieder ausgeschieden wird. SAPIRSTEIN et al. (1955) beschrieben ein Modell, das zwei Kompartimente berücksichtigt. Es basiert auf der Untersuchung arterieller Blutproben, wurde später aber auch auf venöse Blutproben angewandt (434).

Die Verwendung eines **Zwei-Kompartiment-Modells** ist sowohl aus physiologischer als auch aus mathematischer Sicht korrekter als die Verwendung eines Ein-Kompartiment-Modells (418).

Zwei Typen von Zwei-Kompartiment-Modellen sind bei intravenöser Injektion der Testsubstanz(en) denkbar: der sogenannte mamilläre Typ (der den biologischen Verhältnissen entspricht) und der sogenannte katenäre Typ (139). Schematisch sind sie in Abbildung 4 dargestellt.

Es wurden auch Modelle mit drei Kompartimenten beschrieben (501). Ihre Verwendung ergab jedoch keine wesentlichen Vorteile gegenüber einem Zwei-Kompartiment-Modell.

Die weiteren Ausführungen beziehen sich auf den mamillären Typ, wie er auch von GREENBLATT und KOCH-WESER (1975) für Kliniker ausführlich beschrieben wird. Deren Nomenklatur wird hier weitgehend übernommen.

Die Testsubstanz wird in das zentrale Kompartiment (mit scheinbarem Volumen V_1) eingebracht. Von dort strömt sie entweder in das zweite, periphere Kompartiment (mit scheinbarem Volumen V_2) oder wird eliminiert. Nach der Injektion nimmt die Konzentration in V_1 rasch ab. Nachdem ein Pseudogleichgewicht mit dem peripheren Kompartiment erreicht ist, verläuft die weitere Konzentrationsabnahme in V_1 einfach exponentiell (216). Das periphere Kompartiment ist nicht homogen (501), die Differenzierung ist eine Frage der Präzision (78). In praxi wird es aber als Einheit behandelt (216). Aus dem peripheren Kompartiment kann die Substanz in das zentrale Kompartiment zurückfluten. Die Größe der Flußraten (k_{12} , k_{21} , k_e) hängt von den in den Kompartimenten bestehenden Konzentrationen (C_1 und C_2) ab. Das periphere Kompartiment kann als Reservoir für das zentrale aufgefaßt werden.

Die weitere Besprechung erfolgt anhand einer fiktiven Plasmaspiegel-Zeit-Kurve im halblogarithmischen Raster, wie sie in Abbildung 5 dargestellt ist. Die Berechnung der Steigung im linearen Abschnitt ($\beta = k_2$) erfolgt wie oben beschrieben. Der zu dieser Geraden gehörende Ordinatenabschnitt wird B genannt. Durch Subtraktion der Geraden, die durch B und β definiert ist, von den Meßpunkten ergibt sich eine zweite Gerade mit viel steilerem Verlauf (Steigung = α) und Ordinatenabschnitt A .

Nun gilt (225):

$$V1 = \frac{\text{Dosis}}{A + B} \quad (13)$$

$$k_e = \frac{A + B}{A/\alpha + B/\beta} \quad (14)$$

$$k_{21} = \frac{\alpha \times \beta}{k_e} = \frac{A \times \beta + B \times \alpha}{A + B} \quad (15)$$

$$k_{12} = \frac{A \times B}{(A + B)^2} \times \frac{(\beta - \alpha)^2}{k_{21}} \quad (16)$$

Das scheinbare Volumen des peripheren Kompartiments kann nicht direkt berechnet werden, sondern muß über den gesamten scheinbaren Verteilungsraum (V_d), die Summe von $V1$ und $V2$, ermittelt werden. Zu dessen Berechnung gibt es verschiedene Methoden. Eine davon ist:

$$V_d = \frac{\text{Dosis}}{\beta(A/\alpha + B/\beta)} \quad (17)$$

Die Gleichung des gesamten Modells heißt:

$$y(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}, \quad (18)$$

wobei $y(t)$ die Plasmakonzentration zum Zeitpunkt t Minuten post inj. darstellt. Damit sind alle Größen des Zwei-Kompartiment-Modells aus geeigneten Meßpunkten in den ersten 90 Minuten post inj. bestimbar, was anhand des oben gewählten Beispiels demonstriert werden soll.

Die Gleichung der Eliminationsphase ergibt sich, wie oben errechnet,

als $y = -0,0133x + 3,84$

und die der Verteilungsphase als

$y = -0,1596x + 4,72$.

Das heißt, $\beta = 0,0133$ $\alpha = 0,1596$
 $\ln B = 3,84$ $\ln A = 4,72$

$t_{1/2} \alpha$ (die HWZ in der Verteilungsphase) = 4,3 min.
 $t_{1/2} \beta$ (die HWZ in der Eliminationsphase) = 52,1 min.

$k_e = 0,038/\text{min}$
 $k_{21} = 0,056/\text{min}$
 $k_{12} = 0,079/\text{min}$
 $V_d = 8,99 \text{ l, entsprechend } 0,20 \text{ l/kg}$
 $V_1 = 3,15 \text{ l, entsprechend } 0,07 \text{ l/kg}$
 $V_2 = 5,84 \text{ l, entsprechend } 0,13 \text{ l/kg}$

Die Clearance wird in diesem Modell als

$$C = V_1 \times k_e \quad (19)$$

berechnet und beträgt 119,5 ml/min, entsprechend 2,66 ml/min/kg. Sie ist kleiner als die Total-Clearance (siehe oben), da nicht die gesamte Konzentrationsabnahme in V_1 als clearancebedingt interpretiert wird. Die mit arteriellen Proben ermittelte PAH-Clearance war (bei Hunden) jedoch um 5 % höher als die nach dem Standard-Verfahren ermittelte (342).

Die berechneten Kompartimente sind wiederum virtuelle Räume ohne direkten Zusammenhang mit irgendwelchen anatomischen Strukturen (342, 75, 139). V_d kann für manche Substanzen ein Vielfaches des Körpervolumens betragen (225). Trotzdem weisen SAPIRSTEIN et al. (1955) darauf hin, daß V_1 für exogenes Kreatinin bei Hunden fast identisch ist mit dem Extrazellulärvolumen, und laut GREENBLATT und KOCH-WESER (1975) besteht V_1 für viele Substanzen aus dem Plasma und dem Extrazellulärraum in stark durchbluteten Geweben wie Herz, Lungen, Leber, Nieren und endokrinen Drüsen. Das Zwei-Kompartiment-Modell "beschreibt" das pharmakokinetische Verhalten vieler Substanzen nach intravenöser Injektion mit ausreichender Genauigkeit (139, 491, 216).

Die praktische Durchführung von Clearance-Bestimmungen nach diesem Modell erfordert mehr Blutproben als bei der Berechnung der Total-Clearance, weil sowohl für die Verteilungsphase als auch für die Eliminationsphase drei bis fünf Meßpunkte vorliegen sollten. Meist werden gleichzeitig zwei Testsubstanzen injiziert, wobei eine als Marker für die GFR, die andere als Marker für den ERPF verwendet wird.

So berichtet DONATH (1971) über mehr als 1200 Untersuchungen. Er benützt 51-Cr-EDTA und 125-I-orthoiodo-Hippursäure und nimmt 8, 16, 24, 32, 40, 55, 70, und 85 Minuten post inj. Blutproben. VARMA et al. (1981) führten derartige Messungen an jungen Büffeln nach intravenöser Injektion von 50 mg/kg Inulin und 12 mg/kg PAH und HARVEY und HOE (1966) an Hunden nach 100 mg/kg Inulin und 25 mg/kg PAH durch.

Für die Berechnung der pharmakokinetischen Größen existieren Computerprogramme (216).

- Problematik der Bezugsgrößen bei Vergleichen von Clearance-Werten

Wenn die absoluten Clearance-Werte (in ml/min) verschiedener Individuen oder gar Spezies miteinander verglichen werden sollen, also auch bei der Konstruktion von "Normalbereichen", müssen sie auf einen Standard bezogen werden, der als Maß für die Körper-"Größe" (im allgemeinsten Sinn des Wortes) fungiert.

Ideal wäre ein Standard dann, wenn er leicht bestimmbar wäre und mit den Clearance-Leistungen in möglichst einfacher und direkter Weise (zum Beispiel linear) korrelierte (146). Dabei ist jedoch zu beachten, daß selbst bei vollkommen linearer Korrelation der Clearance mit diesem Standard die auf ihn bezogenen Werte von Individuen unterschiedlicher Größe nur dann gleich sind, wenn die Regressionsgerade durch den Nullpunkt geht (85), was kaum zu erwarten ist. Hat die Regressionsgerade einen positiven Ordinatenabschnitt (Gerade I in Abbildung 6), werden die Clearances der Individuen mit kleinerer Bezugsgröße relativ höher eingeschätzt als die der Individuen mit großer Bezugsgröße. Bei Regressionsgeraden mit negativem Ordinatenabschnitt sind die Verhältnisse umgekehrt. (Gerade III in Abbildung 6).

Einen naturgegebenen Standard gibt es nicht (90). In der Humanmedizin wird seit TAYLOR et al. (1923) meist die Körperoberfläche als Bezugsgröße benutzt, wobei häufig auf die Einheit 1,73 qm bezogen wird, die einem "Standardmensch" von etwa 65 kg Körpermasse (KM) und 1,67 m Höhe entspricht. Die Oberfläche (Of1) wird in konkreten Fällen entweder Nomogrammen entnommen oder nach der Formel von DUBOIS und DUBOIS (1916) berechnet:

$$Of1 \text{ (cm}^2\text{)} = KM \text{ (kg)}^{0,425} \times \text{Höhe (cm)}^{0,725} \times 71,84 \quad (20)$$

DALTON (1968 b) hält 1,73 qm Of1 als Bezugsstandard auch bei Kälbern für geeignet.

In der Veterinärmedizin sind verschiedene Formeln zur Berechnung der Körperoberfläche in Gebrauch, die allein von der Körpermasse ausgehen, für identische Massen aber nicht identische Oberflächen ergeben. Die im amerikanischen Schrifttum vielfach verwendete Formel von BRODY (1945) lautet:

$$Of1 \text{ (m}^2\text{)} = 0,15 \times KM \text{ (kg)}^{0,56} \quad (21)$$

Die Formel nach MEEH (1879) lautet:

$$Of1 \text{ (cm}^2\text{)} = k \times KM \text{ (g)}^{2/3} \quad (22),$$

wobei "k" eine tierartspezifische Konstante darstellt, die für Rinder die Größe 9,0 hat.

Abbildung 7 zeigt die Schaubilder der durch die beiden Formeln definierten Kurven. In Tabelle 14 sind beispielhaft die Ergebnisse für ein Kalb mit 40 kg KM und ein erwachsenes Rind mit 600 kg KM gegenübergestellt. Da sich die Körpermassen von Kalb und erwachsenem Rind wie 1:15, die Körperoberflächen aber wie 1:4,5 (BRODY) bzw. wie 1:6,1 (MEEH) verhalten, wird klar, daß die Clearance von Kälbern (oder allgemein kleinerer Individuen) im Vergleich zu der erwachsener Rinder (bzw. allgemein größerer Individuen) erheblich "schlechter abschneidet", wenn sie auf Körperoberfläche bezogen wird als bei Bezug auf Körpermasse. So ergeben 2,5 ml/min/kg bei Verwendung der Formel nach BRODY beim Kalb (40 kg KM) 80 ml/min/qm, beim erwachsenen Rind (600 kg) dagegen 264 ml/min/qm. Daten von KETZ (1980) demonstrieren diesen Sachverhalt ebenfalls sehr deutlich. Die filtrierende Oberfläche beider Nieren beträgt danach beim Rind 5730 qcm, beim Schaf 730 qcm; bezogen auf 1 qm Körperoberfläche lauten die Werte 1300 bzw. 520 qcm; bezogen auf 1 g Nierenmasse 10,6 bzw. 12,4 qcm!

In analoger Weise sind auch die von DEUTSCH (1953) zusammengetragenen Durchschnittswerte für die Inulin-Clearance (C_{In}) bei Menschen verschiedener Altersgruppen zu beurteilen, nicht jedoch der Umstand, daß C_{In} sich bei alternden Menschen von einem Maximum um $120 \text{ ml/min}/1,73 \text{ qm}$ kontinuierlich bis auf $65 \pm 20 \text{ ml/min}/1,73 \text{ qm}$ bei der Gruppe der 80- bis 89-jährigen erniedrigt.

Auf die "Benachteiligung" kleinerer Individuen bei Bezug der Clearance-Werte auf Ofl weisen auch andere Autoren hin (335, 423, 117, 146).

Innerhalb einer Gruppe von Individuen mit ähnlicher KM ergibt sich keine wesentlich unterschiedliche Rangfolge bei Bezug auf Oberfläche oder Körpermasse (477).

Andere Bezugsgrößen als die Körperoberfläche sind:

- Extrazellulärraum, also das Volumen, das durch die Tätigkeit der Nieren in seiner Größe und Zusammensetzung konstant gehalten wird (497, 423). BURMEISTER (1963) nimmt an, daß primär Nierengewicht und Extrazellulärvolumen aufeinander abgestimmt sind, und daß zwischen Nierengewicht und Ofl lediglich eine Pseudokorrelation besteht.
- Körpermasse: So fanden VAN DEN BROM und BIEWENGA (1981), daß bei Hunden in der Klasse von 10 bis 50 kg die Clearance linear mit der Körpermasse korrelierte; bei leichteren Hunden schien eine Funktion mit einer Potenz 0,88 zur Körpermasse besser zu "passen". Dagegen kamen CAMPBELL und WHITE (1967) aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Verhältnis von Clearance-Zunahme zu KM-Zunahme individuell sehr unterschiedlich ist; nicht bei zwei ihrer Versuchstiere waren die Inulin-Clearances "ähnlich", wenn sie auf KM bezogen wurden. Die Gültigkeit des Massenstandards wird von TAYLOR et al. (1923) aufgrund der Oberlegung angezweifelt, daß die Menge an aktivem Nierengewebe vermutlich in irgendeinem Zusammenhang mit der Größe der zu erbringenden Leistung steht, daß aber Fettgewebe unter Umständen erheblich zur Steigerung der Körpermasse, aber nur unerheblich zur Steigerung der notwendigen Nierenarbeit beiträgt. Die Konsequenz daraus wäre, als Standard die
- fettfreie Körpermasse zu verwenden, die MILLER und BLYTH (1953) für die beste metabolische Bezugsgröße halten.

- Zellmasse (85): Die Zellmasse kann nicht direkt bestimmt werden, sondern muß aus Gesamtkörperwasser (Antipyrinraum) und Extrazellulärraum (Na-Thiosulfatraum) berechnet werden.
- Grundumsatz: Laut ROHWEDDER (1966) besteht zwischen dem Logarithmus der Inulin-Clearance und dem des Grundumsatzes (GU) eine lineare Korrelation:
$$C_{In} = 0,0021 \times GU^{1,5} \quad (23).$$
- Metabolische Körpergröße nach KLEIBER (1967): SCHNEIDER (1982) demonstriert anhand eigener und zitierter Daten recht überzeugend, daß sich dieser Standard gut für inter-species-Vergleiche eignet.
- Nierenmasse (290): Diese wird jedoch meist als Funktion der Körpermasse errechnet. Der relative Anteil der Nierenmasse an der Körpermasse sinkt von 0,18 % beim Kalb auf 0,12 % beim erwachsenen Rind, bezogen auf die Körperoberfläche steigt er jedoch von 65,6 auf 101,0 g/qm (500).
- Funktionelle Oberfläche der Niere (290).
- Intrazellulärer Flüssigkeitsraum (290).

McCANCE und WIDDOWSON (1952) stellen den Gedanken zur Diskussion, daß die einzelnen Nierenfunktionen auf verschiedene Standards bezogen werden sollten.

- Inulin-Clearance-Werte bei Rindern

Im folgenden sollen die in der recherchierten Literatur vorhandenen Daten über Messungen der Clearances von Inulin (Tabellen 15 a und b) an gesunden Rindern verschiedenen Alters vergleichend aufgeführt werden.

Aus Tabelle 15 a (Inulin-Clearance bei Dauerinfusion) geht hervor, daß, wie aus theoretischen Gründen zu erwarten ist, die Clearance-Werte von Kälbern im Vergleich zu denen älterer Tiere (Rinder bzw. Kühe) bei Bezug auf Körperoberfläche relativ kleiner erscheinen (ca. 85 ml/min/qm vs. 130 bzw. 190 ml/min/qm) als bei Bezug auf Körpermasse (2,1 ml/min/kg vs. 1,6 bis 1,8 ml/min/kg). Es ist hervorzuheben, daß bei Verwendung des Massenstandards die

relativen Unterschiede bei den Altersgruppen deutlich geringer sind als beim Oberflächenstandard, und daß die über den Massenstandard erhaltenen Werte auch recht gut mit denen anderer Spezies, einschließlich Mensch, übereinstimmen.

In der überblickten Literatur finden sich erheblich weniger Angaben über Untersuchungen nach dem Total-Clearance- oder dem Zwei-Kompartiment-Modell an Rindern als nach dem klassischen Verfahren, so daß kaum eine Basis für Richtwerte gegeben ist (vgl. Tabelle 15 b). In der Tendenz liegen die angegebenen Werte etwas niedriger als die mit dem klassischen Verfahren erarbeiteten. Dies trifft nicht nur für den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Untersucher zu, sondern geht auch aus den vergleichenden Angaben einzelner Autoren hervor (291, 286, 500). Da diese Befunde schwer zu erklären sind, erhebt sich die Frage nach ihrer Signifikanz im statistischen Sinne, zumal auch experimentelle Befunde aus der Humanmedizin, die an einem größeren Patientenstapel ($n = 60$) gewonnen wurden, eine eindeutig höhere Total-Clearance als renale Clearance zeigen (309).

- Probleme der Inulin-Analytik

LAVENDER et al. (1969) betonen, daß in jeder Arbeit über Inulin-Clearance die angewandte Analysenmethode in allen Details wiedergegeben werden sollte, da einige der Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen verschiedener Autoren möglicherweise auf Unterschieden in der Methodik beruhten.

Es sind eine Reihe von Inulin-Analysenverfahren beschrieben worden (z.B. 219, 440, 247), darunter auch solche, die sich für Analysenautomaten eignen (124). Zwei Aussagen über die Inulin-Analytik verdienen, zitiert zu werden: "Keine Inulin-Methode ist vollkommen" (451) und "Die herkömmlichen Analysen-Methoden für Inulin sind zeitraubend und schwierig" (317).

Im wesentlichen beruhen die Methoden auf saurer Hydrolyse und Nachweis der freigesetzten Fruktose anhand eines Farbkomplexes mit Anthron oder Resorcin. Der verwendete Indikator soll keinen Einfluß auf die Ergebnisse haben (101).

Es ist jedoch zu beachten, daß das LAMBERT-BEERsche Gesetz (lineare Korrelation zwischen Konzentration und Lichtabsorption einer Lösung) nur bis zu einer Inulin-Konzentration von 100 mg/dl gilt (59). Proben mit höherer Konzentration müssen verdünnt werden.

Für die Aufbewahrung gilt, daß bei 4°C mindestens 48 Stunden kein Konzentrationsabfall eintritt (275) und das Material auch tiefgefroren werden kann (362, 73).

Die Wiederauffindungsrate aus Plasma wird mit $95,0 \pm 3,9\%$ bzw. $103,1 \pm 3,3\%$ bzw. über 98 % und aus Urin mit $97,6 \pm 3,2\%$ bzw. $99,4 \pm 1,7\%$ bzw. über 98 % angegeben (309, 241, 343). HEALY et al. (1968) geben die Variationskoeffizienten für Mehrfachbestimmungen der Inulin-Konzentration im Plasma mit 2,1 %, in Harn mit 2,4 % und für C In-Bestimmungen beim selben Individuum mit 6,4 % an.

Laut ROSE (1969) sollte Inulin in allen Proben (einschließlich der verwendeten Injektions- und Infusionslösungen) vor und nach saurer Hydrolyse bestimmt werden, um den Anteil an freier Fruktose und von Störsubstanzen zu erfassen. LAVENDER et al. (1969) weisen darauf hin, daß dieses Procedere immer eingehalten werden sollte, weil in den Harnleerwerten - je nach Harnflußraten - Unterschiede bis zu 300 % auftreten können. Die Autoren, die diese Maßnahmen erwähnen, sind jedoch eindeutig in der Minderzahl.

- Prüfung der Inulin-Clearance auf Unabhängigkeit von Plasmakonzentration und Harnfluß

JOHANNSEN (1964) postuliert, daß bei keinem Stoff eine absolute Unabhängigkeit der Clearance vom Plasmaspiegel bestünde. Es waren indes in der gesichteten Literatur keine konkreten Hinweise zu finden, daß die Höhe der C In (bestimmt nach dem klassischen Verfahren) bei gesunden Individuen von der Höhe des Plasmaspiegels abhängt. Für Substanzen, die nicht an Plasmaeiweiße gebunden werden, frei filtrierbar sind und tubulär nicht bearbeitet werden, ist eine solche Abhängigkeit auch kaum vorstellbar. Bei seinen Untersuchungen an Rindern konnte POULSEN (1957) keine derartige Abhängigkeit feststellen.

Weniger klar kann die Frage nach einer eventuellen Abhängigkeit der C In vom Harnfluß beantwortet werden. Theoretisch wären Veränderungen der C In aufgrund von Umverteilungen des intrarenalen Blutflusses denkbar. Laut SMITH (1951) sinkt bei an Dehydratation leidenden Menschen und Hunden die GFR mit dem Harnfluß. Als Grund vermutet er, daß in dieser Situation der EZR unter den Bereich fällt, auf den die GFR normalerweise abgestimmt

ist. Keine Abhängigkeit der C_{IN} vom Harnfluß fand POULSEN (1957) bei gesunden Rindern. VOGEL (1962) und JOHNSON (1971) stellten, ebenfalls bei Rindern, eine positive Korrelation von C_{IN} und C_{PAH} mit dem Harnfluß fest. Dagegen soll laut KNUDSEN (1960) Wasserdiurese bei Kühen die Clearance-Werte verringern. Die Ergebnisse von VIERTEL (1962) sprechen dafür, daß (bei Schafen und Ziegen) C_{IN} im mittleren Harnflußbereich unabhängig vom Harnfluß ist, bei hohen und niedrigen Harnflußraten aber absinkt.

Die Frage nach einer eventuellen Abhängigkeit der C_{IN} vom Harnfluß kann also nicht als geklärt betrachtet werden.

- Kritische Wertung der Inulin-Clearance unter pathologischen Bedingungen

Wie LEVINSKY und LEVY (1973) ausführen, ist nicht befriedigend geklärt, ob die Inulin-Clearance auch bei kranken Nieren ein zuverlässiges Maß für die GFR ist. Es besteht ihrer Meinung nach kein Grund zu der Annahme, daß Inulin im geschädigten Nephron sezerniert würde. (Das heißt, eine fälschlich hohe Schätzung der GFR durch C_{IN} ist nicht vorstellbar. Eine Möglichkeit dafür wäre theoretisch nur so konstruierbar, daß Inulin im gesunden Glomerulus nicht vollkommen filtrierbar wäre, wohl aber im erkrankten.) Jedoch ist nicht mit Sicherheit auszuschließen, daß unter gewissen Umständen mehr oder weniger große Mengen von Inulin durch lädierte Tubuluswände ins Interstitium gelangen. Die Folge wäre eine Unterschätzung der GFR auf der Basis der C_{IN}.

Laut LADEFOGED (1969) werden bei Menschen mit normaler Nierenfunktion über 95 % des infundierten Inulins im Harn wiedergefunden, während bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion ein höherer Prozentsatz über extrarenale Kanäle verschwindet, ein Umstand, der die Richtigkeit all jener Clearance-Verfahren beeinträchtigen würde, die darauf basieren, daß Inulin nur renal ausgeschieden wird, so etwa der von EARLE und BERLINER (1946) beschriebenen Methode, nicht aber des klassischen Verfahrens.

Gemäß der Rolle von C_{IN} als Marker der GFR sind Veränderungen am ehesten bei Dehydratation und Erkrankungen der Glomeruli zu erwarten. Tatsache ist, daß bei nierenkranken Individuen die C_{IN} stark reduziert sein kann. So maßen LAVENDER et al. (1969) bei 28 erwachsenen Menschen mit gestörten Nierenfunktionen C_{IN}-Werte

von 1 bis 157 ml/min. Bei 62 Rindern, die 55ständigem Dursten ausgesetzt wurden, stellte JOHNSON (1971) eine Reduktion der C In von 147 ml/min/qm auf 130 ml/min/qm fest (- 12 %). NICPON (1983) beobachtete bei 6 erwachsenen Schafen im Verlauf von 6tägigem Wasserentzug ein Absinken der C In von durchschnittlich 2,5 ml/min/kg auf 2,0 ml/min/kg (- 20 %). Bemerkenswerterweise sank die C In nach einem darauffolgenden Tag mit Möglichkeit zur freien Wasseraufnahme weiter auf durchschnittlich 1,45 ml/min/kg.

Hier zeichnen sich zu erwartende Schwierigkeiten bei Clearance-Bestimmungen an exsikkotischen Tieren (z.B. Kälbern mit Durchfall) ab: einerseits sollen Probanden zur Clearance-Messung in gutem Hydratationszustand sein (172, 35), was bei exsikkotischen Patienten unter Umständen eine (laufende) Zufuhr von erheblichen Flüssigkeitsmengen bedingen würde, und andererseits sollen ja gerade "Momenaufnahmen" zur Dokumentation des jeweils aktuellen Zustandes der Nierenfunktionen gemacht werden, wobei schon die Aufnahme flüssiger Nahrung (bei Säuglingen) innerhalb einer Stunde vor Beginn einer Messung den Ausfall der (single-shot-)C In beeinträchtigen kann (73).

Die Situation erinnert an ein Dilemma in der Mikrophysik, wo ein zu messender Vorgang durch die Messung selbst beeinträchtigt wird (243).

- Clearance, tubuläres Transportmaximum und renale Extraktion von para-Aminohippursäure (PAH)

Ebenso wie die C In-Werte sind auch die C PAH-Werte von Kälbern kleiner als die erwachsener Rinder, wenn sie auf Körperoberfläche bezogen werden: ca. 300 bis 550 ml/min/qm vs. ca. 450 bis 900 ml/min/qm, während ihre auf Körpermasse bezogenen Werte (mit Ausnahme der Angaben eines Autors) denen älterer Tiere gleich oder überlegen sind: ca. 7 bis 16 ml/min/kg vs. ca. 5 bis 11 ml/min/kg (vgl. Tabelle 16). Auch die auf Körpermasse bezogenen Werte der kleinen Wiederkäuer (286, 269, 521, 52) liegen, mit Ausnahme 1 bis 4 Tage alter Ziegen- und Schaflämmer (9, 207), in dieser Größenordnung. Dagegen sind die auf Körperoberfläche bezogenen PAH-Clearance-Werte erwachsener Schafe und Ziegen eher denen von Kälbern vergleichbar.

JOHNSON (1971) stellte bei Rindern nach 55ständigem Dursten eine signifikante Reduktion der C PAH von durchschnittlich 8,65 auf 6,75 ml/min/kg (- 22 %) fest. Ebenso berichtet NICPON (1983) über eine Verringerung der C PAH bei exsikkotischen Schafen von durchschnittlich 19,3 auf 16,3 ml/min/kg (- 15 %).

Die wenigen gefundenen Angaben über das tubuläre Transportmaximum (T_m PAH) bei Wiederkäuern betragen etwa 150 mg/min/qm, entsprechend etwa 1,4 mg/min/kg bei Kühen (440) und 131 ± 12 mg/min bzw. 1016 ± 99 mg/min bei Ziegen bzw. Schafen (286).

Eine Stimulation der renalen PAH-Transportkapazität über einen Zeitraum bis zu 36 Stunden wurde 24 Stunden nach mehrmaliger Applikation von Procain-Penicillin beobachtet (249).

Wie oben schon erwähnt, liegen für E PAH, den renalen Extraktionsgrad von PAH, bei jungen Individuen zum Teil sehr niedrige Werte vor, so z.B. 16,2 bis 74,9 % bei Säuglingen (89), 18 % bei Lämmern (395), 21 % bei jungen Ratten (263) und 48 % bei Hundewelpen (296). Bei Ratten soll E PAH ab dem Lebensalter von zwei Wochen so groß sein, daß der über C PAH errechnete RBF mit dem direkt gemessenen übereinstimmt (191).

Daß E PAH nur unterhalb eines gewissen Blutspiegels maximal ist, wurde auch schon angedeutet. Über die Höhe dieser Obergrenze liegen etwas divergierende Angaben vor. So gibt SMITH (1951) 10 mg/dl an, während DOST (1968) 5 mg/dl und CALCAGNO und RUBIN (1963) 4 mg/dl nennen.

E PAH hängt auch vom renalen Plasmafluß (RPF) ab. So wird beim Menschen angenommen, daß E PAH schon ab einem RPF unter 300 ml/min sinkt (92).

In Versuchen an Hunden mit experimentellem akuten hämorrhagischen oder traumatischen Schock extrahierten deren Nieren PAH im gleichen Grad wie gesunde Nieren, bis der renale Blutfluß (RBF) unter 5 % des Ausgangswertes gesunken war (492). Der Autor versucht, dieses Phänomen so zu erklären, daß bei starker Reduktion des RBF ein Teil der Nephrone praktisch ganz von der Blutversorgung abgeschnitten wird, und die noch perfundierten Nephrone weitgehend normal funktionieren.

Induzierte Azidose hatte (bei Lämmern) keinen Einfluß auf E PAH, dagegen war sie bei und nach Infusion von Natriumhydrogen-carbonat vorübergehend erniedrigt (395). Die letztgenannten Autoren konnten bei Lämmern auch keine Abhängigkeit der E PAH vom Blutdruck feststellen.

- PAH-*"single-shot"*-Clearanceverfahren und PAH-Verteilungsraum

Ober die Verteilungs- und Eliminationsvorgänge nach einmaliger intravenöser Injektion oder nach Dauerinfusion von PAH läßt sich aus den Angaben der Literatur kein einheitliches Konzept konstruieren. Es zeigt sich darin einmal mehr die Diskrepanz zwischen physiologischer Exaktheit und praktischer Durchführbarkeit von Meßverfahren.

MANDEL et al. (1955) entnahmen bei Hunden nach intravenöser Injektion von 4 mg/kg PAH arterielle Blutproben in dreiminütigen Abständen während der ersten 30 Minuten post inj. und fanden einen doppelt exponentiellen Abfall des Blutspiegels in dieser Zeit, an dem sich eine Zwei-Kompartiment-Analyse (siehe oben) durchführen ließ. Die Verfasser halten es für möglich, daß sich bei weiterer Verfolgung des Blutspiegels noch weitere Kompartimente manifestiert hätten.

Einen einfach exponentiellen Abfall der Blutspiegelkurve erst nach diesem Zeitpunkt wurde in der Tat von einigen Autoren gefunden (147, 276, 46, 104, 493). UHLMANN (1955 b) meint, daß PAH etwa 20 Minuten post inj. ihren (scheinbaren) Verteilungsraum erreicht.

Bei Dauerinfusion erreicht der Plasmaspiegel beim Menschen nach 75 Minuten 90 %, nach 100 Minuten 95 % und nach 150 Minuten 99 % der endgültigen Höhe (30). Diese Befunde sind in Einklang zu bringen mit Ergebnissen, die JOHANNSEN (1964) am Rind erarbeitete: Der Verteilungsraum von PAH (errechnet bei Dauerinfusion als Raum der noch nicht ausgeschiedenen PAH-Menge bei Plasmakonzentration - siehe oben) stieg von $16,9 \pm 1,2$ % der Körpermasse 15 Minuten nach Infusionsbeginn auf $28,0 \pm 3,2$ % der KM 195 Minuten nach Infusionsbeginn, wobei er nach 105 Minuten mit $25,7 \pm 2,5$ % etwa 92% des zuletzt gemessenen Wertes betrug.

Die Angaben über die relative Größe des PAH-Verteilungsraumes bei gesunden Individuen entsprechen denen für den Extrazellulärraum (46) oder liegen darüber (30, 342, 489), wofür BARKER et al. (1949) drei mögliche Erklärungen anbieten:

- PAH dringt in Zellen ein;
- die PAH-Konzentration ist irgendwo größer als im Plasma;
- noch nicht abgeschlossene Verteilung.

Die letztgenannte Möglichkeit erscheint wenig plausibel, denn ein zu hoher Plasmaspiegel führt immer zu einer Unterschätzung des (scheinbaren) Verteilungsraumes, und meines Wissens wurde noch nie beobachtet, daß der Plasmaspiegel nach einmaliger intravenöser Injektion zu irgendeinem Zeitpunkt höher als zu einem früheren Zeitpunkt war (d.h., der Spiegel sinkt immer).

Bei 17 menschlichen Patienten maß DUTZ (1952) einen scheinbaren relativen VR PAH zwischen 11,9 und 43,0 % (Durchschnitt 23,1 %) der Körpermasse. JOHNSON (1971) stellte bei Rindern nach 55stündigem Dursten eine Vergrößerung des relativen VR PAH fest (z.B. 195 Minuten nach Infusionsbeginn $52,2 \pm 9,8$ % gegenüber $28,0 \pm 3,2$ % der Körpermasse).

Eine Zunahme des (errechneten) relativen VR PAH ist außer durch die oben genannten Möglichkeiten auch vorstellbar durch

- Schrumpfung des Intrazellulärraums, wie etwa bei hypertoner Dehydratation zu erwarten ist oder durch
- verstärkte extrarenale Elimination von PAH.

Angaben zur Halbwertszeit des PAH-Spiegels nach intravenöser Injektion beim Menschen sind in einer Arbeit von DOST und GÖTZE (1954) zusammengetragen. Die dort angegebenen bzw. referierten Mittelwerte bewegen sich in der Größenordnung von 17 bis 23 Minuten. Die von JOHANSEN (1964) an gesunden, erwachsenen Rindern ermittelte durchschnittliche PAH-HWZ von 14,4 Minuten (10,9 bis 17,2 Minuten) liegt, wie der Autor betont, deutlich unter den Angaben für Menschen. Vergleichbar niedrig liegt der von VARMA et al. (1981) bei Büffelkälbern errechnete Durchschnittswert von 15,0 Minuten (12,3 bis 25,1 Minuten). Noch tiefer liegen die Angaben von NICPON (1976) für Schafe: 10,1 bis 16,0 Minuten.

Bei nierenkranken Menschen fand UHLMANN (1955 a) PAH-Halbwertszeiten von 24,3 bis 140,4 Minuten ($49,6 \pm 32,8$ Minuten).

- Hinweise zur PAH-Analytik

Analytische Probleme bestehen bei der Bestimmung der PAH kaum. Es ist jedoch zu beachten, daß die übliche Methode nach BRATTON und MARSHALL jr. (1939) auch Sulfonamide erfaßt, was bei Untersuchung von (insbesondere tierischen) Patienten mit möglicherweise unbekannter Vorbehandlung zu fehlerhaften Ergebnissen führen kann.

Die Wiederauffindungsrate aus Serum und Harn beträgt 98 % und mehr. Nach intravenöser Injektion von PAH wurden im Harn von Kühen neben PAH auch PAAH (para-N-Acetylaminohippursäure) und Hippursäure gefunden; die beiden letzteren werden jedoch durch die oben genannte Nachweismethode ebenfalls als PAH erfaßt (343).

Um nach der Blutentnahme ein Abströmen von PAH in die Erythrozyten zu vermeiden, empfiehlt BERTRAM (1969) die Gewinnung von Serum bzw. Plasma spätestens nach einer Stunde. Derselbe Autor weist auch darauf hin, daß die PAH-Konzentration erst 50 Minuten nach dem Reaktionsansatz gemessen werden darf, da erst dann das Maximum der Farbintensität erreicht wird.

8. Die sogenannte funktionelle Unreife der Nieren Neugeborener

Ober die Bedeutung des Begriffs "Unreife" im Zusammenhang mit den Nierenfunktionen Neugeborener scheint kein Konsens zu bestehen (125, 376). Während einige Autoren damit lediglich zum Ausdruck bringen wollen, daß sich - allgemein ausgedrückt - das Verhältnis gewisser Nephronaktivitäten zu Nephron-, Nieren- oder Körpergröße im Verlauf der Entwicklung ändert, bei infantilen Individuen also noch nicht die gleiche ("reife") Relation besteht wie bei erwachsenen Individuen (257, 256), interpretieren andere den Ausdruck "Unreife" offensichtlich in der Weise, daß - wiederum sehr allgemein ausgedrückt - die Nieren infantiler Individuen hinsichtlich ihrer Funktionskapazität denen erwachsener Individuen unterlegen sind (32, 158, 207).

Bei kritischer Betrachtung wird, klar, daß hier ein undefinierter Begriff ("Unreife") durch einen ebenfalls undefinierten Ausdruck ("unterlegene Funktionskapazität") ersetzt wurde.

Eine kurze Abschweifung erscheint angebracht. Inulin-Clearance, sowohl der ganzen Nieren, als auch die eines einzelnen Nephrons, ist meßbar, Nieren- oder Körpermasse sind meßbar, Unreife ist nicht meßbar. Unreife ist offensichtlich eine Interpretation, ein Konzept. Man könnte dies als Spiel mit Worten abtun, aber Begriffe können die Vorstellung und Gedanken in gewisse Richtungen kanalisiieren (374), was möglicherweise sehr unterschiedliche konkrete Konsequenzen hinsichtlich der Einstellung gegenüber der infantilen Nierenfunktion hat (376).

Vielleicht ist es sinnvoll, hier eine Differenzierung vorzunehmen, etwa durch die Fragen,
- inwieweit die Nieren infantiler Individuen kompetent sind, die üblicherweise an sie gestellten Anforderungen zu erfüllen, und
- welche Funktionsreserven für den Fall außergewöhnlicher Belastungen zur Verfügung stehen.

Unterschiede zwischen Erwachsenen und Säuglingen hinsichtlich der Anforderungen, die an die Nieren gestellt werden, lassen sich aus zwei Charakteristika der Säuglinge ableiten:
- ausschließlich flüssige Nahrung,
- stark anaboler Stoffwechsel (156), der einen homöostatischen Effekt hat (336).

Ausschließlich flüssige Nahrung und der Aufbau von Körpersubstanz mit relativ höherem Trockensubstanzanteil als die Nahrung verlangen von den Nieren des Säuglings vor allem die Fähigkeit,

einen verdünnten Harn zu produzieren (143, 209). Und das tun sie in aller Regel auch (34, 354). Ihre Verdünnungsfähigkeit ist mit einem Minimalwert von etwa 50 mOsm/kg der der erwachsenen Niere ebenbürtig (34) oder sogar überlegen (477).

Bei Neugeborenen verschiedener Spezies zeigt mitunter der Rest-N-Blutspiegel, besonders der Kreatinin-Blutspiegel, in den ersten Tagen eine fallende Tendenz und pendelt sich dann auf dem endgültigen Niveau ein (443, 182). Dieses Phänomen wird teils als "latente Belastungsurämie" (328) teils als Ausdruck der Expansion des Extrazellulärraums (338, 339) interpretiert.

Abgesehen von dieser vorübergehenden Erscheinung gibt es bei gesunden Säuglingen keine Hinweise, daß ihre Nieren nicht in der Lage wären, ihre Aufgaben zu erfüllen, also inkompotent wären (85, 223, 376, 456, 259, 256). Daß sie dies manchmal nicht auf dieselbe Weise erledigen wie erwachsene Nieren (376), etwa saure Valenzen weniger in Form von Ammonium-Ionen ausscheiden, sondern mehr in Form titrierbarer Säure (157), ist ein ganz anderer Aspekt. Die Vorstellung einer "normalen" Inkompotenz ist vom Gesichtspunkt der Evolution, bzw. der Selektion auch höchst unplausibel (376), oder, wie McCANCE und WIDDOWSON (1957) schreiben: "If one can detach one's thinking from the adult, a study of the newborn in its natural surroundings suggests that many of the signs of weaknesses are really marks of strength - if by strength is meant the ability to survive" (Wenn man sich gedanklich vom Erwachsenen lösen kann, zeigt eine Untersuchung des Neugeborenen in seiner natürlichen Umgebung, daß viele der Anzeichen von Schwäche in Wirklichkeit Ausdruck von Stärke sind, wenn man unter Stärke die Fähigkeit zu überleben versteht.).

Und es ist angesichts der Größe der GFR auch völlig undenkbar, daß in den Nieren Neugeborener kein glomerulo-tubuläres Gleichgewicht herrscht. Experimentell nachgewiesen wurde es bei Hundewelpen (257) und Meerschweinchen (456).

Ein Vergleich der funktionellen Reserven infantiler und adulter Nieren ist nicht einfach anzustellen, und es waren in der überblickten Literatur auch nur wenige, allgemein gehaltene Angaben in dieser Richtung zu finden (32, 158, 256). Eine in dieser Hinsicht typische Beurteilung stammt von SMITH (1951): "The infant has but a narrow margin of renal functional defense" ("Das Kleinkind hat nur geringe renale Funktionsreserven.").

Drei Aspekte verdienen, in diesem Zusammenhang erwähnt zu werden:

- Aufgrund des relativ größeren Extrazellulärraums des Säuglings (336) führen bei ihm Schwankungen der Wasserbilanz zu relativ geringeren Veränderungen der Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit als bei erwachsenen Individuen (85); daher sind möglicherweise auch die Reaktionen (etwa Harnkonzentrierung) weniger drastisch.
- Säuglinge sind gegenüber solchen Veränderungen zudem relativ unempfindlicher als Erwachsene (336).
- Infantile Nieren haben ein größeres Potential für Hypertrophie zum Ausgleich bei Erkrankung als die Nieren erwachsener Individuen (158).

Unabhängig von der Frage nach der funktionellen Kompetenz infantiler Nieren lassen sich Fragen nach regelmäßig auftretenden Veränderungen der anatomischen Struktur und der physiologischen Charakteristik der Nieren im Verlauf des Heranreifens ihrer Besitzer untersuchen.

Daß die strukturelle Entwicklung der Nieren (Neubildung, Vergrößerung und Modifikationen von Nephronen) zumindest bei einigen Spezies auch nach der Geburt noch nicht abgeschlossen ist, steht aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse außer Zweifel (125, 524, 500, 209, 264, 376, 258, 91). Es ist in der Tat naheliegend zu erwarten, daß die strukturelle Ontogenese von funktionellen Adaptationen begleitet ist. Bei der Untersuchung letzterer spielt jedoch in viel größerem Maße als bei morphologischen und morphometrischen Studien der Bezugsstandard eine Rolle. Denn festzustellen, daß die absoluten Leistungen infantiler Nieren geringer sind als die ausgewachsener, kann keine aufregende Entdeckung sein.

Das Problem des Bezugsstandards für den Vergleich von Meßdaten verschieden großer Individuen wurde oben schon angeschnitten. Es wird weiter unten nochmals angesprochen werden.

Für welche Aspekte der Nierenfunktionen Veränderungen (meist in Relation zu einer Körper- oder Nierengröße) im Verlauf der "Reifung" beschrieben sind, soll nun (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) aufgezählt werden:

- Glomeruläre Filtration (497, 115, 158, 209, 412, 456, 477, 256, 207);
- SNGFR oberflächlicher Nephrone (257);
- Inulin-Clearance (31, 125, 433, 32, 89, 263, 265, 408, 235, 290).
- Kreatinin-Clearance (443);
- Renaler Blutfluß (265, 258, 256, 391);
- Renale Extraktion von PAH (263, 265, 206, 207);
- PAH-Clearance (147, 9, 46, 263, 235);
- Sekretion organischer Verbindungen (459, 256, 260, 261);
- Konzentrationsfähigkeit (333, 34, 497, 115, 146, 209);
- Na- und Cl-Transportkapazität (260, 261);
- Elektrolyt-Clearances (497, 17, 477, 391, 290);
- Harnflußrate (443).

Als Faktoren, die bei der "Reifung" der GFR eine Rolle spielen können, werden genannt:

- Vergrößerung der filtrierenden Oberfläche pro Nephron oder durch Entstehung weiterer Nephrone (209, 376);
- Veränderung der Durchlässigkeit der filtrierenden Membran (125, 265, 257, 258, 376);
- Erhöhung des effektiven Filtrationsdruckes (376);
- Steigerung des glomerulären Plasmaflusses (376), wozu auch der in den ersten Lebenstagen auftretende Abfall des Hämatokrits beitragen soll (19).

Die Zunahme des effektiven Filtrationsdruckes kann entweder durch Steigerung des kapillären Druckes, Senkung des onkotischen Drucks im Plasma oder durch Senkung des intratubulären Druckes bewirkt werden. Der kapilläre Druck wiederum kann durch Erhöhung des systemischen Blutdrucks (18, 19, 395) oder durch Senkung des intrarenalen vaskulären Widerstandes (256) aufgrund sinkender Angiotensin-Spiegel (?) (229) gesteigert werden. Sinkende Angiotensin-Spiegel wären - im Sinne des von THURAU und BOYLAN (1976) postulierten Rückkoppelungsmechanismus - so zu erklären, daß steigende Transportkapazität der Tubuli zu einem Absinken der Na- (und Cl-)Konzentration der Tubulusflüssigkeit im Bereich der Macula densa führt (302) und dadurch der Stimulus zur Drosselung der GFR (über das lokale Renin-Angiotensin-System) verringert wird (376). Vereinfacht ausgedrückt: die Tubuli signalisieren, daß sie in der Lage sind, das lebenswichtige glomerulo-tubuläre Gleichgewicht auch bei höherer GFR aufrechtzuerhalten.

So stellten SPITZER und BRANDIS (1974) bei Meerschweinchen im Alter von 2 Stunden bis 38 Tagen fest, daß der Anstieg der SNGFR oberflächlicher Nephrone von 0,92 auf 19,32 $\mu\text{l}/\text{min}$ eng mit der Längenzunahme der zugehörigen proximalen Tubulusabschnitte korrelierte.

Als Erklärung für die Steigerung tubulärer Leistungen wird zum einen eine Zunahme an funktioneller tubulärer Masse diskutiert (263, 264, 186), zum anderen eine erhöhte Transportkapazität der einzelnen Tubuluszelle (257, 260, 261, 266), vermutlich induziert durch ein wachsendes Angebot an entsprechenden Substraten (32, 46, 376, 256, 260, 261).

Die Entwicklung der Nierenfunktionen sollte nicht auf der Ebene globaler Clearance-Untersuchungen, sondern auf der Ebene einzelner Nephronabschnitte bzw. Zellen studiert werden (257) da die sich entwickelnde Säugerniere ein sehr heterogenes Organ ist (258, 259).

RUBIN et al. (1949) betonen, daß - zumindest bei Kleinkindern - starke interindividuelle Unterschiede bestehen im Bezug auf die Reifungsrate einzelner renaler Teilstufen.

Wie bei der Diskussion des Clearance-Begriffs schon ausgeführt wurde, kann der Ausfall eines Vergleichs der Nierenfunktionen Neugeborener und Erwachsener sehr vom gewählten Bezugsstandard abhängen. Bei Bezug auf Körperoberfläche schneiden kleine Individuen schlechter ab. Aussagen, wie die von BARNETT (1950) bzw. VESTERDAL (1955), wonach die GFR von Säuglingen (bezogen auf Körperoberfläche) nur 25 bis 50 % bzw. 30 bis 40 % der entsprechenden Werte Erwachsener betragen, erscheinen in einem anderen Licht, wenn man berücksichtigt, daß sich die Unterschiede zwischen den genannten Altersstufen weitgehend ausgleichen, wenn auf Körpermasse bezogen wird.

DOST und GÖTZE (1954) meinen daher, daß die Umrechnung von Clearance-Werten in der Pädiatrie nicht ratsam sei, da sie den Verhältnissen beim Kind Gewalt antue.

Die Argumentation in der Diskussion über die Bezugsstandards geht z.T. dahin, daß der Standard als der "richtige" angesehen wird, der die beste Obereinstimmung zwischen den (entsprechend korrigierten) Werten verschiedener Altersstufen herstellt. Es ist jedoch nicht a priori evident, daß diese Auffassung richtig ist.

Diese Problematik hat mehr als nur akademische Bedeutung, denn es hat natürlich nur Sinn, nach den möglichen Ursachen von Unterschieden zu suchen, wenn diese Unterschiede reell und nicht virtuell sind. Dies gilt sowohl für Vergleiche zwischen verschiedenen Altersstufen derselben Spezies als auch für die im Anschluß zu besprechenden Vergleiche zwischen Neugeborenen verschiedener Spezies.

Laut NASH und EDELMANN jr. (1973) und FRIIS (1982) bestehen zwischen einzelnen Tierspezies große Unterschiede hinsichtlich des Grades an Reife der Nierenfunktion bei der Geburt.

Das Konzentrationsvermögen der Nieren junger kleiner Wiederkäuer soll bei weitem unter dem von Hundewelpen und Ferkeln liegen (KETZ, 1960 a). DONAWICK und CHRISTIE (1971) dagegen heben hervor, daß Kälber ein wesentlich größeres Harnkonzentrationsvermögen haben als menschliche Säuglinge. Laut ERIKSSON (1972) ist der corticopapilläre Konzentrationsgradient von Harnstoff bei neugeborenen Kälbern fast genauso groß wie bei erwachsenen Rindern. Auch die C_{PAH}- und C_{In}-Werte von Kälbern sollen eher denen erwachsener Menschen vergleichbar sein, weniger denen von Babies (bezogen auf Körperoberfläche; 115, 116).

Im Hinblick auf die pathophysiologischen Verhältnisse bei starkem Durchfall erscheint das bei Kälbern angeblich bestehende (und durch Bezugsstandards nicht beeinflußte) Vermögen zur starken Harnkonzentrierung (112, 114) von besonderer Bedeutung.

DALTON und PHILLIPS (1969) stellten fest, daß Kälber nach induzierter Azidose in einem Maße vermehrt Säure über den Harn ausscheiden können, das mit dem von erwachsenen Menschen vergleichbar und größer als das von Babies ist (bei Bezug auf Körperoberfläche).

BARNETT (1950) und FINCO (1980) weisen darauf hin, daß die Unreife der renalen Funktionen Neugeborener bei der Dosierung von Pharmaka berücksichtigt werden sollte. Es erscheint jedoch nicht einfach, dieser Forderung in der (Großtier-)Praxis nachzukommen, denn die Schwankungsbreite der Dosierungsangaben und der Körpermassenschätzung dürfte diese Unterschiede überdecken.

9. Das akute Nierenversagen (ANV)

Wie eingangs erwähnt, sind verschiedene Befunde bei Kälbern mit akuten Durchfallerkrankungen identisch mit denen, die bei akutem Nierenversagen beschrieben werden. HILL et al. (1971) meinen, es sei sicher, daß alle Säuglinge mit Durchfall ein Nierenversagen erleiden würden, wenn die Dehydratation weit genug fortschritte. Aus diesem Grund wird das folgende Kapitel einer Darstellung verschiedener Aspekte des akuten Nierenversagens gewidmet. Über dieses Thema existiert eine fast nicht mehr überblickbare Literatur.

- Begriffsbestimmung

Wenn versucht werden soll zu definieren, was unter akutem Nierenversagen zu verstehen ist, so ist zunächst hervorzuheben, daß es sich um eine klinische Einheit handelt (469, 166, 190, 482). Das bedeutet, daß die Definitionsriterien - falls überhaupt - auf der klinischen bzw. pathophysiologischen Ebene konstruierbar sind und nicht auf der Ebene der Ätiologie oder der Pathologie (vgl. 436).

Das macht sich zum einen darin bemerkbar, daß die Ursachen, bzw. auslösenden Umstände (zumindest in der Humanmedizin) eine breite Palette darstellen, die von Arzneimittelvergiftung (58) bis Zerreißung der Leber (185) reicht (es also "die Ursache" des ANV offensichtlich nicht gibt) und zum anderen darin, daß keine feste Korrelation zwischen Funktionsstörung und morphologisch faßbarer Veränderung besteht (380, 79, 185, 222, 495, 254, 383, 282, 454). In der ausgewerteten Literatur sind BOBROW et al. (1972) die einzigen Autoren, die von einer Sicherung des klinischen Eindrucks (!) durch die pathologische Untersuchung sprechen.

Womit sich das Versagen der Nierenfunktion(en) am besten kennzeichnen läßt, wird unterschiedlich beurteilt. Meist werden eines oder beide der folgenden Kriterien angeführt:

- Oligurie (u.a. 367, 190, 328, 383, 122, 11, 350, 210, 381, 318, 484) und
- progressive Azotämie (u.a. 238, 426, 107, 11, 363, 210, 381, 13, 484, 400).

Der Ausdruck "Oligurie" muß seinerseits definiert werden. Wie zu erwarten, gehen auch hier die Meinungen auseinander. Während einige Autoren (u.a. 254, 190, 12, 363, 37, 484, 400) 400 ml/24 h als obere Grenze der Oligurie bei erwachsenen Menschen festsetzen, geben andere 500 ml/24 h (185, 495, 328, 210) oder 720 ml/24 h (367, 76) an. Für menschliche Säuglinge werden folgende Grenzen vorgeschlagen: 0,5 ml/kg/h (148), 0,625 ml/kg/h (350) bzw. 1-2 ml/kg/h (381).

Anders als bei der Beurteilung vieler anderer Größen ergibt sich bei der Harnflußrate eine gewisse natürliche Entscheidungshilfe dadurch, daß einerseits die tägliche Menge an auszuscheidenden Stoffen einigermaßen konstant ist und andererseits die Konzentrationsfähigkeit der Nieren eine obere Grenze hat. Division eines - angenommenen - täglichen Anfalls an auszuscheidenden osmotisch aktiven Substanzen ("solute load") von 800 mOsm durch eine - ebenfalls angenommene - maximale Harnkonzentration von 1400 mOsm/l ergibt ein tägliches Harnvolumen von etwa 570 ml, bei dessen Unterschreitung mit Rückstau harnpflichtiger Substanzen zu rechnen ist.

Manche Autoren begnügen sich bei der Definition von ANV auch mit allgemeinen Formulierungen wie:

- "sudden loss by the kidney of the ability to maintain homeostasis" (plötzlich auftretende Unfähigkeit der Niere, die Homöostase aufrechtzuerhalten) (238),
- "rapid deterioration or cessation of renal function in patients with previously normal kidneys" (rasche Verschlechterung oder Zusammenbruch der Nierenfunktion bei Patienten mit zuvor normalen Nieren) (252),
- "akute Einschränkung der Nierenleistungen, die zur Homöostase von Wasser- und Salzhaushalt notwendig sind" (350),
- "plötzlicher Zusammenbruch der Ausscheidungsfunktion der Nieren" (210),
- "sudden suppression of renal function" (plötzliche Einschränkung der Nierenfunktion) (37),
- "plötzlicher Verlust der exkretorischen Nierenfunktion" (444).

Allen diesen Definitionen ist gemein, daß sie Begriffe verwenden, die ihrerseits nicht genau bestimmt sind.

Obwohl ANV eine klinische Einheit ist, ist seine Definition (im Sinne von Abgrenzung) auch mit klinischen Kriterien nicht einfach (301), da es zwischen ungestörter Nierenfunktion und ihrem völligen Zusammenbruch ein stufenloses Spektrum von Funktionseinschränkungen gibt (492, 469, 51, 481, 120, 482).

- Formen des akuten Nierenversagens

Aus theoretischen, besonders aber aus praktisch-therapeutischen Gründen ist es sinnvoll (und auch üblich), drei Gruppen von Störungen zu differenzieren, die alle mit der Definition "rasch auftretende Erhöhung der Konzentration harnpflichtiger Substanzen im Blut" erfaßt werden. Angesichts der Tatsache, daß nicht in allen Fällen die Harnmenge deutlich reduziert ist (siehe unten), ein Symptom, das bei Tieren, insbesondere bei landwirtschaftlichen Nutztieren, im Gegensatz zum Menschen (469, 318) ohnehin selten als Ausgangspunkt diagnostischer Bemühungen fungieren wird, erscheint es sinnvoll, die Oligurie nicht als Definitionskriterium aufzuführen. Damit entfallen einige klassifikatorische Schwierigkeiten (13, 400). Andererseits führt das alleinige Kriterium "akute Azotämie" zu der äußerst unbefriedigenden Situation, daß zum Beispiel Kälber mit einer Harnstoff-Blutkonzentration bis 48 mg/dl als gesund, solche mit 49 mg/dl als von akutem Nierenversagen betroffen angesehen werden müßten. Um dieses Problem (dessen Lösung eine Entscheidung über die akzeptierte Irrtumsrate erfordern würde; 293) zu umgehen, definieren MILLER et al. (1978) und ESPINEL und GREGORY (1980) ANV als "akute Erhöhung des Serum-Kreatinininspiegels von normal (bis 1,4 mg/dl) auf über 2,0 mg/dl".

Die oben angekündigten drei Gruppen (u.a. 383, 81, 350, 105, 13, 37) sind:

- prärenales oder funktionelles Nierenversagen, extrarenales Nierensyndrom (380), prärenale Azotämie (194) oder akutes drohendes Nierenversagen (166);
- renales oder intrinsisches Nierenversagen, Nierenversagen im engeren Sinne (400);
- postrenales Nierenversagen (durch Obstruktion der ableitenden Harnwege, Harnblasenruptur etc.). (Auf diese Gruppe von Störungen wird nicht näher eingegangen.)

Verschiedene Autoren weisen darauf hin, daß die pathobiochemischen Charakteristika des akuten Nierenversagens sich nicht deutlich von denen des chronischen Nierenversagens unterscheiden (u.a. 424), und FINCO (1980) meint, daß die auftretenden biochemischen Veränderungen mehr vom Eintritt von Oligurie abhängen als von der Akuität oder der Chronizität des Zustandes.

Beim prärenalen Nierenversagen sind die Nieren zunächst voll funktionstüchtig, lediglich der renale Blutfluß ist mehr oder weniger stark vermindert. Als Ursache dafür kommen Reduktion des effektiven zirkulierenden Blutvolumens (sei es durch Volumenverlust nach außen oder innen oder durch "Versacken") und Nachlassen der Herz-Pumpleistung infrage (492, 280, 81, 162, 351, 363, 105, 210, 37, 186, 444). Diese Situationen sind in der klinischen Praxis häufig (363, 13), insbesondere in der Pädiatrie (35, 107, 381).

Die Nieren "interpretieren" diesen Zustand einheitlich als Volumenmangel und reagieren mit gesteigerter Natrium- (und damit Wasser-)Retention (482, 37), was im ersten Fall sinnvoll, im letzten Fall aber verhängnisvoll ist (40).

Der Harn ist in dieser Situation charakteristischerweise konzentriert, enthält aber sehr wenig Natrium (FE Na 1, siehe unten) und ist in der Menge reduziert (37).

Die Entstehung der Azotämie bei starker Reduktion des Harnflusses wurde oben schon rein formal begründet. Sie läßt sich nach BASTL et al. (1980) auch aus einem anderen Blickwinkel beschreiben: Die weitgehende Rückresorption des Glomerulusfiltrates führt zu einer Verlangsamung des Flüssigkeitstroms in den Tubuli, was wiederum eine verstärkte Abdiffusion und damit Retention von Harnstoff ermöglicht; die Harnstoff-Clearance wird kleiner. Dies ist der Grund dafür, daß der Anstieg der Harnstoffkonzentration im Blut unter diesen Umständen stärker ist, als etwa der der Kreatinin-Konzentration (der weitgehend die Einschränkung der GFR anzeigt).

Wird die (extrarenale) Ursache des Zustandes behoben, also ein normales effektives zirkulierendes Blutvolumen bzw. eine ausreichende kardiale Pumpleistung wieder hergestellt, verschwinden die Anzeichen der Niereninsuffizienz meist rasch, d.h., der Blutspiegel harnpflichtiger Substanzen und die Harnmenge normalisieren sich (492, 469, 383, 162, 350, 278, 13, 444, 38, 400).

Hier ist eine Art Weiche in der Pathophysiologie der akuten Durchfallerkrankungen. Denn hier entscheidet sich, in welcher Bahn sich der weitere Krankheitsverlauf vollziehen wird. Daß durchfallbedingte Dehydratation ein akutes Nierenversagen auslösen kann, ist besonders für menschliche Säuglinge und Kleinkinder ausreichend dokumentiert (87, 222, 35, 122, 107, 11, 381).

Wie lange Nieren unbeschadet eine Minderdurchblutung überstehen können, ist nicht eindeutig geklärt (und vielleicht auch nicht eindeutig klarbar). Bei Hunden trat nach experimenteller, bis zu dreistündiger Senkung des renalen Blutflusses (durch Blutentzug) auf beinahe Null fast sofort nach Wiederauffüllung des Kreislaufs normale Nierenfunktion ein (492). BUCHBORN (1976) spricht von einem Zeitraum von Stunden bis Tagen. Bei menschlichen Cholera-Patienten beobachteten WATTEN et al. (1959) über mehrere Tage sehr niedrige Harnvolumina, ohne daß anschließend Anzeichen einer Nierenschädigung feststellbar waren.

Zweifellos kann sich aber aus einem prärenalen Nierenversagen ein renales entwickeln (238, 328, 326, 350, 13, 186, 318, 484). Dabei sind die Übergänge fließend, und die Einteilung ist zum Teil willkürlich (469, 35).

Theoretisch ist der Übergang allerdings eher als ein Umkippen zu bezeichnen, das sich besonders an der renalen Natrium-Bearbeitung manifestiert: ist der organische Schaden eingetreten, steigt der Natrium-Gehalt des Harns (zumindest bei oligurischem Nierenversagen, siehe unten), weil die Natrium-Rückresorptionskapazität der Tubuli nachläßt (326). Dieses Umkippen kann auch unter dem Aspekt der Erholung oder des Untergangs der Tubuluszellen gesehen werden. Im letzteren Fall hängt die funktionelle Restitution von der Bildung neuer Zellen ab (454).

Das wesentliche Kriterium des renalen Nierenversagens ist das Fortbestehen der Azotämie nach Normalisierung pathogenetisch bedeutsamer extrarenaler Faktoren (238, 328, 35, 12, 318, 484, 301, 400). Ebenso bleibt die GFR stark gedrosselt. Über den Grund dafür wird seit Jahren heftig diskutiert. Weitgehend unbestritten ist, daß die Schädigung des Tubulusapparates dabei ein zentrales Ereignis ist (481). Sie kann auf toxischer Basis direkt oder indirekt auf hypoxischer Basis nach Vasokonstriktion erfolgen. Eine für ischämische Tubulusschäden ausreichende Vasokonstriktion kann in gewissen Situationen (z.B. hypovolämischer Schock) schon eintreten, lange bevor das Absinken des systemischen Blutdruckes auf jeden Fall zur Minderdurchblutung führen würde (492, 210).

- Hypothesen zur Pathogenese

Eine Reihe von Autoren (u.a. 373, 315, 483, 253, 454, 484) hat die wichtigsten konkurrierenden Hypothesen zur Pathogenese der anhaltenden Oligo-Anurie bzw. der GFR- (bzw. C In-)Erniedrigung zusammenfassend dargestellt. Diese Hypothesen sind im einzelnen:

- Wirkung eines Rückkoppelungs-Mechanismus mit der Funktion, die Filtrationsrate in einem Glomerulus an die Rückresorptionskapazität des zugehörigen Tubulus anzupassen (221, 373, 413, 155, 345). Mit dieser Hypothese werden besonders der Münchener Physiologe K. THURAU und seine Schule assoziiert.

Der "feed-back"-Mechanismus wird so dargestellt, daß bei steigender Natrium- (oder Chlorid-)Konzentration in der Tubulusflüssigkeit (als Ausdruck der tubulären Rückresorptionsinsuffizienz) in Höhe der Macula densa ein lokal operierendes Renin-Angiotensin-System aktiviert wird, das durch Kontraktion der zugehörigen afferenten Arteriole deren Widerstand erhöht und so den Blutzfluß und damit die GFR drosselt (481). Auf diese Weise ist eine Abstimmung der Volumenverluste (über die passive Filtration) auf die jeweils mögliche Volumenrückgewinnung (durch aktive tubuläre Leistung) zu erreichen, falls die Antwort des Regulationsmechanismus in Dauer und Stärke dem Signal proportional ist.

Der "Sinn" dieses Mechanismus ist offensichtlich, denn in einer Situation allgemeiner oder auch nur verbreiteter tubulärer Resorptionsinsuffizienz würde dem betroffenen Organismus bei unverminderter GFR innerhalb kürzester Zeit der Tod im Volumenmangel-Schock drohen (481, 81). So jedoch übernehmen gewissermaßen die Glomeruli die Volumenregulation, die sonst den Tubuli obliegt. THURAU und BOYLAN (1976) sprechen daher, bewußt provozierend formuliert, von "acute renal success" (akutem Erfolg der Nieren).

Die Rettung vor einem perakuten Exitus wird erkauft mit einer Reihe von Nachteilen - eben den für ANV charakteristischen pathophysiologischen Veränderungen (siehe unten) - die ihrerseits früher oder später letal wirken, falls die Tubulusfunktion nicht rechtzeitig wieder in Gang kommt (481).

Einige Autoren, darunter SMOLENS und STEIN (1980), sind nicht der Ansicht, daß dem eben beschriebenen Mechanismus eine zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie des ANV zukommt, außer möglicherweise in der Initialphase. Als Argument wird

dabei unter anderem angeführt, daß Labortiere durch Immunisierung gegen Renin oder durch Infusion von Angiotensinantagonisten nicht vor (experimentellem) ANV geschützt waren (203, 348). Bei Menschen mit ANV ist jedoch in den ersten 10 Tagen nach Eintritt des Ereignisses die Plasma-Reninkonzentration deutlich erhöht (76).

- Verstopfung der Tubuluslumina (21, 191). Diese Obstruktion scheint durch Aggregation von Proteinzylin dern und Zell detritus aus den Tubuli zustande zu kommen (315) und soll über einen erhöhten Tubulusinnendruck proximal der Verstopfungsstelle die glomeruläre Filtration behindern (Senkung des effektiven Filtrationsdruckes, siehe oben). MASON et al. (1977) sind der Ansicht, daß dieses Phänomen nur für einige ANV-Modelle (z.B. das mit Hämpigmenten oder Folsäure induzierte ANV) von Bedeutung ist.
- Rückfluß von Filtrat durch undicht gewordene Tubuluswände ("tubular leakage") (414, 10, 28, 21, 141, 191). Dieser Mechanismus läßt sich mit dem zuvor beschriebenen den Folgen einer Tubulusepithel-Nekrose subsummieren (315). OLBRI CHT et al. (1977) sprechen ihm keine Bedeutung im Anfangsstadium des ANV mittleren Grades zu.

VAN SLYKE (1948) weist darauf hin, daß niedriges spezifisches Harn gewicht trotz Oligurie bei "Schockniere" für eine generalisierte Schädigung des Tubulusapparates spricht und nicht für den Ausfall einzelner Nephrone durch Verstopfung.

- Primäres Filtrationsversagen durch drastische Senkung der Durchlässigkeit des glomerulären Filters (53).
- Verringerung der Lumina afferenter Gefäße durch Schwellung der Endothelzellen nach ischämischer Schädigung ("no reflow"-Phänomen) (314).
- Herabgesetzte Synthese vasodilatatorisch wirksamer Substanzen (189).

Manche Autoren zweifeln daran, daß allen "natürlichen" und experimentell ausgelösten Formen des ANV dieselbe einheitliche Pathogenese eigen ist (315, 186, 253, 454, 301).

Die verschiedenen diskutierten pathogenetischen Mechanismen beim ANV wurden von LEVINSKY (1977) in einem Schema zusammengefaßt, das in Abbildung 8 leicht modifiziert wiedergegeben ist. Einige Beziehungen in der Abbildung sind offensichtlich, andere benötigen eine kurze Erläuterung.

Zu (1): Diese Relation deutet den "THURAU"-Mechanismus an, also die Drosselung des Blutflusses zu einem Nephron (und damit seiner GFR), dessen Tubulus (aus welchem Grund auch immer) insuffizient geworden ist.

Zu (2): Die Obstruktion des Tubulus kann - aufgrund bislang ungeklärter Mechanismen - eine Drosselung des Blutflusses in der zugehörigen afferenten Arteriole auslösen.

Zu (3): Die renale Ischämie kann sich - im Sinne einer positiven Rückkopplung - selbst unterhalten, auch nachdem der ursprünglich auslösende hämodynamische Faktor nicht mehr wirkt ("no reflow"-Phänomen).

Zu (4): Eine renale Ischämie kann den glomerulären Apparat direkt schädigen und so zu einer Herabsetzung der GFR führen. (Die bisherigen Erläuterungen sind an LEVINSKY, 1977, angelehnt).

Zu (5): Eine primäre renale Ischämie (etwa durch Volumenmangel und/oder durch systemischen Blutdruckabfall) führt zu einer Umverteilung des intrarenalen Blutflusses, wobei die Rinde und die darin befindlichen Glomeruli eine relativ viel größere Reduktion erleiden als die Markzone (254, 81, 310, 105). Die Folge davon kann ein überproportional großer Abfall der Filtrationsfraktion und/oder eine Reduktion der medullären interstitiellen Hypertonizität sein (310).

Eine wichtige Feststellung ist die, daß klassische Clearance-Techniken keine Differenzierung zwischen den einzelnen möglichen pathogenetischen Faktoren des akuten oligurischen Nierenversagens ermöglichen (383).

- Mögliche Ursachen des ANV

Die zirkulatorischen Ursachen eines ANV wurden schon beim prärenalen ANV erwähnt. Verschiedene Autoren halten sie für die wichtigsten Auslöser eines ANV (35, 351, 107, 210, 13).

Es ist einleuchtend, daß derartige Kreislaufkrisen sich als Komplikationen einer Fülle von mehr oder weniger schwerwiegenden Primärleiden einstellen können (185, 62, 190, 295, 505, 11).

Akute Volumenverluste, z.B. über Durchfall, sind aber - besonders bei den Säuglingen aller Spezies - keine Seltenheit. Dabei ist zu erwähnen, daß die Nieren von Kleinkindern gegenüber Sauerstoffmangel besonders empfindlich sein sollen (122).

Daneben sind eine Reihe von toxischen Prinzipien beschrieben, die ein ANV auslösen können; darunter sind auch Arzneimittel. McMURRAY et al. (1978) heben in einer Untersuchung von 276 menschlichen ANV-Fällen hervor, daß 30 davon auf nephrotoxische Substanzen zurückzuführen waren, von denen viele auf ärztliche Anordnung appliziert worden waren. Eine Literaturübersicht zur Nephrotoxizität antimikrobieller Arzneimittel geben APPEL und NEU (1977).

Die folgende Zusammenstellung beschränkt sich auf Pharmaka, die auch in der Nutztiermedizin häufig verwendet werden und deren potentielle Nephrotoxizität relativ gut gesichert ist.

- Sulfonamide (u.a. 149, 186).
- Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen (282), wobei allerdings die toxische Wirkung weniger von Trimethoprim als von den Sulfonamiden ausgehen soll (382). BERGLUND et al. (1975) vermuten, daß Trimethoprim alleine kompetitiv die tubuläre Sekretion von Kreatinin hemmt (und dadurch eine Nierenschädigung vorgetäuscht wird).
- Aminoglykosid-Antibiotika (58, 281, 364, 13, 455, 109). Hier ist besonders Gentamicin hervorzuheben, das in letzter Zeit auch in der Nutztiermedizin vermehrt eingesetzt wird, weil es in vitro wie in vivo noch weitgehend wirksam gegenüber "Problemkeimen" ist. Seine Nephrotoxizität ist dosisabhängig und wird durch (chronische) Azidose verstärkt (268).
- Tetracycline können durch ihren antianabolen Effekt eine Azotämie induzieren (20), aber auch direkt zu Nierenschäden beitragen (473).
- Polymyxine (einschließlich Colistin) können ebenfalls Nierenschäden verursachen (20).
- Anthelminthika (42).
- Prostaglandin-Synthese-Inhibitoren (z. B. Acetylsalicylsäure oder Indomethacin) sollen die Nieren gegenüber den Auswirkungen einer Ischämie auf der Basis hämodynamischer Faktoren anfälliger machen können (245).

Unter den anorganischen Substanzen ist in erster Linie Quecksilber zu nennen, mit dessen Chlorid (Sublimat) auch experimentell ANV ausgelöst wird (234, 419).

Auch gewisse Pflanzeninhaltsstoffe zählen zu den möglichen Auslösern von ANV. So kann bei Rindern nach Verzehr von Eicheln und Eichenblättern eine schwere, oft tödlich verlaufende Nephropathie auftreten (462, 461, 137).

Schließlich können auch körpereigene Chromoproteine (Hämoglobin und Myoglobin) ein ANV auslösen, wenn sie in größerer Menge frei in die Blutbahn gelangen. In der Humanmedizin wird über ANV nach ungewohnter körperlicher Anstrengung berichtet (237, 230). Auch im Verlauf der sogenannten paralytischen Myoglobinurie der Jungrinder kann als mitunter tödliche Komplikation ein Versagen der Nierentätigkeit auftreten (eigene Beobachtungen).

Diese Liste möglicher "Auslöser" eines ANV ist nicht vollständig. Mehrere Faktoren können auch bei der Induktion eines Nierenversagens gemeinsam wirken (37). In bis zu 50 % der Fälle bleibt die Ursache jedoch ungeklärt (351).

- Verlauf

BUCHBORN (1976) teilt den Verlauf des ANV (beim Menschen) in vier Stadien ein, die jedoch mehr oder weniger ineinander übergehen:

<u>Stadium</u>	<u>Dauer</u>
Schädigung	Stunden bis Tage
Oligo-Anurie*	9 - 11 Tage
Polyurie	2 - 3 Wochen
Restitution	Wochen bis Monate

Eine ausführliche Schilderung des klinischen Verlaufs geben SWANN und MERRILL (1953). Die Möglichkeit eines Verlaufs ohne Oligo-Anurie wurde oben schon erwähnt. Darauf wird in den letzten Jahren vermehrt hingewiesen (12, 13). Ob es sich dabei um Fälle mit besonders kurzer oligurischer Phase handelt, die nicht bemerkt wurde (51, 190, 35, 122), ist nicht endgültig geklärt.

* Eine komplette Anurie ist selten (210).

In der Phase der Oligo-Anurie treten die biochemischen Charakteristika der Niereninsuffizienz (siehe unten) in steigendem Maße in Erscheinung (469). Bei nicht oligurischem Verlauf sind diese Veränderungen gewöhnlich weniger stark ausgeprägt (13). Einen besonders raschen Anstieg des Harnstoff-Blutspiegels von über 30 mg/dl/24 h charakterisiert das sogenannte hyperkatabole Nierenversagen (210).

Angaben zur Letalität gibt es vor allem aus dem Humanmedizin. Dabei sind verschiedene Aspekte zu beachten:

- Die Letalität ist abhängig von der Form des ANV. Bei rein prärenalem ANV ist sie erwartungsgemäß geringer als bei renalem ANV (295, 120). Die nicht-oligurische Verlaufsform des renalen ANV wiederum hat eine bessere Prognose als die oligurische (12, 13). Besonders hoch ist die Letalität beim hyperkatabolen Nierenversagen (190, 210).
- Da das ANV häufig als Komplikation einer schwereren anderweitigen Erkrankung auftritt, wird auch die Letalität wesentlich durch das Grundleiden bestimmt (252). Umgekehrt verringert natürlich ein ANV als Komplikation die Heilungsaussicht des Grundleidens. Aufgrund erfolgreicher Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen überleben heute mehr Patienten als früher lange genug, um ein ANV zu entwickeln (400). Es ist klar, daß solche Fälle die Gesamt-Letalität von ANV erhöhen.
- Auch bei (primär) isoliertem ANV ist meist nicht die herabgesetzte Exkretionsleistung Ursache eines letalen Ausgangs, denn sonst müßte sich die Letalität durch Hämodialyse auf Null senken lassen (3). Vielmehr sind es Komplikationen in Form von Infektionen (190) oder größeren gastrointestinalen Blutungen (295).

Laut MEHLS und GILLI (1978) muß bei ANV ohne Dialysebehandlung mit einer Letalität von 90 % gerechnet werden. ANDERSON et al. (1977) stellten für nicht-oligurisches ANV 26 % und für oligurisches 50 % Letalität fest. KLEINKNECHT et al. (1972) untersuchten den Einfluß der Dialyse an 500 menschlichen ANV-Patienten. Ohne Dialyse starben 42 % (von 279 Patienten), mit Dialyse starben 29 % (von 221 Patienten). Aus einer Kasuistik von STOTT et al. (1972) über 109 Fälle von ANV geht hervor, daß 57 % der Patienten trotz intensiver Dialyse starben. Die Letalität stieg mit dem Alter der Patienten. Von 356 Kleinkindern mit ANV starben 166 (46 %), die meisten davon in der oligurischen Phase (221). Etwa 25 % der Todesfälle, die dem ANV anlastbar sind, ereignen sich nach der Rückkehr der Diurese (469).

- Experimentelle Auslösung

Eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten Modelle zur Induktion eines ANV gibt OLBRICHT (1980). Einige davon sind:

- Orale oder parenterale Applikation von $HgCl_2$ (Sublimat) als Modell für toxische Tubulopathien.
Bei zwei Schafen führte die intravenöse Injektion von 0,5 bzw. 1,0 mg/kg nach 33 bzw. 26 Stunden zur Oligoanurie. Die Kreatinin- und Harnstoffclearances sanken auf Null (420). ANSERMET et al. (1980) geben für Ratten Dosen von 0,5 bis 1,0 mg/kg intraperitoneal an. Ebenfalls an Ratten verabreichten McDOWELL et al. (1976) 4 mg/kg subkutan. Sechs und 24 Stunden post appl. waren Azotämie, herabgesetzte GFR und erhöhte FE Na feststellbar. Die Autoren meinen jedoch, daß das dadurch induzierte Krankheitsbild sich pathogenetisch vom Mechanismus des ANV unterscheidet.
- Intramuskuläre Injektion von 50%iger Glycerin-Lösung. Dieses Modell soll das ANV nach massivem Trauma ("Crush"-Syndrom) simulieren (454).
- Vorübergehende mechanische Drosselung des Blutzufusses zur Niere (318).
- Infusion von Noradrenalin in die Nierenarterie entsprechend 0,6 bis 1,0 $\mu g/kg/min$ über 40 bis 120 Minuten (454). Dabei versiegen RBF und Harnfluß fast völlig.

Die beiden letztgenannten Modelle reproduzieren renale Ischämie.

Laut GÄRTNER und VOGEL (1969) ist die Übertragung der am experimentellen Krankheitsbild gewonnenen Erkenntnisse auf spontan auftretende Fälle sowohl hinsichtlich des morphologischen Substrates als auch der Pathomechanismen problematisch.

- Klinisch-chemische Charakteristika

Die zum Teil recht willkürliche Nomenklatur der verschiedenen Autoren erschwert eine eindeutige Zuordnung der mitgeteilten klinisch-chemischen Befunde. Einerseits wird darauf hingewiesen, daß in klinisch-chemischer bzw. biochemischer Hinsicht Ähnlichkeiten zwischen chronischem und akutem Nierenversagen bestehen (424, 186), andererseits ist es aus praktisch-therapeutischen Gründen wünschenswert, innerhalb des akuten Nierenversagens prärenales und renales zu differenzieren (228), auch wenn es nicht immer gelingt (444).

In den Tabellen 17 a-c wird versucht, die Angaben nach der Gliederung

- prärenales ANV
- renales ANV
 - oligurische Form
 - nicht oligurische Form

aufzuschlüsseln. Der Übersichtlichkeit halber sind die Angaben mehrerer Autoren zusammengefaßt, wenn sie in vergleichbarer Größenordnung liegen. Die Parameter werden in den Gruppen "Blut" (Tab. 17 a), "Harn" (Tab. 17 b) und "Harn/Plasma-Quotienten" (Tab. 17 c) abgehandelt.

Aus den Tabellen geht hervor, daß Blutuntersuchungen allein zwar mitunter eindeutige Hinweise auf das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung erbringen können (Harnstoff- und Kreatinininspiegel deutlich erhöht), eine Differenzierung der verschiedenen Formen aber meist nicht ermöglichen. Lediglich eine Erhöhung des Hst/Kr-Quotienten hat als Indiz für ein prärenales ANV eine gewisse Bedeutung.

Untersuchungen des Harns, insbesondere aber Untersuchungen gleichzeitig entnommener Blut- und Harnproben (mit der Möglichkeit der Errechnung von Harn/Plasma-Quotienten = U/P) lassen die Unterschiede zwischen prärenalem und renalem ANV deutlicher hervortreten: Charakteristischerweise ist bei prärenalem ANV die Natriumkonzentration im Harn niedrig (unter 40 mmol/l), der U/P Kr (als Ausdruck der Harnkonzentrierung) aber hoch (über 30). Daher ist FE Na niedrig (unter 1 %). Umgekehrt ist bei renalem ANV die Na-Konzentration im Harn hoch (über 30 mmol/l, als Ausdruck der tubulären Rückresorptionsinsuffizienz), und U/P Kr niedrig (unter 20, aufgrund des mangelnden Konzentrationsvermögens). FE Na ist meist deutlich über 1 %. Die Differenzierung von oligurischem und nicht oligurischem ANV ist - falls es sich dabei tatsächlich um zwei verschiedene "Entitäten" handelt - am besten anhand des Definitionskriteriums, nämlich der täglich Harnmenge, vorzunehmen. Denn klinisch-chemisch ist eine Abtrennung anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig möglich.

Wie FINCO (1980) schreibt, sind die verfügbaren Daten über Häufigkeit, biochemische Manifestationen und Verlauf natürlicher Fälle von ANV bei Haustieren begrenzt, obwohl primäre und sekundäre Störungen der Nierenfunktion bei Rindern (267) und Pferden (99) keine Seltenheit sein sollen. In einer retrospektiven Studie von DIVERS et al. (1982) über akute Störungen der Nierenfunktionen bei Rindern (im Alter von 4 Monaten bis zu 12 Jahren) war die durch Eicheln, Arsen, Sulfonamide oder Neomycin bedingte toxische Nephrose die häufigste Form.

C EIGENE UNTERSUCHUNGEN*

1. Material und Methodik

- Versuchstiere

Die Experimente wurden an gesunden ("Kontrollen") und durchfallkranken ("Patienten")**, bis zu 14 Tage alten Kälbern beiderlei Geschlechts der Rassen "Deutsches Fleckvieh" und "Deutsche Schwarzbunte" durchgeführt.***

Alle Tiere waren in Einzelboxen mit Lattenrost und Stroheinstreu untergebracht.

Die Auswahl der Patienten, insbesondere derjenigen der Versuchsgruppe C (siehe unten), konnte nicht nach den Gesichtspunkten der Zufälligkeit ("randomisiert") erfolgen, da zum einen Untersuchungen dieser Art beim unkonditionierten männlichen Kalb kaum durchzuführen sind (also nur weibliche Kälber in Betracht kamen) und zum anderen nicht jedes weibliche "Durchfallkalb" im passenden Alter angekauft werden konnte (weil entweder ein Versuch aus zeitlichen Gründen nicht durchführbar oder der Besitzer an einem Verkauf nicht interessiert war). Wegen des unter den gegebenen Umständen (häufiger Absatz von flüssigen Fäzes) nicht vermeidbaren Infektionsrisikos durch den notwendigen Blasenkatheterismus wurden die Versuchstiere der Gruppe C angekauft, sofern sie nicht von den Besitzern aufgegeben und zu Versuchszwecken zur Verfügung gestellt wurden.

* Die Durchführung der Untersuchungen wurde von der Regierung von Oberbayern mit Schreiben vom 19. 2. 1981 genehmigt.

** Als "Durchfall" wird Kot von suppiger oder wässriger, also fließender (im Gegensatz zu breiiger) Konsistenz bezeichnet. Auf die Bestimmung des Kot-Trockensubstanzgehaltes wurde verzichtet. Ebenso wurde bewußt darauf verzichtet, die Patienten nach isolierten Erregern zu unterteilen, da negative Untersuchungsergebnisse nicht eindeutig sind.

*** Die Anzahl der jeweils durchgeführten Untersuchungen bzw. der Versuchstiere ist aus den Tabellen 20 bis 36 ersichtlich.

Die Patienten aus den Gruppen A und B wurden nach dem Verlauf der Erkrankung einer von vier Untergruppen zugeteilt:

Verlauf 1: Tier wurde als geheilt entlassen.

Verlauf 2: Durchfall geheilt, Tier starb jedoch später an anderweitiger Erkrankung oder wurde getötet.

Verlauf 3: Tier starb mit Durchfall.

Verlauf 4: Tier wurde mit Durchfall in aussichtlosem Zustand getötet

Verlauf 1 und 2 werden im folgenden öfters als "Durchfall heilbar", Verlauf 3 und 4 als "Durchfall nicht heilbar" zusammengefaßt. Heilbarkeit bzw. Unheilbarkeit beziehen sich auf die in der II. Medizinischen Tierklinik zur Zeit übliche Therapie (oraler und/oder parenteraler Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, orale Applikation von Adsorbentien, nötigenfalls parenterale Applikation von antibakteriellen Therapeutika) und sind insofern keine absoluten Kriterien.

- Versuchsanstellung

Nach Art der Untersuchungen sind drei Versuchsgruppen zu unterscheiden:

Gruppe A: Bestimmung von Harnstoff, Kreatinin, Natrium und Osmolalität in gleichzeitig entnommenen Harn- und Blutproben (im Blut wurde außerdem der Hämatokrit gemessen) bei Kontrollen und Patienten.

Gruppe B: Ermittlung der Verteilungsräume und der Totalclearances (TC) von Inulin (In) und/oder para-Aminohippursäure (PAH) und/oder Berechnungen nach dem Zwei-Kompartiment-Modell (2Co) an Patienten.

Gruppe C: Messung der renalen Clearances (C) nach dem klassischen Verfahren (Dauerinfusion und quantitative Harnsammlung) bei Kontrollen und Patienten.

Eine Reihe von Patienten und Kontrollkülbbern gehört verschiedenen Gruppen an, das heißt, es wurden verschiedene Untersuchungen (am selben Tag) an ihnen vorgenommen.

Darüberhinaus wurden bei einigen Tieren an verschiedenen Tagen Messungen durchgeführt.

Die Untersuchungen wurden frühestens zwei Stunden nach der Morgentränke begonnen, und während ihrer Dauer wurde keine weitere Tränke verabreicht.

Spezielle Versuchsanstellung bei Gruppe A: Nach einer kurzen klinischen Untersuchung (unter besonderer Berücksichtigung des Exsikkosegrades und der Kotkonsistenz) wurden die Tiere zum Harnabsatz stimuliert (durch leichte Massage des Präputiums bei männlichen Tieren bzw. des Bereiches ventral der Vulva bei weiblichen Tieren). Bei weiblichen Tieren wurde besonders darauf geachtet, Verunreinigungen der Harnproben durch Fäzes zu vermeiden.

Anschließend wurden durch Punktion der Vena jugularis oder aus einem Dauerkatheter* in dieser Vene die nötigen Blutproben entnommen.

Sofern es sich um Tiere handelte, an denen auch Clearance-Bestimmungen vorgenommen wurden, dienten die Harn- und Blut-Nullproben (siehe unten) als Untersuchungsmaterial.

Spezielle Versuchsanstellung bei Gruppe B: Den Tieren wurde nach Feststellung der Körpermasse ein Dauerkatheter in eine Vena jugularis eingeführt. Nach schneller intravenöser Injektion (innerhalb von etwa 10 Sekunden) genau abgemessener Mengen von Inulin** und PAH*** in isotoner Kochsalzlösung wurde eine Reihe von Blutproben entnommen und der Entnahmepunkt notiert. Danach wurde der Katheter jeweils mit heparinisierter isotoner Kochsalzlösung durchgespült und verschlossen; vor jeder nachfolgenden Blutentnahme wurden zwei bis drei Milliliter Blut aspiriert und verworfen.

Spezielle Versuchsanstellung bei Gruppe C: Bei den Tieren dieser Gruppe wurden sowohl ein Venen- als auch ein Blasendauerkatheter**** gelegt.

In den meisten Fällen wurden die Clearance-Bestimmungen an Untersuchungen der Gruppe B angeschlossen. Dazu wurde nach einer zweiten schnellen intravenösen Injektion von Inulin und PAH eine

-
- * BARD-I-CATH 1614 (C.R. BARD International Ltd.)
 - ** Inulin purissimum pyrogenfrei (LAVOSAN-Gesellschaft, Linz, Österreich)
 - *** Natriumsalz der p-Aminohippursäure (SIGMA-Chemie, München)
 - **** Ballon-Katheter Charrière 12 (Fa. W. ROSCH, Waiblingen)

konstante Dauerinfusion mit Hilfe einer Infusionspumpe* durchgeführt. Die Infusionsflüssigkeit enthielt 10 g Inulin und 1,5 g PAH auf einen Liter 0,9%iger Kochsalzlösung und wurde mit einer Geschwindigkeit von 240 ml/h (= 40 mg Inulin und 6 mg PAH pro Minute) zugeführt.

Die Entleerung der Harnblase erfolgte durch schonendes Absaugen mit einer 200-ml-JANET-Spritze. Dabei wurde mehrmals Luft insuffliert und - mit Harnresten - wieder aspiriert.

Im folgenden wird ein Versuchsprotokoll für eine vollständige Untersuchung der Gruppen A, B und C wiedergegeben.

Klinische Untersuchung

Wägung

Entnahme von Harn- und Blutproben (Gruppe A bzw. Nullproben für die Gruppen B und/oder C)

Schnelle intravenöse Injektion von Inulin und PAH

Entnahme mehrerer Blutproben in bestimmten Abständen (Gruppe B)

Entleerung der Harnblase

Schnelle intravenöse Injektion von Inulin und PAH, anschließend

Dauerinfusion von Inulin und PAH

Nach 60 Minuten { Harn quantitativ ("Vorperiode")
 Blutprobe ("Clearance-Periode 1 Anfang") }

Nach 30 Minuten Blutprobe ("Cp1 Mitte")

Nach 30 Minuten { Harn quantitativ ("Cp 1")
 Blutprobe ("Cp1 Ende/Cp2 Anfang") }

Nach 30 Minuten Blutprobe ("Cp2 Mitte")

Nach 30 Minuten { Harn quantitativ ("Cp2")
 Blutprobe ("Cp2 Ende") }

Abbruch der Dauerinfusion

Gruppe C

* Infusomat (Fa. BRAUN, Melsungen)

- Behandlung der Proben

Die Gewinnung von Plasma erfolgte spätestens eine Stunde nach der Blutentnahme durch Zentrifugieren (10 min bei 3000 U/min).

Das Volumen der quantitativ abgesaugten Harnproben wurde in geeichten Meßzylindern bestimmt.

Bis zur klinisch-chemischen Untersuchung (am selben oder am darauffolgenden Tag) wurden Plasma- und Harnproben im Kühlschrank (+ 4°C) aufbewahrt. Nach der Untersuchung wurden die Probenreste tiefgefroren (- 20°C) aufbewahrt.

- Klinisch-chemische Bestimmungen

Die Einzelheiten hinsichtlich angewandter Methoden sowie ihrer Präzision und Richtigkeit sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Die Angaben für Harnstoff, Kreatinin und Natrium wurden aus den Protokollen für die Qualitätskontrolle des Kliniklabors errechnet, die übrigen Daten sind Ergebnisse eigener Messungen, wobei jede Angabe auf mindestens 20 Werten basiert.

Außer Hämatokrit, der in mit K-EDTA ungerinnbar gemachtem Blut (mit einer Standard-Hämatokritzentrifuge) bestimmt wurde, wurden alle Parameter in Lithium-Heparinat-Plasma gemessen.

- Berechnungen

Die Berechnung der Totalclearance und der Größen des Zweikompartiment-Modells erfolgten in der auf den Seiten 47 ff und 54 ff beschriebenen Weise.

Für die Bestimmung der Clearances nach der Dauerinfusionsmethode nach SMITH (Gruppe C) wurden die arithmetischen Mittelwerte der im Plasma von Anfang, Mitte und Ende zweier einstündigen Clearance-Perioden (Cp1 bzw. Cp2) ermittelten Konzentrationen der Clearance-Substanzen (In, PAH, Kr, Hst, Na) den entsprechenden Konzentrationen in dem gleichzeitig ausgeschiedenen Harn gegenübergestellt. (Vgl. Versuchsprotokoll auf S. 92.)

Die Clearance des freien Wassers (C_{H_2O}) wurde als Differenz aus Harnminutenvolumen (HMV) und der Clearance der osmotisch aktiven Substanzen (C_{Osm}) berechnet.

Mit den Untersuchungsergebnissen wurde mit Hilfe des am Rechenzentrum des Bayerischen Staatsministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten installierten Programmpakets SPSS 8 (49) eine Reihe von statistischen Berechnungen im Sinne einer explorativen Datenanalyse angestellt, deren Ergebnisse im einzelnen in den Tabellen 20 bis 39 aufgelistet sind. Daneben wurden Berechnungen mit Hilfe eigener Programme durchgeführt.

Dem explorativen Charakter dieser Untersuchung wurde unter anderem dadurch Rechnung getragen, daß bei Vergleichen (STUDENT's t-Test) und Prüfungen auf Korrelation ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt wurde.

2. Ergebnisse

- Harnstoff-Plasmaspiegel (P Hst) und renale Ausscheidung von Harnstoff (Vgl. Tabellen 20 bis 22 und 36 bis 37 sowie Abbildungen 9 und 10)

Die bei den Kontrolltieren ermittelten Harnstoff-Plasmakonzentrationen (s. Tab. 20) stimmen hinsichtlich Lage des Mittelwertes (25,3 mg/dl) und Ausmaß der Streuung ($s = \pm 10,3$ mg/dl) gut mit dem oben angegebenen Normalbereich (vgl. S. 8) überein.

Um zu prüfen, ob bei gesunden Kälbern innerhalb der ersten Lebenstage erhebliche gerichtete Veränderungen von P Hst auftreten, wurden die Meßwerte vom 1., 2., 3., und 4. bis 14. Lebenstag der gesunden Probanden getrennt aufgelistet (vgl. Tab. 22). Es läßt sich daraus keine Tendenz ablesen, was auch in dem Befund zum Ausdruck kommt, daß bei den Kontrolltieren zwischen P Hst und Alter keine signifikante Korrelation besteht (s. Tab. 21). Die Durchschnittswerte in den ersten drei Lebenstagen liegen nicht über dem für alle gesunden Kälber ermittelten.

Der Durchschnitt bei den an Durchfall erkrankten Kälbern lag bei 70,6 mg/dl, fast 180 % über dem Durchschnittswert gesunder Tiere. Wie die relativ große Standardabweichung von $\pm 54,9$ mg/dl (Variationskoeffizient = 78 %) zeigt, streuten die Werte erheblich mehr (Variationsbreite = 27 bis 384 mg/dl) als bei den gesunden Tieren.

Patienten, deren Durchfall nicht heilbar war, hatten zum Zeitpunkt der Messungen mit $88,2 \pm 70,5$ mg/dl signifikant höhere Werte als heilbare Durchfallpatienten ($64,5 \pm 47,1$ mg/dl). Die Verteilung der Werte bei Patienten mit heilbarem und nicht heilbarem Durchfall ist in Abbildung 9 dargestellt.

Die Harnstoff-Clearances (C Hst) unterschieden sich bei Kontrolltieren und Patienten nicht signifikant ($0,58 \pm 0,44$ vs. $0,74 \pm 0,54$ ml/min/kg bzw. $19,7 \pm 15,9$ vs. $23,2 \pm 15,6$ ml/min/qm). Bei Bezug auf KM streuten die Werte der Kontrolltiere etwas geringer als bei Bezug auf Of1 (VK = 75,9 vs. 80,8 %); bei den Patienten war es umgekehrt (VK 73,0 vs. 67,4 %).

Bei den Patienten, nicht aber bei den Kontrolltieren, ließ sich eine signifikante Korrelation von C Hst zum Harnminutenvolumen (HMV) nachweisen (s. Tab. 21). Die Wertepaare aller infrage kommenden Probanden sind in Abbildung 10 eingetragen.

Zwischen Patienten und Kontrollen bestanden hinsichtlich der Hst-Rückdiffusions-Rate ($0,42 \pm 0,34$ vs. $0,71 \pm 0,21$) und der Hst-Exkretions-Rate ($0,45 \pm 0,41$ vs. $0,12 \pm 0,08$ mg/kg/min) signifikante Unterschiede (s. Tab. 20). Bei den Patienten der Gruppe C war die Hst-Rückdiffusions-Rate in signifikantem Maße positiv mit dem Inulin-Harn/Plasma-Quotienten korreliert ($y = 0,319 + 0,005 x$). Das bedeutet, daß umso mehr Harnstoff aus den Tubuli rückdiffundierte, je konzentrierter (im Sinne von Volumenreduktion) der Harn war. Die Hst-Exkretions-Rate erwies sich bei den Patienten, nicht aber bei den Kontrollen, signifikant mit dem Harnminutenvolumen (HMV) korreliert (s. Tab. 21).

Eine direkte Beziehung zwischen HMV und dem Harnstoff-Plasmaspiegel (P_{Hst}) ließ sich nicht nachweisen. Dagegen war P_{Hst} bei den Patienten positiv mit dem Hämatokrit (Htk) korreliert.

Der Hst/Kr-Quot. war bei den Patienten etwa doppelt so groß (Gruppe A) oder zweieinhalbmal so groß (Gruppe C) wie bei den jeweiligen Kontrollen; kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den Werten heilbarer und nicht heilbarer Durchfallpatienten (s. Tab. 20).

In Tabelle 36 sind verschiedene klinisch-chemische Meßgrößen bei Kontrolltieren und Patienten (der Gruppe A) aufgelistet, wobei die Werte der Patienten nach dem Grad der klinisch feststellbaren Exsikkose (leicht, mäßig oder stark) unterteilt werden. Es zeigt sich, daß P_{Hst} mit zunehmend deutlicherer Exsikkose stärker ansteigt als der Htk.

Der Hst/Kr-Quotient ist in der am stärksten exsikkotischen Gruppe mit $32,2 \pm 11,6$ signifikant kleiner als bei den mäßig exsikkotischen Tieren ($47,8 \pm 21,3$).

Um darzustellen, inwieweit die bei den Patienten bestehende Dehydratation allein für einen Anstieg von P_{Hst} und P_{Kr} verantwortlich gemacht werden kann, sind in Tabelle 37 die bei isotoner Reduktion des Extrazellulärraums (EZR) theoretisch zu erwartenden Veränderungen den tatsächlich gemessenen gegenübergestellt. Dabei wird von folgenden Daten ausgegangen: Gesamtkörperwasser $0,75 \text{ l/kg}$ (111, 175), davon $1/3$ extrazellulär, $2/3$ intrazellulär (357), Intravasalraum $0,1 \text{ l/kg}$ (397, 199). Das Gesamtkörperwasser wird als Verteilungsraum von Harnstoff und Kreatinin angesehen (37). Unter diesen Bedingungen würde auch starke Exsikkose nur zu einer geringgradigen Azotämie führen.

- Kreatinin-Plasmaspiegel (P Kr) und renale Ausscheidung von Kreatinin
(Vgl. Tabellen 23 bis 25 und 36 bis 37 sowie Abbildungen 11 bis 13 und 15.)

Bei den gesunden Kontrollkälbern im Alter von 0 (Zeitpunkt der Geburt) bis 14 Tagen wurden Kreatinin-Plasmakonzentrationen von $1,54 \pm 0,74$ mg/dl gemessen, also Werte, deren Mehrheit über dem oben (s. S. 16) angegebenen Normalbereich liegt.

Wie Tabelle 25 zeigt, nimmt P Kr - im Gegensatz zu P Hst - in den ersten Lebenstagen um fast 60 % ab: von $2,91 \pm 1,18$ mg/dl am ersten Lebenstag auf $1,22 \pm 0,32$ mg/dl während des 4. bis 14. Lebenstages. Dieser Umstand kommt auch in einer signifikanten Korrelation von P Kr und Alter bei den Kontrolltieren zum Ausdruck (s. Tab. 24). Die Varianz der Werte ist bei den über zwei Tage alten Kontrollkälbern signifikant geringer als bei der gesamten Kontrollgruppe.

Die bei den Patienten gemessenen Werte lagen mit $2,00 \pm 1,54$ mg/dl (Variationsbreite 0,7 bis 12,5 mg/dl) signifikant über denen der Kontrolltiere. Patienten mit unheilbarem Durchfall hatten zum Zeitpunkt der Messungen signifikant höhere Kreatinin-Plasmaspiegel als solche mit heilbarem Durchfall ($2,52 \pm 2,42$ vs. $1,77 \pm 1,01$ mg/dl). Die Verteilung der Werte in den beiden letztgenannten Untergruppen ist in Abbildung 11 dargestellt.

Der Kreatinin-Harn/Plasma-Quotient war zwar bei den Kontrollen insgesamt signifikant höher als bei den Patienten ($72,9 \pm 83,3$ vs. $52,2 \pm 46,0$), nicht jedoch bei den über drei Tage alten Kontrollen ($57,5 \pm 61,7$). Auch zwischen heilbaren und nicht heilbaren Durchfall-Patienten war kein Unterschied nachweisbar.

Unter der Voraussetzung der Ausscheidung von Kreatinin allein durch glomeruläre Filtration entsprechen die gefundenen Kreatinin-Harn/Plasma-Quotienten einer Endharnausscheidung von durchschnittlich etwa 2 % der GFR.

Die Kreatinin-Clearances der Patienten waren signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren ($1,38 \pm 0,54$ vs. $1,97 \pm 0,44$ ml/min/kg bzw. $42,96 \pm 16,67$ vs. $65,30 \pm 15,93$ ml/min/qm); in gleicher Weise waren die Kreatininkoeffizienten bei den Patienten signifikant niedriger als bei den Kontrollen ($28,44 \pm 7,63$ vs. $40,97 \pm 7,95$ mg/kg/24 h bzw. $19,75 \pm 5,30$ vs. $28,45 \pm 5,52$ μ g/kg/min).

Hinsichtlich der Bezugsgrößen Körpermasse (KM) bzw. Körperoberfläche (Ofl) ist bei der Kreatinininclearance (C Kr) kein Unterschied in den Variationskoeffizienten erkennbar (Kontrollen: 22,3 bzw. 24,4 %, Patienten: 39,1 bzw. 38,8 %).

Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten (der Gruppe C) erwies sich P Kr signifikant (negativ) mit C Kr/KM korreliert, wobei in der Untergruppe der Kontrollen die Hyperbel $xy = 2,90$ den eindeutig höchsten Korrelationskoeffizienten lieferte ($r = 0,93$; FG = 11), während bei den Patienten logarithmische Funktion, Potenzfunktion und Hyperbel ähnlich große Korrelationskoeffizienten ergaben.

Die errechneten Hyperbeln und die ermittelten Werte sind für Kontrollen und Patienten getrennt in den Abbildungen 12 und 13 dargestellt.

- Natrium-Plasmaspiegel (P Na) und renale Ausscheidung von Natrium
(Vgl. Tabellen 26 bis 28)

Die bei den Kontrolltieren (der Gruppe A) gemessenen Werte für den Natrium-Plasmaspiegel lagen mit $142,6 \pm 5,2 \text{ mmol/l}$ mehrheitlich über dem erwähnten Durchschnittswert der Literaturangaben (137 mmol/l), aber größtenteils innerhalb des Normalbereichs von 125 bis 150 mmol/l.

Wie aus Tabelle 28 ersichtlich, zeigte P Na bei den untersuchten Kontrollkälbern keine nennenswerten Veränderungen innerhalb der ersten beiden Lebenswochen.

Bei den untersuchten durchfallkranken Kälbern lag P Na bei $140,5 \pm 7,6 \text{ mmol/l}$, geringfügig (aber signifikant) niedriger als die Werte der Kontrolltiere. Patienten mit heilbarem und nicht heilbarem Durchfall hatten fast identische Durchschnittswerte.

Hinsichtlich der fraktionellen Elimination von Natrium (FE Na, vgl. Seite 20 f und Seite 23) bestand zwischen den Kontrolltieren ($0,80 \pm 1,10 \%$) und den Patienten ($1,44 \pm 2,34 \%$) ein signifikanter Unterschied. In beiden Untergruppen traten starke interindividuelle und auch intraindividuelle Variationen auf (Variationsbreite 0,001 bis 5,54 % bzw. 0,001 bis 17,56 %).

Zwischen Tieren mit heilbarem und solchen mit nicht heilbarem Durchfall zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe von FE Na.

Bei Bezug der Natrium-Clearance (C Na) auf Körperoberfläche (Of1) bestand zwischen Kontrollen ($1,119 \pm 0,646 \text{ ml/min/qm}$) und Patienten ($0,714 \pm 0,528 \text{ ml/min/qm}$) ein signifikanter Unterschied, nicht aber bei Bezug auf Körpermasse (KM). In beiden Fällen ist der Durchschnittswert der Kontrollen etwa eineinhalbmal so groß wie der der Patienten.

Bei den Patienten erwies sich Natrium-Harnkonzentration signifikant (negativ) mit dem Hämatokrit korreliert, FE Na dagegen nicht. C Na war sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten signifikant (positiv) mit dem Harnminutenvolumen korreliert.

- Plasma-Osmolalität (P Osmo), Harnflußrate und renale Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen sowie freien Wassers (Vgl. Tabellen 29 bis 31)

Die P Osmo der Kontrolltiere war mit $290,0 \pm 13,5 \text{ mOsm/kg}$ geringfügig (aber signifikant) niedriger als die der Patienten ($295,4 \pm 21,5$). Gerichtete Veränderungen in der P Osmo während der ersten beiden Lebenswochen konnten bei den Kontrollkälbern nicht festgestellt werden (vgl. Tab. 31).

Tiere mit heilbarem Durchfall hatten zum Zeitpunkt der Messungen eine signifikant niedrigere P Osmo ($293,2 \pm 19,2$) als solche mit heilbarem Durchfall ($301,7 \pm 26,4 \text{ mOsm/kg}$). Von einer Plasmahypotonie kann bei den Patienten nicht gesprochen werden.

Die Patienten hatten signifikant höhere Harn-Osmolalität (U Osmo) und Harn/Plasma-Quotienten der osmotisch aktiven Substanzen (U/P Osmo) als die Kontrollen. Der höchste gemessene Wert für U Osmo bei einem Patienten betrug 1400 mOsm/kg . Hinsichtlich der Mittelwerte dieser Parameter bestand zwischen den heilbaren und den nicht heilbaren Durchfallpatienten kein Unterschied. Der höchste Wert für U/P Osmo bei den Patienten betrug 4,6; etwa 13 % aller Werte der Patienten lagen über 3,0. Die entsprechenden Angaben für die Kontrolltiere sind 3,2 bzw. 9 %.

C Osmo, die Clearance osmotisch aktiver Substanzen, unterschied sich bei den Kontrollen nicht signifikant von der der Patienten ($0,062 \pm 0,037$ vs. $0,053 \pm 0,031 \text{ ml/min/kg}$ bzw. $2,10 \pm 1,34$ vs. $1,74 \pm 1,00 \text{ ml/min/qm}$).

Keine der beiden Bezugsgrößen KM bzw. Of1 erwies sich im Hinblick auf den VK eindeutig "besser" (59,7 bzw. 63,8 % bei den Kontrollen und 58,8 bzw. 57,5 % bei den Patienten).

Zwischen Kontrollen und Patienten (der Gruppe C) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der errechneten Menge der täglich renal ausgeschiedenen osmotisch aktiven Substanzen ("osmotic load": 712 ± 119 vs. 901 ± 524 mOsm/24h). Der Durchschnitt der ganzen Gruppe liegt bei 856 mOsm/24 h bzw. 24,3 mOsm/kg/24 h.

Die Clearance des freien Wassers (C_{H_2O}) war bei den Kontrollen im Durchschnitt positiv und signifikant größer als bei den Patienten ($0,085 \pm 0,057$ vs. $-0,008 \pm 0,030$ ml/min/kg bzw. $2,78 \pm 1,80$ vs. $-0,231 \pm 0,933$ ml/min/qm). Entsprechend war bei den Kontrollen das mittlere Harnminutenvolumen (HMV) deutlich größer als bei den Patienten ($4,41 \pm 2,73$ vs. $1,84 \pm 1,51$ ml/min bzw. $0,106 \pm 0,063$ vs. $0,049 \pm 0,039$ ml/min/kg). Daraus errechnet sich ein Harntagesvolumen von $6,31 \pm 3,93$ Litern für die Kontrollen und von $2,60 \pm 1,92$ Litern für die Patienten.

U/P Osmo, der Harn/Plasma-Quotient der Osmolalität, zeigte bei den Patienten keine signifikante Korrelation zum HMV.

C_{Osmo} und C_{H_2O} erwiesen sich als signifikant (positiv) mit dem HMV korreliert.

In Abbildung 14 ist die Verteilung der Werte einer Diskriminanzfunktion (auf der Basis von Htk, P Na, P Hst, P Kr, U/P Osmo, U/P Kr und FE Na) bei heilbaren und nicht heilbaren Durchfallkälbern dargestellt. Ein Vergleich mit den Abbildungen 9 und 11 zeigt, daß durch die Berücksichtigung mehrerer Parameter eine wesentlich bessere Zuordnung der Patienten zu den beiden Untergruppen "Durchfall heilbar" bzw. "Durchfall nicht heilbar" möglich ist. Insgesamt werden jetzt 86,5 % der Patienten richtig zugeordnet.

In der Abbildung 15 wird die Güte der Trennung der beiden prognostischen Untergruppen auf der Basis der Kriterien P Kr, FE Na und der oben erwähnten Diskriminanzfunktion nach der Art sogenannter receiver operating characteristic-(ROC-)Kurven (vgl. 332) dargestellt. Auch darin kommt die Oberlegenheit der Diskriminanzfunktion zum Ausdruck, denn ihre ROC-Kurve liegt wesentlich näher an den Koordinaten als die der anderen beiden Kurven.

- Verteilungsraum und Clearance von Inulin
(Vgl. Tabellen 32, 33, 38 und 39 und Abbildungen 16 bis 18.)

Bei den Untersuchungen der Gruppe B wurde mit Hilfe der Totalclearance-Methode ein relativer Inulin-Verteilungsraum von $0,27 \pm 0,08$ l/kg errechnet, wobei sich zwischen Patienten mit heilbarem und solchen mit nicht heilbarem Durchfall kein signifikanter Unterschied ergab.

Die Inulin-Totalclearance (TC In, vgl. S. 47 ff) betrug bei den genannten Patienten $2,61 \pm 1,17$ ml/min/kg bzw. $80,32 \pm 36,34$ ml/min/qm bzw. $0,98 \pm 0,33$ % des Inulin-Verteilungsraums im TC-Modell (TC VR In) pro Minute. Wiederum ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten heilbarer und nicht heilbarer Durchfall-Patienten.

Bezug der TC In auf Körpermasse (KM), Körperoberfläche (Of1) oder TC VR In reduzierte den Variationskoeffizienten in jedem Fall, signifikant jedoch nur bei Bezug auf TC VR In (33,9 % gegenüber 46,8 % bei TC In).

Im Rahmen der Berechnungen des Zwei-Kompartiment-Modells (2Co, vgl. S. 54 ff) wurden für die Patienten der Gruppe B eine Halbwertszeit des Inulin-Plasmaspiegels (P_{In}) während der Äquilibrierungsphase von $6,07 \pm 1,71$ min und während der Eliminationsphase von $74,8 \pm 19,5$ min ermittelt. Eine Kurve von P_{In} nach einmaliger intravenöser Injektion ist in Abbildung 16 dargestellt.

Der relative Anteil des zentralen Kompartiments (V_1) an der Körpermasse betrug bei der gesamten Patientengruppe (B) $0,09 \pm 0,03$ l/kg, wobei zwischen heilbaren ($0,08 \pm 0,03$) und nicht heilbaren ($0,10 \pm 0,03$) Durchfallpatienten ein signifikanter Unterschied bestand.

Kein solcher Unterschied ergab sich hinsichtlich des gesamten relativen Inulin-Verteilungsraums im 2Co (V_d In/KM), der bei der gesamten Patientengruppe $0,24 \pm 0,07$ l/kg betrug und damit etwas kleiner war als der auf Körpermasse bezogene Inulin-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell.

Die Inulin-Clearance im 2Co lag bei den in Gruppe B untersuchten Patienten bei $2,21 \pm 1,02$ ml/min/kg bzw. $67,93 \pm 31,20$ ml/min/qm bzw. $2,66 \pm 1,15$ % von V_1 In pro Minute bzw. $0,95 \pm 0,31$ % von V_d In pro Minute. Zwischen heilbaren und nicht heilbaren Durchfall-Patienten ergab sich lediglich bei 2Co C In/KM ein signifikanter Unterschied ($1,79 \pm 0,74$ vs. $2,54 \pm 1,10$ ml/min/kg).

Hinsichtlich der einzelnen Bezugsgrößen zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Inulin-Totalclearance: nur der Bezug auf den gesamten Inulin-Verteilungsraum im Zwei-Kompartiment-Modell (Vd In), nicht aber auf das zentrale Kompartiment (V1 In) resultierte in einer signifikanten Reduktion des Variationskoeffizienten.

In den Untersuchungen nach dem klassischen Clearanceverfahren (Gruppe C) wurden während der einstündigen Vorperiode bei den Kontrollen 34 ± 13 und bei den Patienten 29 ± 15 Prozent des in diesem Zeitraum zugeführten Inulins im Harn wieder aufgefunden (Unterschied nicht signifikant); während der ersten Clearanceperiode betrugen die Wiederauffindungsraten 80 ± 25 vs. 79 ± 29 % (Unterschied nicht signifikant) und während der zweiten Clearanceperiode 85 ± 18 vs. 70 ± 21 % (Unterschied signifikant). In Abbildung 17 ist die Gesamt-Wiederauffindungsrate von Inulin (WAR In, also der Anteil der während des Versuches mit dem Harn aufgefangenen an der zugeführten Inulinmenge) als Funktion der Harnflußrate dargestellt. Es zeigt sich, daß die WAR In bis zu einer gewissen Obergrenze der Harnflußrate (etwa bei $0,07$ ml/min/kg) mit dieser in signifikantem Maße positiv korreliert ($y = 32 + 320 x$); bei Harnflußraten oberhalb dieser Grenze liegt keine Korrelation mehr vor.

Der relative Inulin-Verteilungsraum (als Verteilungsraum des noch nicht mit dem Harn ausgeschiedenen Inulins, VR In/KM) war zum Ende jeder Meßperiode (VoP, Cp1, Cp2; vgl. Versuchprotokoll auf S. 92) bei den Kontrollen signifikant kleiner als bei den Patienten (VoP: $0,27 \pm 0,06$ vs. $0,35 \pm 0,11$ l/kg; Cp1: $0,30 \pm 0,07$ vs. $0,40 \pm 0,13$ l/kg; Cp2: $0,34 \pm 0,06$ vs. $0,47 \pm 0,15$ l/kg).

Der Anstieg des relativen VR In (Unterschiede jeweils zwischen VoP und Cp2 signifikant) war bei den Patienten, nicht aber bei den Kontrollen, begleitet von einem Absinken des Inulin-Plasmaspiegels (P In) im Verlauf der zwei einstündigen Clearanceperioden (66 - 64 - 62 - 61 - 60 mg/dl bei Cp1 Anfang, Cp1 Mitte, Cp1 Ende/Cp2 Anfang, Cp2 Mitte, Cp2 Ende; vgl. S. 92).

Die Inulin-Clearance (nach klassischer Methodik) war bei den Kontrolltieren absolut und relativ zu allen verwendeten Bezugsgrößen signifikant höher als bei den Patienten (C In/KM $1,85 \pm 0,40$ vs. $1,37 \pm 0,58$ ml/min/kg).

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Totalclearance (TC) und der Clearance im Zwei-Kompartiment-Modell (2Co C) erbrachte der Bezug der Inulin-Standard-Clearance (C In) auf den zum Ende der letzten Clearance-Periode errechneten Verteilungsraum (VR In Cp2) keine deutliche Reduktion, sondern eine (jedoch nicht signifikante) Vergrößerung des Variationskoeffizienten mit sich. Dies gilt sowohl für die Kontrolltiere als auch für die Patienten.

Sowohl TC In als auch 2Co C In waren (signifikant) größer als C In (TC In/KM $2,66 \pm 0,96$ ml/min/kg; 2Co C In/KM $2,15 \pm 0,97$ ml/min/kg; C In/KM $1,46 \pm 0,58$ ml/min/kg).

C In erwies sich weder mit TC In noch mit 2Co C In in signifikantem Maß korreliert. Dagegen ergab sich eine (schwach) signifikante Korrelation zur Kreatinin-Standard-Clearance (C Kr) bei der Untergruppe der Patienten ($C_{In}/KM = 0,75 + 0,38 C_{Kr}/KM$), nicht aber bei den Kontrolltieren.

VR In VoP/KM, der relative Verteilungsraum des am Ende der Vorperiode noch nicht mit dem Harn ausgeschiedenen Inulins, war mit $0,34 \pm 0,10$ l/kg signifikant größer als Vd In/KM, der relative Gesamt-Verteilungsraum im Zwei-Kompartiment-Modell ($0,26 \pm 0,08$ l/kg).

Keine der wesentlichen Kenngrößen des Totalclearance- und Zwei-Kompartiment-Modells erwiesen sich in signifikantem Ausmaß mit dem Lebensalter korreliert. Bei den auf diese Weise untersuchten Probanden (Patienten) war TC VR In (der Inulin-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell) positiv mit der Körpermasse korreliert, nicht dagegen die Inulin-Totalclearance selbst, ebensowenig wie der Inulin-Gesamtverteilungsraum im Zwei-Kompartiment-Modell (Vd In) und 2Co C In, die Inulin-Clearance im 2Co.

Mit dem klinisch erkennbaren Grad der Exsikkose war TC VR In absolut und relativ zur Körperoberfläche, nicht aber relativ zur Körpermasse, negativ korreliert.

Die Inulin-Totalclearance war positiv mit dem Inulin-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell korreliert.

Keine Abhängigkeit vom Grad der Exsikkose ließ sich für die beiden Halbwertszeiten des Inulin-Plasmaspiegels im Zwei-Kompartiment-Modell nachweisen.

Analog zu den Verhältnissen beim Inulin-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell (TC VR In) war auch der Inulin-Gesamtverteilungsraum im Zwei-Kompartiment-Modell (Vd In) absolut und bei Bezug auf OfI, nicht aber bei Bezug auf KM, negativ mit dem Schweregrad der Exsikkose korreliert. Dagegen zeigte keiner der beiden Anteile von Vd (V1 und V2) alleine eine Abhängigkeit vom Exsikkosegrad.

Die Inulin-Totalclearance zeigte keine Abhängigkeit vom relativen Anteil des TC VR In an der KM. Dagegen war die Inulin-Clearance im Zwei-Kompartiment-Modell sowohl mit Vd In/KM als auch mit V1 In/KM positiv korreliert. Letztere Größe sollte als Maß für die "Kreislaufsituat" dienen.

Bei den Kontrollen, nicht aber bei den Patienten, der Gruppe C erwies sich C In nicht unabhängig vom Harnminutenvolumen, sondern positiv mit ihm korreliert.

Die auf KM bezogene Inulin-Standardclearance (C In/KM) war sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten nicht vom durchschnittlichen Inulin-Plasmaspiegel (P In Cpl+2) abhängig, dagegen waren bei Prüfung aller Werte der Gruppe eine deutliche negative Korrelation zu verzeichnen. Wie aus Abbildung 18 ersichtlich, handelt es sich jedoch um eine Scheinkorrelation (300) durch Apposition zweier Punktwolken jeweils ohne Korrelation.

- Verteilungsraum und Clearance von para-Aminohippursäure
(Vgl. Tabellen 34, 35 und 39 und Abbildungen 19 und 20.)

Bei den Patienten der Gruppe B wurde im Rahmen der Messungen nach der Totalclearance-Methode ein relativer PAH-Verteilungsraum (TC VR PAH/KM) von $0,47 \pm 0,17 \text{ l/kg}$ errechnet, der damit um durchschnittlich 74 % größer ist als der entsprechende Verteilungsraum von Inulin (TC VR In/KM). Heilbare und nicht heilbare Durchfallpatienten unterschieden sich hinsichtlich dieser Größe kaum.

Die PAH-Totalclearance (TC PAH) betrug bei diesen Patienten $9,79 \pm 4,60 \text{ ml/min/kg}$ bzw. $304,1 \pm 144,3 \text{ ml/min/qm}$ bzw. $2,12 \pm 0,89 \%$ des TC VR PAH pro Minute. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit heilbarem und solchen mit nicht heilbarem Durchfall.

Der Variationskoeffizient (VK) betrug bei der TC PAH 48,5 %. Bezug auf KM oder OfI führte zu einer unwesentlichen Senkung des VK (47,0 bzw. 47,5 %), Bezug auf TC VR PAH reduzierte den VK auf 42,0 % (ebenfalls nicht signifikant).

Die Filtrationsfraktion auf der Basis der Totalclearance belief sich auf $0,25 \pm 0,09$, mit fast identischen Mittelwerten bei heilbaren (0,24) und nicht heilbaren (0,26) Durchfallpatienten.

Berechnungen der Kenngrößen des Zwei-Kompartiment-Modells ergaben für die Patienten der Gruppe B eine Halbwertszeit des PAH-Plasmaspiegels von $5,17 \pm 2,51$ Minuten während der Äquilibrierungs- oder Verteilungsphase und von $36,90 \pm 14,54$ Minuten während der Eliminationsphase. Besonders der letztere Wert liegt erheblich unter der entsprechenden Halbwertszeit des Inulin-Plasmaspiegels; er beträgt weniger als die Hälfte davon. Zwei Beispiele für den Abfall des PAH-Plasmaspiegels nach einmaliger intravenöser Injektion sind in den Abbildungen 19 und 20 dargestellt.

Weder bei $V_1 \text{ PAH/KM}$ ($0,14 \pm 0,06 \text{ l/kg}$) noch bei $V_d \text{ PAH/KM}$ ($0,37 \pm 0,16 \text{ l/kg}$), den relativen Anteilen des zentralen Kompartiments bzw. des gesamten PAH-Verteilungsraumes (im Zwei-Kompartiment-Modell) an der Körpermasse, bestand zwischen heilbaren und nicht heilbaren Durchfallpatienten ein signifikanter Unterschied. $V_d \text{ PAH/KM}$ ist - analog zu $V_d \text{ In/KM}$ - kleiner als TC VR PAH, hier jedoch in signifikantem Ausmaß. Es ist um 54 % größer als das entsprechende Verteilungsvolumen von Inulin.

Die PAH-Clearance im Zwei-Kompartiment-Modell (2Co C PAH) betrug - ohne wesentlichen Unterschied zwischen heilbaren und nicht heilbaren Patienten - $6,78 \pm 2,86 \text{ ml/min/kg}$ bzw. $211,1 \pm 89,3 \text{ ml/min/qm}$ bzw. $5,72 \pm 2,91 \%$ von V1 PAH pro Minute bzw. $2,01 \pm 0,90 \%$ von Vd PAH pro Minute. (V1 = zentrales Kompartiment, Vd = gesamter Verteilungsraum im Zwei-Kompartiment-Modell).

Die einzelnen Bezugsgrößen lieferten keine wesentliche Reduktion des Variationskoeffizienten (VK bei 2Co C PAH 43,6 %, bei 2Co C PAH/KM 42,1 %, bei 2Co C PAH/0f1 42,3 %, bei 2Co C PAH/Vd PAH 44,5 %), Bezug auf V1 PAH vergrößerte den VK sogar (50,9 %, nicht signifikant).

Mit $0,30 \pm 0,10$ lag die Filtrationsfraktion im 2Co etwa über derjenigen im Totalclearance-Modell, ohne signifikanten Unterschied zwischen heilbaren und nicht heilbaren Durchfallpatienten.

Bei den Clearance-Untersuchungen nach dem Dauerinfusions-Verfahren schieden die Versuchstiere (jeweils ohne signifikanten Unterschied zwischen Kontrolltieren und Patienten) während der Vorperiode $36 \pm 18 \%$, während der 1. Clearanceperiode $78 \pm 30 \%$ (Kontrolltiere) bzw. $74 \pm 23 \%$ (Patienten) und während der 2. Clearanceperiode 67 ± 17 bzw. $63 \pm 21 \%$ der während der jeweiligen Zeiträume zugeführten PAH-Mengen mit dem Harn aus. Im Gegensatz zur Gesamt-Wiederauffindungsrate von Inulin erwies sich diejenige von PAH als nicht mit dem Harnfluß korreliert. In Tabelle 39 sind die Wiederauffindungsraten (WAR) von Inulin und PAH während der drei Meßzeiträume (VoP, Cpl und Cp2) von 27 Versuchen an 13 Probanden (von denen jeweils alle Daten vorlagen) gegenübergestellt. Es zeigt sich, daß während der Vorperiode WAR PAH signifikant größer war als WAR In, während Cpl kein signifikanter Unterschied bestand, dagegen während Cp2 sich WAR In als signifikant höher als WAR PAH erwies.

Wie der Inulin-Verteilungsraum, so stieg auch der relative PAH-Verteilungsraum bei beiden Untergruppen (Kontrolltiere und Patienten) im Verlauf der drei Meßperioden deutlich an (VoP: $0,83 \pm 0,42$; Cpl: $1,06 \pm 0,47$; Cp2: $1,72 \pm 0,54 \text{ l/kg}$ bei den Kontrolltieren und $0,71 \pm 0,34$ bzw. $0,95 \pm 0,48$ bzw. $1,19 \pm 0,62 \text{ l/kg}$ bei den Patienten), wobei sich während Cp2 ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten ergab. Verteilungsräume über $0,75 \text{ l/kg}$ sind größer als das Gesamtkörperwasser, solche über 1 l/kg übersteigen die Körpermasse. Bereits am Ende der Vorperiode war der VR PAH/KM signifikant größer als Vd PAH/KM.

Die PAH-Clearance der Kontrolltiere war absolut und bei Bezug auf KM ($7,09 \pm 2,54$ vs. $3,36 \pm 1,09$ ml/min/kg) und Of1 ($237,2 \pm 93,5$ vs. $105,9 \pm 35,8$ ml/min/qm), nicht aber bei Bezug auf den am Ende der Dauerinfusionsclearance errechneten PAH-Verteilungsraum (VR PAH Cp2) ($0,43 \pm 0,17$ vs. $0,43 \pm 0,34$ %/min), signifikant größer als die der Patienten.

Bei Bezug auf Körpermasse erwies sich die PAH-Totalclearance (TC PAH/KM) als signifikant größer als die Standardclearance (C PAH/KM). Kein signifikanter Unterschied ließ sich dagegen zwischen 2Co C PAH/KM und C PAH/KM nachweisen.

Beide "single-shot"-PAH-Clearances (TC PAH bzw. 2Co C PAH) waren in signifikantem Maße negativ mit C PAH korreliert (C PAH/KM = $9,42 - 0,67$ TC PAH/KM bzw. C PAH/KM = $8,09 - 0,69$ 2Co C PAH/KM).

Eine Reduktion des Variationskoeffizienten von C PAH (44,4 bzw. 37,7 %) ergab sich einheitlich bei beiden Untergruppen bei Bezug auf KM (35,8 bzw. 32,6 %), eine etwas geringere bei Bezug auf Of1 (39,4 bzw. 33,8 %). Dagegen war die Wirkung des Bezugs auf VR PAH Cp2 nicht einheitlich: bei den Kontrolltieren erbrachte er einen VK von 39,5 %, bei den Patienten einen VK von 79,1 %. (Nur der letztgenannte Unterschied ist signifikant.)

Für Kontrolltiere und Patienten wurde die gleiche durchschnittliche Filtrationsfraktion (FF) von 0,32 errechnet, etwas größer als 2Co FF und TC FF.

Keine der daraufhin geprüften Kenngrößen des Totalclearance- und Zwei-Kompartiment-Modells erwies sich (bei den Patienten der Gruppe B) als vom Lebensalter abhängig.

Positive signifikante Korrelationen wurden zwischen den Verteilungsräumen von PAH im Totalclearancemodell (TC VR PAH) sowie im Zwei-Kompartiment-Modell (Vd PAH) einerseits und der Körpermasse andererseits gefunden. Gleichfalls mit KM war 2Co C PAH korreliert, nicht aber TC PAH.

In signifikantem Ausmaß positiv korreliert mit dem Grad der klinisch feststellbaren Exsikkose zeigten sich TC PAH/TC VR PAH und 2Co C PAH/Vd PAH, also die pro Zeiteinheit "geklärten" Bruchteile der Verteilungsräume im Totalclearance und Zwei-Kompartiment-Modell.

Negative Korrelationen mit dem Exsikkosegrad wurden gefunden für die absoluten Verteilungsräume von PAH im Totalclearance- und im Zwei-Kompartiment-Modell (TC PAH bzw. Vd PAH) sowie für Vd PAH/KM, Vd PAH/0fl und für V2 PAH/KM.

Bei den übrigen geprüften Parametern konnte keine Abhängigkeit vom Ausmaß der klinisch erkennbaren Exsikkose nachgewiesen werden. Besonders erwähnenswert sind hier die beiden Halbwertszeiten im Zwei-Kompartiment-Modell und die Filtrationsfraktionen der beiden "single-shot"-Clearancerverfahren.

Weder die PAH-Totalclearance noch die PAH-Clearance im Zwei-Kompartiment-Modell (2Co C PAH) erwiesen sich korreliert mit dem Anteil der jeweiligen Verteilungsräume an der Körpermasse (TC VR PAH/KM bzw. Vd PAH/KM); 2Co C PAH war jedoch positiv korreliert mit der relativen Größe des zentralen PAH-Kompartiments im Zwei-Kompartiment-Modell (V1 PAH/KM).

Eine Abhängigkeit der C PAH vom Harnminutenvolumen konnte weder bei den Kontrolltieren noch bei den Patienten nachgewiesen werden.

D DISKUSSION

- Harnstoff-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Harnstoff

Die bei den gesunden Kälbern erhobenen Befunde bestätigen nicht die Angaben von LUPKE (1964) und McMURRAY et al. (1978), wonach neugeborene Kälber "urämisch" (bzw. nach der hier gewählten Nomenklatur azotämisch) sind in dem Sinne, daß ihr Harnstoff-Plasmaspiegel deutlich erhöht wäre (vgl. jedoch Abschnitt über Kreatinin-Plasmaspiegel).

Durch die vorliegenden Ergebnisse werden dagegen die Angaben vieler anderer Untersucher bestätigt, daß es bei Kälbern mit akuten Durchfallerkrankungen zu einem Anstieg des Harnstoff-Blutspiegels kommen kann. Der Durchschnittswert der Patienten aus Gruppe A entspricht dem der mittel- bis hochgradig an Durchfall erkrankten Tiere von FISCHER u. BUTTE (1974), liegt jedoch niedriger als die Konzentrationen, die von DALLENGA (1976) für eine Gruppe schwer erkrankter Tiere ($125 \pm 66 \text{ mg/dl}$) angegeben wird.

Es erhebt sich die Frage nach den möglichen Ursachen dieser Erhöhung des Harnstoff-Blutspiegels. Einerseits dürfte außer Frage stehen, daß Dehydratation zu einem Anstieg von P Hst beiträgt (zumindest solange der endogene und enterale Anfall von Harnstoff sich nicht erheblich verringert und die Harnstoff-Clearance nicht erheblich steigt, was beides in der Situation einer akuten Durchfallerkrankung wenig wahrscheinlich ist). Wie aus Tabelle 37 ersichtlich, sind andererseits auch schwerste Exsikkosegrade (im Sinne von Reduktion des Gesamtkörperwassers und damit des Harnstoff-Verteilungsraums) allein nicht in der Lage, den Harnstoff-Blutspiegel mehr als 20 - 25 % über den Ausgangswert ansteigen zu lassen.

Neben Dehydratation, jedoch indirekt kausal mit ihr verknüpft, kommt die Herabsetzung der renalen Elimination von Hst als Ursache für eine Erhöhung von P Hst in Frage.

In Abbildung 10 sind die gemessenen Werte der Harnstoff-Clearance (C_{Hst}/KM) in Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen (HMV/KM) eingetragen. Es fällt auf, daß die Lage der Mehrzahl der Punkte mit einem sogenannten "augmentation limit" (bei etwa 0,1 ml/min/kg) in Einklang zu bringen ist, ab dem eine maximale C_{Hst} von etwa 1,2 ml/min/kg erreicht wird. Letzterer Wert stimmt auffallend gut mit dem von DALTON (1968 b) für gesunde Kälber im Alter von 8 - 16 Tagen angegebenen Wert von $1,23 \pm 0,26$ ml/min/kg überein. Bei Harnminutenvolumina unter 0,1 ml/min/kg wäre mit einer sinkenden Harnstoff-Clearance zu rechnen. Auch die Ergebnisse von DALTON (1968 b) sprechen dafür, daß C_{Hst} beim Kalb mit der Menge des zur Hst-Ausscheidung verfügbaren Wassers sinkt.

Sowohl "augmentation limit" als auch maximale Clearance (bezogen auf KM) würden damit bei Kälbern über den für Menschen (22, 366) und Kühe (404) angegebenen Werten liegen.

Eine Anzahl von Punkten in Abbildung 10 fällt stark aus dem Rahmen. Sie sind besonders gekennzeichnet und wurden zur Berechnung des "augmentation limits" und der maximalen Clearance nicht herangezogen. Für die Lage dieser "Ausreißer" konnte bisher keine Erklärung gefunden werden.

Wie in der Literaturdiskussion ausgeführt, sind die meisten Autoren (z.B. 125, 126) der Ansicht, daß die Harnstoff-Clearance (C_{Hst}) immer kleiner ist als die Inulin-Clearance (C_{In}). In den hier vorgelegten Untersuchungsergebnissen finden sich zwei Fälle, in denen der für C_{Hst} berechnete Wert eines Probanden größer ist als der für die gleichzeitig bestimmte C_{In} . Im ersten Fall (C_{Hst}/KM 0,58 und C_{In}/KM 0,56 ml/min/kg) bestand eine auffallend große Diskrepanz zwischen den Harn/Plasma-Quotienten von Inulin ($U/P_{In} = 55$) und Kreatinin ($U/P_{Kr} = 192$), also auch zwischen C_{In} und C_{Kr} , wobei C_{Kr}/KM mit 1,92 ml/min/kg deutlich über C_{In}/KM lag. Da der Kreatininkoeffizient des betreffenden Tieres trotz sehr niedrigem Harnminutenvolumen (0,01 ml/min/kg) in der Höhe des durchschnittlichen Wertes lag, ist anzunehmen, daß die Inulin-Clearance hier "verunglückt" ist. Für den zweiten Fall (C_{Hst}/KM 2,64 und C_{In}/KM 2,43 ml/min/kg) lassen die zur Verfügung stehenden Daten keine derartige Erklärung zu. Auffallend und verdächtig ist jedoch die Tatsache, daß C_{Hst}/KM dieses Tieres außerhalb des Bereichs von $\bar{x} + 3s$ der übrigen Werte liegt und über doppelt so groß ist wie die ermittelte maximale C_{Hst}/KM (siehe oben). Theoretisch könnte die Verwendung eines fälschlich hohen Verdünnungsfaktors bei der Berechnung der Hst-Konzentration im Harn zu einem solchen Ergebnis führen.

In allen übrigen Fällen war die Harnstoff-Clearance (C Hst) kleiner als die Inulin-Clearance (C In), wobei die Relation von $0,43 \pm 0,28$ etwa in der von DALTON (1968 c) angeführten Größenordnung (0,5) liegt. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß weder bei gesunden noch bei durchfallkranken Kälbern eine tubuläre Sekretion von Harnstoff stattfindet.

Die bei den Patienten der Gruppe C gefundene Korrelation von Hst-Rückdiffusions-Rate und dem Harn/Plasma-Quotienten von Inulin (U/P In) ($y = 0,319 + 0,005 x$) entspricht ziemlich genau dem aus Daten von STEINITZ und TORKAND (1940) errechneten Zusammenhang von Hst-Rückdiffusions-Rate und dem Harn-Plasma-Quotienten von Kreatinin (U/P Kr) ($y = 0,296 + 0,004 x$).

Obwohl das auf Körpermasse bezogene Harnminutenvolumen (HMV/KM) bei den Patienten der Gruppe C mit $0,049 \pm 0,039$ ml/min/kg deutlich unter dem oben genannten "augmentation limit" lag, war C Hst/KM bei den Patienten mit $0,74 \pm 0,54$ ml/min/kg bei den Patienten zumindest nicht kleiner als bei den Kontrolltieren ($0,58 \pm 0,44$ ml/min/kg; Unterschied nicht signifikant). Dieser Umstand ist in einigen sehr niedrigen Harnstoff-Harn/Plasma-Quotienten bei den Kontrolltieren begründet (U/P Hst 19,84 \pm 14,80 bei den Patienten und 6,67 \pm 6,58 bei den Kontrolltieren). Ober den Grund oder die Gründe für die geringe Harnstoff-Konzentration im Harn bei einigen Messungen an Kontrolltieren kann angesichts der relativ kleinen Anzahl von Daten nur spekuliert werden. Theoretisch denkbar wären folgende Faktoren: Geringer metabolischer Anfall von Harnstoff, hohes Harnminutenvolumen, (mikrobieller) Abbau von Harnstoff in der Zeit zwischen Probennahme und -analyse. Der letztgenannte Faktor wurde zwar nicht gezielt überprüft, aber es erscheint nicht plausibel, daß er speziell bei den Messungen an Kontrolltieren einen wesentlichen Einfluß ausgeübt haben sollte, da sie in gleicher Weise wie die Untersuchungen an den Patienten durchgeführt worden waren. Lediglich die Tatsache, daß für die Kontrolltiere trotz höherem HMV eine signifikant größere Hst-Rückdiffusions-Rate errechnet wurde als für die Patienten, könnte in dieser Richtung interpretiert werden.

Für geringeren metabolischen Anfall von Harnstoff als ein Grund für die niedrigere Hst-Konzentration im Harn spricht der Befund, daß die Kontrolltiere eine signifikant kleinere Hst-Exkretionsrate hatten als die Patienten ($0,12 \pm 0,08$ vs. $0,45 \pm 0,41$ mg/min/kg), wobei der Mittelwert der Kontrolltiere ähnlich hoch ist wie der von DOUGLAS JONES et al. (1972) für ein bis drei Tage alte Babies angegebene ($0,088$ mg/kg/min). Eine

Angabe von BLAXTER und WOOD (1951 b) für fastende Kälber (250 mg N pro kg und Tag, entsprechend etwa 0,4 mg Hst pro kg und min), kommt dem für die Patienten errechneten Wert nahe. In einer weiteren Arbeit (1953) stellen die letztgenannten Autoren fest, daß Kälber mit Durchfall trotz der großen Zunahme der enteralen N-Ausscheidung gewöhnlich eine leichte Steigerung der N-Exkretion mit dem Harn zeigen. Dies steht im Einklang mit den eigenen Ergebnissen.

Wie schon bei der Literaturbesprechung diskutiert, wird gesteigerter Katabolismus von Eiweiß oder Aminosäuren, also erhöhter Anfall von Harnstoff, neben Dehydratation und herabgesetzter renaler Elimination als der dritte wichtige Grund für einen Anstieg des Hst-Plasmaspiegels (P Hst) bei Kälbern mit Durchfall angesehen. (398, 129).

Anhand einer einfachen Rechnung kann abgeschätzt werden, wie groß der Eiweißabbau sein müßte, um innerhalb von 48 Stunden einen Anstieg von P Hst von 25 mg/dl (Durchschnitt der Kontrollen der Gruppe A) auf 70 mg/dl (Durchschnitt der Patienten der Gruppe A: 70,6 mg/dl) bei einem Hst-Verteilungsraum von 0,75 l/kg (111) und einer Harnstoff-Clearance von 0,7 ml/min/kg (Durchschnitt der Patienten der Gruppe C: 0,74 ml/min/kg) zu bewirken. Das Ergebnis, rund 1,4 g/kg/24 h, liegt in einer plausiblen Größenordnung, wenn berücksichtigt wird, daß der Erhaltungsbedarf bei circa 2,5 g/kg/24 h liegt (vgl. S. 9). Unter diesem Aspekt sind auch die Befunde von DALTON (1967 b) zu sehen, wonach bei gesunden fastenden Kälbern ein Anstieg des Plasma-Hst-Spiegels von 22 ± 2 auf 77 ± 15 mg/dl auftrat, wenngleich dabei auch eine herabgesetzte C Hst im Spiel gewesen sein dürfte.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß vermutlich keiner der drei diskutierten Faktoren allein ausreicht, die zum Teil stark erhöhten Harnstoff-Blutspiegel bei Kälbern mit akutem Durchfall zu erklären, und daß erhöhte Harnstoff-Spiegel allein kein eindeutiger Hinweis auf eine reduzierte Harnstoff-Clearance sind.

- Kreatinin-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Kreatinin

Aus Tabelle 25 geht eindeutig hervor, daß Kälber mit einer deutlichen Hyperkreatininämie geboren werden, die innerhalb weniger Tage verschwindet.

Dieses Phänomen, das in einer weiteren Arbeit eingehender untersucht werden soll, wird von SERTEL und SCOPES (1973) und FELDMAN und GUIGNARD (1982) auch bei menschlichen Säuglingen beschrieben, wobei die letztgenannten Autoren eine "maternalen" Ursprung vermuten, während SERTEL und SCOPES es als Ausdruck einer schwer eingeschränkten Nierenfunktion am ersten Lebenstag werten.

Beide Hypothesen sind nicht geeignet, die Situation bei den eigenen Versuchstieren zu erklären. Zwar wurde der Kreatinin-Blutspiegel der zugehörigen Muttertiere peripartal nicht gemessen, aber es ist höchst unwahrscheinlich, daß er in der Höhe von (durchschnittlich!) fast 3 mg/dl gelegen haben könnte, zumal es sich bei diesen Tieren nicht um Patienten, sondern um gesunde Tiere handelte. Eine Anreicherung von Kreatinin maternalen Ursprungs im Fötten ist ebenfalls kaum vorstellbar, da das eine einseitige Permeabilität von Membranen für Kreatinin erfordern würde.

Die zweite Hypothese, die der eingeschränkten Nierenfunktion (die GFR müßte dabei um fast 2/3 erniedrigt sein!), kann angesichts des gleichzeitig niedrigen Harnstoff-Blutspiegels (vgl. Tab. 22) nicht ohne weiteres akzeptiert werden.

Eine mögliche Erklärung bestünde in einer stetigen Anreicherung von fetalem Kreatinin in dem System Fetus-Allantoisflüssigkeit. Diese Anreicherung setzt voraus, daß ein Austausch zwischen Allantoisflüssigkeit und Fetus besteht, was über das Kapillarnetz des Allantoiskreislaufs möglich sein dürfte, und daß kein oder nur geringer Kreatinin-Austausch zwischen dem System Fetus-Allantoisflüssigkeit und dem maternalen Kreislauf stattfindet. OTTO (1961) vermutet ebenfalls, daß die bei neugeborenen Babies gefundenen Rest-N-Erhöhungen als "Ansammlungen aus der intrauterinen Zeit" anzusehen sind.

Nach dem Abbruch dieser intrauterinen Kreatinin- "Dauerinfusion" bei der Geburt flutet Kreatinin aus dem neugeborenen Organismus über den Harn ab. Anhand folgender Überlegungen kann überschlagsmäßig berechnet werden, wie groß dabei die Kreatinin-Clearance (C Kr) sein muß, damit der beobachtete Abfall des Kreatinin-Spiegels (P Kr) innerhalb von zwei Tagen ermöglicht wird: In einer Minute wird das Kreatinin aus einem Plasmavolumen in Höhe der glomerulären Filtrationsrate renal eliminiert. Praktisch das gesamte (circa 98 %) so "geklärte" Plasmawasser wird rückresorbiert und verdünnt das übrige. Pro Minute wird aber, wie der Kreatininkoeffizient angibt, endogen etwa 0,03 mg/min/kg Kreatinin produziert, das dem Kreatinin-Pool zufließt. Unter der weiteren Annahme eines Kreatinin-Verteilungsraums in Höhe des Gesamtkörperwassers (0,75 l/kg), muß C Kr im neugeborenen Kalb etwa 2,1 bis 2,3 ml/min/kg betragen, damit P Kr innerhalb von 48 Stunden von 2,9 auf 1,3 mg/dl (vgl. Tab. 25) absinkt. Von einer "schwer eingeschränkten" Nierenfunktion kann also keine Rede sein. Wie im Kapitel über die sogenannte funktionelle Unreife der Nierenfunktion Neugeborener schon ausgeführt, erscheint eine "physiologische Insuffizienz" auch wenige plausibel.

Die bei den gesunden Probanden gemessenen Kreatinin-Clearances liegen mit $1,97 \pm 0,44$ ml/min/kg über den von KETZ (1960 d), VOGEL (1962) und CROWELL et al. (1981) für Kälber angegebenen Werten, aber deutlich unter denen von SELLERS et al. (1958) (vgl. Tab. 6 und 23).

Die auf Körperoberfläche bezogenen Werte der gesunden Kälber liegen mit durchschnittlich 65,3 ml/min/qm im dem von GÄRTNER und VOGEL (1969) für Haussäugetiere allgemein angegebenen Bereich von 50 bis 70 ml/min/qm, die der Patienten (durchschnittlich 43,0 ml/min/qm) etwas darunter.

Auf die unterschiedliche Kreatinin-Analysemethode kann die Diskrepanz zu den Werten von SELLERS et al. (1958) nicht zurückgeführt werden, denn auch die von KETZ (1960 d) und VOGEL (1962) angegebenen Werte basieren auf der Bestimmung von "echtem" Kreatinin.

Der Unterschied in der C Kr zwischen den eigenen Kontrolltieren (ca. 2 ml/min/kg) und Patienten (ca. 1,4 ml/min/kg) ist erheblich kleiner als die Spanne der Literaturangaben für gesunde Kälber.

In einem anonymen Leitartikel in Lancet (1965) wird betont, daß Inulin- und Kreatinin-Clearance über einen gemeinsamen Faktor (Harnminutenvolumen) verbunden sind, und daher die Korrelation zwischen beiden Größen fälschlich hoch errechnet wird. Es wird stattdessen empfohlen, die jeweiligen Harn/Plasma-Quotienten zu verwenden. Auf das berechnete Verhältnis von Kreatinin- und Inulin-Clearance hat der genannte Umstand jedoch keinen Einfluß.

Ein Vergleich der Durchschnittswerte für C Kr/KM und C In/KM bei Kontrolltieren (1,97 bzw. 1,85 ml/min/kg) und Patienten (1,38 bzw. 1,37 ml/min/kg) ergibt keinen Hinweis, daß bei Kälbern ein Unterschied zwischen C Kr und C In besteht. Dieselbe Feststellung machen auch SELLERS et al. (1958). Die Ergebnisse bestätigen nicht die Aussage von HEALY (1968), wonach die Kreatinin-Chromogen-Methode die GFR im normalen Bereich zu niedrig angibt. Sie liefern auch keinen Hinweis für die von KETZ (1960 b) postulierte Rückresorption von endogenem Kreatinin bei Saugkälbern, denn, wie bereits dargestellt, die über Kreatinin-Chromogen errechnete C Kr ist niedriger als die über echtes Kreatinin errechnete, in den vorliegenden Ergebnissen aber schon mindestens so hoch wie C In.

Betrachtet man allerdings eine Gegenüberstellung der gleichzeitig ermittelten Clearance-Wertepaare (vgl. Tab. 38), erscheint die relativ gute (Kontrollen) bzw. völlige (Patienten) Übereinstimmung der Mittelwerte fast zufällig. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen DOOLAN et al. (1962) in einer Literaturstudie über C Kr und C In beim Menschen.

Die von LAVENDER et al. (1969) dargestellte Relation von C Kr und C In, wonach der Quotient C Kr/C In von einem Maximum bei einer GFR zwischen 20 und 80 ml/min nach beiden Seiten abfällt, konnte in den eigenen Daten nicht gefunden werden.

Im Hinblick auf Berichte über deutliche Anstiege der C Kr über C In bei Menschen und Kleintieren mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktionen (u.a. 284, 412, 188) ist zum einen zu berücksichtigen, daß Nutztiere nur in den seltensten Fällen in derartig fortgeschrittene Krankheitszustände (mit sehr starker Erhöhung des Plasma-Kreatininspiegels) gelangen, weil sie meist vorher verwertet oder getötet werden; zum anderen bestehen hinsichtlich der tubulären Bearbeitung von Kreatinin Unterschiede zwischen den Spezies (186).

Angesichts der bei den Patienten festgestellten deutlichen Erhöhung des Kreatinin-Plasmaspiegels (P Kr) (vgl. Tab. 23), die nicht allein durch Exsikkose erklärt werden kann (vgl. Tab. 37), und der signifikant niedrigeren C Kr (vgl. Tab. 23), kann als gesichert angesehen werden, daß es bei Kälbern mit akutem Durchfall zu einer Beeinträchtigung der GFR kommen kann (vgl. auch Abschnitt über Inulin-Clearance).

Aus Tabelle 36 geht hervor, daß bei den am stärksten exsikkotischen Tieren ein signifikant niedrigerer Hst/Kr-Quotient bestand als bei den mittelgradig exsikkotischen Tieren. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, daß der durchschnittliche Anstieg des Harnstoff-Plasmaspiegels (P Hst) bei den stark exsikkotischen Kälbern gegenüber den mäßig exsikkotischen Tieren relativ geringer war (32 %) als der von P Kr (120 %). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß bei starker Exsikkose die Reduktion der GFR überproportional an Bedeutung zunimmt.

Ein Vergleich der bei den Kontrollkälbern ermittelten Kreatinininkoeffizienten ($41 \pm 8 \text{ mg/kg/24 h}$ bzw. $0,029 \pm 0,006 \text{ mg/kg/min}$) mit den Angaben anderer Autoren zeigt, daß jüngere Tiere anscheinend höhere Kreatinininkoeffizienten haben (vgl. S. 17).

- Natrium-Plasmaspiegel und renale Ausscheidung von Natrium

Da bei den gesunden neugeborenen Kälbern an den ersten drei Lebenstagen (vgl. Tab. 26) fast gleichbleibende Werte für den Natrium-Plasmaspiegel (P_{Na}) gemessen wurden, wäre eine in diesem Zeitraum stattfindende Expansion des Extrazellulärraums (der Hämatokrit derselben Tiere fiel in dieser Zeit von $39,4 \pm 8,0$ auf $32,2 \pm 6,8$ Vol.%, was unter der Voraussetzung eines gleichbleibenden Erythrozyten-Gesamtvolumens eine Vergrößerung des Extrazellulärraums um 37 % bedeuten würde) als isoton zu bezeichnen.

Die bei den Patienten (der Gruppe A) gefundene negative Korrelation zwischen Hämatokrit und Natrium-Harnkonzentration (U_{Na}) steht in Obereinstimmung mit Angaben von THODENIUS (1974) bei Säuglingen und bringt das Bestreben des Organismus zum Ausdruck, in Volumenmangelsituationen die renalen Natriumverluste zu drosseln.

PLATTS (1966) untersuchte eine Reihe von Parametern bei nierenkranken Menschen und bei gesunden Freiwilligen. In einer Grafik stellt sie die fraktionelle Elimination von Natrium (FE Na bzw. Natrium-Clearance in % der Kreatinin-Clearance) als Funktion des prozentualen Anteils des Harnminutenvolumens an der Kreatinin-Clearance (also des Prozentsatzes der ausgeschiedenen an der filtrierten Flüssigkeitsmenge) dar und zeigt, daß alle gesunde Individuen und die meisten Kranken in der Lage waren, Natrium und Flüssigkeit weitgehend zu retinieren und nur einige der nierenkranken Patienten erhebliche Mengen an Natrium und Wasser verloren. Abbildung 21 ist eine analoge Darstellung für die Daten der Patienten aus Gruppe C. Es ist deutlich zu erkennen, daß auch hier die meisten Probanden Natrium und Wasser fast vollständig rückresorbierten. Ihre Punkte liegen eng zusammen, während einige andere Punkte weit außerhalb dieser "Wolke" liegen. Interessanterweise wurden zwei der Tiere mit deutlich erhöhten Werten später als geheilt entlassen (A und B), zwei weitere zeigten zunächst Werte im niederen Bereich und später eindeutig erhöhte Werte (C und D); beide Tiere starben und wiesen bei der Sektion* starke Veränderungen an den Nieren auf (metastatische Nephritis bzw. Pyelonephritis). Tier E starb mit Durchfall einen Tag nach der Untersuchung. Tier F hatte anfangs erhöhte Werte und

* Durchgeführt am Institut für Tierpathologie (Vorstand: Prof. Dr. J. von Sandersleben) der Universität München

zuletzt einen "normalen" Wert. Der Harnstoff-Plasmaspiegel (P Hst) und der Kreatinin-Plasmaspiegel (P Kr) sanken parallel dazu von 144 auf 90 mg/dl bzw. von 3,2 auf 1,4 mg/dl. Das Tier wurde nach Abklingen der Durchfallerkrankung wegen einer schweren Lungenentzündung eingeschläfert.

Würde die in der humanmedizinischen Literatur angegebene physiologische Obergrenze für die fraktionelle Elimination von Natrium (FE Na) von 1 % (37) herangezogen, müßten rund 24 % der Ergebnisse bei den gesunden Kälbern als erhöht eingestuft werden, mithin als Hinweis für eine eingeschränkte oder noch nicht voll entwickelte tubuläre Rückresorptionskapazität interpretiert werden. Unter dem letztgenannten Aspekt, also dem der "funktionellen Unreife" kommt der Frage Bedeutung zu, ob sich eine Abhängigkeit der Höhe von FE Na vom Alter (innerhalb des beobachteten Lebensabschnittes) nachweisen läßt. Dies ist bei den eigenen Kontrolltieren nicht der Fall.

Im Hinblick auf die klinische Bedeutung des Befundes "erhöhte FE Na" ist auch die intraindividuelle (zeitliche) Variation dieses Parameters von Belang. Zur Klärung dieser Frage wurden die Werte von all den Patienten zusammengestellt, bei denen von an (mindestens zwei) verschiedenen Tagen ermittelten FE Na-Werten wenigstens einer über 1 % lag. Bei 2/3 dieser Tiere wurden neben erhöhten auch "normale" Werte errechnet.

Da hohe FE Na nicht nur durch eine tubuläre Rückresorptionsinsuffizienz (also mangelhafte Rückresorption von Natrium in einer Volumenmangelsituation), sondern auch durch eine tubuläre Rückresorptionsdrosselung (in Situationen von Natriumüberangebot im Glomerulusfiltrat, wie sie nach reichlicher Flüssigkeitstherapie entstehen können) bedingt sein kann (97, 471), wurde geprüft, ob sich bei Tieren mit zeitweise erhöhter FE Na ein zeitlicher Zusammenhang zu einer eventuellen Flüssigkeitsapplikation erkennen läßt. Etwa ein Viertel dieser Patienten hatte am Tag bzw. in der Nacht vor dem erhöhten FE Na-Wert natriumhaltige Infusionen in einer Menge von 2 bis 10 Litern erhalten. Ein weiteres Viertel der Probanden hatte am Vortag zwar keine Infusionen erhalten, aber zusätzlich zur (Milch-)Tränke eine elektrolythaltige Rehydratationstränke in einer Menge von wenigstens 2 (bis 6) Litern zu sich genommen. Bei diesen Tieren ist also eine Beeinflussung der ermittelten FE Na durch therapeutische Maßnahmen zumindest nicht auszuschließen.

Auf einen Befund sei besonders hingewiesen. Bei neun Patienten der Gruppe A wurden sehr niedrige FE Na-Werte errechnet ($\leq 0,01\%$), die darauf hindeuten, daß die Tiere sich in einer extremen Volumeneinsparungs-Situation befunden haben. Während dieser Zustand bei sieben von ihnen mit Azotämie einherging, war das bei den übrigen zwei nicht der Fall.

- Plasma-Osmolalität, Harnflußrate und renale Ausscheidung
osmotisch aktiver Substanzen sowie freien Wassers

Wie der Natrium-Plasmaspiegel (P_{Na}) zeigt auch die Plasma-Osmolalität (P_{Osmo}) bei den gesunden Kontrollkälbern in den ersten drei Lebenstagen kaum Veränderungen.

Die Differenz in der Plasma-Osmolalität zwischen Kontrolltieren und Patienten könnte durch den höheren Harnstoff-Plasmaspiegel (P_{Hst} ; bei den Patienten um 7,6 mmol/l) erklärt werden. Dagegen deckt der höhere P_{Hst} der nicht heilbaren Durchfall-Patienten (4 mmol/l) nur die Hälfte der Differenz in der Plasma-Osmolalität ab. PHILLIPS und LEWIS (1973) vermuten, daß bei sterbenden Kälbern auch Milchsäure zum Anstieg der Plasma-Osmolalität beiträgt.

Der signifikant höhere Harn/Plasma-Quotient der osmotisch aktiven Substanzen (U/P_{Osmo}) bei den Patienten gegenüber den Kontrolltieren zeugt von dem Bemühen der Patienten, Volumen einzusparen, wobei einige von ihnen ein beträchtliches Konzentrationsvermögen beweisen. Die fast identischen Mittelwerte von heilbaren und nicht heilbaren Durchfall-Patienten lassen vermuten, daß das Konzentrationsvermögen der Nieren auch bei den letztgenannten Tieren nicht erheblich eingeschränkt war.

THORNTON und ENGLISH (1976) maßen bei Kälbern mit Durchfall einen täglichen Anfall von auszuscheidenden gelösten Substanzen ("solute load") von $654,4 \pm 65,3 \text{ mOsm}$, also einen Wert, der in vergleichbarer Größenordnung liegt wie der für die Probanden aus Gruppe C errechnete (856 mOsm/Tag). FAYET und OVERWATER (1968 a) stellten bei Kälbern mit Durchfall ein Absinken der osmotic load von 860 mOsm/Tag auf 580 mOsm/Tag fest und erklären damit Intoxikationen durch rückgestaute "Schlacken". Die von den letztgenannten Autoren untersuchten Kälber steigerten im Verlauf der Durchfallerkrankung die Osmolalität im Harn ($\text{H} \text{ Osmol}$) von durchschnittlich 264 auf 390 mOsm/kg, also in deutlich geringerem Maße als die Patienten der Gruppe C (Durchschnitt 588 mOsm/kg).

Die aus Ergebnissen der Untersuchungen der Gruppe C errechneten Harntagesvolumina für Kontrollen und Patienten deuten zum einen darauf hin, daß Kälber - wie zu erwarten und wie mehrfach dokumentiert (127, 357, 200, 201, 202) - normalerweise wesentlich mehr Flüssigkeit über die Nieren als über den Darm ausscheiden und zum anderen, daß Kälber bei starkem enteralem Flüssigkeitsverlust in der Lage sind, einen großen Teil dieser Verluste durch Drosselung der Harnausscheidung auszugleichen.

wobei allerdings nicht leicht zu entscheiden ist, wo eine physiologische Reduktion des Harnvolumens aufhört und wo die pathologische Oligurie beginnt (95). Die Differenz zwischen den für Kontrolltiere und Patienten errechneten Durchschnittswerten (3,7 1/24 h) liegt in der Größenordnung, die für enterale Verluste von Kälbern dieser Altersstufe im Zeitraum eines Tages bei schwerem Durchfall angegeben werden (320, 321, 199, 346). In gleicher Weise sind die Ergebnisse von FAYET und OVERWATER (1968 a) zu interpretieren, die bei gesunden Kälbern ein Harntagesvolumen (HTV) von 3,48 Litern bei 160 g Kotwasser/Tag und bei durchfallkranken Kälbern ein HTV von 1,94 Litern bei 1031 g Kotwasser/Tag maßen.

Die absoluten Größen der auf der Basis der 2 - 3stündigen Clearancemessungen "hochgerechneten" Harntagesvolumina erscheinen allerdings zu hoch; die Werte für die Kontrolltiere liegen über der Tränkemenge (des jeweiligen Vortages). Möglicherweise haben die mit der Versuchsdurchführung verbundenen Manipulationen eine Hemmung der ADH-Sekretion bei den Versuchstieren bewirkt.

Auf der Basis der ermittelten Harnminutenvolumina und Inulin-Clearances (s.o.) läßt sich errechnen, daß die Kontrolltiere durchschnittlich 94,3 % und die Patienten 96,4 % der glomerulär filtrierten Flüssigkeitsmenge wieder resorbierten. Die Werte der Kontrolltiere stimmen mit den Angaben von GÄRTNER und VOGEL (1969) überein, wonach das saugende Jungtier sich seinen alimentären Bedingungen dadurch adaptiert, daß es nur etwa 95 % (statt 99 % wie erwachsene Säugetiere) der GFR rückresorbiert. Der scheinbare geringe Unterschied zwischen den Werten von Kontrolltieren und Patienten macht deutlich, wie groß die bidirektionale Flüssigkeitsbewegungen in der Niere (ähnlich wie im Darm) im Vergleich zu der über Leben und Tod entscheidenden absoluten Nettobewegung sind.

- Verteilungsraum und Clearance von Inulin

Der über die Totalclearance oder die Zwei-Kompartiment-Methode errechnete relative Inulin-Verteilungsraum der Patienten aus Gruppe B liegt mit durchschnittlich 0,27 bzw. 0,24 l/kg in vergleichbarer Größenordnung wie die Angaben von ANDERSON und MIXNER (1960) und KETZ (1960 b) für gesunde Kälber im Alter bis zu 4 Wochen, also deutlich über den publizierten Werten für ältere Rinder (vgl. Tabelle 13).

Im Hinblick auf die nach der Einfuhrmethode errechneten Inulin-Verteilungsräume (Gruppe C) sind besonders drei Aspekte zu diskutieren:

- die Wiederauffindungsraten (WAR) von Inulin in den drei Meßabschnitten, also Vorperiode (VoP), erste und zweite Clearanceperiode (Cp1 und Cp2)
- die Zunahme der relativen Verteilungsräume im Verlauf der Messungen bei Kontrolltieren und Patienten und
- die signifikant höheren relativen Inulinverteilungsräume der Patienten gegenüber den Kontrolltieren.

Bei beiden Untergruppen wurden bis zum Ende der Vorperiode nur circa ein Drittel der bis zu diesem Zeitpunkt zugeführten Inulinmenge im Harn wiedergefunden, während in den darauffolgenden Clearanceperioden zwischen 70 und 85 % wiedergefunden wurden. Mit großer Wahrscheinlichkeit beruht die geringe WAR im Verlauf der Vorperiode auf relativ starkem Abfluten der Clearance-Substanz in extravasale Räume. Die Tatsache, daß die WAR zwischen erster und zweiter Clearance-Periode nicht weiter deutlich angestiegen ist, könnte ein Hinweis dafür sein, daß das weitere Abfluten von Inulin nur noch in geringerem Umfang stattfand, bzw., daß sich der Austausch von Inulin zwischen zentralem und peripherem Kompartiment dem Fließgleichgewicht näherte. Insgesamt wurden bis zum Ende der zweiten Clearance-Periode rund 51 % (Kontrollen) bzw. 45 % (Patienten) des zugeführten Inulins im Harn wiedergefunden. In der überblickten Literatur waren keine Angaben über die WAR von Inulin in einem vergleichbar kurzen Zeitraum zu finden. Laut LADEFOGED (1969) werden bei Individuen mit intakter Nierenfunktion über 95 % des infundierten Inulins im Harn der folgenden 24 Stunden wiedergefunden. MANGELSON et al. (1981) fanden bei 4 gesunden Kühen 72 bis 103 % einer einmalig intravenös verabreichten Inulindosis in den ersten 10 Stunden post inj. im Harn wieder.

Zunehmende Verteilungsräume, wie sie bei Kontrolltieren und Patienten der Gruppe C festgestellt wurden, können folgende Ursachen haben:

- Der Harn (und damit die in Frage stehende Substanz) wird immer unvollständiger aufgefangen. Diese Möglichkeit ist wenig wahrscheinlich.
- Es entsteht ein wachsendes Konzentrationsgefälle zwischen einem extravasalen Kompartiment (außerhalb der ableitenden Harnwege) und dem Intravasalraum. Angesichts der laufenden intravenösen Zufuhr bedürfte dies jedoch eines sehr effizienten aktiven Inulintransports, was ebenfalls auszuschließen ist.
- Die Substanz fällt irgendwo aus. Besonders bei niedrigen Harnflußraten (mit entsprechend hoher Inulin-Konzentration im Harn; U_{In}) wäre ein Auskristallisieren und Absintern des schlecht wasserlöslichen Inulins (nicht jedoch des leicht löslichen PAH, s.u.) in den ableitenden Harnwegen vorstellbar. Tatsächlich war der aufgefangene bzw. abgesaugte Harn bei manchen Patienten eher eine Inulin-Aufschwemmung als eine Lösung.
- Zunehmende extrarenale Elimination. Hinweise dafür ergaben sich in Untersuchungen an Patienten mit gestörter Nierenfunktion (309). Unter extrarenaler Elimination im weiteren Sinne wäre auch die Metabolisierung von gegebenenfalls in der Infusionslösung vorhandener freier Fruktose zu verstehen.
- Die Substanz hat tatsächlich ihren echten Verteilungsraum noch nicht erreicht und dringt im Zeitraum der Untersuchung in noch erheblichem Maß in schwer diffundible Räume ein (377). Laut GIBALDI und PERRIER (1982) dauert es bei intravenöser Dauerinfusion einer Substanz etwa vier biologische Halbwertszeiten, bis die Plasmakonzentration weniger als 10 % vom Gleichgewichtszustand entfernt ist. Legt man $t_{1/2} \beta$ aus Gruppe B zu Grunde, bedeutet das für Inulin eine Zeitspanne von fast 5 Stunden. Eine Modellrechnung für den Inulin-Verteilungsraum mit Hilfe eines selbst entwickelten Programms lieferte steigende Werte bis 60 Minuten nach Beginn der intravenösen Dauerinfusion, danach konstante Werte (0,16 l/kg).

Die Totalclearance (TC) und die Clearance im Zwei-Kompartiment-Modell (2Co C) basieren auf dem Gedanken, daß ein bestimmter Bruchteil eines (fiktiven) Raumes in der Zeiteinheit ge"klärt" wird:

$$\begin{aligned} TC &= TC \cdot VR \times k_2 & (8) \\ 2Co C &= V_1 \times k_e & (19) \end{aligned}$$

Ein Absinken dieses Produktes kann auf eine der folgenden Weisen zustandekommen:

- | | | |
|----|--------------|----------------|
| a) | $VR' < VR$ | $k_2' = k_2$ |
| | | $k_2' < k_2$ |
| b) | $VR' \ll VR$ | $k_2' = k_2$ |
| | | $k_2' < k_2$ |
| | | $k_2' > k_2$ |
| c) | $VR' > VR$ | $k_2' \ll k_2$ |

Betrachtet man die Ergebnisse der Gruppe C unter diesem Aspekt, so zeigt sich, daß bei der Inulin-Clearance der scheinbare relative Verteilungsraum bei den Patienten sogar größer ist als bei den Kontrolltieren, der ge"klärte" Bruchteil aber deutlich kleiner. (Siehe Version c).

Dieser Befund (größerer relativer VR In bei Patienten gegenüber Kontrolltieren) ist bemerkenswert, denn wenn der Verteilungsraum von Inulin ein Maß für den Extrazellulärraum sein soll (309), wäre bei exsikkotischen Tieren eher eine Verkleinerung dieser Größe zu erwarten.

Man muß sich hier nochmals vergegenwärtigen, daß Verteilungsraum eben kein Raum im alltäglichen Sinn des Wortes mit dessen Eigenschaften ist, sondern eine fiktive Größe, die aus Modellrechnungen resultiert. Ganz besonders gilt das für die "Räume" im Zwei-Kompartiment-Modell.

Aus den Untersuchungen von LADEFOGED (1969) geht hervor, daß der relative Inulinverteilungsraum bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion eine negative Korrelation zur Harnflußrate zeigte. Der gleiche Sachverhalt kommt in Abbildung 17 zum Ausdruck. Eine Abhängigkeit der Inulin-Wiederauffindungsrate von der relativen Inulindosis oder von der Inulin-Konzentration im Harn ließ sich nicht nachweisen.

ROSENBERG et al. (1971) stellten bei Menschen mit Trauma und/oder Sepsis eine Erhöhung des Inulinverteilungsraums fest und vermuten als Grund eine vermehrte Durchlässigkeit von Zellmembranen für Inulin. Inwieweit ein solcher Vorgang bei den eigenen Versuchstieren eine Rolle gespielt hat, ist nicht klarbar. (Siehe jedoch Abschnitt über PAH.)

Die eigenen Ergebnisse der Messungen von Inulin-Clearance (bezogen auf Körpermasse; C In/KM) an gesunden Tieren decken sich weitgehend mit denen anderer Autoren (vgl. Tabelle 15 a).

Angesichts der zum Teil großen intraindividuellen Schwankungen (von Tag zu Tag), sowohl bei C In als auch bei C Kr, die erheblich größer sind als die Unterschiede zwischen den Gruppendurchschnittswerten von Kontrolltieren und Patienten, erscheint die Zweckmäßigkeit bzw. Aussagekraft einzelner Clearance-Messungen zweifelhaft. Über ähnlich große Schwankungen in der Inulin-Clearance von Tag zu Tag berichten DEAN und McCANCE (1947) bei Kleinkindern. Auch HARVEY und HOE (1966) stellten bei Untersuchungen an gesunden Hunden fest, daß die Werte einzelner Tiere (allerdings im Verlauf eines längeren Zeitraums) stark schwankten.

Erhebliche Schwankungen, sowohl der C Kr als auch der C In, sogar zwischen aufeinanderfolgenden Clearance-Perioden wurden bei gesunden und nierenkranken Menschen (41) und Kühen (470) beobachtet. Die letztgenannten Autoren vermuten, daß diesem Phänomen unvollständige Harnsammlung am Ende einiger Sammelperioden zugrundeliegt, da die Schwankungen keinen Trend erkennen ließen.

Laut DEETJEN (1976) folgt die glomeruläre Filtrationsrate (und damit C In) einem Tag-Nacht-Rhythmus mit einem gegenüber der Nacht etwa 30 % höheren Tagesmaximum.

Ein Vergleich der bei den Patienten (der Gruppe B) ermittelten Werte für die auf Körpermasse bezogene Inulin-Clearance im Totalclearance- bzw. Zwei-Kompartiment-Modell (TC In/KM bzw. 2Co C In/KM) mit den wenigen vorliegenden Angaben aus der Literatur (Tabelle 15 b) ergibt, daß kaum Unterschiede erkennbar sind. Da die eigenen Patienten (Gruppe C) signifikant niedrigere C In/KM hatten als die Kontrolltiere (Tab. 32), ist diese Übereinstimmung unerwartet. Eine fälschlich hohe TC In bzw. 2Co C In wäre theoretisch u.a. durch Anteile von freier Fruktose in der Injektionslösung zu erklären.

Oberraschend ist der Befund einer größeren Inulin-Clearance im Zwei-Kompartiment-Modell ($2Co\ C\ In/KM$) bei den nicht heilbaren Durchfallpatienten als bei den heilbaren Patienten (der Gruppe B), denn die Patienten (der Gruppe C) hatten eindeutig niedrigere Inulin-Standard-Clearances ($C\ In/KM$) als die Kontrolltiere.

Auch die bei den Patienten der Gruppe B gefundene positive Korrelation zwischen den Anteilen der Clearances an den Verteilungsräumen (also $TC\ In/TC\ VR\ In$ bzw. $2Co\ C\ In/Vd\ In$) mit dem Exsikkosegrad, ist auffallend. Sie bedeuten, daß bei zunehmender Exsikkose ein immer größerer Anteil des Verteilungsraums pro Zeiteinheit ge"klärt" wird, bzw., daß unter diesen Bedingungen der Verteilungsraum sich schneller verkleinert als die Clearance.

Die gefundene positive Korrelation zwischen der $C\ In$ und dem Harnminutenvolumen (HMV) bei den Kontrolltieren (der Gruppe C) steht zwar im Einklang mit den Mitteilungen verschiedener Autoren (334, 33, 500, 277), aber im Gegensatz zu der verbreiteten Ansicht, daß die Inulin-Clearance vom Harnfluß unabhängig sei. In der Literaturdiskussion wurde auf die Möglichkeit einer Umverteilung des intrarenalen Blutflusses als möglichen Mechanismus einer solchen Korrelation hingewiesen. Eine Oberprüfung dieser Hypothese war im Rahmen der eigenen Untersuchungen jedoch nicht möglich.

Abbildung 16 demonstriert, daß - allen theoretischen Einwänden (422, 352) zum Trotz - das Zwei-Kompartiment-Modell von SAPIRSTEIN et al. (1955) auch bei kranken Kälbern das Verhalten der Inulin-Konzentration im venösen Plasma ($P\ In$) nach einmaliger Injektion hinreichend genau beschreibt und es einige Zeit (meist etwa 30 Minuten) post inj. zu einer Phase einfach logarithmischen Abfalls von $P\ In$ kommt. Die Abbildung stellt ein zwar ausgewähltes, aber keineswegs einmaliges Beispiel guter Übereinstimmung von Meßwerten und errechneten Werten dar.

- Verteilungsraum und Clearance von PAH

Bei Patienten, bei denen der PAH-Verteilungsraum gleichzeitig sowohl nach dem Totalclearance- als (TC VR PAH) auch nach dem Zwei-Kompartiment-Modell (Vd PAH) bestimmt wurde, erwies sich TC VR PAH/KM mit $0,49 \pm 0,17 \text{ l/kg}$ als signifikant größer als Vd PAH/KM mit $0,37 \pm 0,16 \text{ l/kg}$. Der relative Unterschied ist dabei deutlich größer als bei den entsprechenden Werten für den Inulin-Verteilungsraum.

Das bei den Probanden der Gruppe B ermittelte zentrale Kompartiment ($V_1 \text{ PAH/KM}$; $0,14 \pm 0,06 \text{ l/kg}$) stimmt recht gut überein mit einer Angabe von MANDEL et al. (1955) für Hunde ($0,13 \text{ l/kg}$), nicht jedoch Vd PAH ($0,26 \text{ l/kg}$). Das errechnete Vd PAH/KM liegt auch deutlich über den Daten von VARMA et al. (1981) für Büffelkälber ($0,20 \text{ l/kg}$).

Wie aus den beiden Halbwertszeiten des PAH-Plasmaspiegels im Zwei-Kompartiment-Modell ($t \frac{1}{2} \alpha \text{ PAH}$ und $t \frac{1}{2} \beta \text{ PAH}$) ersichtlich (vgl. Tab. 34), verliefen die Plasmakurven von PAH nach einmaliger Injektion steiler als die von Inulin, was der Erwartung entsprach. Im eigenen Patientengut trat der von HARVEY und HOE (1966) beschriebene Fall einer umgekehrten Relation jedoch auch einmal auf. Die mittlere HWZ der Eliminationsphase war bei den Patienten der Gruppe B deutlich länger als für gesunde Menschen ($23,7 \pm 2,5 \text{ min}$; 488), Schafe ($10 - 16 \text{ min}$; 379), Büffelkälber ($12 - 25 \text{ min}$; 493) und Kühe (95 % Vertrauensintervall $10,7 - 18,1 \text{ min}$; 274) angegeben und entspricht eher den Angaben von NICPON (1976) für Schafe mit Niereninsuffizienz ($27 - 40 \text{ min}$).

Die Angabe von UHLMANN (1955 b), wonach PAH beim Menschen 20 Minuten post inj. ihren Verteilungsraum erreicht (erkenntlich am anschließenden einfach logarithmischen Abfall des Plasmaspiegels) trifft bei den eigenen Patienten nur auf 5 von 42 Bestimmungen zu. Im Mittel lag der (erfaßte) Beginn der einfach logarithmischen "Eliminations"-Phase bei knapp 40 Minuten. Mit zwei Ausnahmen war in allen Fällen 60 Minuten post inj. diese Phase erreicht und hielt bis zum Ende der Untersuchung nach Gruppe B (meist 90 Minuten post inj.) an.

BERTRAM (1969) beschreibt eine Abflachung der Konzentrations-Zeit-Kurve von PAH im halblogarithmischen Raster ab 40 min post inj. Als mögliche Ursache diskutiert er die Rückresorption von PAH aus dem Darm. In den eigenen Versuchen konnte ein derartiges Phänomen nicht beobachtet werden.

Sehr ungewöhnlich muten die über die sogenannte Einfuhrmethode (352; vgl. S. 40) errechneten PAH-Verteilungsräume an (vgl. Tab. 34). Laut BERTRAM (1969) soll der PAH-Verteilungsraum der extrazellulären Flüssigkeit entsprechen.

Zwar beschreiben andere Autoren größere PAH-Verteilungsräume (30, 152, 488, 276), aber in keiner erfaßten Mitteilung werden derart große Verteilungsräume erwähnt. In diesem Zusammenhang ist eine Darstellung von UHLMANN (1955 b) von Interesse, aus der hervorgeht, daß nach einmaliger intravenöser Injektion von PAH die Funktion

$$Vol_t = \frac{Ret_t}{y_t} \quad (24)$$

(wobei Vol_t der nach der erwähnten Einfuhrmethode für den Zeitpunkt t errechnete Verteilungsraum ist) unterhalb des Niveaus des im Rahmen des Totalclearance-Modells errechneten PAH-Verteilungsräums (TC VR PAH) beginnt, dieses etwa 20 min post inj. erreicht und dann linear weiter ansteigt. JOHNSON (1971) berichtet über steigende PAH-Verteilungsräume bei Rindern auch im Verlauf einer Dauerinfusion. Interessanterweise sind die Räume bei exsikkotischen Tieren relativ viel größer als bei Tieren mit normalem Wasserhaushalt (z.B. 195 min nach Infusionsbeginn 52 \pm 9,8 vs. 28 \pm 3,2 % der Körpermasse).

Die möglichen Gründe wachsender und unerwartet großer Verteilungsräume wurden schon im Abschnitt über Inulin diskutiert.

Um zu prüfen, inwieweit unvollständige Harnsammlung (aus welchem Grund auch immer) zu den ungewöhnlichen Ergebnissen beigetragen hat, wurden in Tabelle 39 die Wiederauffindungsraten von Inulin und PAH in den einzelnen Versuchsperioden aller Probanden mit der Überlegung gegenübergestellt, daß stark unvollständige Harnsammlung die Wiederauffindungsraten von Inulin und PAH gleichermaßen senken sollte. Da das offensichtlich nicht der Fall ist, müßten zumindest auch noch andere Faktoren an dem Zustandekommen der ungewöhnlich großen errechneten Verteilungsräume beteiligt sein.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der C In scheint die bei den Patienten ebenfalls (absolut und bei Bezug auf Körpermasse und Oberfläche) niedrigere PAH-Clearance im wesentlichen auf der Reduktion des scheinbaren relativen Verteilungsraums zu beruhen, da der pro Minute geklärte Bruchteil dieses Raumes bei Kontrolltieren und Patienten im Durchschnitt gleich ist.

Wie Abbildung 19 zeigt, wurde auch für die PAH-Plasmakonzentration nach einmaliger intravenöser Injektion von PAH eine befriedigende Obereinstimmung mit dem Zwei-Kompartiment-Modell gefunden. Es gab jedoch Fälle, in denen eine solche Obereinstimmung auch nach kritischer Überprüfung der fraglichen Meßwerte nicht herzustellen war. Ähnliche Beobachtungen werden auch von DONATH (1971) gemeldet. Ein solches Beispiel ist in Abbildung 20 dargestellt.

- Zusammenfassende Diskussion

1. Wie verhalten sich die Inulin- und PAH-Clearance-Werte bei Kälbern mit Durchfall im Vergleich zu den Normalwerten?

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse gibt es keinen Zweifel, daß es bei Kälbern mit Durchfall zu einer Reduktion der beiden wesentlichen renalen Funktionskenngroßen Inulin-Clearance (C_{In}) und PAH-Clearance (C_{PAH}) kommen kann. Die bei Kontrolltieren und Patienten gleiche mittlere Höhe der Filtrationsfraktion weist darauf hin, daß die beiden Größen bei den Patienten in vergleichbarem Umfang eingeschränkt waren.

Es ist naheliegend, das Absinken der Clearances mit der dehydrationsbedingten Schrumpfung des Extrazellulärraums (vgl. Tab. 37) in Verbindung zu bringen. Hämokonzentration alleine (etwa von Hämatokrit 32 auf 45 Vol. %, vgl. Tab. 36 und 37) würde auch bei gleichbleibendem renalen Blutfluß von rund 10 ml/min/kg eine Verminderung des renalen Plasmaflusses von 7,1 (Mittelwert der Kontrolltiere) auf 5,7 ml/min/kg erklären. Wesentlich stärkere relative Hämatokrit-Anstiege kommen zwar vor, sind aber selten. Eine Erhöhung des onkotischen Drucks des Plasmas durch vorwiegenden Verlust von Plasmawasser würde den effektiven Filtrationsdruck mindern.

Der Einfluß einer weiteren wichtigen physiologischen Größe wurde bisher nicht diskutiert, nämlich des arteriellen Blutdrucks. Angaben über Blutdruckmessungen bei durchfallkranken Kälbern waren in der gesichteten und per Computer-Recherche überprüften Literatur nicht zu finden. Daher kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur vermutet werden, daß tatsächlich ein Blutdruckabfall auftritt (275, 398, 110). Wenn die eingangs beschriebene, vor allem am Hund untersuchte (448), Autoregulation der renalen Durchblutung beim Kalb in gleicher Weise funktioniert, müßte der systemische arterielle Druck auf Werte unter 80 mm Hg sinken. In diesem Zusammenhang ist eine Aussage von APERIA et al. (1974) von Bedeutung, wonach beim Kleinkind der Blutdruck ohnehin an der unteren Grenze des Bereichs der Autoregulation ist und die GFR daher größeren Schwankungen unterliegen kann. PHELPS et al. (1976) maßen bei Schaflämmern einen mittleren arteriellen Druck von 60 ± 9 mm Hg, und FRIIS (1982) berichtet über Messungen an Ziegenlämmern folgendes: Im Alter von zwei Tagen hatten die Tiere eine mittleren arteriellen Druck von 65 mm Hg, nach zwei Wochen einen solchen von 115 mm Hg.

2. Lassen sich die mit unterschiedlichen Methoden gewonnenen Clearance-Werte vergleichen?

Die Rangordnung der Mittelwerte für die Totalclearance, Clearance im Zwei-Kompartiment-Modell und Standard-Clearance (TC, 2Co C und C) entspricht zwar bei Inulin und PAH der Erwartung: sie ist in der genannten Reihenfolge fallend. Aber die Tatsache, daß zwischen den beiden Inulin-Clearances nach einmaliger Injektion (TC und 2Co C) einerseits und klassischer Clearance (C) andererseits keine signifikante Korrelation bestand, die erlaubt hätte, die Höhe von C In aus der leichter bestimmbarer TC oder 2Co C mit einiger Sicherheit zu schätzen, ist ein unerwarteter Befund. Er steht im Widerspruch zu Berichten von VORMITTAG et al. (1968) und BROBERGER (1973), die signifikante Korrelationen zwischen den "single-shot"-Clearances und den nach der Dauertropfmethode ermittelten Clearances gefunden hatten.

Völlig überraschend ist das Ergebnis der Korrelationsprüfung von single-shot- und Standard-PAH-Clearances, daß nämlich sowohl TC PAH als auch 2Co C PAH negativ mit C PAH korrelierten. Eine (spekulative) Erklärung für diesen Befund könnte darin bestehen, daß es hohe extrarenale PAH-Abflußraten geben kann, die gleichzeitig die single-shot-Clearances erhöhen und die renale Clearance erniedrigen.

3. Lassen die Daten einen besonders geeigneten Bezugsstandard für Clearance-Werte erkennen?

Von den geprüften Clearances machte sich nur bei der Inulin-Totalclearance (TC In) und der Inulin-Clearance im Zweikompartiment-Modell (2Co C In) die Reduktion der Varianz durch Bezug auf eine Körpergröße (nämlich den jeweiligen Verteilungsraum TC VR In bzw. Vd In) in statistisch signifikanter Weise bemerkbar. Dagegen erhöhte sich die Varianz bei der PAH-Standard-Clearance durch Bezug auf den Verteilungsraum des am Ende der zweiten Clearanceperiode noch nicht mit dem Harn aufgefangenen PAH (VR PAH Cp2) signifikant.

Bei der Oberprüfung der Rangfolge der Ergebnisse in den einzelnen Bezugssystemen ergab sich, daß der Bezug der Standard-Clearances auf Körpermasse oder Körperoberfläche (C/KM bzw. C/Of1) sehr ähnliche Reihungen produziert, Bezug der Clearances auf einen Verteilungsraum (C/VR) dagegen eine davon deutlich abweichende Rangfolge ergibt.

Die vorliegenden Daten gestatten also nicht, eine der geprüften Bezugsgrößen (Körpermasse, Körperoberfläche, Verteilungsräume) als in dem Sinne besonders geeignet anzusehen, daß durch Bezug darauf die interindividuelle Varianz der Werte regelmäßig erheblich verringert würde.

Daß es sachliche Argumente gibt für die Verwendung des Extrazellulärraums als Bezugsgröße für solche Clearances, die als Parameter der GFR gelten, wurde in der Literaturdiskussion schon ausgeführt. Es erhebt sich dabei jedoch die Frage, inwieweit der Extrazellulärraum auch beim kranken Tier hinreichend zuverlässig und mit zumutbarem zeitlichen und methodischen Aufwand bestimmt werden kann. Die gewählte Methode, die einfach bestimmbaren Verteilungsräume (TC VR, Vd oder VR Cp2) als Bezugsgrößen zu verwenden, muß als Notlösung angesehen werden, die jedoch nach den vorliegenden Ergebnissen nicht schlechter "abschneidet" als die "etablierten" Bezugsgrößen Körpermasse und Körperoberfläche. Dabei ist zu bedenken, daß Kälber mit akuten Durchfallerkrankungen innerhalb von 2 bis 3 Tagen bis zu 20 % ihrer Körpermasse verlieren können (432, 396, 346); aber es ist kaum vorstellbar, daß diese Tiere gleichzeitig 10 bis 12 % ihrer Körperoberfläche einbüßen. Daher kann der Bezug auf eine dieser beiden zwar leicht bestimmbaren Größen irreführend sein.

Komplizierte und/oder langwierige Ermittlungen des individuellen Wertes eines Bezugsstandards schränken die Brauchbarkeit eines solchen Standards für klinische Zwecke von vornherein stark ein.

Es mag zwar bequem sein, einheitliche Normalwerte für Individuen aller Größenordnungen einer Spezies zu haben, aber es hat möglicherweise gar keinen Sinn, die Nierenfunktionswerte von Kälbern mit denen von erwachsenen Rindern zu vergleichen. In diesem Sinne äußern sich auch CAMPBELL und WHITE (1976). Ganz besonders gilt das wohl für den Vergleich von Daten verschiedener Spezies. Wenn zum Beispiel festgestellt wird, daß die PAH-Clearancewerte einer Spezies - bezogen auf gleiche Körperoberfläche - höher liegen als die einer anderen, so lassen sich daraus keinerlei Konsequenzen ableiten. Und die Tatsache, daß beide Spezies noch existieren, bezeugt, daß die "niedrige" Clearance der einen Spezies völlig ausreichend ist.

4. Ergeben die Daten Hinweise auf das Vorliegen eines akuten Nierenversagens bei den untersuchten Tieren?

Wenn für "Akutes Nierenversagen" die Kriterien

und/oder	Harnstoff-Plasmaspiegel (P Hst) >40 mg/dl
und	Kreatinin-Plasmaspiegel (P Kr) >1,4 mg/dl
und	Hst/Kr-Quotient (jeweils in mg/dl) < 20
und	Kr-Harn/Plasma-Quotient (U/P Kr) < 40
und	Faktionelle Elimination von Natrium (FE Na) >1 %

festgelegt werden, finden sich unter den Patienten, an denen Untersuchungen der Gruppe A durchgeführt wurden, acht Tiere, für die an mindestens einem Tag alle Kriterien erfüllt sind. Davon wurden vier Tiere später als geheilt entlassen, drei starben nach Abklingen der Durchfallerkrankung, eines wurde in aussichtslosem Zustand (bei noch bestehendem Durchfall) getötet.

Bei einem Kalb (259/82; 6.3.82) wurden folgende Werte gemessen bzw. errechnet: P Hst 64 mg/dl, P Kr 3,3 mg/dl, Hst/Kr-Quotient 19,4, U/P Kr 30,3 und FE Na 2,38 %. Am darauffolgenden Tag stieg der Hst/Kr-Quotient zwar auf 23,7 an, P Hst und P Kr zeigten jedoch eine deutliche Verschlechterung (102 bzw. 4,3 mg/dl). Die Sektion* ergab das Vorliegen einer eitrigen Pyelonephritis. Dies verdeutlicht einmal mehr die Problematik willkürlicher Grenzziehungen. Es gab eine weit größere Anzahl von Kälbern (nämlich 36), bei denen drei der vier genannten Kriterien für ANV erfüllt waren. Bei allen, außer zweien, war der Hst/Kr-Quotient über 20. Siebzehn dieser Tiere, mithin fast die Hälfte, wurden später als geheilt entlassen, sechs starben nach Heilung des Durchfalls, sieben starben mit Durchfall und sechs wurden in aussichtslosem Zustand (mit Durchfall) eingeschläfert.

Wenn es ein "Umkippen" von reversibler Funktionsbeeinträchtigung zu irreversibler Schädigung (mit Untergang) der Tubuluszellen gibt, so war es bei den untersuchten Tieren anhand der gewählten Parameter nicht deutlich erkennbar, bzw. es beeinflußte den weiteren klinischen Verlauf der Erkrankung nicht in markanter Weise.

* Durchgeführt am Institut für Tierpathologie (Vorstand: Prof. Dr. J. von SANDERSLEBEN) der Universität München

5. Welche klinische Bedeutung kommt den erhobenen Befunden zu?

Es gibt eine ganze Reihe von Gesichtspunkten, nach denen die klinische Bedeutung eines Tests (im allgemeinsten Sinne von diagnostischer Maßnahme, die eine bestimmte Art von Befund liefert) beurteilt werden kann. Neben den formalen Kriterien der Sensitivität, Spezifität und des prädiktiven Wertes (494) sind das auch Fragen der Praktikabilität und der physiologischen Grundlage.

Die durch ein Testresultat gelieferte Information über einen Patienten ist dann klinisch relevant, wenn sie seine Zuordnung zu diagnostischen ("ein Fall von ..."), prognostischen oder therapeutischen ("eine Indikation für ...") Kategorien ermöglicht oder erleichtert, das heißt, sicherer macht.

Was die Zuordnung zu diagnostischen Kategorien betrifft, so wurde eingangs schon erwähnt, daß es nach allgemeiner Ansicht bisher nicht möglich ist, auf der Basis klinischer oder klinisch-chemischer Daten eine ätiologisch orientierte Differenzierung des Komplexes "akuter Durchfall der Saugkälber" vorzunehmen, auch wenn es dabei "clusters" gibt, also Befundkonstellationen gibt, die einander ähnlicher sind als anderen (180). Es kann hier also nur darum gehen, innerhalb der genannten Kategorie eine Untergruppierung zu identifizieren, bei der sekundär eine erhebliche Beeinträchtigung der Nierenfunktionen eingetreten ist, die gegebenenfalls prognostisch und therapeutisch zu berücksichtigen ist.

Ein primär an der Nierenfunktion interessierter Kliniker oder Pathophysiologe wird dagegen schweren Durchfall lediglich als eine Situation unter mehreren ansehen, in denen es zu renalen Schädigungen kommen kann (381). Diese unterschiedlichen Selektionskriterien sind in Abbildung 22 schematisch wiedergegeben. Kliniker A wird berichten, daß 1/3 seiner Durchfall-Patienten gestörte Nierenfunktion hatten. In der Statistik des Pathophysiologen B wird erscheinen, daß 1/4 der Fälle von Niereninsuffizienz nach schwerer Diarrhoe auftraten.

In der Literaturdiskussion wurde schon auf eine Arbeit von SCADDING (1967) hingewiesen, in der dargestellt wird, daß eine auf einer bestimmten Ebene definierte Entität verbunden ist mit einem Spektrum an Befunden auf anderen Ebenen. Abbildung 23

soll dies veranschaulichen. Dieses Phänomen beruht zum einen auf der biologischen Variabilität der Reaktion der Organe (in quantitativer Hinsicht) auf eine bestimmte Noxe und zum anderen auf der Tatsache, daß Organe ein (in qualitativer Hinsicht) begrenztes Reaktionsrepertoire haben. Zwar mögen diese Betrachtungen sehr abstrakt anmuten; sie zielen aber auf sehr konkrete Probleme bei der praktischen Diagnostik. In Abbildung 24 wird der gleiche Sachverhalt auf andere Art illustriert. Auswahl und Lage der einzelnen diagnostischen Kategorien ist dabei willkürlich gewählt. Es soll lediglich verdeutlicht werden, daß anhand von Parametern der Funktion meist keine Differenzierung von nicht quantitativ-funktionell definierten diagnostischen Kategorien gelingt.

Unter den "etablierten" diagnostischen Kategorien kommen im Zusammenhang mit schweren Durchfallerkrankungen offensichtlich in erster Linie die prärenale Azotämie und das akute Nierenversagen in Frage. Das heißt nicht, daß bei jungen Kälbern nicht auch andere bedeutsame Nierenerkrankungen (etwa aszendierende oder metastatische eitrige Entzündungen) vorkommen, aber diese stehen in keinem oder nur sehr indirektem ursächlichen Zusammenhang mit einer Durchfall-Erkrankung. Die Formulierung am Beginn dieses Absatzes wurde bewußt gewählt, da durchaus vorstellbar ist, daß sich durch intensive biostatistische Untersuchungen (z.B. durch Clusteranalyse) andere oder feinere Differenzierungen ergeben.

Die Möglichkeiten zur Differenzierung der genannten beiden Zustände wurden bereits im Abschnitt über das ANV besprochen. Die wesentlichsten (Ansprechen auf Volumenersatz, Plasma-Hst/Kr-Quotient, FE Na) sind außerdem in Form eines "Flußdiagramms zum klinischen Management der Azotämie bei Kälbern mit Durchfall" in Abbildung 25 berücksichtigt.

Laut ROSENBERG et al. (1971) erwies sich C PAH bei Menschen mit schwerem Trauma oder Sepsis als empfindlichstes Maß veränderter Nierenfunktion ("most sensitive measurement of altered renal function"). Anhand dieser Aussage lassen sich einige weitere Aspekte der Diagnostik diskutieren.

Idealerweise wird die Aussagekraft eines Tests direkt an dem Kriterium gemessen, auf das hin getestet werden soll, wie in Tabelle 40 a für "Nephropathie" dargestellt. Dabei ergeben sich insofern Schwierigkeiten, als zunächst in quantitativer,

reproduzierbarer Weise der Begriff Nephropathie definiert werden müßte. Fängt sie bei Ausfall eines Nephrons an? Müssen 10 %, 20 % oder 50 % der Nephrone ausfallen? Und wie soll dieses wiederum objektiviert werden? In dieser mißlichen Situation liegt es nahe, auf leichter quantifizierbare "Parameter" auszuweichen, die dann als Standard dienen, mit dem Ergebnis, daß nun ein Zirkelschluß existiert: Nephropathie wird als Veränderung einer Meßgröße (etwa C PAH) definiert, und von der Veränderung dieser Meßgröße wird auf das Vorliegen von Nephropathie geschlossen. In einem solchen Fall wäre es korrekter, eine diagnostische Kategorie "C PAH-Erniedrigung" einzuführen, auf die Therapie und Prognose bezogen werden könnten. Wie aus Tabelle 40 b ersichtlich, können andere als diese Standard- oder Referenz-Tests nie empfindlicher oder spezifischer ausfallen, da sie immer an jenen gemessen werden; und eine etwa bestehende höhere Empfindlichkeit (hier also der erfaßten Individuen mit Nephropathie unter allen getesteten Individuen mit Nephropathie) würde als erhöhte Rate an falsch positiven Ergebnissen bewertet.

Was die prognostische Information angeht, die aus den einzelnen Befunden zu entnehmen ist, so zeigen die Abbildungen 14 und 15 deutlich, daß auf der Basis einzelner Werte von P Hst und/oder P Kr keine verlässliche Zuordnung der Patienten zu den Verlaufsgruppen möglich ist. Jeder erhöhte Wert, insbesondere von P Hst, sollte jedoch als Hinweis auf das Vorliegen einer (möglicherweise) komplexen, therapie- und überwachungsbedürftigen Störung gewertet werden. Eine Verbesserung der prognostischen Aussagekraft kann bei täglicher Überprüfung des Verlaufs von P Hst unter der Therapie erreicht werden (293), wobei gleichbleibend hohe oder gar steigende Harnstoffspiegel bei sinkendem Hämatokrit und Gesamt-Eiweißgehalt ein schlechtes Zeichen darstellen (136, 242, 293). Einer möglichst zuverlässigen Prognose kommt gerade in der Nutztiermedizin eine besondere Bedeutung zu, denn, wie SIMONS (1971) schreibt, ein Teil der Verantwortung des Tierarztes gegenüber dem Tierbesitzer besteht darin, kein Geld für hoffnungslose Fälle zu verschwenden.

Weitere Bedeutung kommt der Bestimmung des Hst-Blutspiegels insofern zu, als sie auch in der ambulanten Praxis rasch und mit hinreichender Genauigkeit durchgeführt werden kann (242), und daß bei Normalisierung des Hst-Blutspiegels davon ausgegangen werden kann, daß auch die Veränderungen der anderen Blutwerte beseitigt sind (136).

Wie die Abbildungen 14 und 15 zeigen, gelingt die prognostische Zuordnung mit Hilfe eines komplexen Index (Diskriminanzfunktion) wesentlich besser als auf der Basis von Einzelwerten. Ähnliches berichten FAYET und OVERWATER (1978).

Hinsichtlich der Prognose bei ANV ist festzuhalten, daß die eigenen Ergebnisse keinen Anhaltspunkt dafür liefern, daß es zwecklos ist, Durchfall-Kälber weiterzubehandeln, bei denen einmal eine für ANV sprechende Befundkonstellation festgestellt wurde. Mit Rücksicht auf die Möglichkeiten in der ambulanten Großtierpraxis kann gesagt werden, daß die Verlaufskontrolle einfach bestimmbarer Parameter (etwa P Hct bzw. die Harnstoffkonzentration im Vollblut) keine wesentlich schlechtere Basis für die Prognose darstellt als die erheblich aufwendigere Prüfung auf ANV.

Die klinische Bedeutung von Clearance-Bestimmungen wurde zum großen Teil schon im Literaturteil diskutiert. Für die klassischen Clearance-Verfahren gilt ganz besonders die oben diskutierte Problematik, daß sie zwar definierte klinische Befunde zur aktuellen Nierenfunktion liefern können (z.B. "C In reduziert"), daß aber damit in diagnostischer Hinsicht wenig gewonnen ist, weil "C In-Reduktion" keine generell akzeptierte Diagnose ist. Die akzeptierten Nierenkrankheiten sind meist auf der Ebene der pathologischen Anatomie definiert. Über Clearance-Bestimmungen läßt sich lediglich ein Zusatz zu einer bereits bestehenden Diagnose gewinnen in Sinne von "Nierenerkrankung A mit Hinweis auf gering-/mittel-/hochgradig erniedrigte GFR".

Auch nach den eigenen Erfahrungen kommen Dauertropf-Clearance-Verfahren für den klinischen Routinebetrieb nicht in Frage. (Sie als Standard-Verfahren einzuführen, war auch nicht Anliegen dieser Arbeit, sondern es sollte unter anderem geprüft werden, ob die Größen, die am besten durch Clearance-Bestimmungen erfaßt werden, bei Kälbern mit Durchfall Veränderungen zeigen.) Neben den oben schon erwähnten Gründen ist anzuführen, daß nur bei weiblichen Kälbern eine genau terminierte und vollständige Harngewinnung möglich ist, und daß für die Patienten dabei eine erhebliche Gefahr einer aszendierenden Infektion besteht. In der speziellen Situation akuter Durchfallerkrankungen mit der dafür charakteristischen raschen Veränderung vieler physiologischer Größen und klinisch-chemischer Parameter und der häufig bestehenden Notwendigkeit massiver Flüssigkeitszufuhr ist die Zweckmäßigkeit dieser Verfahren zusätzlich eingeschränkt.

So ist denn kaum eine Indikation für die Durchführung solcher Bestimmungen an regulären Patienten denkbar. Außerdem gilt für alle selten praktizierten Untersuchungen, daß die Wahrscheinlichkeit für Fehler in der Durchführung relativ groß und die Sicherheit in der Interpretation der Ergebnisse relativ gering ist.

Auf der Basis der im Verlauf der Durchführung dieser Untersuchungen gewonnenen Erfahrungen läßt sich - in Übereinstimmung mit anderen Autoren - sagen, daß beim Rind gegebenenfalls nur die sogenannten single-shot-Verfahren in Frage kommen, wobei meines Erachtens der Anwendung des Zweikompartiment-Modells nach Injektion von 100 mg/kg Inulin (bzw. besser Polyfruktosan-S, um die mit der schlechten Wasserlöslichkeit von Inulin verbundene Problematik zu umgehen) und etwa 10 mg/kg PAH der Vorzug zu geben wäre. Als Zeitpunkte für die Entnahme venöser Blutproben böten sich 5, 10, 50 und 90 min post inj. an.

Angesichts der auch bei großem Einsatz an Arbeitszeit und Medikamenten erheblichen Mißerfolgsrate bei der Behandlung von Kälbern mit schwerem Durchfall (65, 407) wird einerseits klar, daß das Hauptaugenmerk der Vorbeuge gewidmet werden muß. Andererseits dürfte es wohl trotz aller Prophylaxemaßnahmen immer Kälber mit Durchfall geben, die (ganz abgesehen von den ethischen Aspekten) sowohl in ihrer Gesamtheit als auch als Einzeltiere einen ökonomischen Wert verkörpern, zu dessen Erhaltung der Tierarzt aufgerufen ist.

Der Beitrag, den die vorliegenden Untersuchungen zu diesem Thema liefern können, ist der, daß irreversible Schädigungen der Niere mit letalem Effekt offenbar nur in einem geringen Prozentsatz der durchfallkranken Kälber auftreten. In der Praxis lassen sich solche Fälle mit hinreichender Sicherheit durch Verlaufskontrolle des Harnstoff-Blutspiegels in Verbindung mit der klinischen Untersuchung erfassen.

Die Untersuchungen sollten einen Einblick in die Funktionsweise der Nieren durchfallkranker Kälber geben. Einige der gestellten Fragen konnten beantwortet werden. Manche Ergebnisse waren unerwartet, sind schwer erklärbar oder werfen neue Fragen auf.

E ZUSAMMENFASSUNG

Durchfallerkrankungen bei jungen Kälbern stellen in allen Ländern mit intensiver Rinderhaltung ein erhebliches ökonomisches und medizinisches Problem dar.

Bei schwer erkrankten Tieren steht die Dehydratation mit ihren Folgen im Zentrum des pathophysiologischen Geschehens, wobei der Funktionstüchtigkeit der Nieren größte Bedeutung zukommt. Da in der umfangreichen Literatur über die Kälberdiarrhoe bislang nur von veränderten Blutwerten (Azotämie, Hyperkaliämie, Azidose) auf das Vorliegen von Störungen der Nierenfunktion geschlossen wurde, erschien es angebracht, gezielte Untersuchungen über die Nierenfunktionen durchfallkranker Kälber durchzuführen.

In der Literaturübersicht werden nach einem kurzen Abriß der Nierenphysiologie und der Definition und Diskussion der Begriffe "Azotämie", "Urämie" und "Normalbereich" zunächst die physiologische Bedeutung und die renale Ausscheidung von Harnstoff, Kreatinin, Natrium und der osmotisch aktiven Substanzen insgesamt sowie des freien Wassers dargestellt.

Der Harnstoff-Blutspiegel ist keiner homöostatischen Regulation unterworfen. Unter physiologischen Bedingungen hängt er im wesentlichen von der Höhe der Proteinzufluhr ab, unter pathologischen darüberhinaus noch vom Grad des Eiweiß- bzw. Aminosäurenkatabolismus, gegenfalls von einer dehydratationsbedingten Schrumpfung des Verteilungsraums und/oder der Einschränkung der renalen Elimination.

In der klinischen Praxis wird der Harnstoff-Blutspiegel als orientierender Nierenfunktionsparameter angesehen. Der diagnostische Informationsgehalt eines Einzelwertes hängt von der klinischen Situation ab. Erhöhte Werte können prärenale, renale und postrenale Ursachen haben; eine Differenzierung ist allein anhand der Harnstoff-Konzentration im Blut nicht möglich, eher durch zusätzliche Berücksichtigung des Kreatinin-Blutspiegels.

Die Harnstoff-Clearance wird in der klinischen Praxis selten bestimmt. Sie ist - zumindest beim Menschen und beim erwachsenen Rind - bis zu einem Maximalwert des Harnflusses von diesem abhängig. Ihre Höhe ist meist geringer als die glomeruläre Filtrationsrate.

Kreatinin wird endogen in weitgehend konstantem Maß gebildet und hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, weshalb die glomeruläre Filtrationsrate aus der Kreatinin-Clearance oder einfacher aus dem Kreatinin-Plasmaspiegel geschätzt werden kann, denn zwischen den beiden letztgenannten Größen besteht eine hyperbolische Beziehung.

Darüberhinaus kann mit Hilfe der Harn/Plasma-Quotienten von Kreatinin und einer beliebigen anderen Substanz die fraktionelle Elimination dieser Substanz bestimmt werden, was besonders bei Natrium von Interesse ist.

Die Problematik besteht darin, daß sowohl tubuläre Sekretion als auch Rückresorption von Kreatinin vorkommen, und daß die herkömmliche Analysenmethode den Plasmaspiegel (nicht jedoch den Harnspiegel) zu hoch angibt.

Natrium bestimmt als "osmotisches Skelett" des Extrazellulärraums wesentlich die Größe dieses Raums. Störungen im Natriumhaushalt lassen sich daher nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Wasserhaushaltes ausreichend beurteilen.

Natrium wird physiologischerweise fast vollständig aus dem Primärharn rückresorbiert. Daher sind die sogenannte fraktionelle Elimination und die Clearance (FE Na bzw. C Na) klein.

Bei Kälbern mit akutem Durchfall treten Verluste von Natrium und Wasser meist in solcher Relation auf, daß die verbleibende Extrazellulärflüssigkeit im osmotischen Druck unverändert bzw. leicht erniedrigt ist (isotone bzw. hypotone Dehydratation).

Die Osmolalität der extrazellulären Flüssigkeit wird bemerkenswert konstant gehalten.

Kälber produzieren wie andere Säuglinge (also Individuen mit ausschließlich flüssiger Nahrung) normalerweise einen gegenüber dem Plasma hypotonen Harn, scheiden also freies Wasser aus. Im Falle vermehrter enteraler Verluste von Flüssigkeit können sie jedoch die Harnmenge drastisch einschränken und die Harnkonzentration erheblich steigern.

Danach wird ausführlich auf die Entwicklung des Clearance-Konzepts, die Problematik der Bestimmung von Verteilungsräumen und Clearances und auf modifizierte Clearance-Verfahren eingegangen, wobei besonders die Totalclearance-Methode nach DOST und das Zwei-Kompartiment-Modell von SAPIRSTEIN und Mitarbeitern hervorgehoben werden.

Soweit in der gesichteten Literatur vorhanden, werden Angaben über die Plasmaspiegel von Harnstoff, Kreatinin, Natrium und über die Plasma-Osmolalität sowie die Werte für Inulin- und PAH-Clearance bei gesunden und durchfallkranken Kälbern in Tabellen zusammengefaßt.

In einem weiteren Kapitel wird das Konzept der funktionellen Unreife der Nieren neugeborener Säugetiere kritisch untersucht. Es kann als gesichert angesehen werden, daß die Nieren auch postnatal sowohl strukturell als auch funktionell einen Entwicklungsprozeß durchlaufen (wie im übrigen der restliche Organismus auch). Bei quantitativen Vergleichen der Nierenfunktionen von Säuglingen und Erwachsenen einer Spezies spielt der Bezugsstandard eine wichtige Rolle, denn je nach der Wahl dieses Standards (Körpermasse, Nierenmasse, Körperoberfläche, Extrazellulärraum, Zellmasse, metabolische Körpergröße u.a.) erscheinen die Leistungen der infantilen Nieren mehr oder weniger deutlich geringer als die adulter oder aber ihnen ebenbürtig. Zweifellos sind die Nieren von Säuglingen kompetent, die üblicherweise an sie gestellten Anforderungen zu bewältigen. Diese Aufgaben können sich im Lauf der Entwicklung wandeln, ebenso wie die Methoden, mit denen die Nieren sie bewältigen.

Ein Kapitel über Wesen, Pathophysiologie, Verlauf und klinisch-chemische Charakteristika des akuten Nierenversagens beschließt die Literaturübersicht. Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine innerhalb von Stunden bis Tagen auftretende Störung der exkretorischen Nierenfunktion mit Azotämie. Aus theoretischen wie aus praktisch-therapeutischen Gründen ist es zweckmäßig, ein sogenanntes prärenales ANV, bei dem die Nieren funktionstüchtig sind, aber "mangels Masse" (d.h. Filtrat) ihre homöostatische Funktion nicht mehr wahrnehmen können, von einem renalen ("intrinsischen", "organischen") ANV abzugrenzen, dessen

zentrales Charakteristikum die tubuläre Rückresorptionsinsuffizienz ist. Prärenales ANV beruht im allgemeinen auf Verminderung des effektiven zirkulierenden Blutvolumens mit dem damit verbundenen Blutdruckabfall. Ein "Umkippen" vom prärenalen zum renalen ANV ist möglich. Letzteres kann auch durch eine Reihe von Faktoren direkt ausgelöst werden, insbesondere durch toxische Schäden.

Die Pathogenese der für das ANV charakteristischen starken Drosselung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ist umstritten, möglicherweise nicht einheitlich. Diskutiert werden unter anderem: Aktivität eines lokalen "feed-back"-Mechanismus, der die GFR der tubulären Leistung anpaßt, Verstopfung der Tubuli und Rückdiffusion von Filtrat durch lädierte Tubuluswände. Die typischen klinisch-chemischen Befunde bei prärenalem und renalem ANV sind in Tabelle 18 gegenübergestellt.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen, deren Ergebnisse in den Tabellen 20 bis 39 detailliert aufgelistet sind, wurden die Nierenfunktionen von gesunden ("Kontrolltiere", "Kontrollen") und durchfallkranken Kälbern ("Patienten") der Rassen Deutsches Fleckvieh und Deutsche Schwarzbunte im Alter bis zu 14 Tage unter verschiedenen Aspekten geprüft. Nach Art der Untersuchungen sind drei Gruppen zu unterscheiden:

Gruppe A: Bestimmung von Harnstoff, Kreatinin, Natrium und Osmolalität in gleichzeitig entnommenen Harn- und Blutproben bei Kontrollen und Patienten

Gruppe B: Ermittlung der Verteilungsräume und der Totalclearances (TC) von Inulin und/oder para-Aminohippusäure (PAH) und/oder Berechnungen nach dem Zwei-Kompartiment-Modell (2Co) an Patienten.

Gruppe C: Messung der renalen Clearances von Inulin, PAH, Harnstoff, Kreatinin, Natrium, osmotisch aktiven Substanzen und freiem Wasser nach dem klassischen Verfahren (Dauerinfusion von Inulin und PAH und quantitative Harnsammlung).

Eine Reihe von Kontrollen und Patienten gehörten verschiedenen Gruppen an, das heißt, es wurden verschiedene Untersuchungen (am selben Tag) an ihnen vorgenommen. Darüberhinaus wurden bei einigen Tieren an verschiedenen Tagen Messungen durchgeführt.

Ergebnisse:

Bei neugeborenen gesunden Kälbern besteht keine Erhöhung des Harnstoff-Blutspiegels. Der Normalbereich liegt unter 45 mg/dl.

In Obereinstimmung mit vielen Literaturangaben wurde bei durchfallkranken Kälbern eine Erhöhung des Harnstoff-Blutspiegels (auf durchschnittlich 70,6 mg/dl) gefunden, wobei nicht heilbare Patienten signifikant höhere Werte aufwiesen (durchschnittlich 88,2 mg/dl) als heilbare (durchschnittlich 64,5 mg/dl).

Die gefundenen Relationen von Harnstoff-Clearance (kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten) und Harnminutenvolumen (Kontrollen: 0,106 ml/min/kg; Patienten: 0,040 ml/min/kg) deuten auf die Existenz eines "augmentation limit" der Harnstoff-Clearance bei etwa 0,1 ml/min/kg hin.

Ein bei gesunden neugeborenen Kälbern regelmäßig vorhandener hoher Kreatinin-Spiegel ist nicht auf eine "unreife", geringe GFR zurückzuführen, sondern dürfte auf einer pränatalen Anhäufung von Kreatinin beruhen. Der Spiegel senkt sich innerhalb von zwei bis drei Tagen auf das normale Niveau von etwa 1,2 mg/dl.

Bei Kälbern mit Durchfall kann es zu Erhöhungen des Kreatinin-Plasmaspiegels kommen (Durchschnitt Patienten: 2,00 mg/dl), die nicht allein durch eine Verkleinerung des Verteilungsraums erklärbar sind. Unheilbar kranke Tiere hatten signifikant höhere Kreatinin-Plasmakonzentrationen als heilbare (2,52 vs. 1,77 mg/dl). Kälber mit Durchfall hatten zum Teil mehr als doppelt so hohe Harnstoff/Kreatinin-Quotienten wie die gesunden Kontrolltiere, was als Hinweis auf die im wesentlichen prärenale Genese der Azotämie gewertet wird.

Die Kreatinin-Clearance war bei den Patienten mit 1,38 ml/min/kg signifikant kleiner als bei den Kontrollen (1,97 ml/min/kg). Diese Durchschnittswerte stimmen gut mit denen der gleichzeitig bestimmten Inulin-Clearance (1,37 bzw. 1,85 ml/min/kg) überein; beim Vergleich der Einzelwerte traten jedoch erhebliche Diskrepanzen auf.

In den ersten Lebenstagen kam es bei den untersuchten Kontrollkälbern zu keinen gerichteten Veränderungen im Natrium-Plasmaspiegel. Bei erkrankten Kälbern wurde eine leichte Erniedrigung des Natrium-Plasmaspiegels festgestellt. Die fraktionelle Elimination von Natrium war bei den Patienten zwar signifikant höher als bei den Kontrolltieren (1,44 vs. 0,80 %); es traten jedoch in beiden Gruppen starke interindividuelle und intraindividuelle Schwankungen auf.

Ähnlich wie beim Natrium-Plasmaspiegel zeigte sich bei den Durchfall-Patienten auch eine geringfügig niedrigere Plasma-Osmolalität als bei den Kontrolltieren (290,0 vs. 295,4 mOsm/kg). Dagegen hatten die Patienten höher konzentrierten Harn, wobei als höchster Wert 1400 mOsm/kg gemessen wurde. Insgesamt schieden die Kälber (ohne signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen) 24,3 mOsm/kg/24 h an osmotisch aktiven Substanzen aus.

Die Patienten hatten erheblich niedrigere Harnminutenvolumina als die Kontrollen (0,049 vs. 0,106 ml/min/kg), was bei Hochrechnung auf einen Tag eine Differenz von rund 3,7 Litern ergibt, also ein Flüssigkeitsvolumen in der Größenordnung der bei Kälbern mit starkem Durchfall auftretenden täglichen Flüssigkeitsverluste.

Die prognostische Zuordnung der Patienten zu zwei Untergruppen ("Durchfall heilbar" bzw. "Durchfall nicht heilbar") gelang mit Hilfe einer Diskriminanzfunktion auf der Basis von Hämatokrit, Plasmaspiegel von Natrium, Harnstoff und Kreatinin, Harn/Plasma-Quotient von Kreatinin und der osmotisch aktiven Substanzen sowie der fraktionellen Elimination von Natrium wesentlich besser (insgesamt 86,5 % der Patienten richtig zugeordnet) als mit Hilfe der einzelnen Parameter.

Unter den Probanden der Gruppe A (Untersuchung von Blut- und Harnproben) fanden sich 8 von 138 Patienten, bei denen an mindestens einem Tag alle und 36 weitere Tiere, bei denen drei der vier gewählten Kriterien für ANV (vgl. Seite 134) erfüllt waren. Etwa die Hälfte dieser Tiere wurde später als geheilt entlassen. Akutes Nierenversagen ist demnach keine deutlich abgegrenzte "Entität", die durch besonders schlechte Prognose gekennzeichnet ist, sondern ist eher einer Wolke von Befundkonstellationen, in der die Werte eines Patienten kürzere oder längere Zeit liegen können.

In der Mehrzahl der Fälle ließen sich die Untersuchungen nach dem Totalclearance- und nach dem Zwei-Kompartiment-Modell durchführen, das heißt, es kam nach einmaliger intravenöser Injektion von Inulin und PAH zu Phasen einfach logarithmischen Abfalls der jeweiligen venösen Plasmaspiegel (meist ab etwa 30 bis 40 Minuten post inj.).

Durchfallkranke Kälber hatten signifikant niedrigere (Dauerinfusions-)Clearances als gesunde Kontrolltiere (Inulin: 1,37 vs. 1,85 ml/min/kg; PAH: 3,36 vs. 7,09 ml/min/kg).

Überraschend waren die Ergebnisse der Berechnung der Verteilungsräume von Inulin und PAH nach der sogenannten Einfuhrmethode (also als Verteilungsräume der am Ende der Versuchsperiode nicht mit dem Harn aufgefangenen Mengen an Testsubstanzen). Sie liegen für beide Substanzen höher als erwartet und bei den Patienten höher als bei den Kontrolltieren. Die möglichen Ursachen dafür werden diskutiert.

Schlußfolgerungen:

Es wurde kein Hinweis dafür gefunden, daß die Nierenfunktion neugeborener Kälber in irgendeinem Sinne insuffizient wäre.

Die bei Kälbern mit Durchfall häufig auftretende Azotämie beruht - zumindest zum Teil - auf einem Absinken des renalen Plasmaflusses mit proportionaler Erniedrigung der glomerulären Filtrationsrate. Die Azotämie ist in aller Regel prärenal und sollte entsprechend behandelt werden.

Keine der geprüften Bezugsgrößen (Körpermasse, Körperoberfläche, Verteilungsräume) erwies sich als besonders geeignet in dem Sinne, daß sich durch Bezug auf sie die Varianz der Werte in konstanter Weise drastisch reduzieren ließe. Der Vergleich von Nierenfunktionsdaten infantiler und adulter Individuen einer Spezies oder von verschiedenen Spezies ist sinnlos.

In Abhängigkeit von den Definitionskriterien für Akutes Nierenversagen können mehr oder weniger oft Durchfallkälber gefunden werden, die die Kriterien zu einem bestimmten Zeitpunkt erfüllen. Eine besonders ungünstige Prognose ist damit jedoch nicht verbunden.

Die Durchführung klassischer Clearance-Untersuchungen ist für die klinische Routine zu aufwendig und für die Patienten zu riskant. Angesichts erheblicher intraindividueller Schwankungen der Clearancewerte ist ihr Aussagewert auch begrenzt. Einfach bestimmbare Parameter (etwa der Harnstoff-Blutspiegel) sind in Verbindung mit der klinischen Untersuchung für die Verlaufskontrolle der Nierenfunktion beim Kälberdurchfall in der klinischen Routine ausreichend.

F LITERATURVERZEICHNIS

- 001 ANONYM (1965)
Measurement of glomerular filtration-rate
Lancet 1965-2, 276-277
- 002 ANONYM (1974)
Sick cells and hyponatraemia
Lancet 1974-1, 342-343
- 003 ABEL, R. M., C.H. BECK jr., W.M. ABBOTT, J.A. RYAN jr.,
G.O. BARNETT u. J.E. FISCHER (1973)
Improved survival from acute renal failure after treatment
with intravenous essential l-amino acids and glucose
New Engl. J. Med. 288, 695-699
- 004 ACRES, S.D., C.J. LAING, J.R. SAUNDERS u. O.M. RADOSTITS
(1975)
Acute undifferentiated neonatal diarrhea in beef calves
I. Occurrence and distribution of infectious agents
Can. J. comp. Med. vet. Sci. 39, 116-132
- 005 ACRES, S.D., J.R. SAUNDERS u. O.M. RADOSTITS (1977)
Acute undifferentiated neonatal diarrhea of beef calves:
The prevalence of enterotoxigenic E. coli, Reo-like (rota)
virus and other enteropathogens in cow-calf herds
Can. vet. J. 18, 113-121
- 006 ADDIS, T. (1917)
The ratio between the urea content of the urine and of the
blood after the administration of large quantities of urea.
An approximate index of the quantity of actively functioning
kidney tissue.
J. Urology 1, 263-287
- 007 ADDIS, T., E. BARRETT, L.J. POO u. D.W. YUEN (1947)
The relation between the serum urea concentration and
the protein consumption of normal individuals
J. Clin. Invest. 26, 869-874

- 008 AFZAL, G., M. NAWAZ u. B. SALEEM (1981)
Renal clearance of endogenous creatinine and urea in sheep
Pakistan Vet. J. 1, 114-115
- 009 ALEXANDER, D.P. u. D.A. NIXON (1962)
Plasma clearance of p-aminohippuric acid by the kidneys
of foetal, neonatal and adult sheep
Nature 194, 483-484
- 010 ALEXANDER, E.A. u. N.G. LEVINSKY (1967)
Nephron function during hypotension: Persistence of
glomerular filtration in anuria
J. Clin. Invest. 46, 1032
- 011 ANAND, S.K., J.D. NORTHWAY u. F.G. CRUSSI (1978)
Acute renal failure in newborn infants
J. Pediatr. 92, 985-988
- 012 ANDERSON, R.J., S.L. LINAS, A.S. BERNS, W.L. HENRICH,
T.R. MILLER, P.A. GABOW u. R.W. SCHRIER (1977)
Nonoliguric acute renal failure
New Engl. J. Med. 296, 1134-1138
- 013 ANDERSON, R.J. u. R.W. SCHRIER (1980)
Clinical spectrum of oliguric and nonoliguric
acute renal failure
in: 71
- 014 ANDERSON, R.R. u. J.P. MIXNER (1960)
Inulin renal clearance in dairy cattle
J. Dairy Sci. 43, 1476-1479
- 015 ANDERSON, R.S. u. E.C. PICKERING (1961)
A technique for the accurate measurement of the rate
of urine flow of the cow for renal clearance studies
Br. vet. J. 117, 502-506

- 016 ANSERMET, F., C. MIEVILLE u. J. DIEZI (1980)
Urinary enzyme excretion and changes in renal functions
induced by toxic substances or by renal ischemia in rats
Arch. Toxicol. Suppl. 4, 201-207
- 017 APERIA, A., O. BROBERGER, K. THODENIUS u. R. ZETTERSTRÖM
(1972)
Renal response to an oral sodium load in newborn full term
infants
Acta Paediat. Scand. 61, 670-676
- 018 APERIA, A., G. BERGQVIST, O. BROBERGER, K. THODENIUS u.
R. ZETTERSTRÖM (1974 a)
Renal function in newborn infants with high hematocrit
values before and after isovolemic haemodilution
Acta Paediat. Scand. 63, 878-884
- 019 APERIA, A. O. BROBERGER u. P. HERIN (1974 b)
Maturational changes in glomerular perfusion rate and
glomerular filtration rate in lambs
Pediat. Res. 8, 758-765
- 020 APPEL, G.B. u. H.C. NEU (1977)
The nephrotoxicity of antimicrobial agents
New Engl. J. Med. 296, 663-670 (I), 722-728 (II), 784-787
(III)
- 021 ARENDSHORST, W.J., W.F. FINN u. C.W. GOTTSCHALK (1975)
Pathogenesis of acute renal failure following temporary
renal ischemia in the rat
Circ. Res. 37, 558- 568
- 022 AUSTIN, J.H., E. STILLMAN u. D.D. VAN SLYKE (1921)
Factors governing the excretion rate of urea
J. Biol. Chem. 46, 91-112

- 023 BAILEY, C.B. (1970)
Renal function in cows with particular reference to the
clearance of silicic acid
Res. vet. Sci. 11, 533-539
- 024 BALINT, P. u. M. VISY (1965)
"True creatinine" and "pseudocreatinine" in blood plasma
of the dog
Acta Physiol. Acad. Scient. Hung. 28, 265-272
- 025 BALJER, G. u. P.A. BACHMANN (1980)
Nachweis enteropathogener Escherichia coli-Stämme und
Rotaviren in Kotproben von Kälbern mit Diarrhoe
Zbl. Vet. Med. B 27, 608-615
- 026 BALSLOV, J.T. u. H.E. JØRGENSEN (1963)
A survey of 499 patients with acute anuric renal
insufficiency.
Causes, treatment, complications, and mortality
Am. J. Med. 34, 753-764
- 027 BANISTER, A. u. G.W. HATCHER (1973)
Renal tubular and papillary necrosis after dehydration
in infancy
Arch. Dis. Child. 48, 36-40
- 028 BANK, N., B.F. MUTZ u. H.S. AYNEDJIAN (1967)
The role of "leakage" of tubular fluid in anuria due to
mercury poisoning
J. Clin. Invest. 46, 695-704
- 029 BARBER, D.M.L., D.L. DOXEY u. W. MacLENNAN (1975)
Biochemical studies of the "collapse syndrome" in suckled
calves
Vet. Rec. 97, 424-428

- 030 BARKER, H.G., J.K. CLARK, A.P. CROSLEY jr. u. A.J. CUMMINS (1949)
The volume distribution and equilibrium time of para-
aminohippurate
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 72, 616-618
- 031 BARNETT, H.L. (1940)
Renal physiology in infants and children:
I. Method for estimation of glomerular filtration rate
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 44, 654-658
- 032 BARNETT, H.L. (1950)
Kidney function in young infants
Pediatrics 5, 171-179
- 033 BARNETT, H.L., A.M. PERLEY u. H.G. McGINNIS (1942)
Renal physiology in infants and children. II. Inulin
clearances in newborn infant with extrophy of bladder
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 49, 90-93
- 034 BARNETT, H.L. u. J. VESTERDAL (1953)
The physiologic and clinical significance of immaturity
of kidney function in young infants
J. Pediat. 42, 99-119
- 035 BARRATT, T.M. (1971)
Renal failure in the first year of life
Br. med. Bull. 27, 115-121
- 036 BARRETT, E. u. T. ADDIS (1947)
The serum creatinine concentration of normal individuals
J. Clin. Invest. 26, 875-878
- 037 BASTL, C.P., M.R. RUDNICK u. R.G. NARINS (1980)
Diagnostic approaches to acute renal failure
in: 071
- 038 BAUEREISS, K., D. SEYBOLD u. U. GESSLER (1982)
Diagnose und Therapie des akuten Nierenversagens
diagnostik 15, 429-438

- 039 BAUMGARTNER, W., G. SCHLERKA u. W. PETSCHENIG (1980)
Untersuchungen über die Blutgase, den Säure-Basen-Haushalt,
Elektrolytgehalt, einige Enzyme und Inhaltsstoffe
im Blut neugeborener Kälber (II. Mitteilung: Elektrolyt-
gehalte, Enzymaktivitäten und Gehalt an Gesamtbilirubin)
Dtsch. tierärztl. Wschr. 87, 18-20
- 040 BECHER, H. u. H. SARRE (1976)
Sekundäre Nierenfunktionsstörungen
in: SARRE, H. (Hrsg.)
Nierenkrankheiten 4. Aufl.
Thieme, Stuttgart
- 041 BENNETT, W.M. u. G.A. PORTER (1971)
Endogenous creatinine clearance as a clinical measure of
glomerular filtration rate
Br. med. J. 1971-4, 84-86
- 042 BENSON, J.A. u. B.M. WILLIAMS (1974)
Acute renal failure in lambs
Br. vet. J. 130, 475-481
- 043 BERGLUND, F., J. KILLANDER u. R. POMPEIUS (1975)
Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal
excretion of creatinine in man
J. Urol. 114, 802-808
- 044 BERL, T., R.J. ANDERSON, K.M. McDONALD u. R.W. SCHRIER
(1976)
Clinical disorders of water metabolism
Kidney Int. 10, 117-132
- 045 BERLYNE, G.M., H. VARLEY, S. NILWARANGKUR u. M. HOERNI
(1964)
Endogenous-creatinine clearance and glomerular-filtration
rate
Lancet 1964-2, 874-876

- 046 BERTRAM, D. (1969)
Die Elimination der PAH beim Neugeborenen und Säugling
als werdende Funktion
Med. Diss. Gießen
- 047 BERTRAND, J.-F. (1975)
Etude des phénomènes de déshydratation chez le veau
nouveau-né. Essais thérapeutiques.
Vet.med. Diss. Alfort
- 048 BEROTER, J. (1978)
Kohlenhydrate
in: 416
- 049 BEUTEL, P., H. KOFFNER u. W. SCHUBØ (1980)
SPSS 8
Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften
Nach N.H. NIE u. C.H. HULL 3. Auflage
Fischer, Stuttgart, New York
- 050 BLACK, D.A.K. (1970)
Diagnosis in renal disease
Br. med. J. 1970-2, 315-318
- 051 BLACK, J. (1959)
Renal tubular damage in infantile gastro-enteritis
Arch. Dis. Child. 34, 158-165
- 052 BLAINE, E.H. u. M.C. DUNLAY (1981)
Renal function during consciousness and anesthesia in
sheep: Effects of renal vasodilation by papaverine und
acetylcholine
J. Pharmacol. exp. Ther. 218, 470-474
- 053 BLANTZ, R.C. (1975)
The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate
J. Clin. Invest. 55, 621-635

- 054 BLAXTER, K.L. u. W.A. WOOD (1951 a)
The nutrition of the young Ayrshire calf.
1. The endogenous nitrogen and basal energy metabolism of
the calf
Br. J. Nutr. 5, 11-25
- 055 BLAXTER, K.L. u. W.A. WOOD (1951 b)
The nutrition of the young Ayrshire calf.
3. The metabolism of the calf during starvation and
subsequent realimentation
Br. J. Nutr. 5, 29-57
- 056 BLAXTER, K.L. u. W.A. WOOD (1953)
Some observations on the biochemical and physiological
events associated with diarrhoea in calves
Vet. Rec. 65, 889-892
- 057 BLOCH, K., R. SCHOENHEIMER u. D. RITTENBERG (1941)
Rate of formation and disappearance of body creatine
in normal animals
J. Biol. Chem. 138, 155-166
- 058 BOBROW, S.N., E. JAFFE u. R.C. YOUNG (1972)
Anuria and acute tubular necrosis associated with
gentamicin and cephalothin
J. Am. Med. Assoc. 222, 1546-1547
- 059 BOEHNCKE, E. (1971)
Methodische Studien zur Elektrolytausscheidung bei
männlichen Saugkälbern und Jungbüffeln
Vet.med. Diss. München
- 060 BOEHNCKE, E. (1980)
Untersuchungen zur Kreatininausscheidung bei Mastkälbern
und zur endogenen Kreatinin-clearance bei Jungbüffeln
Zbl. Vet. Med. A 27, 421-428

- 061 BOEHNCKE, E. u. I. RIEDER (1974)
Untersuchungen zur Kreatininausscheidung wachsender
Mastkälber
Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde. 33,
268-274
- 062 BOHLE, A., J. JAHNECKE u. A. RAUSCHER (1964)
Vergleichende histometrische Untersuchungen an bioptisch
und autoptisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion
und bei akutem Nierenversagen
Klin. Wschr. 42, 1-12
- 063 BOVEE, K.C. (1969)
Urine osmolarity as a definitive indicator of renal
concentrating capacity
J. Am. Vet. Med. Assoc. 155, 30-35
- 064 BOVEE, K.C. u. T. JOYCE (1979)
Clinical evaluation of glomerular function:
24-hour creatinine clearance in dogs
J. Am. Vet. Med. Assoc. 174, 488-491
- 065 BOYD, J.W., J.R. BAKER u. A. LEYLAND (1974)
Neonatal diarrhoea in calves
Vet. Rec. 95, 310-313
- 066 BRANDT REHBERG, P. (1926)
LX: Studies on kidney function.
I. The rate of filtration and reabsorption in the human
kidney
Biochem. J. 20, 447-460
- 067 BRANDT-REHBERG, P. (1929)
Über die Bestimmung der Menge des Glomerulusfiltrats mittels
Kreatinin als Nierenfunktionsprüfung, nebst einigen
Bemerkungen über die Theorie der Harnbereitung
Zbl. inn. Med. 50, 367-377

- 068 BRATTON, A.C. u. E.K. MARSHALL jr. (1939)
A new coupling component for sulfanilamide determination
J. Biol. Chem. 128, 537-550
- 069 BRECKENRIDGE, A. u. A. METCALFE-GIBSON (1965)
Methods of measuring glomerular-filtration rate
A comparison of inulin, vitamin-B12 and creatinine
clearances
Lancet 1965-2, 265-267
- 070 BRENNER, B.M., J.L. TROY, T.M. DAUGHARTY, W.M. DEEN,
u. C.R. ROBERTSON (1972)
Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat.
II. Plasma-flow dependence of GFR
Am. J. Physiol. 223, 1184-1190
- 071 BRENNER, B.M. u. J.H. STEIN (Hrsg.) (1980)
Acute renal failure
Contemporaray issues in nephrology, vol. 6
Churchill Livingstone, New York, Edinburgh
- 072 BRICKER, N.S., E.I. SHWAYRI, J.B. REARDAN, D. KELLOG,
J.P. MERRILL u. J.H. HOLMES (1957)
An abnormality in renal function resulting from urinary
tract obstruction
Am. J. Med. 23, 554-564
- 073 BROBERGER, U. (1973)
Determination of glomerular filtration rate in the newborn
Acta Paediat. Scand. 62, 625-628
- 074 BRODY, S. (1945)
Bioenergetics and growth with special reference to the
efficiency complex in domestic animals
Reinhold, New York
- 075 BROCHNER-MORTENSEN, J., J. GIESE u. N. ROSSING (1969)
Renal inulin clearance versus total plasma clearance of
51Cr-EDTA
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23, 301-305

- 076 BROWN, J.J., R.I. GLEADLE, D.H. LAWSON, A.F. LEVER, A.L. LINTON, R.F. MACADAM, E. PRENTICE, J.I.S. ROBERTSON u. M. TREE (1970)
Renin and acute renal failure: Studies in man
Br. med. J. 1970-1, 253-258
- 077 BROWN, R., R. BABCOCK, J. TALBERT, J. GRUENBERG, C. CZURAK u. M. CAMPBELL (1980)
Renal function in critically ill postoperative patients:
sequential assessment of creatinine osmolar and free water clearance
Critical Care Med. 8, 68-72
- 078 BROWNELL, G.L. u. A.B. ASHARE (1967)
Definition of pool and space
in: BERGNER, P.-E. E. u. C.C. LUSHBAUGH (Hrsg.)
Compartments, pools, and spaces in medical physiology
U.S. Atomic Energy Commission
- 079 BRUN, C. u. O. MUNCK (1957)
Lesions of the kidney in acute renal failure following shock
Lancet 1957-1, 603-607
- 080 BRYAN, C.W., R.C. JARCHOW u. J.F. MAHER (1972)
Measurement of glomerular filtration rate in small animals without urine collection
J. Lab. Clin. Med. 80, 845-856
- 081 BUCHBORN, E. (1976)
Akutes Nierenversagen
in: 163
- 082 BORGER, M. (1919)
Beiträge zum Kreatininstoffwechsel
I. Die Bedeutung des Kreatininkoeffizienten für die quantitative Bewertung der Muskulatur als Körpergewichtskomponente
Zschr. exper. Med. 9, 262-284

- 083 BORGER, M. (1958)
Pathologische Physiologie 6.Auflage
Thieme, Leipzig
zit. nach 132
- 084 BORGER, M. u. W. RIES (1958)
Zum Problem der Fettsucht
Münch. med. Wschr. 100, 258-265
- 085 BURMEISTER, W. (1963)
Die Zellmasse als physiologische Basis der renalen
Clearance-Werte während des Wachstums
Med. Welt 1963 23-27
- 086 BUTLER, D.G., R.A. WILLOUGHBY u. B.J. McSHERRY (1971)
Studies on diarrhea in neonatal calves
III. Acid-base and serum electrolyte values in normal
calves from birth to ten days of age
Can. J. comp. Med. vet. Sci. 35, 36-39

- 087 CALCAGNO, P.L. u. M.I. RUBIN (1951)
Effect of dehydration produced by water deprivation,
diarrhea and vomiting on renal function in infants
Pediatrics 7, 328-340
- 088 CALCAGNO, P.L., G.S. HUSSON u. M.I. RUBIN (1951)
Measurement of "extracellular fluid space" in infants
by equilibration technic using insulin and sodium
ferrocyanide
Proc. Soc. exp. Biol. 77, 309-311
- 089 CALCAGNO, P.L. u. M.I. RUBIN (1963)
Renal extraction of para-aminohippurate in infants
and children
J. Clin. Invest. 42, 1632-1639
- 090 CAMPBELL, E.A. u. A. WHITE (1967)
Renal function in heifers
Aust. J. agric. Res. 18, 841-848
- 091 CANFIELD, P.J. (1981)
Electron microscopic examination of the developing
bovine glomerular filtration barrier
Zbl. Vet. Med. C Anat. Histol. Embryol. 10, 46-51
- 092 CARGILL, W.H. (1949)
The measurement of glomerular and tubular plasma flow in
the normal and diseased human kidney
J. Clin. Invest. 28, 533-538
- 093 CARTER, J.M. (1969)
Fluids - The solution for young and old
J. Am. Vet. Med. Assoc. 154, 1168-1173
- 094 CHANARD, J. (1979)
Physiologie rénale: Développements récents
Recl. Méd. vét. 155, 295-298

- 095 CHASIS, H. u. H.W. SMITH (1938)
The excretion of urea in normal man and in subjects
with glomerulonephritis
J. Clin. Invest. 17, 347-358
- 096 CHRISPIN, A.R., D. HULL, J.G. LILLIE u. R.A. RIDSON (1970)
Renal tubular necrosis and papillary necrosis after
gastroenteritis in infants
Br. med. J. 1970-1, 410-412
- 097 COFFMAN, J. (1980 a)
Clinical chemistry and pathophysiology of horses (12)
Percent creatinine clearance ratios
Vet. Med. Small Anim. Clin. 75, 671-676
- 098 COFFMAN, J. (1980 b)
Clinical chemistry and pathophysiology of horses (13)
Urology - 1: Renal physiology
Vet. Med. Small Anim. Clin. 75, 773-777
- 099 COFFMAN, J. (1980 c)
Clinical chemistry and pathophysiology of horses (14)
Urology - 2: Testing for renal disease
Vet. Med. Small Anim. Clin. 75, 1039-1044
- 100 COHEN, M.L., J.K. PATEL u. D.L. BAXTER (1971)
External monitoring and plasma disappearance for the
determination of renal function: Comparison of
effective renal plasma flow and glomerular filtration rate
Pediatrics, 48, 377-392
- 101 COLE, B.R., J. GIANGIACOMO, J.R. INGELFINGER u. A.M. ROBSON
(1972)
Measurement of renal function without urine collection
A critical evaluation of the constant-infusion technic for
determination of inulin and para-aminohippurate
New Engl. J. Med. 287, 1109-1114

- 102 COLOMBO, J.P. (1978)
Pharmakologie, Toxikologie
in: 414
- 103 COOPER, E.H., H. YU u. D.B. MORGAN (1982)
Tubuläre Proteinurie
Laboratoriumsblätter für die med. Diagnostik 32, 1-15
- 104 COTARD, J.P. (1979)
Explorations fonctionnelles dynamiques du rein
Recl. Méd. vét. 155, 311-314
- 105 COTARD, J.P. u. J.L. POUCHELON (1979)
L'insuffisance rénale aiguë du chien et du chat
Recl. Méd. vét. 155, 353-356
- 106 COTLOVE, E., P.A. McMAHON u. E.M. MacEWEN (1954)
Mechanism and extent of distribution of inulin
and sucrose in chloride space of tissues
Am. J. Physiol. 176, 396-410
- 107 COUNAHAN, R., J.S. CAMERON, C.S. OGG, P. SPURGEON,
D.G. WILLIAMS, E. WINDER u. C. CHANTLER (1977)
Presentation, management, complications, and outcome
of acute renal failure in childhood: five years'
experience
Br. med. J. 1977-1, 599-602
- 108 CRESSERI, A. u. F. MARRO (1957)
Renal B12 clearances in rabbits
Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 33, 1662-1664
zit. nach 317
- 109 CROWELL, W.A., T.J. DIVERS, T.D. BYARS, A.E. MARSHALL,
K.E. NUSBAUM u. L. LARSEN (1981)
Neomycin toxicosis in calves
Am. J. vet. Res. 42, 29-34

- 110 DALLENGA, H.H.W. (1976)
Biochemische afwijkingen in het bloed van kalveren
met diarrhee en hun correctie door middel van
vloeistoftherapie
Tijdschr. Diergeneesk. 101, 1314-1320
- 111 DALTON, R.G. (1964)
Measurement of body water in calves with urea
Br. vet. J. 120, 378-384
- 112 DALTON, R.G. (1966)
Production of hypertonic urine by the calf (Scientific
letter)
Vet. Rec. 79, 53-54
- 113 DALTON, R.G. (1967 a)
Variations in calf plasma composition with age
Br. vet. J. 123, 48-52
- 114 DALTON, R.G. (1967 b)
The effect of starvation on the fluid and electrolyte
metabolism of neonatal calves
Br. vet. J. 123, 237-246
- 115 DALTON, R.G. (1968 a)
Renal function in neonatal calves - diuresis
Br. vet. J. 124, 371-381
- 116 DALTON, R.G. (1968 b)
Renal function in neonatal calves: Urea clearance
Br. vet. J. 124, 451-459
- 117 DALTON, R.G. (1968 c)
Renal function in neonatal calves: Inulin, thiosulphate
and para-aminohippuric acid clearance
Br. vet. J. 124, 498-502

- 118 DALTON, R.G., E.W. FISHER u. W.I.M. McINTYRE (1965)
Changes in blood chemistry, body weight and haematocrit
of calves affected with neonatal diarrhoea
Br. vet. J. 121, 34-41
- 119 DALTON, R.G. u. G.D. PHILLIPS (1969)
Renal function in neonatal calves: Response to acidosis
Br. vet. J. 125, 367-378
- 120 DANIEL, S.S. u. L.S. JAMES (1976)
Abnormal renal function in the newborn infant
J. Pediatr. 88, 856-858
- 121 DARRASPE, E., R. FLORIO, L. JOUBERT, P. COTTEREAU u.
H. DEBEAUVAIS (1959)
Perturbations ioniques sanguines au cours des
diarréées des veaux
Bull. Soc. Sci. vét. et méd. comp. 61, 189-196
- 122 DAUBER, I.M., A.N. KRAUSS, P.S. SYMCHYCH u. P.A.M. AULD
(1976)
Renal failure following perinatal anoxia
J. Pediatr. 88, 851-855
- 123 DAVIES, D.P. u. R. SAUNDERS (1973)
Blood urea
Normal values in early infancy related to feeding practices
Arch. Dis. Child. 48, 563-565
- 124 DAWBORN, J.K. (1965)
Application of HEYROVSKY's inulin method to automatic
analysis
Clin. Chim. Acta 12, 63-66
- 125 DEAN, R.F.A. u. R.A. McCANCE (1947)
Inulin, diodone, creatinine and urea clearances in newborn
infants
J. Physiol. 106, 431-439

- 126 DEETJEN, P. (1976)
Physiologische Grundlagen
in: 163
- 127 DE LA FUENTE, G.H. (1970)
Ph.D. Thesis, Glasgow
zit. nach 199
- 128 DELL, R.B. (1973)
Pathophysiology of dehydration
in: 522
- 129 DEMIGNE, C. u. C. REMESY (1979)
Evolution of the postnatal metabolism in the healthy
or diarrhoeic calf
Ann. Rech. vét. 10, 23-31
- 130 DEUTSCH, E. (1953)
Ober die klinische Bedeutung der Inulin clearance
Laevosan-Gesellschaft, Linz a.d. Donau
- 131 DEUTSCHE VETERINÄRMEDIZINISCHE GESELLSCHAFT
(Fachgruppe Innere Medizin) (1977)
Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik
in: Kalender für die tierärztliche Praxis
Marseille, München
- 132 DIEDRICH, H.-P. (1968)
Untersuchungen über den Blutserumspiegel von Kreatin
und Kreatinin bei gesunden und kranken Rindern
Vet.med. Diss. Hannover
- 133 DIEZI, J., P. MICHOU, J. ACEVES u. G. GIEBISCH (1973)
Micropuncture study of electrolyte transport across
papillary collecting duct of the rat
Am. J. Physiol. 224, 623-634

- 134 DINNING, J.S., W.D. GALLUP u. H.M. BRIGGS (1949)
Excretion of creatinine and creatine by beef steers
J. Biol. Chem. 177, 157-161
- 135 DIRKSEN, G. (1978)
Kälberruhr in neuer Sicht
Prakt. Tierarzt, 59 coll. vet. 42-44
- 136 DIRKSEN, G., W. HOFMANN u. W. SEIDEL (1976)
Beitrag zur Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie
bei schwerem Kälberdurchfall
Tierärztl. Umschau 31, 103-106
- 137 DIVERS, T.J., W.A. CROWELL, J.R. DUNCAN u. R.H. WHITLOCK
(1982)
Acute renal disorders in cattle: A retrospective study of
22 cases
J. Am. Vet. Med. Assoc. 181, 694-699
- 138 DODGE, W.F., L.B. TRAVIS u. C.W. DAESCHNER (1967)
Comparison of endogenous creatinine clearance with
inulin clearance
Am. J. Dis. Child. 113, 683-692
- 139 DONATH, A. (1971)
The simultaneous determination in children of glomerular
filtration rate and effective renal plasma flow by the
single injection clearance technique
Acta Paediat Scand 60, 512-520
- 140 DONAWICK, W.J. u. B.A. CHRISTIE (1971)
Clinico-pathological conference
J. Am. Vet. Med. Assoc. 158, 501-510
- 141 DONOHOE, J.F., M.A. VENKATACHALAM, D.B. BERNARD u. N.G.
LEVINSKY (1976)
Tubular leakage and obstruction in acute ischemic renal
failure
Kidney Int. 10, 567 (Abstract)

- 142 DOOLAN, P.D., E.L. ALPEN u. G.B. THEIL (1962)
A clinical appraisal of the plasma concentration and
endogenous clearance of creatinine
Am. J. Med. 32, 65-79
- 143 DORMANDY, T.L. (1967)
Osmometry
Lancet 1967-1, 267-270
- 144 DOSSETOR, J.B. (1966)
Creatininemia versus uremia
The relative significance of blood urea nitrogen and serum
creatinine concentrations in azotemia
Ann. Intern. Med. 65, 1287-1299
- 145 DOST, F.H. (1949)
Die Clearance
Klin. Wschr. 27, 257-264
- 146 DOST, F.H. (1968)
Grundlagen der Pharmakokinetik 2. Aufl.
Thieme, Stuttgart
- 147 DOST, F.H. u. T. GOETZE (1954)
Der Test mit p-Aminohippursäure als Nierenfunktionsprobe
beim Kind
Mschr. Kinderhkde. 102, 219-223
- 148 DOUGLAS JONES jr., M., E.L. GRESHAM u. F.C. BATTAGLIA
(1972)
Urinary flow rates and urea excretion rates in newborn
infants
Biol. Neonate 21, 321-329
- 149 DOWLING, H.F. u. M.H. LEPPER (1943)
Toxic reactions following therapy with sulfapyridine,
sulfathiazole and sulfadiazine
J. Am. Med. Assoc. 121, 1190-1194

- 150 DUBOIS, D. u. E.F. DUBOIS (1916)
Clinical calometry
Tenth paper
A formula to estimate the approximate surface area if
height and weight be known
Arch. Intern. Med. 17, 863-871
- 151 DUBS, E.J. (1948)
Studies of urine osmolarity in infant
Paper presented before the Society for Pediatric Research
zit. nach 089
- 152 DUTZ, H. (1952 a)
Untersuchungen der Nierenfunktion mit Hilfe der Clearance-
Methodik bei konstantem und abfallendem Plasmaspiegel
Z. f. d. ges. Inn. Med. 7, 615-619
- 153 DUTZ, H. (1952 b)
Die Beziehungen zwischen Verteilungsvolumen, Halbwertzeit
und renaler Clearance
Z. f. d. ges. Inn. Med. 7, 638-642

- 154 EARLE, D.P. u. R.W. BERLINER (1946)
A simplified clinical procedure for measurement of
glomerular filtration rate and renal plasma flow
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 62, 262-264
- 155 EDEL, H. u. B. ALTMEYER (1976)
Toxisch und allergisch bedingte Nephropathien
in: 163
- 156 EDELMANN jr., C.M., H.L. BARNETT u. V. TROUPKOU (1960)
Renal concentrating mechanisms in newborn infants.
Effect of dietary protein and water content, role of
urea, and responsiveness to antidiuretic hormone
J. Clin. Invest. 39, 1062-1069
- 157 EDELMANN jr., C.M., J. RODRIGUEZ SORIANO, H. BOICHIS, A.B.
GRUSKIN u. M.I. ACOSTA (1967)
Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in
normal infants
J. Clin. Invest. 46, 1309-1317
- 158 EDELMANN jr., C.M. u. A. SPITZER (1969)
The maturing kidney
A modern view of well-balanced infants with imbalanced
nephrons
J. Pediat. 75, 509-519
- 159 EDWARDS, A.J. u. L.L. WILLIAMS (1972)
Fluid therapy in treating dehydration from calf scours (a
practical approach)
Vet. Med. Small Anim. Clin. 67, 273-277
- 160 EDWARDS, K.D.G. (1959)
Creatinine space as a measure of total body water in anuric
subjects, estimated after single injection and
haemodialysis
Clin. Sci. 18, 455-464

- 161 EDWARDS, K.D.G. u. H.M. WHYTE (1958)
The measurement of creatinine in plasma and urine
Austral. J. exper. Biol. 36, 383-394
- 162 EIGLER, J. (1976)
Nierenfunktion bei Allgemeinerkrankungen
in: 163
- 163 EIGLER, J., E. BUCHBORN u. P. DEETJEN (Red.) (1976)
Niere und ableitende Harnwege
in: SIEGENTHALER, W. (Hrsg.)
Klinische Pathophysiologie 3. Auflage
Thieme, Stuttgart
- 164 ELIAHOU, H.E. (1962)
Oliguria in acute renal failure
Harefuah 63, 81-85
zit. nach 166
- 165 ELIAHOU, H.E. (1963)
Urine urea concentration in oliguric renal failure
E. Afr. med. J. 40, 207-213
zit. nach 166
- 166 ELIAHOU, H.E. u. A. BATA (1965)
The diagnosis of acute renal failure
Nephron 2, 287-295
- 167 ELVEBACK, L.R., C.L. GUILIER u. F.R. KEATING jr. (1970)
Health, normality, and the ghost of Gauss
J. Am. Med. Assoc. 211, 69-75
- 168 ENGER, E. u. E.M. BLEGEN (1964)
The relationship between endogenous creatinine clearance and
serum creatinine in renal failure
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16, 273-280

- 169 ERIKSSON, L. (1972)
Renal corticopapillary concentration gradient in calves
Acta vet. scand. 13, 197-205
- 170 ESPINEL, C.H. (1976)
The FE Na Test
Use in the differential diagnosis of acute renal failure
J. Am. Med. Assoc. 236, 579-581
- 171 ESPINEL, C.H. u. A.W. GREGORY (1980)
Differential diagnosis of acute renal failure
Clin. Nephrol. 13, 73-77

- 172 FARMELANT, M.H., W. DUKSTEIN u. B.A. BURROWS (1970)
Influence of water and mannitol loads on radio-hippuran
renal function curves
J. Nucl. Med. 11, 186-189
- 173 FARMER, C.D., W.N. TAUXE, F.T. MAHER u. J.C. HUNT (1967)
Measurement of renal function with radioiodinated
diatrizoate and o-iodohippurate
Am. J. Clin. Path. 47, 9-16
- 174 FAWER, C.L., A. TORRADO u. J.P. GUIGNARD (1979)
Single injection clearance in the neonate
Biol. Neonate 35, 321-324
- 175 FAYET, J.C. (1971)
Plasma and faecal osmolality, water kinetics and body fluid
compartments in neonatal calves with diarrhoea
Br. vet. J. 127, 37-44
- 176 FAYET, J.C. (1975)
A hospital unit for calves with neonatal diarrhoea
in: RUTTER, J.M. (Hrsg.)
Perinatal ill-health in calves
Proc. 1. Seminar on "Pathology"
Commission of the European Communities EUR 5603e
- 177 FAYET, J.C. u. J. OVERWATER (1968 a)
Recherches sur le métabolisme hydrominéral chez le veau
normal ou en état de diarrhée
I. Excrétions fécale et urinaire. Evolution de l'appétit et
du poids corporel
Rech. vét. 1, 99-108
- 178 FAYET, J.C. u. J. OVERWATER (1968 b)
Recherches sur le métabolisme hydrominéral chez le veau
normal ou en état de diarrhée
II. L'ionogramme plasmatique et le pH sanguin
Rech. vét. 1, 109-115

- 179 FAYET, J.C. u. P.L. TOUTAIN (1977)
Paramètres cytologiques et biochimiques du sang
in: MORNET, P. u. J. ESPINASSE (Hrsg.)
Le veau
Malvine, Paris
- 180 FAYET, J.C. u. J. OVERWATER (1978)
Prognosis of diarrhoea in the newborn calf: Statistical
analysis of blood biochemical data
Ann. Rech. vét. 9, 55-61
- 181 FEINSTEIN, A.R. (1977)
Clinical biostatistics
Mosby, St. Louis
- 182 FELDMAN, H. u. J.-P. GUIGNARD (1982)
Plasma creatinine in the first month of life
Arch. Dis. Child. 57, 123-126
- 183 FILAR, J. (1967)
Proba oceny wartosci niektórych metod stosowanych w
rozpoznawaniu chorob nerek u bydla
(An attempt to appraise the value of certain methods used in
the diagnosis of kidney diseases)
Med. weter. 23, 547-551
- 184 FINBERG, L. (1973)
Diarrheal dehydration
in: 522
- 185 FINCKH, E.S., D. JEREMY u. H.M. WHYTE (1962)
Structural renal damage and its relation to clinical
features in acute oliguric renal failure
Quart. J. Med. 31, 429-446

- 186 FINCO, D.R. (1980)
Kidney function
in: KANEKO, J. J. (Hrsg.)
Clinical biochemistry of domestic animals 3. Aufl.
Academic Press, New York, London
- 187 FINCO, D.R. u. J.R. DUNCAN (1976)
Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine
concentrations as indicators of renal dysfunction: A study
of 111 cases and a review of related literature
J. Am. Med. Assoc. 168, 593-601
- 188 FINCO, D.R., D.B. COULTER u. J.A. BARSANTI (1981)
Simple, accurate method for clinical estimation of
glomerular filtration rate in the dog
Am. J. vet. Res. 42, 1874-1877
- 189 FINE, L.G. (1970)
Acquired prostaglandin E2 (medullin) deficiency as the cause
of oliguria in acute tubular necrosis. A hypothesis
Isr. J. Med. Sci. 6, 346-350
- 190 FINE, L.G. u. H.E. ELIAHOU (1969)
Acute oliguric intrinsic renal failure
Diagnostic criteria and clinical features in 61 patients
Israel J. Med. Sci. 5, 1024-1031
- 191 FINN, W.F. u. R.L. CHEVALIER (1979)
Recovery from postischemic acute renal failure in the rat
Kidney Int. 16, 113-123
- 191 FINSTERBUSCH, L. u. H. HARTMANN (1982)
Untersuchungen zum Flüssigkeitshaushalt des Kalbes.
I. Mitteilung: Gleichzeitige Bestimmung der Volumina für das
Gesamtkörperwasser und für das Blutplasma mit Hilfe der
Isotopenverdünnungsmethode sowie Ergebnisse zur Ausscheidung
des Körperwassers
Arch. exp. Veterinärmed. 36, 851-862

- 193 FISCHER, W. u. R. BUTTE (1974)
Vergleichende Untersuchungen des Elektrolyt- und Blutstatus
bei gesunden und an Enteritis erkrankten Kälbern
(1. Mitteilung)
Dtsch. tierärztl. Wschr. 81, 567-570
- 194 FISHBERG, A.M. (1954)
Hypertension and nephritis
Lea u. Febiger, Philadelphia
zit. nach 144
- 195 FISHER, E.W. (1965)
Death in neonatal calf diarrhoea
Br. vet. J. 121, 132-138
- 196 FISHER, E.W. (1971)
Hydrogen ion and electrolyte disturbances in neonatal calf
diarrhea
Ann. New York Acad. Sci. 176, 223-230
- 197 FISHER, E.W. (1973)
Body fluid disturbances in newborn calves in relation to
serum immune globulin concentrations
Ann. Rech. vét. 4, 191-195
- 198 FISHER, E.W. u. A.D. McEWAN (1967)
Death in neonatal calf diarrhoea.
Pt. II: The role of oxygen and potassium
Br. vet. J. 123, 4-7
- 199 FISHER, E.W. u. A.A. MARTINEZ (1975)
Studies of neonatal calf diarrhoea.
I. Fluid balance in spontaneous enteric colibacillosis
Br. vet. J. 131, 190-204
- 200 FISHER, E.W. u. A.A. MARTINEZ (1976 a)
Aspects of body fluid dynamics of neonatal calf diarrhoea
Res. vet. Sci. 20, 302-305

- 201 FISHER, E.W. u. A.A. MARTINEZ (1976 b)
Colibacillosis in calves
Vet. Annual 16, 22-29
- 202 FISHER, E.W. u. A.A. MARTINEZ (1978)
Studies in neonatal calf diarrhoea.
VII. The effects of milk intake
Br. vet. J. 134, 234-242
- 203 FLAMENBAUM, W., T.A. KOCHEN u. D.E. OKEN (1972)
Effect of renin immunization on mercuric chloride and
glycerol-induced renal failure
Kidney Int. 1, 406-412
- 204 FLEAR, C.T.G., G.V. GILL u. J. BURN (1981)
Hyponatraemia: Mechanisms and management
Lancet 1981-2, 26-31
- 205 FREY, W. (1951)
Die hämatogenen Nierenerkrankungen
in: von BERGMANN, G. u. W. FREY (Hrsg.)
Handbuch der inneren Medizin 4. Aufl., Band VIII
Springer, Berlin, Göttingen
- 206 FRIIS, C. (1979)
Postnatal development of renal function in piglets:
Glomerular filtration rate, clearance of PAH and PAH
extraction
Biol. Neonate 35, 180-187
- 207 FRIIS, C. (1983)
Postnatal development of renal function in goats
in: RUCKEBUSCH, Y., P.-L. TOUTAIN u. G.D. KORITZ (Hrsg.)
Veterinary pharmacology and toxicology
Proc. 2nd Congr. European Assoc. Vet. Pharm. Toxicol.
Toulouse, 1982

- 208 FRIIS-HANSEN, B. (1955)
The measurement of total body water and extracellular fluid
in children
Helv. Paediatr. Acta 10, 7-11

- 209 GÄRTNER, K. u. G. VOGEL (1969)
Pathophysiologie der Niere
in: SPÖRRI, H. u. H. STONZI (Hrsg.)
Pathophysiologie der Haustiere
Parey, Berlin, Hamburg
- 210 GAHL, G.M. u. R. SCHURIG (1979)
Diagnose und Therapie des akuten Nierenversagens
Klinikarzt 8, 27-32
- 211 GARNETT, E.S., V. PARSONS u. N. VEALL (1967)
Measurement of glomerular filtration-rate in man using a
51Cr/Edetic-acid complex
Lancet 1967-1, 818-819
- 212 GAUDINO, M. (1949)
Kinetics of distribution of inulin between two body water
compartments
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 70, 672-674
- 213 GAYER, J. u. J. KRAMER (1957)
Die tubuläre Sekretion von endogenem Kreatinin
Klin. Wschr. 35, 626-631
- 214 GELSA, H. (1979)
The renal clearance of inulin, creatinine, trimethoprim and
sulphadoxine in horses
J. vet. Pharmacol. Therap. 2, 257-264
- 215 GERBER, J.G., R.A. BRANCH, A.S. NIES, J.W. HOLLIFIELD u.
J.F. GERKENS (1979)
Influence of hypertonic saline on canine renal blood flow
and renin release
Am. J. Physiol. 237, F441-F446
- 216 GIBALDI, M. u. D. PERRIER (1982)
Pharmacokinetics 2. Auflage
Dekker, New York, Basel

- 217 GÖRBLICH, H. (1969)
Das Verhalten des Reststickstoffes im Blut von Kälbern nach pathologischem Geburtsverlauf
Vet.med. Diss. München
- 218 GOLDMAN, R. (1954)
Creatinine excretion in renal failure
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 85, 446-448
- 219 GOLDRING, W. u. H. CHASIS (1944)
Hypertension and hypertensive disease
The Commonwealth Fund, New York
zit. nach 451
- 220 GOLDSTON, R.T., R.D. WILKES u. I.M. SEYBOLD (1981)
Evaluation of renal function - 1
Blood urea nitrogen and creatinine determinations
Vet. Med. Small Anim. Clin. 76, 157-158
- 221 GOORMAGHTIGH, N. (1945)
Vascular and circulatory changes in renal cortex in the anuric crush-syndrome
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 59, 303-305
- 222 GORDILLO-PANIAGUA, G. (1967)
Acute renal failure in newborns and infants
Proc. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington 1966, Vol. 3
Karger, Basel
- 223 GRAHAM, J.A., J.F. LAMB u. A.L. LINTON (1967)
Measurement of body water and intracellular electrolytes by means of muscle biopsy
Lancet 1967-2, 1172-1176
- 224 GREATOREX, J.C. (1955)
Observations on the urea content of the blood of calves and adult cattle
Br. vet. J. 111, 300-308

- 225 GREENBLATT, D.J. u. J. KOCH-WESER (1975)
Clinical pharmacokinetics
New Engl. J. Med. 293, 702-705 (I), 964-970 (II)
- 226 de GROOT, Th. u. J.H. AAFJES (1960)
On the constancy of creatinine excretion in the urine of the
dairy cow
Br. vet. J. 116, 409-418
- 227 GROSS, R. (1969)
Medizinische Diagnostik - Grundlagen und Praxis
Springer, Berlin, Heidelberg
- 228 GROSSMAN, B.S., D.F. BROBST, J.W. KRAMER, W.M. BAYLY u. S.M.
REED (1982)
Urinary indices for differentiation of prerenal azotemia and
renal azotemia in horses
J. Am. Vet. Med. Assoc. 180, 284-288
- 229 GROSSMAN, E.B. u. J.R. WILLIAMS jr. (1938)
Relation of age to renal pressure substance
Arch. Intern. Med. 62, 799-804
- 230 GROSSMAN, R.A., R.W. HAMILTON, B.M. MORSE, A.S. PENN
u. M. GOLDBERG (1974)
Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure
New Engl. J. Med. 291, 807-811
- 231 GRONDER, H.-D. (1963)
Möglichkeiten einer klinischen Einteilung der Nieren-
erkrankungen des Rindes (Untersuchungen an 80 Erkrankungs-
fällen)
Tierärztl. Umschau 18, 426-443
- 232 GRONDER, H.-D. (1977)
Harnapparat
in: 427

- 233 GRONDER, H.-D. u. G. BRONING (1966)
Untersuchungen über die Wirkung neuerer Diuretika beim Rind
I. Mitteilung: Die Wirkung von Furosemid (Lasix-HOECHST)
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 79, 81-83
- 234 GRUYS, E. (1979)
Falende nierfunctie door kwik- en loodvergiftiging bij
kalveren
Tijdschr. Diergeneesk. 104, 417-423
- 235 GUIGNARD, J.P., A. TORRADO, O. DA CUNHA u. E. GAUTIER
(1975)
Glomerular filtration rate in the first three weeks of life
J. Pediatr. 87, 268-272
- 236 GUNDERSBY, H.J. (1970)
Kreatinin, urea-nitrogen og rest-nitrogen i plasma hos
størfe, sau, hest og gris
(Creatinine, urea-N and total N.P.N. in plasma of sheep,
cattle, horse and pig)
Nord. Veterinaermed. 22, 536-541

- 237 HAMILTON, R.W., L.B. GARDNER, A.S. PENN u. M. GOLDBERG (1972)
Acute tubular necrosis caused by exercise-induced myoglobinuria
Ann. Intern. Med. 77, 77-82
- 238 HANDA, S.P. u. P.A.F. MORRIN (1967)
Diagnostic indices in acute renal failure
Canad. Med. Ass. J. 96, 78-82
- 239 HARRINGTON, J.T. u. J.J. COHEN (1973)
Clinical disorders of urine concentration and dilution
Arch. Intern. Med. 131, 810-825
- 240 HARVEY, D.G. u. C.M. HOE (1966)
A simple clearance test for the assessment of renal function in dogs
J. Small Anim. Pract. 7, 361-373
- 241 HEALY, J.K. (1968)
Clinical assessment of glomerular filtration rate by different forms of creatinine clearance and a modified urinary phenolsulphonphthalein excretion test
Am. J. Med. 44, 348-358
- 242 HEINRITZI, K. (1978)
Vergleichende Prüfung von verschiedenen Methoden zur Bestimmung des Hämatokritwertes und des Harnstoffgehaltes im Blut von Kälbern mit Diarrhoe
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 91, 333-336
- 243 HEISENBERG, W. (1973)
Der Teil und das Ganze
Deutscher Taschenbuch Verlag, München
- 244 HELD, E. (1976)
Urinstatus, Proteinurie, Nierenfunktionsprüfungen: Diagnostik und Bewertung
Internist 17, 67-76

- 245 HENRICH, W.L., R.J. ANDERSON, A.S. BURNS, K.M. McDONALD, P.J. PAULSEN, T. BERL u. R.W. SCHRIER (1978)
The role of renal nerves and prostaglandins in control of renal hemodynamics and plasma renin activity during hypotensive hemorrhage in the dog
J. clin. Invest 61, 744-750
- 246 HESS, R.G. (1984)
Pathogenese und Immunität von Mischinfektionen mit Rotavirus und E.-coli-Bakterien bei neugeborenen Kälbern
Habil.-Schrift, München
- 247 HEYROVSKY, A. (1956)
A new method for the determination of inulin in plasma and urine
Clin. Chim. Acta 1, 470-474
- 248 HILL, L.L., C.R. MORRIS u. R.L. WILLIAMS (1971)
Role of tissue hypoxia and defective renal acid excretion in the development of acidosis in infantile diarrhea
Pediatrics 47, 246-253
- 249 HIRSCH, G.H. u. J.B. HOOK (1969)
Maturation of renal organic acid transport: Substrate stimulation by penicillin
Science 165, 909-910
- 250 HIX, E.L., G.K.L. UNDERBJERG u. J.S. HUGHES (1959)
The body fluids of ruminants and their simultaneous determination
Am. J. vet. Res. 20, 184-181
- 251 HODLER, J. (1976)
Störungen tubulärer Partialfunktionen bei Erkrankungen des Nierentubulus
in: 163

- 252 HODSON, E.M., C.M. KJELLSTRAND u. S. M. MAUER (1978)
Acute renal failure in infants and children: Outcome of 53
patients requiring hemodialysis treatment
J. Pediatr. 93, 756-761
- 253 HOFSTETTER, T.H., B.M. WILKES u. B.M. BRENNER (1980)
Mechanisms of impaired glomerular filtration in acute renal
failure
in: 071
- 254 HOLLENBERG, N.K., M. EPSTEIN, S.M. ROSEN, R.I. BASCH, D.E.
OKEN u. J.P. MERRILL (1968)
Acute oliguric renal failure in man: Evidence for
preferential renal cortical ischemia
Medicine 47, 455-470
- 255 HOLZGREVE, H. (1976)
Diagnostik bei Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-
Haushaltes
Internist 17, 106-113
- 256 HOOK, J.B. u. M.D. BAILIE (1979)
Perinatal renal pharmacology
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19, 491-509
- 257 HORSTER, M. (1974)
Development of nephron function
Studies in situ on mechanisms of postnatal maturation
Proc. 5th int. Congr. Nephrol., Mexico 1972
Karger, Basel, München
- 258 HORSTER, M. (1977)
Nephron function and perinatal homeostasis
Ann. Rech. Vét. 8, 468-482
- 259 HORSTER, M. (1978)
Principles of nephron differentiation
Am. J. Physiol. 235, F387-F393

- 260 HORSTER, M.F. (1982)
Cellular determinants of extracellular osmotic homeostasis
in nephron ontogeny
in: SPITZER, A. (Hrsg.)
The kidney in development
Masson, New York
- 261 HORSTER, M. (1982)
Expression of ontogeny in individual nephron segments
Kidney Int. 22, 550-559
- 262 HORSTER, M. u. K. THURAU (1968)
Micropuncture studies on the filtration rate of single
superficial and juxamedullary glomeruli in the rat kidney
Pflügers Arch. 301, 162-181
- 263 HORSTER, M. u. J.E. LEWY (1970)
Filtration fraction and extraction of PAH during neonatal
period in the rat
Am. J. Physiol. 219, 1061-1065
- 264 HORSTER, M., B.J. KEMLER u. H. VALTIN (1971)
Intracortical distribution of number and volume of glomeruli
during postnatal maturation in the dog
J. Clin. Invest. 50, 796-800
- 265 HORSTER, M. u. H. VALTIN (1971)
Postnatal development of renal function: Micropuncture and
clearance studies in the dog
J. Clin. Invest. 50, 779-795
- 266 HORSTER, M.F. u. H. ZINK (1982)
Functional differentiation of the medullary collecting
tubule: Influence of vasopressin
Kidney Int. 22, 360-365

- 267 HORVATH, Z. u. F. KARSAI (1964)
Demonstration of renal dysfunction in cattle by phenol-red
clearance
Acta vet. Hung. 14, 161-170
- 268 HSU, C.H., T.W. KURTZ, R.E. EASTERLING u. J. M. WELLER
(1974)
Potentiation of gentamicin nephrotoxicity by metabolic
acidosis
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 146, 894-897
- 269 HUBER, T.L. (1969)
Lactic acidosis and renal function in sheep
J. Anim. Sci. 29, 612-615
- 270 HURLEY, R.M., J.D. HARRIES u. K. N. DRUMMOND (1972)
Accurate measurement of glomerular filtration rate (GFR)
using a computerized cumulative integral method (CIM)
Pediatr. Res. 6, 415 (Abstract)

- 271 IBRAHIM, H. (1975)
Vergleichende Bestimmung des Harnstoffgehaltes im Vollblut
und Blutserum mit dem MERCKOGNOST-HARNSTOFF-TEST und der
BIOCHEMICA-TEST-COMBINATION HARNSTOFF bei gesunden und
kranken Rindern
Vet. med. Diss. Hannover
- 272 ISAACSON, L.C. (1959)
Urine osmolality and specific gravity
Lancet 1959-1, 72-73
- 271 ISSEKUTZ jr., B. u. M. WINTER (1954)
Versuche zur in Situ-Bestimmung des extrazellulären Raumes
im quergestreiften Muskel
Acta physiol. (Budapest) 6, 265-276
- 274 JAFFE, M. (1886)
Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn
erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins
Z. Physiol. Chem. 10, 391-400
- 275 JANOVSKY, M., J. BILEK u. B. HYNEK (1956)
Parenterale Rehydratation bei den Kälbern
Monatsh. Veterinärmed. 11, 205-207
- 276 JOHANNSEN, U. (1964)
Untersuchungen zur Brauchbarkeit der Para-aminohippursäure
(PAH)-Totalclearance beim Rind
Vet.med. Diss. Leipzig
- 277 JOHNSON, K.G. (1971)
Renal function in Bos taurus and Bos indicus-crossbred cows
under conditions of normal hydration and mild dehydration
Res. vet. Sci. 12, 438-447

- 278 JOHNSTON, P.A., D.B. BERNARD, J.F. DONOHOE, N.S. PERRIN
u. N.G. LEVINSKY (1979)
Effect of volume expansion on hemodynamics of the
hypoperfused rat kidney
J. Clin Invest. 64, 550-558
- 279 JONES, J.D. u. P.C. BURNETT (1974)
Creatinine metabolism in humans with decreased renal
function: Creatinine deficit
Clin. Chem. 20, 1204-1212
- 280 JONES, L.W. u. M.H. WEIL (1971)
Water, creatinine and sodium excretion following circulatory
shock with renal failure
Am. J. Med. 51, 314-318

- 281 KAHN, T. u. R.M. STEIN (1972)
Gentamicin and renal failure
Lancet 1972-1, 498
- 282 KALOWSKI, S., R.S. NANRA, T.H. MATHEW u. P. KINCAID-SMITH
(1973)
Deterioration in renal function in association with co-
trimoxazole therapy
Lancet 1973-1, 394-397
- 283 KANEKO, J.J. u. R. MILLS (1970)
Hematological and blood chemical observations in neonatal
normal and porphyric calves in early life
Cornell Vet. 60, 52-60
- 284 KASSIRER, J.P. (1971 a)
Clinical evaluation of renal function - Glomerular function
New Engl. J. Med. 285, 385-389
- 285 KASSIRER, J.P. (1971 b)
Clinical evaluation of kidney function - Tubular function
New Engl. J. Med. 285, 499-502
- 286 KETZ, H.-A. (1960 a)
Untersuchungen zur Nierenfunktion und renalen
Elektrolytausscheidung bei den kleinen Wiederkäuern
Arch. exp. Veterinärmed. 14, 306-320
- 287 KETZ, H.-A. (1960 b)
Untersuchungen zur Nierenfunktion und renalen
Elektrolytausscheidung beim Kalb und Rind
Arch. exp. Veterinärmed. 14, 321-335
- 288 KETZ, H.-A. (1960 c)
Vergleichende Betrachtungen über die renale
Elektrolytausscheidung bei den Haustieren
Zbl. Vet. Med. A 7, 327-338

- 289 KETZ, H.-A. (1960 d)
Vergleichende Betrachtungen zur Nierenfunktion bei den
Haustieren
Zbl. Vet. Med. A 7, 411-419
- 290 KETZ, H.-A. (1980)
Die Physiologie der Niere
in: KOLB, E. (Hrsg.)
Lehrbuch der Physiologie der Haustiere 4. Aufl.
Fischer, Stuttgart
- 291 KETZ, H.-A., G. VOGEL, M. LANGE u. E. HEYM (1956)
Untersuchungen zur Kenntnis der Nierenfunktion beim Pferd
Monatsh. Veterinärmed. 11, 575-579
- 292 KLEE, W. (1972)
Versuche zur Eignung von Carotin und Xanthophyll als
Indikatoren zur Bestimmung der Grünfutterverdaulichkeit bei
Wiederkäuern
Vet. med. Diss. München
- 293 KLEE, W., D. SCHILLINGER u. G. DIRKSEN (1979)
Blutharnstoff und Hämatokrit bei der Kälberdiarrhoe -
diagnostische und prognostische Bedeutung
Dtsch. tierärztl. Wschr. 86, 465-470
- 294 KLEIBER, M. (1967)
Der Energiehaushalt von Mensch und Haustier
Parey, Hamburg, Berlin
- 295 KLEINKNECHT, D., P. JUNGERS, J. CHANARD, C. BARBANEL
u. D. GANEVAL (1972)
Uremic and non-uremic complications in acute renal failure:
Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis
Kidney Int. 1, 190-196

- 296 KLEINMAN, L.I. u. R.J. LUBBE (1972)
Factors affecting the maturation of renal PAH extraction in
the new-born dog
J. Physiol. 223, 411-418
- 297 KNOCHEL, J.P. u. E.M. SCHLEIN (1972)
On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion
J. Clin. Invest. 51, 1750-1758
- 298 KNUDSEN, E. (1959)
Renal clearance studies on the horse
1. Inulin, endogenous creatinine and urea
Acta vet. scand. 1, 52-66
- 299 KNUDSEN, E. (1960)
Electrolyte excretion in the cow, as influenced by
variations in the urine flow
Acta vet. scand. 1, 305-323
- 300 KOLLER, S. (1963)
Typisierung korrelativer Zusammenhänge
Metrika 6, 65-75
- 301 KOPP, K.F. (1981)
Prophylaxe des Akuten Nierenversagens (ANV) mit Hilfe der
Bikarbonat-Diurese (BD)
Intensivmed. 18, 254-260
- 302 KOTCHEN, T.A., A.L. STRICKLAND, T.W. RICE u. D.R. WALTERS
(1972)
A study of the renin-angiotensin system in newborn infants
J. Pediatr. 80, 938-946
- 303 KREIENBERG, W. u. G. CZOK (1953)
Anleitung für das Clearanceverfahren mit Inulin purissimum
pyrogenfrei zur Nierenfunktionsprüfung
Lävosangesellschaft, Linz

- 304 KRONFELD, D. (1971)
(Diskussionsbeitrag bei 140)
- 305 KRUMLOVSKÝ, F.A. (1976)
Hyponatriämie
Internist 17, 114-119
- 306 KRUSE, V. (1972)
Aetiology of diarrhoea in three to 15-day-old calves
(Scientific letter)
Vet. Rec. 91, 362-363
- 307 KUMAR, R., P. STEEN u. M.G. McGEOWN (1972)
Chronic renal failure or simple starvation? A case-report
Lancet 1972-2, 1005
- 308 KUTTER, D. (1983)
Schnelltests in der klinischen Diagnostik 2. Aufl.
Urban u. Schwarzenberg, München, Wien

- 309 LADEFOGED, J. (1969)
Inulin as measure of extracellular space
Significance of extrarenal excretion and urinary dead space
Scand. J. clin. Lab. Invest. 23, 145-148
- 310 LAMEIRE, N.H., M.D. LIFSCHITZ u. J.H. STEIN (1977)
Heterogeneity of nephron function
Ann. Rev. Physiol. 39, 159-184
- 311 LANDOWNE, M. u. A.S. ALVING (1946)
A clinical method of determining the specific renal
functions of glomerular filtration and maximal tubular
excretion, or reabsorption (and "effective blood flow")
using a single injection of a single substance
J. Lab. Clin. Med. 31, 453-454
- 312 LANE, A.G. u. J.R. CAMPBELL (1966)
Blood urea nitrogen in Guernsey cattle
J. Dairy Sci. 49, 193-194
- 313 LAVENDER, S., P.J. HILTON u. N.F. JONES (1969)
The measurement of glomerular filtration-rate in renal
disease
Lancet 1969-2, 1216-1219
- 314 LEAF, A. (1970)
Regulation of intracellular fluid volume and disease
Am. J. Med. 49, 291-295
- 315 LEVINSKY, N.G. (1977)
Pathophysiology of acute renal failure
New Engl. J. Med. 296, 1453-1458
- 316 LEVINSKY, N.G. u. R.W. BERLINER (1959)
Changes in composition of the urine in ureter and bladder at
low urine flow
Am. J. Physiol. 196, 549-553

- 317 LEVINSKY, N.G. u. M. LEVY (1973)
Clearance techniques
in: 389
- 318 LEVINSKY, N.G., D.B. BERNARD u. P.A. JOHNSTON (1980)
Enhancement of recovery of acute renal failure: Effects of
mannitol and diuretics
in: 071
- 319 LEVITT, M.F. u. M. GAUDINO (1950)
Measurement of body water compartments
Am. J. Med. 9, 208-215
- 320 LEWIS, L.D. u. R.W. PHILLIPS (1972)
Water and electrolyte losses in neonatal calves with acute
diarrhea. A complete balance study
Cornell Vet. 62, 596-607
- 321 LEWIS, L. D. u. R.W. PHILLIPS (1973)
Diarrheic induced changes in intracellular and extracellular
ion concentrations in neonatal calves
Ann. Rech. Vét. 4, 99-111
- 322 LEWIS, L.D. u. R.W. PHILLIPS (1978)
Pathophysiologic changes due to coronavirus-induced diarrhea
in the calf
J. Am. Vet. Med. Assoc. 173, 636-642
- 323 LEWIS, L.D. u. R.W. PHILLIPS (1979)
Treatment of the calf with diarrhea
Vet. Clin. North Am. Large Anim. Pract. 1, 395-409
- 324 LOGAN, E.F. u. W.J. PENHALE (1972)
Studies on the immunity of the calf to colibacillosis
V. The experimental reproduction of enteric colibacillosis
Vet. Rec. 91, 419-423

- 325 LOGAN, E.F., A. STENHOUSE u. D.J. ORMROD (1974)
The role of colostral immunoglobulins in intestinal immunity
to enteric colibacillosis in the calf
Res. vet. Sci. 17, 290-301
- 326 LUCAS, C.E., F.E. RECTOR, M. WERNER u. I.K. ROSENBERG
(1973)
Altered renal homeostasis with acute sepsis. Clinical
significance
Arch. Surg. 106, 444-449
- 327 LOHRS, E. (1960)
Beobachtungen über den Harnstoffgehalt des Blutes von
Kälbern während des Winters
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 73, 129-132
- 328 LUKE, R.G., J.D. BRIGGS, M.E.M. ALLISON u. A.C. KENNEDY
(1970)
Factors determining response to mannitol in acute renal
failure
Am. J. Med. Sci. 259, 168-174
- 329 LUMSDEN, J.H., K. MULLEN u. R. ROWE (1980)
Hematology and biochemistry reference values for female
Holstein cattle
Can. J. comp. Med. vet. Sci. 44, 24-31
- 330 LUPKE, H. (1964)
Ober Morbiditätserscheinungen bei Kälbern in den ersten
Lebenstagen
Ber. 3. Int. Tagung über Rinderkrankheiten, Kopenhagen
Nord. Veterinaermed. 16, Suppl. 1
- 331 LUPKE, H. (1966)
Weitere Untersuchungen über Morbiditätserscheinungen bei
Kälbern in den ersten Lebenstagen
Ber. 4. Int. Tagung über Rinderkrankheiten, Zürich

- 332 LUSTED, L.B. (1968)
Introduction to medical decision making
Thomas, Springfield, Ill.
- 333 McCANCE, R.A. (1950)
Renal physiology in infancy
Am. J. Med. 9, 229-241
- 334 McCANCE, R.A. u. W. YOUNG (1941)
The secretion of urine by newborn infants
J. Physiol. 99, 265-282
- 335 McCANCE, R.A. u. E.M. WIDDOWSON (1952)
The correct physiological basis on which to compare infant
and adult renal function
Lancet 1952-2, 860-862
- 336 McCANCE, R.A. u. E.M. WIDDOWSON (1957)
Physiology of the newborn animal
Lancet 1957-2, 585-589
- 337 McDOWELL, E.M., R.B. NAGLE, R.C. ZALME, J.S. McNEIL, W.
FLAMENBAUM u. B.F. TRUMP (1976)
Studies on the pathophysiology of acute renal failure
I. Correlation of ultrastructure and function in the
proximal tubule of the rat following administration of
mercuric chloride
Virchows Arch. B Cell Path. 22, 173-196
- 338 McEWAN, A.D., E.W. FISHER u. I.E. SELMAN (1968)
The effect of colostrum on the volume and composition of the
plasma of calves. (Short communication).
Res. vet. Sci. 9, 284-286
- 339 McMURRAY, C.H., E.F. LOGAN, P.J. McPARLAND, F.J. McRORY
u. D.G. O'NEILL (1978)
Sequential changes in some blood components in the normal
neonatal calf
Br. vet. J. 134, 590-597

- 340 McMURRAY, S.D., F.C. LUFT, D.R. MAXWELL, R.J. HAMBURGER, D. FUTTY, J.J. SZWED, K.J. LAVELLE u. S.A. KLEIT (1978)
Prevailing patterns and predictor variables in patients with acute tubular necrosis
Arch. Intern. Med. 138, 950-955
- 341 McSHERRY, B.J. u. I. GRINYER (1954)
Disturbances in acid-base balance and electrolyte in calf diarrhea and their treatment. A report of eighteen cases
Am. J. vet. Res. 15, 535-541
- 342 MANDEL, M. J., D.G. VIDT u. L.A. SAPIRSTEIN (1955)
Disappearance of para-amino hippuric acid from the plasma of the dog after a single intravenous injection (1955)
Am. J. Physiol. 182, 428-432
- 343 MANGELSON, F.L., L.E. HARRIS, J.L. SHUPE u. D.A. GREENWOOD (1968)
Renal clearance of p-aminohippuric acid and inulin in dairy cattle
J. Anim. Sci. 27, 178-184
- 344 MASON, J., C. OLBRICHT, T. TAKABATAKE u. K. THURAU (1977)
The early phase of experimental acute renal failure
I. Intratubular pressure and obstruction
Pflügers Arch. 370, 155-163
- 345 MASON, J., T. TAKABATAKE, C. OLBRICHT u. K. THURAU (1978)
The early phase of experimental acute renal failure
III. Tubuloglomerular feedback
Pflügers Arch. 373, 69-76
- 346 MASSIP, A. (1979)
Haematocrit, biochemical and plasma cortisol changes associated with diarrhoea in the calf
Br. vet. J. 135, 600-605

- 347 MASSIP, A. u. G. D'ETEREN (1976)
Exemple de réhydratation chez un veau atteint de diarrhée
Ann. Méd. Vét. 120, 259-262
- 348 MATTHEWS, P.G., T.O. MORGAN u. C.I. JOHNSTON (1974)
The renin-angiotensin system in acute renal failure in rats
Clin. Sci. Mol. Med. 47, 79-88
- 349 MEEH, K. (1879)
Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers
Zschr. Biol. 15, 425-458
- 350 MEHLS, O. u. G. GILLI (1978)
Akute Niereninsuffizienz
in: BACHMANN, K.D., H. EWERBECK, G. JOPPICH, E. KLEIHAUER,
E. ROSSI u. G.R. STALDER (Hrsg.)
Pädiatrie in Praxis und Klinik
Fischer, Stuttgart, New York und Thieme, Stuttgart
- 351 MERRILL, J.P. (1976)
Acute renal failure
New Engl. J. Med. 295, 220-221
- 352 MERTZ, D.P. (1962)
Die extrazelluläre Flüssigkeit
Thieme, Stuttgart
- 353 MERTZ, D.P. u. H. SARRE (1963)
Polyfructosan-S: Eine neue inulinartige Substanz zur
Bestimmung des Glomerulusfiltrates und des physiologisch
aktiven extracellulären Flüssigkeitsvolumens beim Menschen
Klin. Wschr. 41, 868-872
- 354 MEURS, H. (1968)
Der Volhard'sche Konzentrationsversuch als
Nierenfunktionsprobe beim Rind
Vet.med. Diss. Hannover

- 355 MEYER, H. u. J. RUSTIGE (1959)
Ober den Einfluß der Fütterung auf den Reststickstoffgehalt
im Blut des Rindes
Zbl. Vet. Med. 6, 872-880
- 356 MICHELL, A.R. (1967)
Body fluids and alimentary disease
Vet. Rec. 81, 2-9
- 357 MICHELL, A.R. (1974)
Body fluids and diarrhoea: Dynamics of dysfunction
Vet. Rec. 94, 311-315
- 358 MICHELL, A.R. (1979)
Drugs and renal function
J. vet. Pharmacol. Therap. 2, 5-20
- 359 MILLER jr., A.T. u. C.S. BLYTH (1953)
Lean body mass as a metabolic reference standard
J. Applied Physiol. 5, 311-316
- 360 MILLER, B.F. u. R. DUBOS (1937)
Studies on the presence of creatinine in human blood
J. Biol. Chem. 121, 447-456
- 361 MILLER, B.F. u. A.W. WINKLER (1938)
The renal excretion of endogenous creatinine in man.
Comparison with exogenous creatinine and inulin
J. Clin. Invest. 17, 31-40
- 362 MILLER, B.F., A. LEAF, A.R. MAMBY u. Z. MILLER (1952)
Validity of the endogenous creatinine clearance as a measure
of glomerular filtration rate in the diseased human kidney
J. Clin. Invest. 31, 309-313

- 363 MILLER, T.R., R.J. ANDERSON, S.L. LINAS, W.L. HENRICH, A.S. BERNS, P.A. GABOW u. R. W. SCHRIER (1978)
Urinary diagnostic indices in acute renal failure
A prospective study
Ann. Intern. Med. 89, 47-50
- 364 MILMAN, N. (1974)
Renal failure associated with gentamicin therapy
Acta med. scand. 196, 87-91
- 365 MIXNER, J.P. u. R.R. ANDERSON (1958)
Phenolsulfonphthalein fractional clearance in dairy cattle
as a measure of renal function
J. Dairy Sci. 41, 306-313
- 366 MULLER, E., J.F. McINTOSH u. D.D. van SLYKE (1928)
Studies of urea excretion. II. Relationship between urine
volume and the rate of urea excretion by normal adults
J. Clin. Invest. 6, 427-465
- 367 MOLLOY, P.J. (1962)
The early diagnosis of impaired postoperative renal
function
Lancet 1962-2, 696-698
- 368 MOON, H.W., A.W. McCLURKIN, R.E. ISAACSON, J. POHLENZ, S.M. SKARTVEDT, K.G. GILLETTE u. A.L. BAETZ (1978)
Pathogenic relationships of rotavirus, Escherichia coli, and
other agents in mixed infections in calves
J. Am. Vet. Med. Assoc. 173, 577-583
- 369 MOORE, W. E. (1969)
Acid-base and electrolyte changes in normal calves during
the neonatal period
Am. J. vet. Res. 30, 1133-1138
- 370 MORGAN, H.C. (1968)
Serum creatinine - a guide to prognosis in renal
dysfunction
Vet. Med. Small Anim. Clin. 63, 837-840

- 371 MORIN, M., S. LARIVIERE u. R. LALLIER (1976)
Pathological and microbiological observations made on
spontaneous cases of acute neonatal calf diarrhea
Can. J. comp. Med. vet. Sci. 40, 228-240
- 372 MURPHY, E.A. (1966)
A scientific viewpoint on normalcy
Persp. Biol. Med. 9, 333-348
- 373 MURPHY, E.A. (1976)
The logic of medicine
Johns Hopkins University Press, Baltimore, London
- 374 MURPHY, E.A. (1981)
Skepsis, dogma, and belief. Uses and abuses in medicine
Johns Hopkins University Press, Baltimore, London
- 375 MURPHY, E.A. u. H. ABBEY (1967)
The normal range - a common misuse
J. chron. Dis. 20, 79-88

- 376 NASH, M.A. u. C.M. EDELMANN jr. (1973)
The developing kidney. Immature function or inappropriate
standard?
Nephron 11, 71-90
- 377 NICHOLS jr., G., N. NICHOLS, W.B. WEIL u. W.M. WALLACE
(1953)
The direct measurement of the extracellular phase of
tissues
J. Clin. Invest. 32, 1299-1308
- 378 NIEMER, M. u. C. NEMES (1979)
Datenbuch Intensivmedizin
Fischer, Stuttgart, New York
- 379 NICPON, J. (1983)
Zur Pathogenese und zur Diagnostik der Dehydratation und von
Rehydratationszuständen bei Schafen
Dtsch. tierärztl. Wschr. 90, 13-20
- 380 NONNENBRUCH, W. (1942)
Ueber das extrarenale Nierensyndrom
Münch. med. Wschr. 89, 146-149
- 381 NORMAN, M.E. u. F. K. ASADI (1979)
A prospective study of acute renal failure in the newborn
infant
Pediatrics 63, 475-479

- 382 O'GRADY, F. (1975)
Trimethoprim-sulfamethoxazole: a reappraisal
Can. Med. Assoc. J. 112, Suppl. 5-7
- 383 OKEN, D.E. (1971)
Nosologic considerations in the nomenclature of acute renal failure
Nephron 8, 505-510
- 384 OLBRICH, O., M.H. FERGUSON, J.S. ROBSON u. C.P. STEWART (1950)
Simplified procedure for determining the renal clearance of inulin and diodone
Lancet 1950-2, 565-567
- 385 OLBRICHT, C.H.J. (1980)
Experimental models of acute renal failure
Contr. Nephrol. 19, 110-123
Karger, Basel, München
- 386 OLBRICHT, C., J. MASON, T. TAKABATAKE, G. HOHLBRUGGER u. K. THURAU (1977)
The early phase of experimental acute renal failure
II. Tubular leakage and the reliability of glomerular markers
Pflügers Arch. 372, 251-258
- 387 OLIVER, R., J. COTTY u. N. HUY NINH (1975)
Traitement rationnel des états de déshydratation chez le veau; mise au point galénique et expérimentation clinique de nouveaux solutés réhydratants perfusables
Recl. Méd. Vét. 151, 539-548
- 388 OPARIL, S. u. E. HABER (1974)
The renin-angiotensin system (First of two parts)
New Engl. J. Med. 291, 389-401

- 389 ORLOFF, J. u. R.W. BERLINER (1973) (Hrsg.)
Renal Physiology
Section 8, Handbook of Physiology
American Physiological Society, Washington
- 390 OSBALDISTON, G.W. u. W.E. MOORE (1971)
Renal function tests in cattle
J. Am. Vet. Med. Assoc. 159, 292-301
- 391 OSBORN, J.L. (1979)
Immaturity of renal function in newborn pigs: Factors
affecting renal hemodynamics, sodium excretion and plasma
renin activity
Ph.D. Thesis, Mich. State University, East Lansing, Mich.
Diss. Abstr. Intern. 40B (1979) 1561
- 392 OSBORNE, C.A. (1970)
Urologic logic - Diagnosis of renal disease
J. Am. Vet. Med. Assoc. 157, 1656-1666
- 393 OTTO, H. (1961)
Die Einordnung der Reststickstofferhöhung in die klinische
Symptomatik repräsentativer und weniger repräsentativer
Krankheiten
Zschr. inn. Med. 16, 278-289

- 394 PERLMUTTER, M., S.L. GROSSMAN, S. ROTHENBERG u. G. DOBKIN (1959)
Urine-serum urea nitrogen ratio. Simple test of renal function in acute azotemia and oliguria
J. Am. Med. Assoc. 170, 1533-1537
- 395 PHELPS, D.L., K. OMORI u. W. OH (1976)
PAH clearance, sodium excretion, and PAH extraction ratio in acidotic near-term lambs treated with hypertonic sodium bicarbonate
Biol. Neonate 28, 57-64
- 396 PHILLIPS, R.W., L.D. LEWIS u. K. L. KNOX (1971)
Alterations in body water turnover and distribution in neonatal calves with acute diarrhea
Ann. New York Acad. Sci. 176, 231-243
- 397 PHILLIPS, R.W. u. L.D. LEWIS (1973)
Viral induced changes in intestinal transport and resultant body fluid alterations in neonatal calves
Ann. Rech. Vét. 4, 87-98
- 398 PICHON, B.H. (1971)
Le syndrome humorale dans les diarrhées des veaux.
Les aspects divers de la thérapeutique
Vet.med. Diss. Toulouse
- 399 PICKERING, E.C. (1965)
The role of the kidney in sodium and potassium balance in the cow
Proc. Nutr. Soc. 24, 73-80
- 400 PILGRIM, R. (1982)
Das akute Nierenversagen - Ätiologie, Klinik und Therapie
Intensivbehandlung 7, 41-53

- 401 PLATTS, M.M. (1966)
Electrolyte excretion in uraemia
Clin. Sci. 30, 453-471
- 402 POHLENZ, J., D. PALMER u. W. ZINDEL (1979)
Zur Pathologie und Pathogenese der neonatalen Diarrhoe beim
Kalb
I. Problemstellung und Erörterung der Ätiologie und
Pathogenese anhand der neueren Literatur
Schweiz. Arch. Tierheilk. 121, 607-614
- 403 POPELLA, E. (1982)
Creatinin im Plasma und Harn des Hundes - Vergleich zweier
Analysenmethoden
Vet.med. Diss. München
- 404 POULSEN, E. (1957)
Renal clearance in the cow
Yearbook 1957, Royal Veterinary and Agricultural College,
Copenhagen, Denmark
- 405 POWERS, T.E., J.D. POWERS u. R.C. GARG (1977)
Study of the double isotope single-injection method for
estimating renal function in purebred Beagle dogs
Am. J. vet. Res. 38, 1933-1936

- 406 RADOSTITS, O.M. (1975)
Treatment and control of neonatal diarrhea in calves
J. Dairy Sci. 58, 464-470
- 407 RADOSTITS, O.M., C.S. RHODES, M.E. MITCHELL, T.P. SPOTSWOOD
u. M.S. WENKOFF (1975)
A clinical evaluation of antimicrobial agents and temporary
starvation in the treatment of acute undifferentiated
diarrhea in newborn calves
Can. vet. J. 16, 219-227
- 408 RAMKUMAR, V., M.S. KWATRA, D.S. KALRA u. R.P.S. TYAGI
(1972)
Open renal biopsy in bovines: An experimental study
Indian J. Anim. Sci. 42, 915-918
- 409 RASKOVA, H., T. SECHSER, J. VANECEK, L. POLAK, M. TREU, J.
MUZIK, V. SKLENAR, P. RABAS, K. RASKA, D. MATEJOVSKA u.
V. MATEJOVSKA (1976)
Neonatal Escherichia coli infections in calves
I. Appraisal of rehydration
Zbl. Vet. Med. B. 23, 131-142
- 410 REECE, W. O. u. J.D. WAHLSTROM (1972)
Variations in plasma composition of calves: Relationship of
electrolyte, glucose, and urea nitrogen concentration to
calf age, ration, and feeding time
Am. J. vet. Res. 33, 2175-2178
- 411 RELMAN, A.S. (1968)
The acidosis of renal disease
Am. J. Med. 44, 706-713
- 412 RENKIN, E.M. u. R.R. ROBINSON (1974)
Glomerular filtration
New Engl. J. Med. 290, 785-792

- 413 REUBI, F.C., C. VORBURGER u. J. TUCKMAN (1973)
Renal distribution volumes of indocyanine green,
51CrEDTA, and 24Na in man during acute renal failure after
shock. Implications for the pathogenesis of anuria
J. Clin. Invest. 52, 223-235
- 414 RICHARDS, A.N. (1929)
Direct observations of change in function of the renal
tubule caused by certain poisons
Transact. Assoc. Am. Physicians 44, 64 ff
zit. nach 454
- 415 RICHARDS, A.N., B.B. WESTFALL u. P.A. BOTT (1934)
Renal excretion of inulin, creatinine, and xylose in normal
dogs
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 32, 73-75
- 416 RICHTERICH, R. u. J.P. COLOMBO (1978)
Klinische Chemie. Theorie, Praxis, Interpretation. 4. Aufl.
Karger, Basel, München
- 417 RICKERS, H., J. BROCHNER-MARTENSEN u. P. RODBRO (1978)
The diagnostic value of plasma urea for assessment of renal
function
Scand. J. Urol. Nephrol. 12, 39-44
- 418 RIEGELMAN, S., J. LOO u. M. ROWLAND (1968)
Concept of a volume of distribution and possible errors in
evaluation of this parameter
J. Pharm. Sci. 57, 128-133
- 419 ROBINSON, M. (1981)
Plasma phenolsulphonphthalein index in experimental renal
disease in sheep
Res. vet. Sci. 31, 129-130

- 420 ROBINSON, M. u. A. HESKETH (1976)
Effect of mercuric chloride on the structure and function of
the kidney of sheep
J. comp. Path. 86, 307-318
- 421 ROBINSON, T., M. HARBISON u. K.C. BOVEE (1974)
Influence of reduced renal mass on tubular secretion of
creatinine in the dog
Am. J. vet. Res. 35, 487-491
- 422 ROBSON, J.S., M.H. FERGUSON, O. OLBRICH u. C.P. STEWART
(1950)
The determination of the renal clearance of inulin in man
Quart. J. exp. Physiol. 35, 111-134
- 423 ROHWEDDER, H.-J. (1966)
Ober die Beziehungen von Primärharmenge und Nieren-
plasmafluß zur Körperoberfläche und zum Grundumsatz
bei Kindern
Arch. Kinderheilk. 174, 207-218
- 424 ROSCOE, M.H. (1964)
Urine in acute and chronic renal failure
Br. med. J. 1964-1, 1084-1087
- 425 ROSE, G.A. (1969)
Measurement of glomerular filtration rate by inulin
clearance without urine collection
Br. med. J. 1969-2, 91-93
- 426 ROSENBERG, I. K., S. LAL GUPTA, C.E. LUCAS, A.A. KHAN u.
B.F. ROSENBERG (1971)
Renal insufficiency after trauma and sepsis
A prospective functional and ultrastructural analysis
Arch. Surg. 103, 175-183
- 427 ROSENBERGER, G. (Hrsg.) (1977)
Die klinische Untersuchung des Rindes 2. Aufl.
Parey, Berlin, Hamburg

- 428 ROSENBERGER, G. (Hrsg.) (1978)
Krankheiten des Rindes 2. Aufl.
Parey, Berlin, Hamburg
- 429 ROSSOW, N. (1960)
Zur Prüfung der Nierenfunktion mittels renaler und totaler
Clearanceverfahren unter besonderer Berücksichtigung der
Totalclearance mit p-Aminohippursäure beim Hund
Arch. exp. Veterinärmed. 14, 84-96
- 430 ROSSOW, N. u. W. VERTER (1979)
Die Therapie des Diarrhoe-Syndroms beim neugeborenen Kalb
Monatsh. Veterinärmed. 34, 621-625
- 431 ROY, J.H.B. (1980)
The calf 4. Aufl.
Butterworths, London, Boston
- 432 ROY, J.H.B., K.W.G. SHILLAM, G.M. HAWKINS, J.M. LANG u.
P.L. INGRAM (1959)
The effect of white scours on the sodium and potassium
concentration in the serum of newborn calves
Br. J. Nutr. 13, 219-226
- 433 RUBIN, M.I., E. BRUCK u. M. RAPOPORT (1949)
Maturation of renal function in childhood: Clearance
studies
J. Clin. Invest. 28, 1144-1162

- 434 SAKAI, T., E.P. LEUMANN u. M.A. HOLLIDAY (1969)
Single injection clearance in children
Pediatrics 44, 905-911
- 435 SAPIRSTEIN, L.A., D.G. VIDT, M.J. MANDEL u. G. HANUSEK
(1955)
Volumes of distribution and clearances of intravenously
injected creatinine in the dog
Am. J. Physiol. 181, 330-336
- 436 SCADDING, J.G. (1967)
Diagnosis: The clinician and the computer
Lancet 1967-2, 877-882
- 437 SCHACHTER, D., N. FREINKEL u. I. L. SCHWARTZ (1950)
Movement of inulin between plasma and interstitial fluid
Am. J. Physiol. 160, 532-535
- 438 SCHMIDT-NIELSEN, H. OSAKI, H.V. MURDAUGH jr. u. R. O'DELL
(1958)
Renal regulation of urea excretion in sheep
Am. J. Physiol. 194, 221-228
- 439 SCHNEIDER, J. (1982)
Ein Beitrag zur Bestimmung der Inulin- und PAH-Clearance
beim Hund
Vet.med. Diss. Gießen
- 440 SCHREINER, G. (1950)
Determination of inulin by means of resorcinol
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 117-120
- 441 SCHWEIZER, F. (1976)
Behandlungsversuche des Kälberdurchfalls bei
gleichzeitigen Blutuntersuchungen auf Elektrolyte, Glucose,
Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Hämoglobin und Hämatokrit
Tierärztl. Umschau 31, 231-236

- 442 SELLERS, A.F., W.R. PRITCHARD, A.F. WEBER u. J.H. SAUTTER (1958)
Renal function studies on normal dairy cattle and those with postparturient albuminuria
Am. J. vet. Res. 19, 580-584
- 443 SERTEL, H. u. J. SCOPES (1973)
Rates of creatinine clearance in babies less than one week of age
Arch. Dis. Child. 48, 717-720
- 444 SEYBOLD, D., H. WILL u. U. GESSLER (1981)
Diagnostik und Differentialdiagnose des akuten Nierenversagens
Intensivmed. 18, 291-300
- 445 SHACKMAN, R., M.D. MILNE u. N.W. STRUTHERS (1960)
Oliguric renal failure of surgical origin
Br. med. J. 1960-2, 473-482
zit. nach 166
- 446 SHANNON, J.A. (1935)
The renal excretion of creatinine in man
J. Clin. Invest. 14, 403-410
- 447 SHANNON, J.A. (1936)
Glomerular filtration and urea excretion in relation to urine flow in the dog
Am. J. Physiol. 117, 206-225
- 448 SHIPLEY, R.E. u. R.S. STUDY (1951)
Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure
Am. J. Physiol. 167, 676-688
- 449 SIMONS, J.C. (1971)
Therapy in practice
Proc. ann. conf. Am. Assoc. Bov. Pract. 115-120

- 450 SKYDSGAARD J.M. (1964)
Renal sodium and potassium excretion in diseased cattle
estimated without measurement of the urine volume
Acta vet. scand. 5, 123-132
- 451 SMITH, H.W. (1951)
The kidney. Structure and function in health and disease
Oxford University Press, New York
- 452 SMITH, H.W., W. GOLDRING u. H. CHASIS (1938)
The measurement of the tubular excretory mass, effective
blood flow and filtration rate in the normal human kidney
J. Clin. Invest. 17, 263-278
- 453 SMITH, W.W., N. FINKELSTEIN u. H.W. SMITH (1940)
Renal excretion of hexitols (sorbitol, mannitol, and
dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide, and
sorbide) and of endogenous creatinine-like chromogen in dog
and man
J. Biol. Chem. 135, 231-250
- 454 SMOLENS, P. u. J.H. STEIN (1980)
Hemodynamic factors in acute renal failure: Pathophysiologic
and therapeutic implications
in: 071
- 455 SPANGLER, W.L., R.D. ADELMAN, G.M. CONZELMAN jr.
u. G. ISHIZAKI (1980)
Gentamicin nephrotoxicity in the dog. Sequential light and
electron microscopy
Vet. Pathol. 17, 206-217
- 456 SPITZER, A. u. M. BRANDIS (1974)
Functional and morphologic maturation of the superficial
nephrons. Relationship to total kidney function
J. Clin. Invest. 53, 279-287

- 457 STAMATOVIC, S. u. D. MILIC (1966)
Beitrag zur Kenntnis der Urämie bei an Coli-Enteritis
erkrankten Kälbern
Ber. 4. Int. Tagung über Rinderkrankheiten, Zürich
- 458 STAPLES, G.E., M.F. ANDREWS, R.M. PARSONS, P.K. McILWAIN
u. C.N. HAUGSE (1970)
Young calves: Relation of neonatal health status and sex to
some blood components
J. Anim. Sci. 31, 383-388
- 459 STAVE, U. (1956)
Beitrag zur funktionellen Reifung der Nierentubuli:
Die Phenolrot-Ausscheidung im Säuglingsalter
Z. Kinderheilk. 77, 554-562
- 460 STEINITZ, K. u. H. TORKAND (1940)
The determination of the glomerular filtration by the
endogenous creatinine clearance
J. Clin. Invest. 19, 285-298
- 461 STÖBER, M. (1978)
Vergiftungen durch organische Stoffe
in: 428
- 462 STÖBER, M., H.-P. ZIEGLER u. K. von BENTEN (1974)
Beitrag zur Eichelvergiftung des Rindes - Krankheitsfälle im
Herbst 1973
Dtsch. tierärztl. Wschr. 81, 155-161
- 463 STÖBER, M. u. H.-D. GRONDER (1977)
Kreislauf
in: 427
- 464 STOCKL, W., B. LUSCHIN, M.K. ZACHERL u. M. WEISER (1965)
Vergleichende Serumuntersuchungen bei Kühen vor und nach der
Geburt und bei deren Kälbern
Zbl. Vet. Med. A 12, 400-404

- 465 STOGDALE, L. (1981)
Correlation of changes in blood chemistry with pathological
changes in the animal's body:
II Electrolytes, kidney function tests, serum enzymes, and
liver function tests
J. South Afr. vet. Assoc. 52, 155-164
- 466 STOTT, R.B., J.S. CAMERON, C.S. OGG u. M. BEWICK (1972)
Why the persistently high mortality in acute renal failure?
Lancet 1972-2, 75-79
- 467 SVEDBERG, A., S. MADDOCK u. D.D. DRURY (1938)
The effect of total removal of the liver in the rabbit
Am. J. Physiol. 121, 209-214
- 468 SWAMINATHAN, R. u. D.B. MORGAN (1981)
Pseudohyponatraemia
Lancet 1981-1, 96
- 469 SWANN, R.C. u. J.P. MERRILL (1953)
The clinical course of acute renal failure
Medicine 32, 215-292
- 470 SYMONDS, H.W. u. R. MANSTON (1974)
The response of the bovine kidney to increasing plasma
inorganic phosphorous concentrations
Res. vet. Sci. 16, 131-133
- 471 SZANYIOVA, M., L. LENG u. J. VARADY (1980)
Renalna exkrecia mocoviny a elektrolytov u oviec po expanzii
extracelularnych tekutin izotonickym roztokom chloridu
sodneho
(The renal excretion of urea and electrolytes in sheep after
expansion of extracellular fluids by an isotonic solution of
NaCl)
Veterinarni medicina, Praha 25, 615-620

- 472 TALOS, V. u. G. ROTH (1972)
Hinweis auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Behandlung
der Enteritiden beim Kalb
Dtsch. tierärztl. Wschr. 79, 450-452
- 473 TAPP, E. u. B. LOWE (1966)
Tetracycline toxicity in haemoglobinuria
Br. med. J. 1966-1, 143-144
- 474 TARASOV, N.N. (1962)
Trudy saratov. zoovet. Inst. 11, 131
zit. nach 199
- 475 TAYLOR, F.B., D.R. DRURY u. T. ADDIS (1923)
The regulation of renal activity.
VIII. The relation between the rate of urea excretion and
the size of the kidneys
Am. J. Physiol. 65, 55-61
- 476 TENNANT, B., D.E. WARD, R.K. BRAUN, E.L. HUNT
u. B.H. BALDWIN (1978)
Clinical management and control of neonatal enteric
infections of calves
J. Am. Vet. Med. Assoc. 173, 654-661
- 477 THODENIUS, K. (1974)
Renal control of sodium homeostasis in infancy
Acta Paediatr. Scand. 63 Suppl. 253
- 478 THOMPSON, W.L. (1974)
The effects of shock on the kidney
in: The cell in shock
SCOPE Publication. Upjohn, Kalamazoo, Mich.
- 479 THORNTON, J.R., D.G. BUTLER u. R.A. WILLOUGHBY (1973)
Blood urea nitrogen concentrations and packed cell volumes
of normal calves and calves with diarrhoea
Austr. Vet. J. 49, 20-22

- 480 THORNTON, J.R. u. P.B. ENGLISH (1976)
Specific gravity and osmolality as measures of urine
concentration in the calf
Austr. Vet. J. 52, 335-337
- 481 THURAU, K. (1970)
Pathophysiologie des akuten Nierenversagens
in: Intensivtherapie beim akuten Nierenversagen
Anästhesiologie und Wiederbelebung, Band 49, 1-18
Springer, Heidelberg
- 482 THURAU, K. u. J. W. BOYLAN (1976)
Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in
acute renal failure
Am. J. Med. 61, 308-315
- 483 THURAU, K., J.W. BOYLAN u. J. MASON (1979)
Pathophysiology of acute renal failure
in: BLACK, D. u. N.F. JONES (Hrsg.)
Renal disease 4. Aufl.
Blackwell Scientific Publications, Oxford, London
- 484 TOBACK, F.G. (1980)
Amino acid treatment of acute renal failure
in: 071
- 485 TRAVER, D.S., C. SALEM, J.R. COFFMAN, H.E. GARNER, J.N.
MOORE, J.H. JOHNSON, L.G. TRITSCHLER u. J.F. AMEND (1977)
Renal metabolism of endogenous substances in the horse:
Volumetric vs. clearance ratio methods
J. Equine Med. Surg. 1, 378-382

- 486 TRUNIGER, B., A. DONATH u. M. KAPPELER (1968)
Simplified clearance techniques. The single injection method
and its modifications
Helv. med. Acta 34, 116-129
- 487 TUCKER, B.J. u. R.C. BLANTZ (1977)
An analysis of the determinants of nephron filtration rate
Am. J. Physiol. 232, F477-F483

488 UHLMANN, W. (1955 a)

Zur Problematik der Totalclearancemethodik. I. Mitteilung.
Ergebnisse der Totalclearancemethodik mit Paraaminohippur-

säure (PAH)

Klin. Wschr. 33, 606-610

489 UHLMANN, W. (1955 b)

Zur Problematik der Totalclearancemethodik. II. Mitteilung.
Über den Zusammenhang von Plasmaspiegelabfall, renaler
Ausscheidung, Verteilungsvorgang und Clearance der PAH nach
einmaliger intravenöser Injektion

Klin. Wschr. 33, 713-719

490 UNSHELM, J. u. W.H. RAPPEN (1968)

Individuelle, tages- und tageszeitabhängige Schwankungen
von Blutbestandteilen beim Rind.

I. Mitteilung: Das Verhalten der Mineralstoffe Natrium,
Kalium, Kalzium, Magnesium und anorganischer Phosphor

Zbl. Vet. Med. A 15, 418-437

- 491 VAN DEN BROM, W.E. u. W.J. BIEWENGA (1981)
Assessment of glomerular filtration rate in normal dogs:
analysis of the ^{51}Cr -EDTA clearance and its relation to
several endogenous parameters of glomerular filtration
Res. vet. Sci. 30, 152-157
- 492 VAN SLYKE, D. D. (1948)
The effects of shock on the kidney
Ann. Intern. Med. 28, 701-722
- 493 VARMA, K.J., B.S. PAUL, T.E. POWERS u. J.D. POWERS (1981)
A study on renal function in the Indian buffalo (*Bubalis*
bubalis)
J. vet. Pharmacol. Therap. 4, 305-309
- 494 VECCHIO, T. (1966)
Predictive value of a single diagnostic test in unselected
populations
New Engl. J. Med. 274, 1171-1173
- 495 VERTEL, R.M. u. J.P. KNOCHEL (1967)
Nonoliguric acute renal failure
J. Am. Med. Assoc. 200, 598-602
- 496 VERTER, W., G. TROTZITZKI u. E. LIEBAUG (1976)
Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie und
Therapie der Dehydratation des Kalbes
Monatsh. Veterinärmed. 31, 254-259
- 497 VESTERDAL, J. (1955)
The renal excretion of water and osmotically active
substances in young infants
Helv. Paediatr. Acta 10, 167-172

- 498 VIERTEL, P. (1962)
Untersuchungen über den Wert der Clearance des endogenen
Kreatinins und des Gesamtchromogens für die Bestimmung der
glomerulären Filtrationsrate bei Schaf und Ziege unter
besonderer Berücksichtigung des Harnflusses
Vet.med. Diss. Hannover
- 499 VÖGELI, B., H. RIEDWYL, A. DONATH u. O. OETLIKER (1971)
Comparison of glomerular filtration rate and effective renal
plasma flow determinations obtained by a single injection
technique and by means of a standard clearance technique in
children
Acta Paediat. Scand. 60, 528-532
- 500 VOGEL, G. (1962)
Beiträge zur Kenntnis der Nierenphysiologie einiger
Haussäugetiere
Beiheft 3 zum Zbl. Vet. Med.
Parey, Berlin, Hamburg
- 501 VORMITTAG, E., H. BEDNARCYK, W. FRITZER u. G. GRABNER
(1968)
Die Berechnung von PAH- und Inulinclearances bei fallendem
Spiegel des Testsubstanzen mit Hilfe eines Computers
in: FELLINGER, K. (Hrsg.)
Computer in der Medizin. Probleme, Erfahrungen, Projekte.
Hollinek, Wien
- 502 VRZGULA, L. (1967)
Rehydratation als unumgänglicher Bestandteil der Therapie
der Diarrhoe bei Saugkälbern
Fortpfl. Haust. 3, 406-411

- 503 WALSER, M. u. L.J. BODENLOS (1959)
Urea metabolism in man
J. Clin Invest. 38, 1617-1626
- 504 WARD, D.E. (1976)
Pathophysiology of enteric colibacillosis in the intact
neonatal calf
Ph. D. Thesis, Cornell University; Ithaca, New York
- 505 WARDLE, E.N. (1975)
Endotoxinaemia and the pathogenesis of acute renal failure
Quart. J. Med. 174, 389-398
- 506 WATT, J.G. (1965)
The use of fluid replacement in the treatment of neonatal
diseases in calves
Vet. Rec. 77, 1474-1482
- 507 WATT, J.G. (1967)
Fluid therapy for dehydration in calves
J. Am. Vet. Med. Assoc. 150, 742-750
- 508 WATTEN, R.H., F.M. MORGAN, Y.N. SONGKHLA, B. VANIKIATI
u. R.A. PHILLIPS (1959)
Water and electrolyte studies in cholera
J. Clin. Invest. 38, 1879-1889
- 509 WATTS, C. u. J.R. CAMPBELL (1970)
Biochemical changes following bilateral nephrectomy in the
bovine
Res. vet. Sci. 11, 508-514
- 510 WATTS, C. u. J.R. CAMPBELL (1971)
Further studies on the effect of total nephrectomy in the
bovine
Res. vet. Sci. 12, 234-245

- 511 WEBB, K.E., G.E. MITCHELL jr. u. C.O. LITTLE (1970)
Renal clearances in vitamin A-deficient ewes
J. Anim. Sci. 30, 941-943
- 512 WEBER, E. (1972)
Grundriß der biologischen Statistik 7. Aufl.
Fischer, Stuttgart
- 513 WEETH, H.J. u. A.L. LESPERANCE (1965)
Renal function of cattle under various water and salt loads
J. Anim. Sci. 24, 441-447
- 514 WEETH, H.J., D.S. SAWHNEY u. A.L. LESPERANCE (1967)
Changes in body fluids, excreta and kidney function of
cattle deprived of water
J. Anim. Sci. 26, 418-423
- 515 WESTFALL, B.B. u. E.M. LANDIS (1936)
The molecular weight of inulin
J. Biol. Chem. 116, 727-734
- 516 WETTSTEIN, R., H. GERBER u. E. SCHNEIDER (1973)
Praktische Behandlung schwerer Durchfälle des neugeborenen
Kalbes
Schweiz. Arch. Tierheilk. 115, 453-464
- 517 WETZELS, E. (1959)
Welche Nierenfunktionsproben haben sich praktisch bewährt?
Dtsch. med. Wschr. 84, 1203-1207
- 518 WHIPP, S.C. (1978)
Physiology of diarrhea - Small intestines
J. Am. Vet. Med. Assoc. 173, 662-666

- 519 WHITE, H.L. u. D. ROLF (1956)
Inulin space as a function of equilibration time
Am. J. Physiol. 185, 152-158
- 520 WILKES, R.D., R.T. GOLDSTON u. I.M. SEYBOLD (1981)
Renal function tests - 2: water deprivation response test,
exogenous antidiuretic hormone response, and
phenolsulfonphthalein-excretion test
Vet. Med. Small Anim. Clin. 76, 289-291
- 521 WILLIAMS, J.H. u. E.C. PICKERING (1980)
Effects of an intravenous infusion of hydrochloric acid on
renal function in sheep
Res. vet. Sci. 28, 347-350
- 522 WINTERS, R.W. (Hrsg.) (1973)
The body fluids in pediatrics
Little, Brown & Co., Boston
- 523 WISE, G.H., M.J. CALDWELL, D.B. PARRISH, R.J. FLIPSE
u. J.S. HUGHES (1947)
Changes in cell volume and in concentration of hemoglobin
and of several inorganic constituents of the blood of calves
during early postnatal development
J. Dairy Sci. 30, 983-993
- 524 WRENN, T.R., H.C. CECIL, M.R. CONNOLLY, R.W. MILLER,
M. OKAMOTO u. J. BITMAN (1962)
Extracellular body water of growing calves as measured by
thiocyanate space
J. Dairy Sci. 45, 205-209

- 525 ZINGEL, S. (1959)
Metrische Untersuchungen an Rindernieren
Zool. Anzeiger 163, 68-76
- 526 ZUCKER, H., R. LESKOVA u. H. TSCHIRCH (1972)
Wachstum und Serumharnstoff beim Kalb
Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futter-
mittelkde. 29, 316-320

Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen mit Erklärungen und (ggfs.) Dimensionen

Abkürzung	Erklärung	Dimension
Alter	Lebensalter	Tage
ANV	Akutes Nierenversagen	
BUN	Blood urea nitrogen (Blut-Harnstoff-Stickstoff)	
C	Renale Clearance, bestimmt nach $C = UV/P$ mit quantitativer Harnsammlung C_{Hst} = Harnstoff-Clearance C_{H_2O} = Clearance des freien Wassers C_{In} = Inulin-Clearance C_{Kr} = Kreatinin-Clearance C_{Na} = Natrium-Clearance C_{Osmo} = Clearance der osmotisch aktiven Substanzen C_{PAH} = PAH-Clearance	ml/min
$C_{In/VR}$ In Cp2	Inulin-Clearance, bezogen auf Vr In Cp2 (s.u.)	%/min
Cp	Clearanceperiode der Dauerinfusionsmethode (s. S. 92)	(1 h)
Cp1	1. Cp	
Cp1+2	Mittelwert aus Cp1 und Cp2, in Verbindung mit einer Meßgröße (z.B. P_{In} Cp1+2 = durchschnittlicher Inulin-Plasmaspiegel während Cp 1 und 2)	
E PAH	Prozentsatz der renalen Extraktion von PAH	%
ERPF	Effektiver renaler Plasmafluß	ml/min

Fortsetzung siehe nächste Seite

Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen Fortsetzung 1

Abkürzung	Erklärung	Dimension
Errechn. HTV	Errechnetes Harntagesvolumen	1/24 h
FE Na	Fraktionelle Elimination von Natrium; errechneter prozentualer Anteil der mit dem Endharn ausgeschiedenen an der glomerulär filtrierten Natrium-Menge	%
FF	Filtrationsfraktion; Quotient aus Inulin- und PAH-Clearance	
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	ml/min
GKW	Gesamtkörperwasser	l
HMV	Harnminutenvolumen	ml/min
Hst	Harnstoff	
Hst-Exkr-Rate	Harnstoff-Exkretionsrate; pro Massen- und Zeiteinheit mit dem Harn ausgeschiedene Harnstoffmenge	mg/kg/min
Hst/Kr-Quot	Quotient aus Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Plasma	(dimensionslos; mg/dl:mg/dl! !)
Hst-Rückdiff-Rate	Harnstoff-Rückdiffusionsrate; errechneter Anteil der nicht ausgeschiedenen an der filtrierten Harnstoffmenge	(dimensionsloser Dezimalbruch)
Htk	Hämatokrit	Vol.%
In	Inulin	

Fortsetzung siehe nächste Seite

Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen Fortsetzung 2

Abkürzung	Erklärung	Dimension
KM	Körpermasse	kg
Kr	Kreatinin (bestimmt nach JAFFE)	
Kr-Koeff A	Kreatininkoeffizient; pro Massen- und Zeiteinheit mit dem Harn ausgeschiedene Kreatinimenge	mg/kg/24 h
Kr-Koeff B		µg/kg/min
n	Anzahl Bestimmungen oder Probanden	
Of1	Körperoberfläche (berechnet nach BRODY)	qm = m ²
Osmo	Osmolalität (im Text ist aus Platzgründen die Dimension mit m0sm/kg angegeben)	m0sm/kg H ₂ O
osmotic load	Gesamtmenge der pro Tag renal ausgeschiedenen osmotisch aktiven Substanzen	m0sm/24 h
P	Plamakonzentration, in Verbindung mit einer Meßgröße: P Hst = Harnstoff-Plasmaspiegel P In = Inulin-Plasmaspiegel P Kr = Kreatinin-Plasmaspiegel P Na = Natrium-Plasmaspiegel P Osmo = Plasma-Osmolalität P PAH = PAH-Plasmaspiegel	mg/dl mg/dl mg/dl mmol/l m0sm/kg H ₂ O mg/dl
PAH	Para-Aminohippursäure	

Fortsetzung siehe nächste Seite

Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen Fortsetzung 3

Abkürzung	Erklärung	Dimension
RBF	Renaler Blutfluß	ml/min
RPF	Renaler Plasmafluß	ml/min
Regressand	Als unabhängig angesehene Variable bei Prüfungen auf Korrelation (WEBER, 1972)	
Regressor	Als abhängig angesehene Variable bei Prüfungen auf Korrelation (WEBER, 1972)	
s	Standardabweichung	
SNGFR	Single nephron glomerular filtration rate (GFR eines einzelnen Nephrons)	µl/min
TC	Totalclearance nach DOST	ml/min
TC VR	Verteilungsraum, berechnet nach der Totalclearance-Methode	1
$t_{1/2\alpha}$	Halbwertszeit der Äquilibrierungsphase im Zwei-Kompartiment-Modell	min
$t_{1/2\beta}$	Halbwertszeit der Eliminationsphase im Zwei-Kompartiment-Modell	min
U	Harnkonzentration, in Verbindung mit einer Meßgröße (z.B. U Hst = Harnstoff-Harnkonzentration)	(analog P)
U/P	Quotient aus Harn- und Plasmakonzentration, in Verbindung mit einer Meßgröße (z. B. U/P Kr)	(dimensionslos)

- 230 -

Fortsetzung siehe nächste Seite

Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen Fortsetzung 4

Abkürzung	Erklärung	Dimension
V	(= HMV) Harnminutenvolumen, insbesondere in der üblichen Clearanceformel $C = UV/P$	ml/min
Vd	Gesamtverteilungsraum im Zwei-Kompartiment-Modell (z. B. Vd In)	1
V1	Zentrales Kompartiment im Zwei-Kompartiment-Modell (z.B. V1 PAH)	1
V2	Peripheres Kompartiment im Zwei-Kompartiment-Modell (z.B. V2 In)	1
VK	Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})	
VoP	Vorperiode bei der Dauerinfusions-Clearance-Methode	
VR	(Scheinbarer) Verteilungsraum, berechnet nach der Einfuhrmethode (z.B. VR In Cp2 = scheinbarer Verteilungsraum des am Ende der zweiten Clearanceperiode nicht mit dem Harn ausgeschiedenen Inulins)	1
WAR	Wiederauffindungsrate (prozentualer Anteil der mit dem Harn in einem Zeitraum aufgefangenen an der im selben Zeitraum zugeführten Menge einer Substanz, z.B. WAR In VoP)	%
\bar{x}	Arithmetischer Mittelwert	
2Co	Zwei-Kompartiment-Modell nach SAPIRSTEIN und Mitarb.	
2Co C	Clearance im Zwei-Kompartiment-Modell	ml/min

Tab. 1: Angaben zum Harnstoff-Blutspiegel (mg/dl) bei gesunden Kälbern

<u>Alter (Tage)</u>	<u>Anzahl Probanden</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variationsbreite</u>	<u>Normalbereich</u>	<u>Autoren</u>
0	4	76,7	10,5	59,2 - 85,0		234
7	4	70,3	20,9	39,8 - 92,0		234
14	4	71,9	18,2	52,5 - 90,2		234
	60	16	8		<32	118
0 - 28					10 - 28	506
1	10	31,0	6,3	26,3 - 43,3		457
3 - 5	10	33,2				457
7	10	32,1				457
1 - 7	10	32,4	1,0		30 - 34*	457
≤ 14	312	18,4	12,6	1,1 - 81,4	<44	458
		24				196
	10	37,7	8,6		20 - 55*	065
≤ 14	38	26,2	6,1		14 - 38*	193
	267	30,3	6,4		18 - 43*	029
	20	10,4	7,4		26	110
					20 - 40	136
0	6	45,0	4,7		36 - 45*	339
0,3	6	34,2	2,3		29 - 40*	339
1	6	25,0	3,4		18 - 32*	339
$1 - 14$	172	27,9	9,3		11 - 47*	329

* berechnet aus $\bar{x} \pm 2s$ der Angaben

Tab. 2: Abhangigkeit des Harnstoff-Serumspiegels von der
Proteinzufluhr beim Menschen (nach ADDIS et al., 1947)

<u>Proteinzufluhr (g/kg/Tag)</u>	<u>Anzahl Bestimmungen</u>	<u>Durchschnittlicher Harnstoff-Serumspiegel (mg/dl)</u>
0,5	120	19
1,5	60	39
2,5	108	45

Tab. 3: Angaben zum Harnstoff-Blutspiegel (mg/dl) bei Kälbern mit Durchfall

<u>Anzahl Probanden</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variationsbreite</u>	<u>Bemerkungen</u>	<u>Autoren</u>
31	41,2	9,8		überlebt	195
23	91,0	71,3		nicht überlebt	195
			30 - 120		506
20	35,3	10,2	26,7 - 58,9	1. Tag mit Durchfall	457
10	48,8	8,1	43,1 - 67,2	3. Tag mit Durchfall	457
7	56,6	7,6	48,3 - 79,2	5. Tag mit Durchfall	457
4	79,4	20,5	63,4 - 131	7. Tag mit Durchfall	457
31				überlebt	196
149				nicht überlebt	196
131			79 - 202		324
			- 440		197
39				leicht erkrankt	479
69				mäßig erkrankt	479
146				schwer erkrankt	479

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 3: Fortsetzung

<u>Anzahl Probanden</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variationsbreite</u>	<u>Bemerkungen</u>	<u>Autoren</u>
9	51,5	22,2		schwer erkrankt	065
17	35,7	15,3		leicht erkrankt	193
17	72,3	64,5		mäßig bis schwer erkr.	193
	131		88 - 190		325
51	68,0	38,5		überlebt	029
10	145,0	92,9	- 300	nicht überlebt	029
					029
11	28,6	22,5			271
91	124,6	65,8		schwer erkrankt	110
5	67,4	16,4	48 - 91		136
70	23,2	16,1			441
34	68,5	35,7		überlebt	180
21	141,4	78,0		nicht überlebt	180
					235
					1

Tab. 4: Angaben zur Harnstoff-Clearance (C Hst) bei gesunden Wiederkäuern verschiedener Altersstufen

<u>Probanden</u>	<u>C Hst</u>	<u>Autoren</u>
4 Kühe	327 - 763 ml/min = 58 - 135 ml/min/qm	023
neugeborene und bis 7 Tage alte Kälber	53,3 ml/min/1,73 qm (= 30,9 ml/min/qm)*	114
8 fastende Kälber	29,6 ± 14,9 ml/min/1,73 qm (= 17,1 ± 8,6 ml/min/qm)*	114
8 weibliche Kälber 8 - 16 Tage alt	39,0 ± 7,6 ml/min = 1,23 ± 0,26 ml/min/kg = 64,9 ± 15,0 ml/min/1,73 qm (= 37,5 ± 8,7 ml/min/qm)*	116
weibliche Schafe	57 ± 13 ml/min 33 ± 2 ml/min	511
8 erwachsene weibliche Schafe	1,24 ± 0,16 ml/min/kg	008

* Aus den Angaben der Autoren unter Verwendung der Formel von BRODY (1945) umgerechnet

Tab. 5: Angaben zum Kreatinin-Blutspiegel (mg/dl) bei gesunden Wiederkäuern verschiedener Altersstufen

<u>Probanden</u>	<u>n*</u>	<u>Alter</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variations- breite</u>	<u>Normal- bereich</u>	<u>Methode***</u>	<u>Autoren</u>
Kühe					0,89 - 1,76		Kr	404
Rinder	172/24		1,48	0,13		1,22 - 1,74**	eKr	500
Rinder	42		0,93	0,11		0,71 - 1,15	Kr	236
Rind	erwachsen	1,2			1,0 - 1,5	Kr	463	
Kälber	69/10		1,1	0,1		0,9 - 1,3**	eKr	500
Kälber	12	bis 4 Wo	0,97	0,11		0,75 - 1,19**	Kr	132
Schafe	8	erwachsen	1,59	0,21		1,17 - 2,01**	Kr	008

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

** Berechnet aus $\bar{x} \pm 2s$ der Angaben

*** Kr = Gesamtkreatininchromogen (JAFFE) eKr = echtes Kreatinin

Tab. 6: Angaben zur Kreatinin-Clearance (ml/min/kg) bei gesunden Rindern verschiedener Altersstufen

Probanden	Alter	n*	\bar{x}	s	Variationsbreite	Methode***	Autoren
Kühe		166/19	1,68	0,26	0,98 - 2,36	Kr	404
Kühe							
- trockensteh.	6	1,8**			1,6 - 2,2**	eKr	442
- laktierend	6	1,8**			1,3 - 2,3**	eKr	442
Kühe	55/8	1,54	0,27			eKr	298
Kalbinnen		4	2,1**		1,8 - 2,5**	eKr	442
Rinder		34	1,28**	0,11		eKr	287
Kalbinnen	1 Jahr	4	1,58	0,40		eKr	513
Kalbinnen			1,69		1,21 - 2,27	eKr	090
Kalbinnen		12	1,91			eKr	514
Käber	1-2 Wo	3	3,2**		2,5 - 3,6**	eKr	442
Kälber	6-10 Wo	4	3,4**		3,1 - 4,4**	eKr	442
Kälber			1,21			eKr	289
Kälber		69/10	1,2	0,11		eKr	500
Kälber		10/2	1,45		1,2 - 1,7	Kr	109

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

** Originalangaben sind auf Körperoberfläche bezogen und wurden umgerechnet

*** Kr = Gesamtkreatininchromogen (JAFFE) eKr = echtes Kreatinin

Tab. 7: Angaben zum Natrium-Blutspiegel (mval/l bzw. mmol/l) bei gesunden Kälbern

<u>Alter (Tage)</u>	<u>n*</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variations- breite</u>	<u>Normal- bereich</u>	<u>Autoren</u>
0	11	167	3,5		160-174**	523
1	11	162	4,1		154-170**	523
7	11	153	3,7		146-160**	523
≤ 14	11	150	2,6		145-155**	523
		144				341
0	150	139,5				432
5		133,5				432
	58/10	134,1	0,7		133-136**	500
4-9	60	140	5		130-150**	118
	65	141,8	3,5		135-149**	195
1	27	150	1,9		146-154**	464
4	27	148	1,3		145-151**	464
12	27	148	2,1		144-152**	464
0-28				135-150		506

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 7: Fortsetzung 1

<u>Alter (Tage)</u>	<u>n*</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variations- breite</u>	<u>Normal- bereich</u>	<u>Autoren</u>
0	39	143				331
1	39	137				331
2	39	135				331
6	39	137				331
14	39	136				331
5	17	146	7,3	135-160	131-161**	113
8-22	10	140	6,0	126-150	128-152**	113
		141				507
prä- kolostral	5	153,9	2,4		149-159**	338
post-	5	144,5	5,1		143-155**	338
1/24	10	140,8	5,8	128-149	129-152**	369
1	9	138,4	6,0	126-146	126-150**	369
1- 2	4	143		137-149		283
3- 5	4	139		132-148		283
6- 8	4	140		136-148		283
9-12	4	146		138-153		283
13-16	4	144		136-150		283
≤ 14	302	129,3	8,4	100-176	112-146**	458
0-10	101	148	13		122-174**	086

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 7: Fortsetzung 2

<u>Alter (Tage)</u>	<u>n*</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variations- breite</u>	<u>Normal- bereich</u>	<u>Autoren</u>
		138				196
	31	140	4,1		132-148**	398
7-28	162/6	138,9				410
	18	154	4,1		146-162**	516
	10	136,0	7,3		121-150**	065
≤ 14	38	137,0	5,6		126-148**	193
≤ 17	267	139,7	3,5		133-147**	029
	20	142,6	2,9		137-148**	110
				122-161		136
		144,4	0,7		143-146**	409
				138-142		180
0	18	125,6	10,2		106-146**	039
1	21	121,4	9,9		101-141**	039
2	20	124,7	9,5		106-144**	039
1-14	40	140	2,6		135-145	329

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

** Berechnet aus $\bar{x} \pm 2s$ der Angaben

Tab. 8: Angaben zum Natrium-Blutspiegel (mval/l bzw. mmol/l) bei Kälbern mit akutem Durchfall

Alter (Tage)	n	\bar{x}	s	Variations- breite	Bemerkungen		Autoren
					130-160	Veränderungen nicht einheitlich	
							341
31	129,4	4,0					195
25	128,9	6,0					195
	154						507
	128						507
	137						507
23	129	4,8					178
	123						196
	126						196
1-7	30	110	0,8	96-122			472
	3	127					197
		128	2				321
6 (\bar{x})	62	136,0	24,8				516
	32	140,9	11,7				065
	9	144,2	5,5				065

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 8: Fortsetzung

<u>Alter (Tage)</u>	<u>n</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variations- breite</u>	<u>Bemerkungen</u>	<u>Autoren</u>
≤ 14	17	120,5	16,5		leicht erkrankt	193
≤ 14	17	116,5	17,2		mäßig bis schwer erkr.	193
	51	137,7	8,6		überlebt	029
	10	142,6	5,0		nicht überlebt	029
	93	136,9	11,7		schwer erkrankt	110
		144,4	0,7			409
		142,1	15,1			496
	34	133,5	7,4		überlebt	180
	21	137,7	12,3		nicht überlebt	180
	28	138		119-166		476
	4	140,0	1,4		überlebt	346
	5	137,4	2,7		nicht überlebt	346

Tab. 9: Angaben zur Natrium-Clearance (ml/min/kg) bei Rindern verschiedener Altersstufen

Probanden	n*	\bar{x}	s	Variationsbreite	Autoren
Kühe	15/8	0,02		0,003-0,066	299
Rinder	111/37	0,0037	0,0008		500
Kälber	58/10	0,0134	0,0004		500

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

Tab. 10: Angaben zur Plasma-Osmolalität (mOsm/kg H₂O) bei gesunden Kälbern

<u>Alter (Tage)</u>	<u>n*</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variations- breite</u>	<u>Normal- bereich</u>	<u>Autoren</u>
0-19	11	291	3,5		284-298**	112
0- 5	38/19	289	11	272-324	267-311**	113
8-22	13/9	284	10	271-304	264-304**	113
0-10	99	280	12		256-304**	086
7-28	151	294	6		282-306**	175

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

** Errechnet aus $\bar{x} \pm 2s$ der Angaben

Tab. 11: Angaben zur Harnflußrate bei gesunden Kälbern

Alter/ Masse	n	ml/min*	Variations- breite	ml/kg/Tag*	Bemerkung	Autoren
		2,6/m ²				
		1,6		57,6***		288
3-17 Tage	4	0,8 ± 0,2			mittleres HMV****	115
0-11 Tage	6	8,9 ± 3,4			max. HMV nach Wasserbelastung	115
	75	2,4		86,4***		177
110 bis 190 kg	4	10,8	8,3 - 13,3		Tag	059
	4	3,8	3,5 - 4,2		Nacht	059
	4	40,0	31 - 45		Maximum	059
	4	2,0	1,3 - 2,4		Minimum	059
		0,8 ± 0,1**		27,6 ± 4,8		396
	7	1,7 ± 0,2**		61,4 ± 8,6		320
≤14 Tage	3	1,6 ± 0,1**		57,2 ± 3,7		199
	5	1,6 ± 0,2**		56,2 ± 6,0		200

* $\bar{x} \pm s$

** umgerechnet aus ml/kg/Tag auf eine Körpermasse von 40 kg

*** umgerechnet aus ml/min unter Annahme einer Körpermasse von 40 kg

**** HMV = Harnminutenvolumen

Tab. 12: Angaben zu Initialdosen, Erhaltungsdosen und Äquilibrierungszeiten zur Bestimmung der Inulin-Clearance bei verschiedenen Spezies

Probanden	Initialdosis (mg/kg)	Erhaltungsdosis (mg/kg/min)	Äquilibrierungs- zeit (min)	Autoren
Kühe	ca. 40	0,4	90	023
Kühe	36	0,6		470
Rinder	9	ca. 0,5		287
Rinder	50-75	ca. 0,3	120	090
Rinder	10	0,3		277
Schafe u. Ziegen	22-33	0,2-0,3	20-30	498
erwachs. Schafe	26	ca. 0,4	60	269
narkot. Ziegen	40	0,6	30-50	207
Lämmer	50	15	60	019
Pferde	25	ca. 0,4	30	214
Menschen	40	ca. 0,5	20	460
Menschen	ca. 67		60	075
Menschen	50	0,25	45	041
Kinder	100			499
Säuglinge	ca. 67	ca. 2,8		125

Tab. 13: Angaben zum Anteil des Inulin-Verteilungsraums an der Körpermasse (l/kg) bei gesunden Rindern verschiedener Altersstufen

<u>Probanden</u>	<u>n*</u>	<u>Alter/Masse</u>	<u>Methode**</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Autoren</u>
Kuh	1	466 kg	TC VR	0,153		014
Rinder	16/10	18-26 Monate	TC VR	0,103	0,013	287
Rinder	12/10	250-672 kg	E(15 min) E(195 min)	0,097 0,145	0,005 0,010	277 277
Kalb	1	44,3 kg	TC VR	0,293		014
Kälber	12/10	4 Wochen	TC VR	0,238	0,039	287
Büffel "kälber"	6	1 - 1,5 Jahre	Vd	0,25	0,033	493

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

** TC VR = Verteilungsraum nach der Totalclearance-Methode

E = Einfuhrmethode

Vd = Verteilungsraum im Zwei-Kompartiment-Modell

Tab. 14: Gegenüberstellung von Körpermasse und Körperoberfläche
(berechnet nach BRODY und MEEH) von Kalb
und erwachsenem Rind

	<u>Kalb</u>	<u>Erwachsenes Rind</u>	<u>Relation</u>	<u>1 m^2 entspricht</u>
Körpermasse	40 kg	600 kg	1 : 15	
Oberfläche nach BRODY (1945)	$1,25 \text{ m}^2$	$5,58 \text{ m}^2$	1 : 4,54	27,0 kg
Oberfläche nach MEEH (1879)	$1,05 \text{ m}^2$	$6,41 \text{ m}^2$	1 : 6,10	37,0 kg

M	a	s	s	e	n	s	t	a	n	d	a	r	d**	Autoren
<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	(ml/min/kg)			<u>Variationsbreite</u>									<u>Normalbereich</u>
1,84	0,32				1,09	-	2,52			1,20	-	2,50	***	404
					1,3	-	2,0							015
~1,6														023
~1,9					~1,8	-	2,7							470
0,9														442
~0,9	~0,1							0,7	-	1,1	***			289
					0,74	-	1,79							287
~1,9														090
														277
														290
1,73	0,14				1,51	-	2,01			1,45	-	2,00	***	059
~3,5					~2,9	-	3,9							442
~1,9					~1,7	-	2,1							442
1,54														289
2,2	0,5													117
~1,1	~0,3							1,2	-	2,2	***			290
1,8								0,5	-	1,7	***			207

Tab. 15 a: Angaben zur Inulin-Clearance (über Dauerinfusion) bei gesunden Rindern verschiedener Altersstufen

<u>Probanden</u>	<u>Alter bzw. Körpermasse</u>	<u>Anzahl*</u>	O b e r f l ä c h e n s t a n d a r d**			<u>Normalbereich</u>
			<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variationsbreite</u>	
Kühe		10	~204	36		132 - 276***
Kühe		3	~178			
Kühe		4			124 - 191	
Kühe		4	~178			
Rinder	18 - 27 Monate	4	151		142 - 216	
Rind			~91			
Rinder	18 - 26 Monate	76/19	72,2	8,5		56 - 90***
Rinder	200 - 464 kg	4	138			
Rinder	250 - 421 kg	60	146			60 - 90
Rinder						
Kälber u. Jungbüllen			86,5	7,0		70 - 100***
Kälber	6-10 Wochen	4	169		139 - 186	
Kälber	1-2 Wochen	3	112		100 - 128	
Kälber			~55			
Kälber	2-14 Tage	40/8	75	15		45 - 105***
Kälber						30 - 50
Kälber	1 - 3 Tage		~58			

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

** ~x = Wert errechnet, Originalangabe mit anderem Standard

*** errechnet aus $\bar{x} \pm 2s$

Altersstufen

M	a	s	s	e	n	s	t	a	n	d	a	r	d**	Methode****	Halbwertszeit (min)	Autoren	
<u>\bar{x}</u>		<u>s</u>													<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	
2,61														TC		014	
~1,5														RC		343	
~0,7	~0,1													TC		500	
														RC	118,0	5,4	287
3,1														TC	57,5		493
~1,6	~0,3													RC	92,6	2,5	287
2,61														TC		500	
														TC		014	

Tab. 15 b: Angaben zur Inulin-Clearance (nach einmaliger Injektion, "single shot") bei gesunden Rindern verschiede

<u>Probanden</u>	<u>Alter bzw. Körpermasse</u>	<u>Anzahl*</u>	0 b e r f l ä c h e n s t a n d a r d**			<u>Normalbereich</u>
			<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variationsbreite</u>	
Kuh	466 kg	1	257			
Kühe		4/2	163		134 - 195	
Rinder	350 kg	16/10	54,6	5,8		43 - 66***
Rinder	18 - 26 Monate	16/10	63,2	11,5		40 - 86***
Büffelkälber	95 - 192 kg	6				
Kälber	4 Wochen	12/10	60,9	6,7		48 - 74***
Kälber	55,3 kg	12/10	56,4	10,4		36 - 77***
Kalb	44,3 kg	1	84			

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

** \bar{x} = Wert errechnet, Originalangabe mit anderem Standard

*** errechnet aus $\bar{x} \pm 2s$

**** TC = Totalclearance; RC = Renale Clearance (mit Harnsammlung)

M	a	s	s	e	n	s	t	a	n	d	a	r	d**	Autoren
<u>\bar{x}</u>		<u>s</u>		(ml/min/kg)				<u>Variationsbreite</u>				<u>Normalbereich</u>		
~8,4					~7,2	-	11,6							442
~9,3					~6,4	-	12,5							442
					8,0	-	10,1							023
~9,1					~7,2	-	11,4							442
~5,4		0,3								4,8	-	6,0***		287
5,98														289
8,65		0,18								8,3	-	9,0***		277
														290
~16,2					~15,0	-	18,9							442
10,4		3,0								4,4	-	16,4***		117
~15,5					~14,3	-	16,9							442
6,2														207

Tab. 16: Angaben zur PAH-Clearance (über Dauerinfusion) bei gesunden Rindern verschiedener Altersstufen

<u>Probanden</u>	<u>Alter bzw. Körpermasse</u>	<u>Anzahl*</u>	0 b e r f l ä c h e n s t a n d a r d**			<u>Normalbereich</u>
			<u>\bar{x}</u>	<u>s</u>	<u>Variationsbreite</u>	
Kühe		6	892		763 - 1220	
Kühe		6	975		672 - 1308	
Kühe		4			845 - 1060	
Rinder	18 - 30 Monate	4	887		701 - 1220	
Rinder	18 - 26 Monate	76/19	472,8	29,0		415 - 530***
Rind						
Rinder	250 - 421 kg	60	763,1	16,2		730 - 800***
Rind						470
Kälber	6 - 10 Wochen	4	779		720 - 909	
Kälber	2 - 20 Tage	64/14	342,2	67,6		210 - 480***
Kälber	1 - 2 Wochen	3	541		501 - 590	
Kälber	1 - 3 Tage					

* x/y = x Bestimmungen an y Probanden

** \bar{x} = Wert errechnet, Originalangabe mit anderem Standard

*** errechnet aus $\bar{x} \pm 2s$

Tab. 17 a: Angaben zu Blutveränderungen bei verschiedenen Formen von akutem Nierenversagen (ANV)
(Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.)

<u>Parameter</u>	<u>Dimension</u>	<u>Prärenales ANV</u>	<u>Renales ANV</u>		<u>Nicht oligurisch</u>
			<u>Oligurisch</u>		
Harnstoff- Plasmaspiegel	mg/dl	>43 (381) 236 ± 36 (171)	>43 (381) 229 ± 26 (171) >130 (76) 124 ± 13 (12)		>43 (381) 163 ± 28 (171) 118 ± 9 (12)
Hst/Kr-Quotient	mg/dl ----- mg/dl	>20 (350, 244)	<10 (350) 20 (244) <42 (3)		
Kreatinin- Plasmaspiegel	mg/dl	5,4 ± 0,8 (171)	3,8 ± 0,2 (12)		3,9 ± 0,3 (12)

Tab. 17 b: Angaben zu klinisch-chemischen Harnbefunden bei verschiedenen Formen von akutem Nierenversagen (ANV)
 (Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.)

<u>Parameter</u>	<u>Dimension</u>	<u>Prärenales ANV</u>	<u>Oligurisch</u>	<u>Renales ANV</u>	<u>Nicht oligurisch</u>
Osmolalität	m0sm/kg H ₂ O	>600 (350) >500 (363) >400 (244) 400 ± 54 (166) 396 ± 28 (171)	<400 (350, 244) 369 ± 22 (12) <350 (363) 318 ± 24 (166) 310 ± 19 (171)		343 ± 17 (12) 304 ± 21 (171)
Spez. Dichte	mg/ml	>1020 (350, 244, 76) ~1020 (37)	<1015 (350) 1008-1014 (76) ~1010 (244) 1010-1012 (37)		
Na-Konzentr.	mmol/l	<40 (444), <20 (350, 363, 244) 17 ± 3 (171)	10-110 (401) 68 ± 6 (12) 60 (76) 50 ± 7 (171) >40 (350, 363, 444, 478) >30 (244, 340) >20 (495)		50 ± 5 (12) 43 ± 6 (171) <20 (495)
Hst-Konzentr.	mg/dl		<1400 (76), <1000 (445) <800 (164, 165)		
Na/K-Quotient		<1 (105)	>1 (105)		

Tab. 17 c: Angaben zu Harn/Plasma-Quotienten bei verschiedenen Formen von akutem Nierenversagen (ANV)
(Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.)

<u>Quotient</u>	<u>Prärenales ANV</u>	<u>Renales ANV</u>		
		<u>Oligurisch</u>	<u>Renales ANV</u>	<u>Nicht oligurisch</u>
Harnstoff	14-100 (37); 15,2-43,7 (228); 40 (27); 20 (350, 394); 10 (105, 244); 8 (363); 6,6 (166)	14 (478); 2,1-14,3 (228); 12 (394); 10 (350, 105, 76, 340); 5 (26); 4 (244); 3 (363); 2,14 (166); 2-3,4 (37); 3,3 ± 0,5 (12)		7,4 ± 1,1 (12)
Kreatinin	51,2-241,5 (228); 42,5 ± 11,5 (238); 40 (350, 363, 444); 37 ± 5 (171); 15 (244)	2,6-37,0 (228); 20 (363); 15 (244); 12 ± 2 (171); 11,2 ± 1,1 (238); 10 (350, 478, 444)		16 ± 2 (171)
Osmolalität	1,7-3,4 (228); 1,8 (328); 1,5 (350, 244); 1,2 (38); 1,14-1,17 (166)	0,8-1,7 (228); 1,4 (340); 1,2 (350); 1,15 (190); 1,1 (378); 1,05 (210); 0,97-1,07 (166); 1,0 (444)		255
Faktionelle Elimination von Natrium (%)	1 (37, 244, 363); 0,5 (444); 0,02-0,5 (228); 0,36 ± 0,1 (171)	0,8-10,1 (228); 3,48 ± 0,5 (171); 3 (77); 2-3 (244); 1 (37, 363, 444)		2,28 ± 0,4 (171)

Tab. 18: Schematisierte Gegenüberstellung der wichtigsten klinisch-chemischen Charakteristika von prärenalem und renalem akuten Nierenversagen (ANV)

<u>Meßgröße</u>	<u>Prärenales ANV</u>	<u>Renales ANV</u>
Natriumkonzentration im Harn	niedrig	hoch
Fraktionelle Elimination von Natrium	unter 1 %	über 1 %
Kreatinin-Harn/Plasma-Quotient	hoch	niedrig
Harnstoff/Kreatinin-Quotient im Plasma	hoch	normal bis niedrig

Tab. 19: Methodik, Präzision und Richtigkeit der angewandten Untersuchungsverfahren

<u>Parameter</u>	<u>Methode</u>	<u>Präzision</u> ¹	<u>Richtigkeit</u> ²
Harnstoff	Reflotest-Urea(R) ³	6,43 % ta	6,11 % ta
Kreatinin	JAFFE ⁴	3,53 % ta	2,71 % ta
Natrium	Flammen- fotometrisch ⁵	1,67 % ta	1,37 % ta
Osmolalität	Gefrierpunkts- erniedrigung ⁶	0,40 % se 0,83 % ta	
Inulin	Anthron ⁷	Plasma: 2,0 % se Harn: 1,8 % se	5,9 % se 21,3 % se
PAH	BRATTON- MARSHALL ⁸	Plasma: 1,9 % se 10,8 % ta Harn: 1,5 % se 11,5 % ta	1,9 % se 6,2 % ta 1,2 % se 2,0 % ta
Hämatokrit	Mikrohämatokrit		

1 se = Präzision in der Serie (als VK); ta = Präzision von Tag zu Tag (als VK)

2 se bzw. ta = durchschnittliche prozentuale Abweichung der Einzelwerte vom Sollwert bei der Bestimmung in der Serie bzw. von Tag zu Tag

3 Beschreibung der Methode bei KUTTER (1983)

4 Im Interesse der Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus den Gruppen B und C mit denen aus Gruppe A (deren Ermittlung zum Teil im Rahmen der Routine erfolgte), wurde die im Labor der Klinik übliche Methodik (274) anstelle der enzymatischen (360, 161) angewandt.

5 EPPENDORF Flammenfotometer FCM 6341 und 6342

6 KNAUER Semi-Micro Osmometer Type M

7 Nach der Arbeitsvorschrift von BERÖTER (1978)

8 Nach der Arbeitsvorschrift von COLOMBO (1978)

Tab. 20: Ergebnisse der Untersuchungen zum Harnstoff-Plasmaspiegel und zur renalen Ausscheidung von Harnstoff bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 1. Beschreibende und vergleichende Statistik

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
P Hst	A	Kontrollen	25,3	10,3		123/42	
		Patienten	70,6	54,9		217/140	p<0,001
P Hst	A	Heilbare Patienten	64,5	47,1		160/102	
		Nicht heilbare Pat.	88,2	70,5		57/38	p<0,05
Hst/Kr-Quot.	A	Kontrollen	18,9	9,9		122/42	
		Patienten	37,5	17,0		211/138	p<0,001
Hst/Kr-Quot.	C	Kontrollen	16,6	4,1		13/2	
		Patienten	41,1	20,1		30/17	p<0,001
Hst/Kr-Quot.	A	Heilbare Patienten	37,0	16,0		155/101	
		Nicht heilbare Pat.	39,2	20,0		56/37	n.s.

1 P Hst = Harnstoff-Plasmaspiegel; Hst/Kr-Quot. = Harnstoff/Kreatinin-Quotient im Plasma
 Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezuglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90)

4 \bar{x} = arithmetisches Mittel der Meßwerte

5 s = Standardabweichung der Meßwerte vom arithmetischen Mittel

6 VK = Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})

7 x/y = x Bestimmungen an y Probanden

8 bezogen auf Bestimmungen; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 20: Fortsetzung

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
C Hst/KM	C	Kontrollen	0,58	0,44	75,9	13/2	n.s.
		Patienten	0,74	0,54	73,0	30/17	
C Hst/Of1	C	Kontrollen	19,73	15,94	80,8	13/2	n.s.
		Patienten	23,20	15,63	67,4	30/17	
Harnstoff- Rückdiffusions- Rate	C	Kontrollen	0,71	0,21		13/2	p<0,01
		Patienten	0,42	0,34		26/16	
Harnstoff- Exkretions- Rate	C	Kontrollen	0,12	0,08		13/2	p<0,01
		Patienten	0,45	0,41		29/17	

1 C Hst/KM bzw. C Hst/Of1 = auf Körpermasse bzw. Körperoberfläche bezogene Harnstoff-Clearance
Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezüglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 \bar{x} = arithmetisches Mittel der Meßwerte

5 s = Standardabweichung der Meßwerte vom arithmetischen Mittel

6 VK = Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})

7 x/y = x Bestimmungen an y Probanden

8 bezogen auf Bestimmungen; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

Tab. 21: Ergebnisse der Untersuchungen zum Harnstoff-Plasmaspiegel und zur renalen Ausscheidung von Harnstoff bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 2. Prüfung auf Korrelationen

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
P Hst	Alter	A	Kontrollen	121	0,10/0,20	
P Hst	Htk	A	Patienten	212	0,25/0,14	$y = 34,5 + 0,024 x^2$
Hst/Kr-Quotient	Htk	A	Patienten	207	0,13/0,14	
Harnstoff- Clearance	Harn- minuten- volumen	C	Kontrollen	11	0,41/0,55	
		C	Patienten	28	0,39/0,36	$y = 19,05 + 4,61 x$
		C	Ganze Gruppe	41	0,17/0,30	
Harnstoff- Exkretions- Rate	Harn- minuten- volumen	C	Kontrollen	11	0,29/0,55	
		C	Patienten	27	0,52/0,36	$y = 7,48 + 5,03 x$
		C	Ganze Gruppe	40	0,01/0,30	
P Hst	Harnminuten- volumen	C	Kontrollen	11	0,43/0,55	
P Hst		C	Patienten	28	0,11/0,36	

1 P Hst = Harnstoff-Plasmaspiegel, Htk = Hämatokrit

Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezüglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 FG = Freiheitsgrade (bezogen auf Bestimmungen)

5 r/Tab = ermittelter Korrelationskoeffizient aus statistischen Tabellenwerken für die betreffenden FG und Signifikanzniveau 0,05 abgelesener bzw. interpolierter Korrelationskoeffizient

6 wird nur bei signifikanter Korrelation angegeben

Tab. 22: Harnstoff-Plasmaspiegel (mg/dl) bei gesunden Kälbern zu verschiedenen Zeitpunkten der ersten beiden Lebenswochen

	1. Lebenstag	2. Lebenstag	3. Lebenstag	4. - 14. Lebenstag
Mittelwert	23,7 (= 100 %)	* 25,8 (109 %) / 25,3 (107 %)	** / 21,7 (92 %) / 20,1 (85 %)	* 23,3 (98 %) / 26,3 (111 %)
Standard- abweichung	6,6	7,9 / 6,7	8,7 / 9,8	12,3 / 9,2
Anzahl Bestimmungen	13	13 / 21	13 / 20	13 / 66

* auf der Basis der Werte von den 13 Tieren, von denen am ersten Lebenstag Proben genommen worden waren

** auf der Basis aller verfügbaren Werte

Tab. 23: Ergebnisse der Untersuchungen zum Kreatinin-Plasmaspiegel und zur renalen Ausscheidung von Kreatinin bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 1. Beschreibende und vergleichende Statistik

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
P Kr	A	Kontrollen	1,54	0,74	48,1	123/42	
		Kontrollen \geq 3 Tage	1,22	0,32	26,2	67/39	p<0,01
		Patienten	2,00	1,54	77,0	212/138	
P Kr	A	Heilbare Patienten	1,77	1,01		156/101	
		Nicht heilbare Pat.	2,52	2,42		56/37	p<0,05
U/P Kr	A	Kontrollen	72,9	83,3		124/42	
		Patienten	52,2	46,0		207/138	p<0,01
U/P Kr	A	Kontrollen $<$ 3 Tage	95,1	102,5		55/22	
		Kontrollen \geq 3 Tage	57,5	61,7		69/39	p<0,05
U/P Kr	A	Heilbare Patienten	52,9	46,1		151/101	
		Nicht heilbare Pat.	50,8	46,1		56/37	n.s.

1 P Kr = Kreatinin-Plasmaspiegel; U/P Kr = Kreatinin-Harn/Plasma-Quotient
 Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezuglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 \bar{x} = arithmetisches Mittel der Meßwerte

5 s = Standardabweichung der Meßwerte vom arithmetischen Mittel

6 VK = Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})

7 x/y = x Bestimmungen an y Probanden

8 bezogen auf Bestimmungen; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 23: Fortsetzung

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
C Kr/KM	C	Kontrollen	1,97	0,44	22,3	13/2	p<0,05
		Patienten	1,38	0,54	39,1	30/17	
C Kr/Of1	C	Kontrollen	65,30	15,93	24,4	13/2	p<0,01
		Patienten	42,96	16,67	38,8	30/17	
Kreatinin-Koeffizient	C	Kontrollen	40,97	7,95		13/2	p<0,001
		Patienten	28,44	7,63		30/17	
Kreatinin-Koeffizient	C	Kontrollen	28,45	5,52		13/2	p<0,001
		Patienten	19,75	5,30		30/17	

1 C Kr/KM bzw. C Kr/Of1 = auf Körpermasse bzw. Körperoberfläche bezogene Kreatinin-Clearance
Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezüglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).
263

4 \bar{x} = arithmetisches Mittel der Meßwerte

5 s = Standardabweichung der Meßwerte vom arithmetischen Mittel

6 VK = Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})

7 x/y = x Bestimmungen an y Probanden

8 bezogen auf Bestimmungen; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

Tab. 24: Ergebnisse der Untersuchungen zum Kreatinin-Plasmaspiegel und zur renalen Ausscheidung von Kreatinin bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 2. Prüfung auf Korrelationen

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
P Kr	Alter	A	Kontrollen	121	0,40/0,18	$y = 1,93 - 0,077 x$
P Kr	Htk	A	Patienten	208	0,18/0,14	$y = 1,22 + 0,0005 x^2$
P Kr	HMV	C	Kontrollen	11	0,26/0,55	
P Kr	HMV	C	Patienten	28	0,03/0,36	
C Kr	HMV	C	Kontrollen	11	0,39/0,55	
C Kr	HMV	C	Patienten	28	0,07/0,36	
P Kr	C Kr/KM	C	Kontrollen	11	0,57/0,55	$y = 2,20 - 0,35 x$
P Kr	C Kr/KM	C	Kontrollen	11	0,64/0,55	$y = 1,98 - 0,73 \ln x$
P Kr	C Kr/KM	C	Kontrollen	11	0,61/0,55	$y = 1,97 x^{-0,43}$
P Kr	C Kr/KM	C	Kontrollen	11	0,93/0,55	$yx = 2,90$
P Kr	C Kr/KM	C	Patienten	28	0,64/0,36	$y = 3,86 - 1,53 x$
P Kr	C Kr/KM	C	Patienten	28	0,82/0,36	$y = 2,24 - 2,17 \ln x$
P Kr	C Kr/KM	C	Patienten	28	0,83/0,36	$y = 1,84 x^{-0,795}$
P Kr	C Kr/KM	C	Patienten	28	0,80/0,36	$yx = 1,85$

1 P Kr = Kreatinin-Plasmaspiegel, C Kr = Kreatinin-Clearance, Htk = Hämatokrit, HMV = Harnminutenvolumen, KM = Körpermasse. Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezuglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 FG = Freiheitsgrade (bezogen auf Bestimmungen)

5 r/Tab = ermittelter Korrelationskoeffizient aus statistischen Tabellenwerken für die betreffenden FG und Signifikanzniveau 0,05 abgelesener bzw. interpolierter Korrelationskoeffizient

6 wird nur bei signifikanter Korrelation angegeben

Tab. 25: Kreatinin-Plasmaspiegel (mg/dl) bei gesunden Kälbern zu verschiedenen Zeitpunkten der ersten beiden Lebenswochen

	1. Lebenstag	2. Lebenstag	3. Lebenstag	4. - 14. Lebenstag
Mittelwert	2,91 (= 100 %)	* 1,93 / ** 1,79 (66 %) / (62 %)	* 1,38 / ** 1,34 (47 %) / (46 %)	* 1,24 / ** 1,22 (43 %) / (42 %)
Standard- abweichung	1,18	0,47 / 0,47	0,22 / 0,23	0,19 / 0,32
Anzahl Bestimmungen	14	14 / 21	14 / 20	14 / 67

* auf der Basis der Werte von den 14 Tieren, von denen am ersten Lebenstag Proben genommen worden waren

** auf der Basis aller verfügbaren Werte

Tab. 26: Ergebnisse der Untersuchungen zum Natrium-Plasmaspiegel und zur renalen Ausscheidung von Natrium bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 1. Beschreibende und vergleichende Statistik

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
P Na	A	Kontrollen	142,6	5,2		122/42	p<0,01
		Patienten	140,5	7,6		215/139	
P Na	A	Heilbare Patienten	140,6	6,9		158/101	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	140,4	9,2		57/38	
FE Na	A	Kontrollen	0,80	1,10		122/42	p<0,01
		Patienten	1,44	2,34		209/138	
FE Na	A	Heilbare Patienten	1,46	2,53		154/101	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	1,38	1,70		55/37	
C Na/KM	C	Kontrollen	0,034	0,019	55,9	13/2	n.s.
		Patienten	0,024	0,019	79,2	30/17	
C Na/Of1	C	Kontrollen	1,119	0,646	57,7	13/2	p<0,05
		Patienten	0,714	0,528	74,0	30/17	

1 P Na = Natrium-Plasmaspiegel, FE Na = Fraktionelle Elimination von Natrium,
 C Na/KM bzw. C Na/Of1 = auf Körpermasse bzw. Körperoberfläche bezogene Natrium-Clearance
 Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezuglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 \bar{x} = arithmetisches Mittel der Meßwerte

5 s = Standardabweichung der Meßwerte vom arithmetischen Mittel

6 VK = Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})

7 x/y = x Bestimmungen an y Probanden

8 bezogen auf Bestimmungen; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

Tab. 27: Ergebnisse der Untersuchungen zum Natrium-Plasmaspiegel und zur renalen Ausscheidung von Natrium bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 2. Prüfung auf Korrelationen

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
P Na	Alter	A	Kontrollen	120	0,04/0,18	
P Na	Htk	A	Patienten	211	0,10/0,14	
U Na	Htk	A	Patienten	212	0,26/0,14	$y = 106,5 - 1,58 x$
FE Na	Htk	A	Patienten	203	0,12/0,14	
C Na	HMV	C	Kontrollen	11	0,69/0,55	$y = 0,438 + 0,196 x$
C Na	HMV	C	Patienten	28	0,74/0,36	$y = 0,24 + 0,35 x$

1 P Na = Natrium-Plasmaspiegel, U Na = Natrium-Harnkonzentration, FE Na = fraktionelle Elimination von Natrium, C Na = Natrium-Clearance, Htk = Hämatokrit, HMV = Harnminutenvolumen
 Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezuglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 FG = Freiheitsgrade (bezogen auf Bestimmungen)

5 r/Tab = ermittelter Korrelationskoeffizient aus statistischen Tabellenwerken für die betreffenden FG und Signifikanzniveau 0,05 abgelesener bzw. interpolierter Korrelationskoeffizient

6 wird nur bei signifikanter Korrelation angegeben

Tab. 28: Natrium-Plasmaspiegel (mmol/l) bei gesunden Kälbern zu verschiedenen Zeitpunkten der ersten beiden Lebenswochen

	1. Lebenstag	2. Lebenstag	3. Lebenstag	4. - 14. Lebenstag
Mittelwert	143,0 (= 100 %)	* 141,9 / 142,3 (99 %) / (100 %)	* 141,3 / 142,4 (99 %) / (100 %)	* 141,7 / 142,4 (99 %) / (100 %)
Standard- abweichung	5,9	4,6 / 4,2	3,5 / 4,5	3,2 / 6,0
Anzahl Bestimmungen	14	14 / 21	14 / 23	14 / 64

* auf der Basis der Werte von den 14 Tieren, von denen am ersten Lebenstag Proben genommen worden waren

** auf der Basis aller verfügbaren Werte

Tab. 29: Ergebnisse der Untersuchungen zur Plasma-Osmolalität und zur renalen Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen und freien Wassers bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 1. Beschreibende und vergleichende Statistik

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
P Osmo	A	Kontrollen	290,0	13,5		118/39	
		Patienten	295,4	21,5		202/130	p<0,01
P Osmo	A	Heilbare Patienten	293,2	19,2		149/95	
		Nicht heilbare Pat.	301,7	26,4		53/35	p<0,05
U/P Osmo	A	Kontrollen	1,23	0,76		68/30	
		Patienten	2,02	0,84		133/93	p<0,01
U/P Osmo	A	Heilbare Patienten	2,01	0,86		98/66	
		Nicht heilbare Pat.	2,03	0,78		35/27	n.s.
U Osmo	A	Kontrollen	360	226		71/30	
		Patienten	588	250		140/93	p<0,001
C Osmo/KM	C	Kontrollen	0,062	0,037	59,7	9/3	
		Patienten	0,053	0,031	58,5	29/17	n.s.
C Osmo/Of1	C	Kontrollen	2,10	1,34	63,8	9/3	
		Patienten	1,74	1,00	57,5	29/17	n.s.
osmotic load	C	Kontrollen	712	119		9/3	
		Patienten	901	524		29/17	n.s.
osmotic load/KM	C	Kontrollen	23,85	12,40		9/3	
		Patienten	24,44	14,41		29/17	n.s.

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 29: Fortsetzung

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
$C\ H_2O/KM$	C	Kontrollen	0,085	0,057		9/3	p<0,001
		Patienten	-0,008	0,030		29/17	
$C\ H_2O/Of1$	C	Kontrollen	2,780	1,800		9/3	p<0,001
		Patienten	-0,231	0,933		29/17	
HMV Cp1+2	C	Kontrollen	4,41	2,73		20/4	p<0,001
		Patienten	1,84	1,52		30/17	
Errechn. HTV	C	Kontrollen	6,31	3,93		20/4	p<0,001
		Patienten	2,60	1,92		30/17	
HMV/KM	C	Kontrollen	0,106	0,063		20/4	p<0,001
		Patienten	0,049	0,039		30/17	

1 P Osmo = Plasma-Osmolalität, U/P Osmo = osmotischer Harn/Plasma-Quotient, U Osmo = Harn-Osmolalität, C Osmo/KM bzw. C Osmo/Of1 = auf Körpermasse bzw. Körperoberfläche bezogene Clearance der osmotisch aktiven Substanzen, osmotic load = pro Tag mit dem Harn ausgeschiedene Menge an osmotisch aktiven Substanzen, C H₂O = Clearance des freien Wassers, HMV Cp1+2 = durchschnittliches Harnminutenvolumen während der beiden Clearanceperioden 1 und 2 (vgl. S. 92), Errechn. HTV = hochgerechnetes Harntagesvolumen
Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezüglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 \bar{x} = arithmetisches Mittel der Meßwerte

5 s = Standardabweichung der Meßwerte vom arithmetischen Mittel

6 VK = Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})

7 x/y = x Bestimmungen an y Probanden

8 bezogen auf Bestimmungen; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

Tab. 30: Ergebnisse der Untersuchungen zur Plasma-Osmolalität und zur renalen Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen und freien Wassers bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 2. Prüfung auf Korrelationen

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
U/P Osmo	Htk	A	Patienten	128	0,12/0,18	
C Osmo	HMV	C	Kontrollen	7	0,69/0,67	$y = 0,105 + 0,442 x$
C Osmo	HMV	C	Patienten	27	0,59/0,36	$y = 1,05 + 0,44 x$
C Osmo	HMV	C	Ganze Gruppe	36	0,64/0,32	$y = 1,12 + 0,338 x$
C H ₂ O	HMV	C	Kontrollen	5	0,88/0,75	$y = -0,032 + 0,539 x$
C H ₂ O	HMV	C	Patienten	26	0,49/0,37	$y = -1,88 + 0,69 x$

1 U/P Osmo = osmotischer Harn/Plasma-Quotient, C Osmo = Clearance der osmotisch aktiven Substanzen,
 C H₂O = Clearance des freien Wassers, Htk = Hämatokrit, HMV = Harnminutenvolumen
 Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezuglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl: S. 90).

4 FG = Freiheitsgrade (bezogen auf Bestimmungen)

5 r/Tab = ermittelter Korrelationskoeffizient/aus statistischen Tabellenwerken für die betreffenden FG
 und Signifikanzniveau 0,05 abgelesener bzw. interpolierter Korrelationskoeffizient

6 wird nur bei signifikanter Korrelation angegeben

Tab. 31: Plasma-Osmolalität (mOsm/kg H₂O) bei gesunden Kälbern zu verschiedenen Zeitpunkten der ersten beiden Lebenswochen

	1. Lebenstag	2. Lebenstag	3. Lebenstag	4. - 14. Lebenstag	
Mittelwert	291,8 (= 100 %)	288,1 (99 %) *	291,6 (100 %) **	292,6 (100 %) *	292,7 (100 %) **
Standard- abweichung	8,2	7,3 / 10,1		10,4 / 11,9	8,0 / 7,6
Anzahl Bestimmungen	13	13 / 20		13 / 21	13 / 64

* auf der Basis der Werte von den 13 Tieren, von denen am ersten Lebenstag Proben genommen worden waren

** auf der Basis aller verfügbaren Werte

Tab. 32: Ergebnisse der Untersuchungen zum Inulin-Verteilungsraum und zur Inulin-Clearance bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 1. Beschreibende und vergleichende Statistik

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷
TC VR In	B	Patienten	9,90	3,15		46/24
TC VR In/KM	B	Patienten	0,27	0,08		46/24
TC In	B	Patienten	95,7	44,7	46,8	46/24
TC In/KM	B	Patienten	2,61	1,17	44,7	46/24
TC In/Of1	B	Patienten	80,32	36,34	45,3	46/24
TC In/TC VR In	B	Patienten	0,98	0,33	33,9	46/24
<hr/>						
t 1/2 α In	B	Patienten	6,07	1,71		37/22
t 1/2 β In	B	Patienten	74,8	19,5		44/24
Vd In	B	Patienten	8,45	2,90		40/23
V1 In/KM	B	Patienten	0,09	0,03		40/23
Vd In/KM	B	Patienten	0,24	0,07		40/23
2Co C In	B	Patienten	80,9	37,8	46,8	40/23
2Co C In/KM	B	Patienten	2,21	1,02	46,1	40/23
2Co C In/Of1	B	Patienten	67,93	31,20	45,9	40/23
2Co C In/V1 In	B	Patienten	2,66	1,15	43,2	40/23
2Co C In/Vd In	B	Patienten	0,95	0,31	32,7	40/23

1 TC VR In = Inulin-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell, KM = Körpermasse, Of1 = Körperoberfläche, TC In = Inulin-Totalclearance, t 1/2 α In = Halbwertszeit des Inulin-Plasmaspiegels in der Verteilungsphase des Zwei-Kompartiment-Modells (= 2 Co), t 1/2 β In = Halbwertszeit des Inulin-Plasmaspiegels in der Ausscheidungsphase im 2 Co, Vd In = Inulin-Verteilungsraum im 2 Co, V1 = zentrales Kompartiment im 2 Co, 2Co C In = Inulin-Clearance im 2 Co
 Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 32: Fortsetzung 1

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
TC VR In/KM	B	Heilbare Patienten	0,25	0,07		19/9	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	0,28	0,09		27/15	
TC In/KM	B	Heilbare Patienten	2,29	0,92		19/9	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	2,82	1,29		27/15	
TC In/TC VR In	B	Heilbare Patienten	0,91	0,31		19/9	n.s..
		Nicht heilbare Pat.	1,03	0,35		27/15	
V1 In/KM	B	Heilbare Patienten	0,08	0,03		18/8	p<0,05
		Nicht heilbare Pat	0,10	0,03		22/15	
Vd In/KM	B	Heilbare Patienten	0,21	0,07		18/8	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	0,25	0,07		22/15	
2Co C In/KM	B	Heilbare Patienten	1,79	0,74		18/8	p<0,05
		Nicht heilbare Pat.	2,54	1,10		22/15	
2Co C In/V1 In	B	Heilbare Patienten	2,65	1,35		18/8	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	2,66	0,99		22/15	
2Co C In/Vd In	B	Heilbare Patienten	0,87	0,27		18/8	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	1,01	0,33		22/15	

1 TC VR In = Inulin-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell, KM = Körpermasse, Of₁ = Körperoberfläche, TC In = Inulin-Totalclearance, t 1/2 In = Halbwertszeit des Inulin-Plasmaspiegels in der Verteilungsphase des Zwei-Kompartiment-Modells (= 2 Co), t 1/2 β In = Halbwertszeit des Inulin-Plasmaspiegels in der Ausscheidungsphase im 2 Co, Vd In = Inulin-Verteilungsraum im 2 Co, V1 = zentrales Kompartiment im 2 Co, 2Co C In = Inulin-Clearance im 2 Co
Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 32: Fortsetzung 2

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
WAR In VoP	C	Kontrollen	34	13		17/4	n.s.
		Patienten	29	15		27/16	
WAR In Cp1	C	Kontrollen	80	25		20/4	n.s.
		Patienten	79	29		25/16	
WAR In Cp2	C	Kontrollen	85	18		15/4	p<0,05
		Patienten	70	21		23/16	
VR In VoP/KM	C	Kontrollen	0,27	0,06		17/4	p<0,05
		Patienten	0,35	0,11		27/16	
VR In Cp1/KM	C	Kontrollen	0,30	0,07		17/4	p<0,01
		Patienten	0,40	0,13		25/16	
VR In Cp2/KM	C	Kontrollen	0,34	0,06		12/3	p<0,05
		Patienten	0,47	0,15		23/16	

1 WAR In VoP = Wiederauffindungsrate von Inulin während der Vorperiode (vgl. S. 92), Cp1 bzw. Cp2 = erste bzw. zweite Clearance-Periode (vgl. S. 92), VR In VoP bzw. VR In Cp1 bzw. VR In Cp2 = Verteilungsraum von Inulin nach der Einfuhrmethode (vgl. S. 40) am Ende der Vorperiode bzw. der ersten bzw. der zweiten Clearance-Periode

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 32: Fortsetzung 3

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
C In	C	Kontrollen	80,2	20,9	26,2	20/4	p<0,01
		Patienten	51,6	20,7	40,2	27/16	
C In/KM	C	Kontrollen	1,85	0,40	21,6	20/4	p<0,01
		Patienten	1,37	0,58	42,3	27/16	
C In/Of1	C	Kontrollen	60,3	14,1	23,3	20/4	p<0,001
		Patienten	42,7	17,1	40,0	27/16	
C In/VR In Cp2	C	Kontrollen	0,59	0,18	30,5	12/3	p<0,01
		Patienten	0,36	0,19	52,8	23/16	
TC In/KM	B	Probanden ⁹	2,66	0,96			
C In/KM	C		1,46	0,58		22/14	p<0,01
2Co C In/KM	B	Probanden ⁹	2,15	0,97			
C In/KM	C		1,45	0,63		22/14	p<0,01
Vd In/KM	B	Probanden ⁹	0,26	0,08			
VR In VoP/KM	C		0,34	0,10		22/14	p<0,01

1 C In = Inulin-Clearance, übrige Abkürzungen siehe vorhergehende Seiten dieser Tabelle.

Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezüglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 \bar{x} = arithmetisches Mittel der Meßwerte

5 s = Standardabweichung der Meßwerte vom arithmetischen Mittel

6 VK = Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})

7 x/y = x Bestimmungen an y Probanden

8 bezogen auf Bestimmungen; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

9 Messungen wurden jeweils am selben Individuum am selben Tag durchgeführt

Tab. 33: Ergebnisse der Untersuchungen zum Inulin-Verteilungsraum und zur Inulin-Clearance bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 2. Prüfung auf Korrelationen

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
TC VR In/KM	Alter	B	Patienten	44	0,25/0,30	
TC In/KM	Alter	B	Patienten	44	-0,03/0,30	
TC In/TC VR In	Alter	B	Patienten	44	-0,11/0,30	
Vd In/KM	Alter	B	Patienten	38	0,22/0,32	
2Co C In/KM	Alter	B	Patienten	38	0,20/0,32	
2Co C In/Vd In	Alter	B	Patienten	38	-0,12/0,32	
TC VR In	KM	B	Patienten	44	0,37/0,30	$y = 5,91 + 0,0028 x^2$
TC In	KM	B	Patienten	44	0,05/0,30	
Vd In	KM	B	Patienten	38	0,26/0,32	
2Co C In	KM	B	Patienten	38	0,06/0,32	

¹ TC VR In = Inulin-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell, KM = Körpermasse, TC In = Inulin-Totalclearance, Vd In = Inulin-Verteilungsraum im Zwei-Kompartimentmodell (= 2Co), 2Co C In = Inulin-Clearance im 2Co
 Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 33: Fortsetzung 1

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
TC VR In	Exsikkosegrad ⁷	B	Patienten	41	-0,35/0,30	$y = 11,37 - 0,245 x^2$
TC VR In/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	41	-0,25/0,30	
TC VR In/Of1	Exsikkosegrad	B	Patienten	41	-0,31/0,30	$y = 9,30 - 0,169 x^2$
TC In/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	41	0,25/0,30	
TC In/TC VR In	Exsikkosegrad	B	Patienten	41	0,35/0,30	$y = 0,438 + 0,128 x^2$
t 1/2 α In	Exsikkosegrad	B	Patienten	36	0,18/0,32	
t 1/2 β In	Exsikkosegrad	B	Patienten	41	-0,18/0,30	
Vd In	Exsikkosegrad	B	Patienten	36	-0,37/0,32	$y = 10,00 - 0,24 x^2$
Vd In/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	36	-0,26/0,32	
Vd In/Of1	Exsikkosegrad	B	Patienten	36	0,32/0,32	$y = 8,17 - 0,171 x^2$
V1 In/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	36	-0,24/0,32	
V2 In/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	36	-0,23/0,32	
2Co C In/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	36	-0,07/0,32	
2Co C In/Vd In	Exsikkosegrad	B	Patienten	36	0,39/0,32	$y = 0,31 + 0,153 x^2$

1 Of1 = Körperoberfläche, t 1/2 α In = Halbwertszeit des Inulin-Plasmaspiegels in der Verteilungsphase des Zwei-Kompartimentmodells (= 2Co), t 1/2 β In = Halbwertszeit des Inulin-Plasmaspiegels in der Ausscheidungsphase des 2Co, V1 In bzw. V2 In = zentrales bzw. peripheres Kompartiment des Inulin-Verteilungsraums im 2Co; übrige Abkürzungen siehe erste Seite dieser Tabelle.

Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

7 Kodifiziert nach klinischen Kriterien (0 = o.b.B., 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = stark exsikkotisch)

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 33: Fortsetzung 2

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
TC In	TC VR In/KM	B	Patienten	44	0,12/0,30	
2Co C In	Vd In/KM	B	Patienten	38	0,54/0,32	$y = 21,64 + 255,3 x$
2Co C In	V1 In/KM	B	Patienten	38	0,48/0,32	$y = 28,13 + 597,4 x$
C In	HMV	C	Kontrollen	18	0,56/0,44	$y = 61,25 + 4,30 x$
C In	HMV	C	Patienten	25	0,07/0,38	
C In/KM	P In Cp1+2	C	Kontrollen	18	0,13/0,44	
C In/KM	P In Cp1+2	C	Patienten	25	0,36/0,38	
C In/KM	P In Cp1+2	C	Ganze Gruppe	45	0,48/0,29	$y = 2,50 - 0,017 x$

1 C In = Inulin-Clearance, HMV = Harnminutenvolumen, P In Cp1+2 = durchschnittlicher Inulin-Plasma-
spiegel während der beiden Clearanceperioden (vgl. S. 92); übrige Abkürzungen siehe vorhergehende Seiten
dieser Tabelle. Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezuglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 FG = Freiheitsgrade (bezogen auf Bestimmungen)

5 r/Tab = ermittelter Korrelationskoeffizient/aus statistischen Tabellenwerken für die betreffenden FG
und Signifikanzniveau 0,05 abgelesener bzw. interpolierter Korrelationskoeffizient

6 wird nur bei signifikanter Korrelation angegeben

Tab. 34: Ergebnisse der Untersuchungen zum PAH-Verteilungsraum und zur PAH-Clearance bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
 1. Beschreibende und vergleichende Statistik

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷
TC VR PAH	B	Patienten	17,83	6,80		43/23
TC VR PAH/KM	B	Patienten	0,47	0,17		43/23
TC PAH	B	Patienten	366,4	177,9	48,5	43/23
TC PAH/KM	B	Patienten	9,79	4,60	47,0	43/23
TC PAH/Of1	B	Patienten	304,1	144,3	47,5	43/23
TC PAH/TC VR PAH	B	Patienten	2,12	0,89	42,0	43/23
<hr/>						
t 1/2 α PAH	B	Patienten	5,17	2,51		34/22
t 1/2 β PAH	B	Patienten	36,90	14,54		42/23
Vd PAH	B	Patienten	13,97	7,28		34/21
V1 PAH/KM	B	Patienten	0,14	0,06		34/21
Vd PAH/KM	B	Patienten	0,37	0,16		34/21
2Co C PAH	B	Patienten	254,4	111,0	43,6	34/21
2Co C PAH/KM	B	Patienten	6,78	2,86	42,1	34/21
2Co C PAH/Of1	B	Patienten	211,1	89,3	42,3	34/21
2Co C PAH/V1 PAH	B	Patienten	5,72	2,91	50,9	34/21
2Co C PAH/Vd PAH	B	Patienten	2,01	0,90	44,5	34/21
<hr/>						
TC FF	B	Patienten	0,25	0,09		40/20
2Co FF	B	Patienten	0,30	0,10		30/18

1 TC VR PAH = PAH-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell, KM = Körpermasse, Of1 = Körperoberfläche, TC PAH = PAH-Totalclearance, t 1/2 α PAH = Halbwertszeit des PAH-Plasmaspiegels in der Verteilungsphase des Zwei-Kompartiment-Modells (= 2 Co), t 1/2 β PAH = Halbwertszeit des PAH-Plasmaspiegels in der Ausscheidungsphase im 2 Co, Vd PAH = PAH-Verteilungsraum im 2 Co, V1 = zentrales Kompartiment im 2 Co, 2Co C PAH = PAH-Clearance im 2 Co, TC FF = Filtrationsfraktion im Totalclearance-Modell, 2Co FF = Filtrationsfraktion im 2Co
 Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 34: Fortsetzung 1

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
TC VR PAH/KM	B	Heilbare Patienten	0,45	0,13		18/10	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	0,49	0,19		25/13	
TC PAH/KM	B	Heilbare Patienten	9,55	3,27		18/10	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	9,96	5,42		25/13	
TC PAH/TC VR PAH	B	Heilbare Patienten	2,36	1,16		18/10	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	1,94	0,59		25/13	
V1 PAH/KM	B	Heilbare Patienten	0,13	0,06		14/8	n.s.
		Nicht heilbare Pat	0,14	0,07		20/13	
Vd PAH/KM	B	Heilbare Patienten	0,35	0,13		14/8	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	0,38	0,17		20/13	
2Co C PAH/KM	B	Heilbare Patienten	6,71	1,96		14/8	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	6,83	3,40		20/13	
2Co C PAH/V1 PAH	B	Heilbare Patienten	6,41	3,91		14/8	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	5,24	1,91		20/13	
2Co C PAH/Vd PAH	B	Heilbare Patienten	2,26	1,22		14/8	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	1,84	0,55		20/13	
TC FF		Heilbare Patienten	0,24	0,09		17/9	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	0,26	0,09		23/11	
2Co FF		Heilbare Patienten	0,28	0,11		13/7	n.s.
		Nicht heilbare Pat.	0,31	0,09		17/11	

1 Bezuglich der Abkürzungen siehe erste Seite dieser Tabelle
 Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 34: Fortsetzung 2

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
WAR PAH VoP	C	Kontrollen	36	18		13/2	n.s.
		Patienten	36	18		20/12	
WAR PAH Cp1	C	Kontrollen	78	30		12/2	n.s.
		Patienten	74	23		18/12	
WAR PAH Cp2	C	Kontrollen	67	17		11/2	n.s.
		Patienten	63	21		17/12	
VR PAH VoP/KM	C	Kontrollen	0,83	0,42		13/2	n.s.
		Patienten	0,71	0,34		20/12	
VR PAH Cp1/KM	C	Kontrollen	1,06	0,47		12/2	n.s.
		Patienten	0,95	0,48		18/12	
VR PAH Cp2/KM	C	Kontrollen	1,72	0,54		10/2	p<0,05
		Patienten	1,19	0,62		17/12	

1 WAR PAH VoP = Wiederauffindungsrate von PAH während der Vorperiode (vgl. S. 92), Cp1 bzw. Cp2 = erste bzw. zweite Clearance-Periode (vgl. S. 92), VR PAH VoP bzw. VR PAH Cp1 bzw. VR PAH Cp2 = Verteilungsraum von PAH nach der Einfuhrmethode (vgl. S. 40) am Ende der Vorperiode bzw. der ersten bzw. der zweiten Clearance-Periode

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 34: Fortsetzung 3

Parameter ¹	Gruppe ²	Untergruppe ³	\bar{x} ⁴	s ⁵	VK ⁶	n ⁷	t-Test ⁸
C PAH	C	Kontrollen	312,8	139,0	44,4	13/2	p<0,001
		Patienten	128,7	48,5	37,7	24/13	
C PAH/KM	C	Kontrollen	7,09	2,54	35,8	13/2	p<0,001
		Patienten	3,36	1,09	32,4	24/13	
C PAH/Of1	C	Kontrollen	237,2	93,5	39,4	13/2	p<0,001
		Patienten	105,9	35,8	33,8	24/13	
C PAH/VR PAH Cp2	C	Kontrollen	0,43	0,17	39,5	10/2	n.s.
		Patienten	0,43	0,34	79,1	17/11	
FF	C	Kontrollen	0,32	0,15		13/2	n.s.
		Patienten	0,32	0,12		21/12	
TC PAH/KM	B	Probanden ⁹	8,54	3,17		21/10	p<0,001
			4,00	3,03			
ZCo C PAH/KM	B	Probanden ⁹	6,23	2,49		18/10	n.s.
			4,19	3,22			
Vd PAH/KM	B	Probanden ⁹	0,35	0,12		18/10	p<0,001
			0,86	0,51			

1 C PAH = PAH-Clearance, übrige Akürzungen siehe vorhergehende Seiten dieser Tabelle
 Bezuglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen

2 Bezuglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 \bar{x} = arithmetisches Mittel der Meßwerte

5 s = Standardabweichung der Meßwerte vom arithmetischen Mittel

6 VK = Variationskoeffizient (s in % von \bar{x})

7 x/y = x Bestimmungen an y Probanden

8 bezogen auf Bestimmungen; n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$)

9 Messungen wurden jeweils am selben Individuum am selben Tag durchgeführt

Tab. 35: Ergebnisse der Untersuchungen zum PAH-Verteilungsraum und zur PAH-Clearance
bei gesunden und durchfallkranken Kälbern
2. Prüfung auf Korrelationen

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
TC VR PAH/KM	Alter	B	Patienten	41	-0,16/0,31	
TC PAH/KM	Alter	B	Patienten	41	0,03/0,31	
TC PAH/TC VR PAH	Alter	B	Patienten	41	-0,04/0,31	
Vd PAH/KM	Alter	B	Patienten	32	-0,31/0,34	
2Co C PAH/KM	Alter	B	Patienten	32	0,07/0,34	
2Co C PAH/Vd PAH	Alter	B	Patienten	32	0,02/0,34	
TC FF	Alter	B	Patienten	40	0,16/0,31	
2Co FF	Alter	B	Patienten	30	0,17/0,35	
TC VR PAH	KM	B	Patienten	41	0,46/0,30	$y = 6,54 + 0,0078 x^2$
TC PAH	KM	B	Patienten	41	0,17/0,30	
Vd PAH	KM	B	Patienten	32	0,58/0,34	$y = 0,06 + 0,0092 x^2$
2Co C PAH	KM	B	Patienten	32	0,36/0,34	$y = 6,07 + 6,37 x$

1 TC VR PAH = PAH-Verteilungsraum im Totalclearance-Modell, KM = Körpermasse, TC PAH = PAH-Totalclearance, Vd PAH = PAH-Verteilungsraum im Zwei-Kompartimentmodell (= 2Co), 2Co C PAH = PAH-Clearance im 2Co, TC FF = Filtrationsfraktion im Totalclearance-Modell, 2Co FF = Filtrationsfraktion im 2 Co
Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 35: Fortsetzung 1

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
TC VR PAH	Exsikkosegrad ⁷	B	Patienten	38	-0,33/0,32	$y = 20,73 - 0,517 x^2$
TC VR PAH/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	38	-0,28/0,32	
TC VR PAH/Of1	Exsikkosegrad	B	Patienten	38	-0,31/0,32	
TC PAH/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	38	0,23/0,32	
TC PAH/TC VR PAH	Exsikkosegrad	B	Patienten	38	0,40/0,32	$y = 1,213 + 0,204 x^2$
$t_{1/2} \alpha$ PAH	Exsikkosegrad	B	Patienten	30	0,34/0,35	
$t_{1/2} \beta$ PAH	Exsikkosegrad	B	Patienten	38	-0,22/0,32	
Vd PAH	Exsikkosegrad	B	Patienten	30	-0,42/0,35	$y = 16,68 - 0,603 x^2$
Vd PAH/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	30	-0,39/0,35	$y = 0,422 - 0,013 x^2$
Vd PAH/Of1	Exsikkosegrad	B	Patienten	30	0,41/0,35	$y = 13,43 - 0,447 x^2$
V1 PAH/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	30	-0,23/0,35	
V2 PAH/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	30	-0,42/0,35	$y = 0,268 - 0,010 x^2$
2Co C PAH/KM	Exsikkosegrad	B	Patienten	30	-0,11/0,35	
2Co C PAH/Vd PAH	Exsikkosegrad	B	Patienten	30	0,42/0,35	$y = 0,975 + 0,241 x^2$
TC FF	Exsikkosegrad	B	Patienten	38	0,17/0,32	
2Co FF	Exsikkosegrad	B	Patienten	29	0,19/0,35	

1 Of1 = Körperoberfläche, $t_{1/2} \alpha$ PAH = Halbwertszeit des PAH-Plasmaspiegels in der Verteilungsphase des Zwei-Kompartimentmodells (= 2Co), $t_{1/2} \beta$ PAH = Halbwertszeit des PAH-Plasmaspiegels in der Ausscheidungsphase des 2Co, V1 PAH bzw. V2 PAH = zentrales bzw. peripheres Kompartiment des PAH-Verteilungsraums im 2Co; übrige Abkürzungen siehe erste Seite dieser Tabelle.

Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

7 Kodifiziert nach klinischen Kriterien (0 = o.b.B., 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = stark exsikkotisch)

Fortsetzung siehe nächste Seite

Tab. 35: Fortsetzung 2

Regressor ¹ (y)	Regressand ¹ (x)	Gruppe ²	Untergruppe ³	FG ⁴	r/Tab ⁵	Regressionsgleichung ⁶
TC PAH	TC VR PAH/KM	B	Patienten	41	0,13/0,30	
2Co C PAH	Vd PAH/KM	B	Patienten	32	0,31/0,34	
2Co C PAH	V1 PAH/KM	B	Patienten	32	0,43/0,34	$y = 154,9 + 657,6 x$
C PAH	HMV	C	Kontrollen	11	0,21/0,55	
C PAH	HMV	C	Patienten	22	0,18/0,39	

1 C PAH = PAH-Clearance, HMV = Harnminutenvolumen; übrige Abkürzungen siehe vorhergehende Seiten dieser Tabelle.

Bezüglich der Dimensionen siehe Verzeichnis der Abkürzungen (S. 226 ff).

2 Bezüglich der Untersuchungsgruppen siehe Seite 90.

3 "Heilbare Patienten" entspricht Verlauf 1 und 2, "Nicht heilbare Pat." entspricht Verlauf 3 und 4 (vgl. S. 90).

4 FG = Freiheitsgrade (bezogen auf Bestimmungen)

5 r/Tab = ermittelter Korrelationskoeffizient/aus statistischen Tabellenwerken für die betreffenden FG und Signifikanzniveau 0,05 abgelesener bzw. interpolierter Korrelationskoeffizient

6 wird nur bei signifikanter Korrelation angegeben

Tab. 36: Vergleich verschiedener klinisch-chemischer Parameter bei Kontrolltieren und Patienten der Gruppe A in Abhängigkeit vom klinisch erkennbaren Grad der Exsikkose. Angegeben sind jeweils $\bar{x} \pm s$, Anzahl der Bestimmungen (in Klammern), Prozentsatz des Durchschnittswertes der Kontrolltiere/ die Variationsbreite sowie das Ergebnis des t-Tests (verschiedene Buchstaben bedeuten signifikante Unterschiede).

Parameter	Kontrolltiere	t-Test				
		Grad o.b.B.	a	t	i	e
				klinisch leicht	erkenbaren mäßig	t
Hämatokrit (Vol.%)	$32,2 \pm 7,4$ (123)	$35,6 \pm 6,7$ (70)		$37,8 \pm 6,3$ (83)	$41,5 \pm 7,0$ (36)	$45,4 \pm 10,1$ (13)
	a	111 %/ 15-52	b	117 %/ 25-54	129 %/ 25-54	141 %/ 27-56
Harnstoff- Plasmaspiegel (mg/dl)	$25,3 \pm 10,3$ (123)	$54,1 \pm 30,9$ (72)		$58,6 \pm 34,5$ (84)	$103,8 \pm 67,5$ (36)	$137,1 \pm 94,0$ (13)
	a	214 %/ 27-204	b	232 %/ 27-182	410 %/ 32-344	542 %/ 43-384
Hst/Kr-Quot.	$18,9 \pm 9,9$ (122)	$37,3 \pm 15,5$ (71)		$35,4 \pm 16,2$ (82)	$47,8 \pm 21,3$ (34)	$33,2 \pm 11,6$ (13)
	a	197 %/ 16,0-91,0	b	187 %/ 14,2-107,1	253 %/ 15,1-86,0	176 %/ 17,3-50,0
Kreatinin- Plasmaspiegel (mg/dl)	$1,22 \pm 0,32$ (67)	$1,51 \pm 0,61$ (72)		$1,71 \pm 0,77$ (82)	$2,16 \pm 0,87$ (34)	$4,76 \pm 3,45$ (13)
	a	124 %/ 0,7-3,4	b	140 %/ 0,8-4,3	177 %/ 0,7-4,1	390 %/ 1,1-11,2
Fraktionelle Elimination von Na (%)	$0,80 \pm 1,10$ (122)	$1,48 \pm 2,53$ (68)		$1,47 \pm 1,91$ (81)	$1,09 \pm 1,69$ (33)	$1,39 \pm 1,95$ (13)
	a	185 %/ 0,004-17,6	b	184 %/ 0,001-7,85	136 %/ 0,003-7,30	174 %/ 0,004-6,30
				b	ab	ab

Tab. 37: Vergleich von einigen gemessenen* und (allein aufgrund einer isotonen Dehydratation) theoretisch zu erwartenden** Größen bei Kälbern mit verschiedenen Graden klinisch erkennbarer Exsikkose

<u>Parameter***</u>	<u>Ausgangswert</u>	<u>o.b.B.</u>	<u>G r a d</u>	<u>d e r</u> <u>leicht</u>	<u>E x s i k</u> <u>mäßig</u>	<u>k o s e</u>	<u>stark</u>
KM	40	38,6		37,8	36,7		35,7
EZR	10	8,6		7,8	6,7		5,7
Plasmavolumen	2,71	2,3		2,1	1,8		1,6
Htk*	32,2	35,6		37,8	41,5		45,4
P Hst*	25,3	54,1		58,6	103,8		137,1
P Hst**	25,3	26,5		27,3	28,4		29,5
P Kr*	1,22	1,51		1,71	2,16		4,76
P Kr**	1,22	1,28		1,32	1,37		1,42
Verlust an KM (%)	-	4		6	8		11
Verlust an Plasmavolumen (%)	-	14		22	33		43

*** KM = Körpermasse (kg), EZR = Extrazellulärraum (l), Htk = Hämatokrit (Vol.%), P Hst = Harnstoff-Plasmaspiegel (mg/dl), P Kr = Kreatinin-Plasmaspiegel (mg/dl)

**** Vorausgesetzt wird ein EZR von 25 % der KM und ein Blutvolumen von 10 % der KM

Tab. 38 a: Gegenüberstellung von gleichzeitig ermittelten endogenen Kreatinin- und Inulin-Clearances (ml/min/kg) bei zwei gesunden Kälbern

<u>Proband</u>	<u>Datum</u>	<u>C Kr</u>	<u>C In</u>
2004/81	15. 9	1,70	1,39
2004/81	16. 9.	2,28	1,71
2004/81	17. 9.	1,78	1,82
2004/81	18. 9.	1,24	2,19
2004/81	19. 9.	2,34	1,97
2004/81	20. 9.	2,84	2,70
2004/81	21. 9.	1,91	1,89
2005/81	16.10.	2,20	2,42
2005/81	18.10.	1,99	1,84
2005/81	19.10.	1,88	1,67
2005/81	20.10.	1,95	1,72
2005/81	21.10.	2,27	1,99
2005/81	22.10.	1,25	2,27
		<u>n</u>	13/2
		<u>\bar{x}</u>	1,97
		<u>s</u>	0,44
			0,35

$$C_{In} = 1,530 + 0,220 C_{Kr} \quad (r = 0,27; \text{ nicht signifikant})$$

Tab. 38 b: Gegenüberstellung von gleichzeitig ermittelten endogenen Kreatinin- und Inulin-Clearances (ml/min/kg) bei Kälbern mit Durchfall (Patienten der Gruppe C).

<u>Proband</u>	<u>Datum</u>	<u>C Kr</u>	<u>C In</u>
737/81	8. 9.	1,01	0,66
737/81	9. 9.	1,38	1,54
737/71	10. 9.	1,39	1,31
918/81	9.11.	1,90	1,29
152/82	26. 1.	1,09	1,51
153/82	28. 1.	1,15	1,45
220/82	13. 2.	1,59	1,23
220/82	14. 2.	2,16	2,22
235/82	23. 2.	0,92	0,84
235/82	24. 2.	1,44	1,58
235/82	25. 2.	1,26	0,86
235/82	28. 2.	0,90	1,66
259/82	4. 3.	1,80	1,39
259/82	5. 3.	0,70	1,34
259/82	7. 3.	0,62	1,31
356/82	3. 4.	1,92	0,55
356/82	4. 4.	0,94	0,97
447/82	27. 4.	0,94	1,13
525/82	25. 5.	1,94	1,19
525/82	26. 5.	2,02	1,16
394/83	7. 4.	1,64	1,65
443/83	20. 4.	2,42	2,59
445/83	19. 4.	1,61	1,03
569/83	19. 5.	2,31	1,28
600/83	31. 5.	1,72	1,37
2005/81*	23.10.	0,80	0,43
2005/81*	24.10.	1,16	1,18
		n	27/16
		\bar{x}	1,47
		s	0,51
			0,58

$$C_{In} = 0,747 + 0,376 C_{Kr} \quad (r = 0,42; p < 0,05)$$

* Dieses Kontrolltier zeigte am 23. und 24. 10. starken Durchfall

Tab. 39: Vergleich der Wiederauffindungsraten (WAR) in Prozent der im selben Zeitraum zugeführten Menge von Inulin (In) und PAH in den einzelnen Abschnitten der Clearance-Untersuchungen

<u>Zeitraum</u>	<u>WAR In</u>		<u>WAR PAH</u>		<u>t-Test *</u>
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	
Vorperiode	28,8	10,6	37,2	16,1	$p < 0,05$
1. Clearanceperiode	81,2	27,6	73,4	23,4	n.s.
2. Clearanceperiode	77,5	23,7	65,2	18,9	$p < 0,05$

* n.s. = nicht signifikant

Tab. 40 a: Mögliche Ergebnisse eines Tests für Nephropathie

		N e p h r o p a t h i e	
		vorhanden	nicht vorhanden
Test	+	richtig	falsch
		<u>positiv</u>	<u>positiv</u>
für Nephro- pathie	-	falsch	richtig
		<u>negativ</u>	<u>negativ</u>

Tab. 40 b: Mögliche Ergebnisse des Vergleiches eines Tests mit einem Referenz-Test

		Referenztest für Nephropathie	
		+	-
Test	+	"richtig	"falsch
		<u>positiv"</u>	<u>positiv"</u>
für Nephro- pathie	-	"falsch	"richtig
		<u>negativ</u>	<u>negativ"</u>

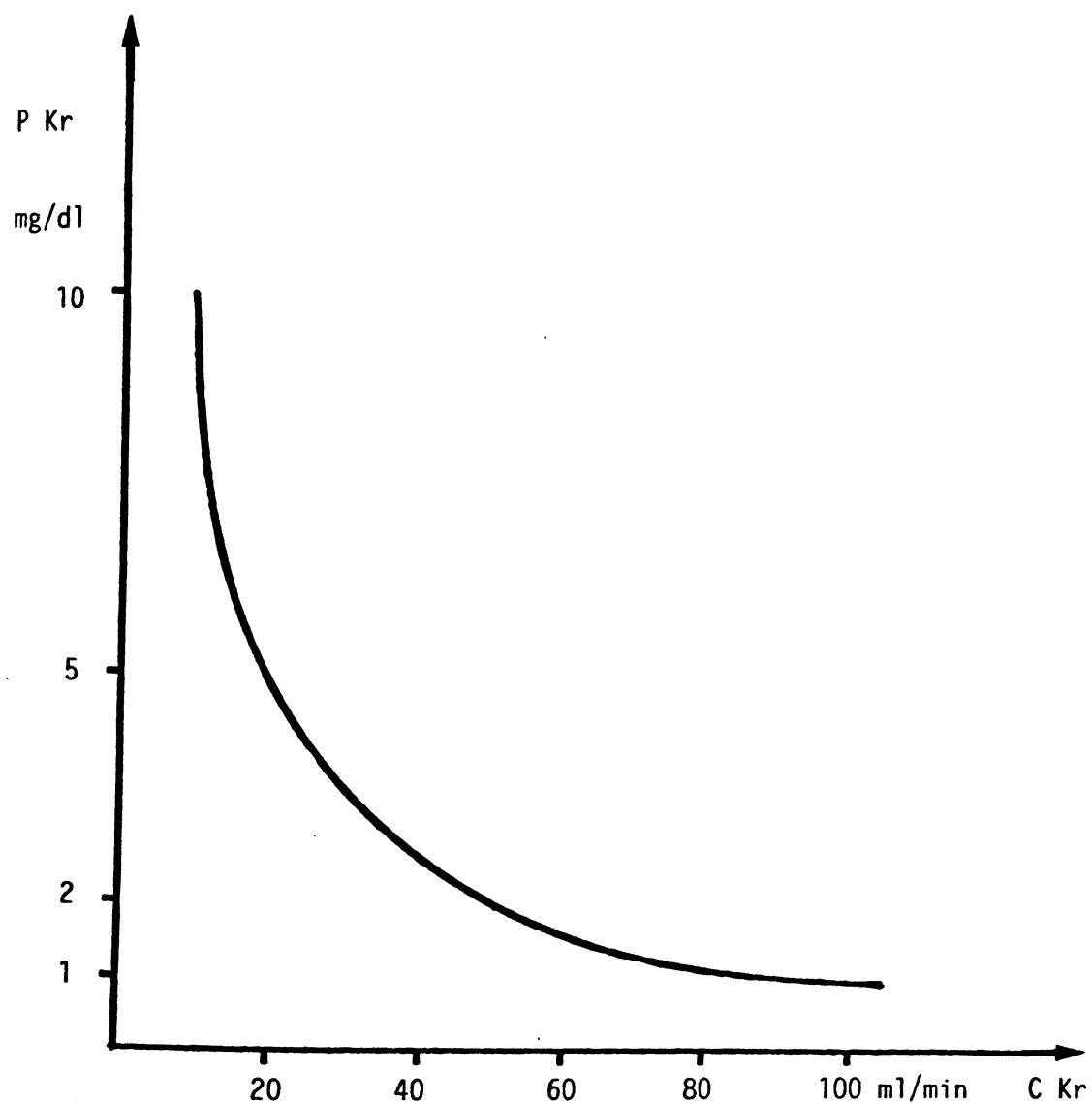


Abb. 1: Theoretische Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance (C Kr) und Kreatinin-Plasmaspiegel (P Kr) beim Menschen (nach NIEMER u. NEMES, 1979)

Abb. 2: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Kreatinin-Clearance und Harnminutenvolumen (HMV)

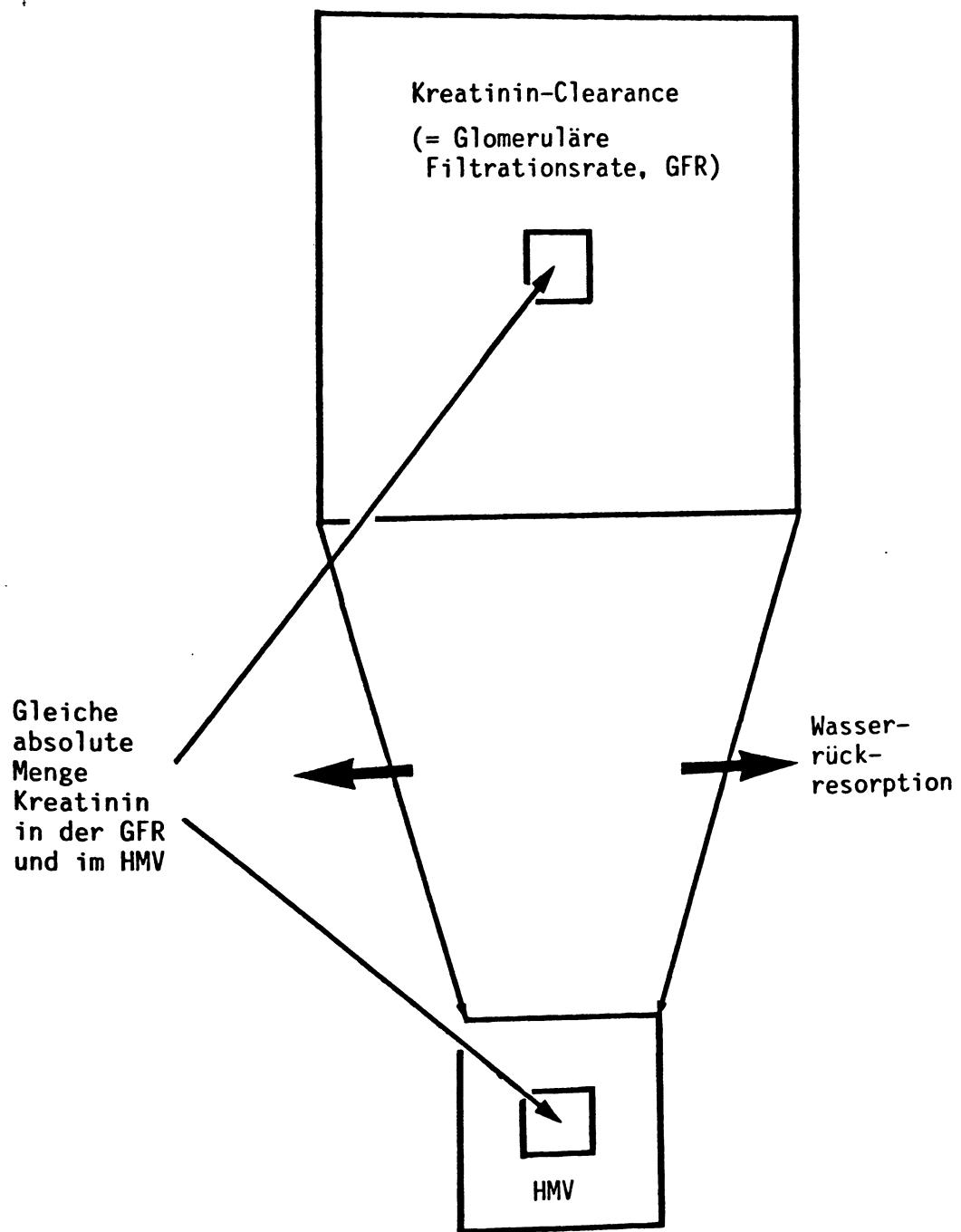


Abb. 3: Fiktiver Verlauf des Inulin-Plasmaspiegels (P_{In}) nach einmaliger intravenöser Injektion

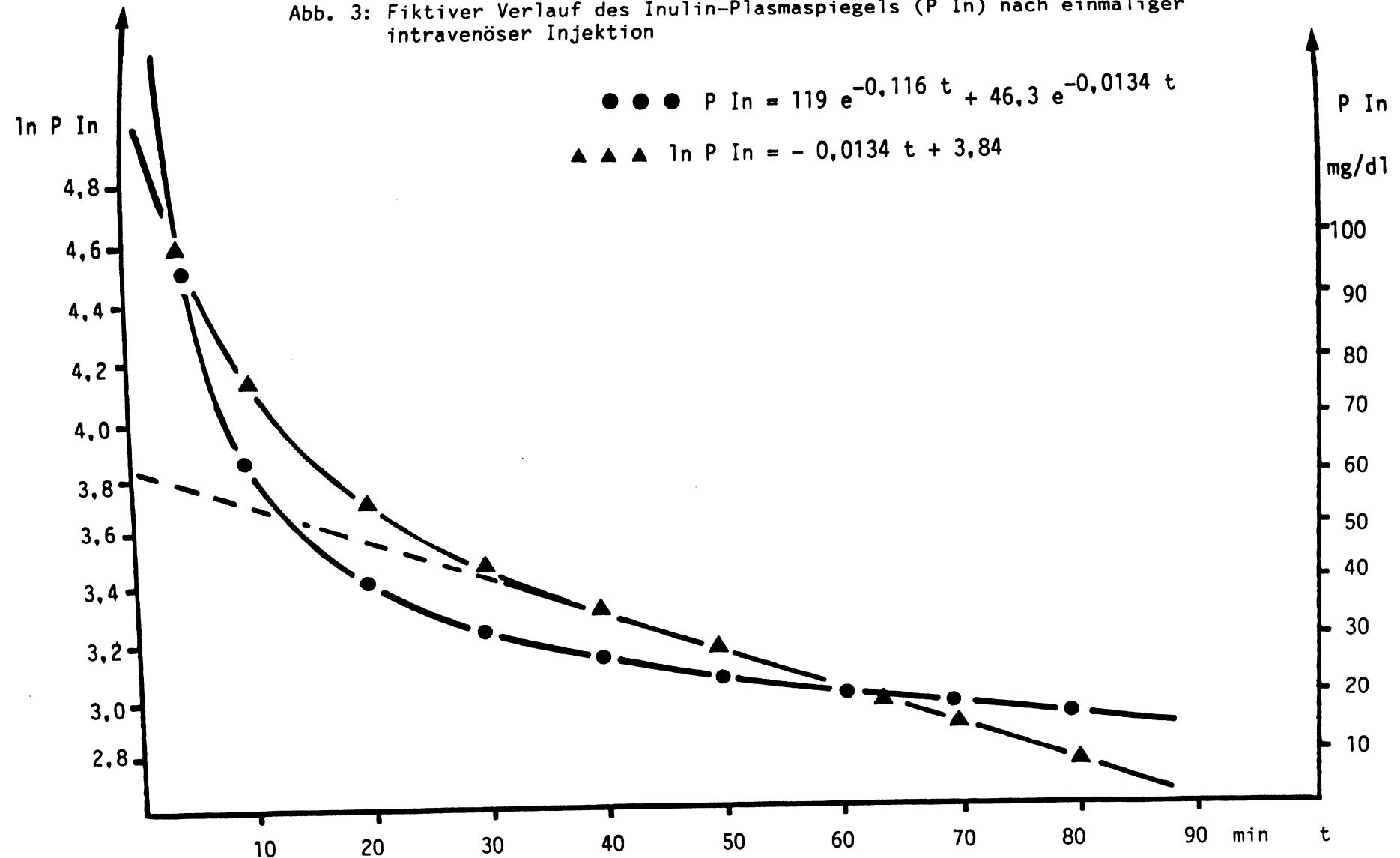


Abb. 4: Schematische Darstellung zweier Typen eines Zwei-Kompartiment-Modells (Erläuterungen im Text auf Seite 54 ff)

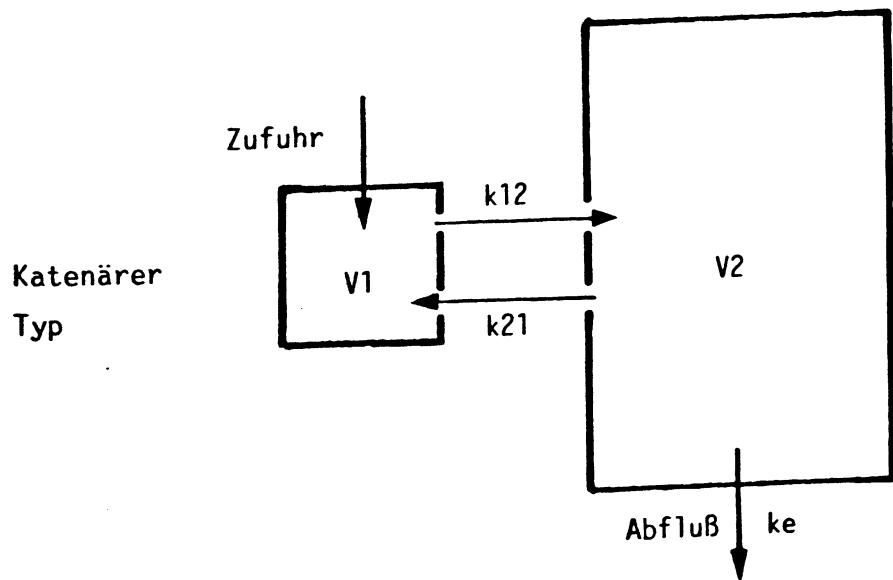
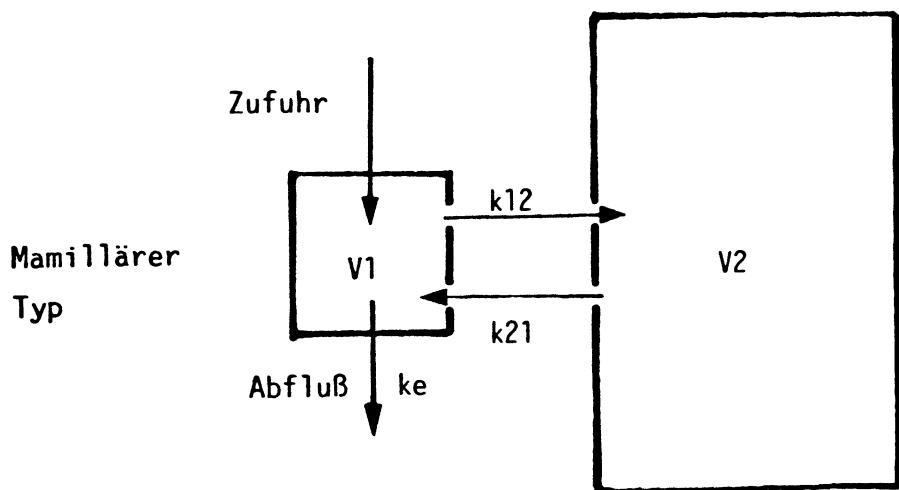


Abb. 5: Fiktiver Verlauf des Inulin-Plasmaspiegels in halblogarithmischer Darstellung ($\ln P_{In}$) nach einmaliger intravenöser Injektion

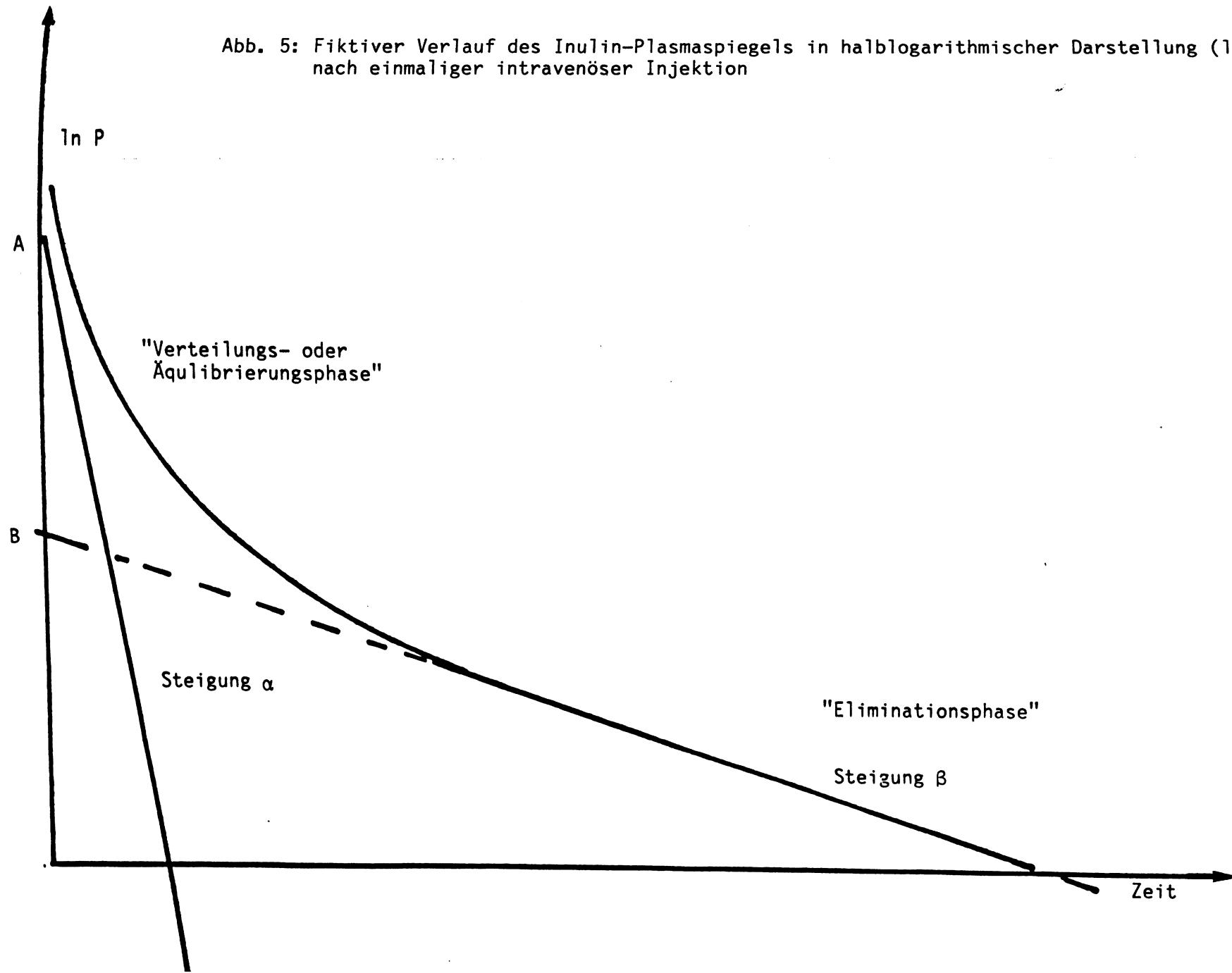
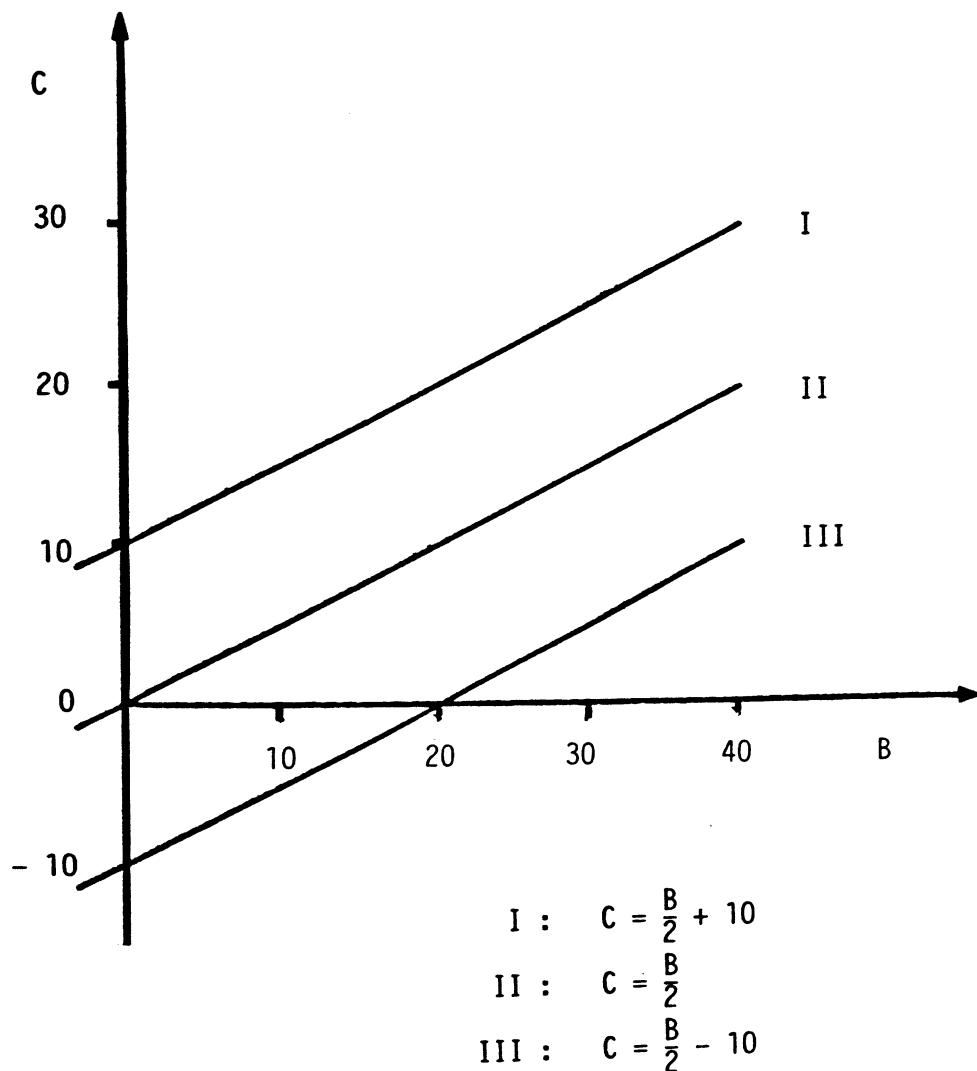


Abb. 6: Mögliche Relationen zwischen Clearance (C) und einer Bezugsgröße (B) bei vollkommen linearer Korrelation
(nach BURMEISTER, 1963)
(Die Einheiten sind willkürlich gewählt.)



	B	C	C/B
I	40	30	0,75
	600	310	0,52
II	40	20	0,50
	600	300	0,50
III	40	10	0,25
	600	290	0,48

Abb. 7: Schaubilder der Funktionen zur Berechnung der Körperoberfläche aus der Körpermasse nach MEEH (1879) und BRODY (1945)

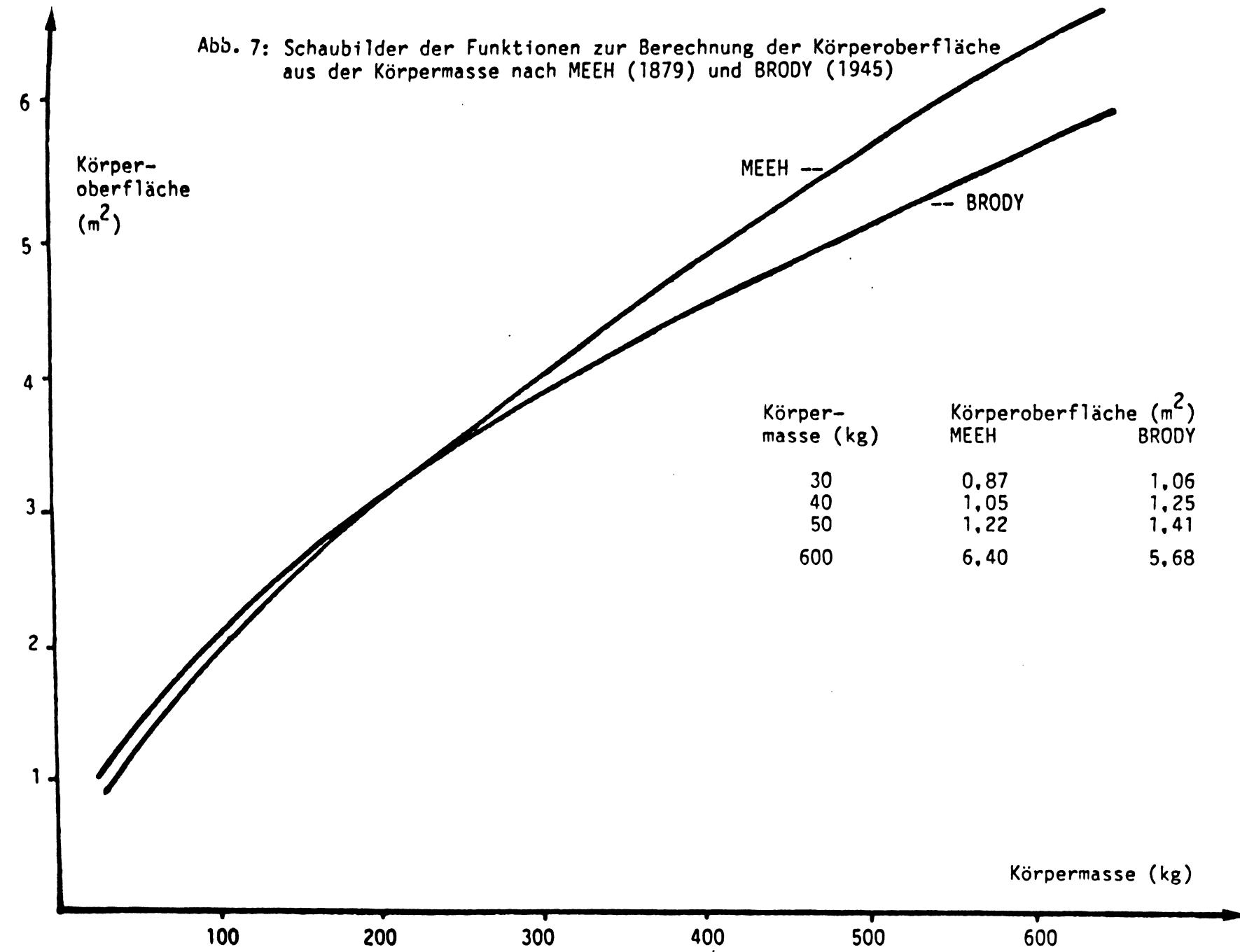


Abb. 8: Pathogenese der renalen Insuffizienz beim akuten Nierenversagen (modifiziert nach LEVINSKY, 1977)

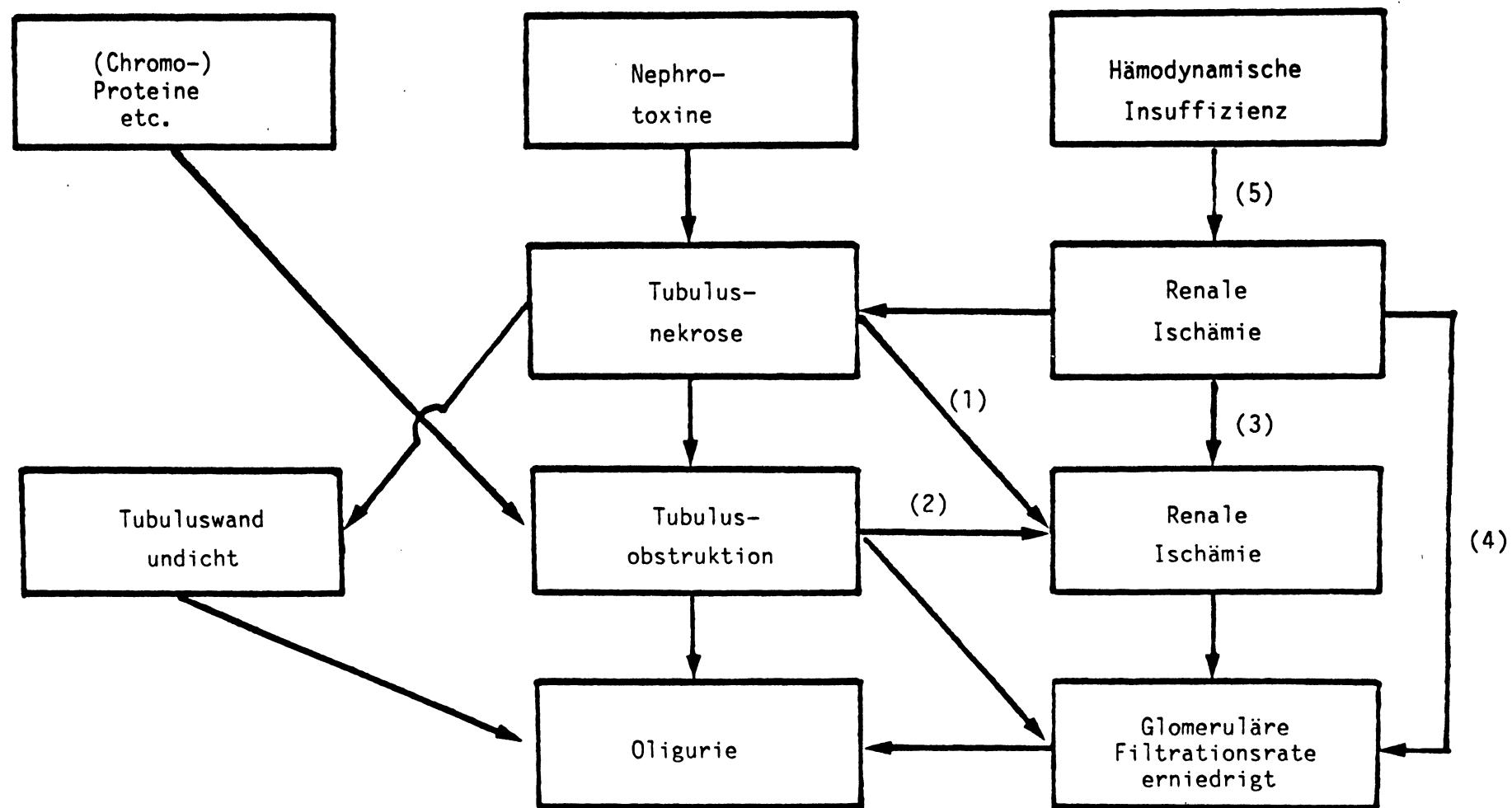


Abb. 9: Verteilung der ermittelten Werte des Harnstoff-Plasmaspiegels (P Hst) bei Patienten der Gruppe A, unterteilt nach Verlauf 1 und 2 (Durchfall geheilt) und Verlauf 3 und 4 (Durchfall nicht geheilt)

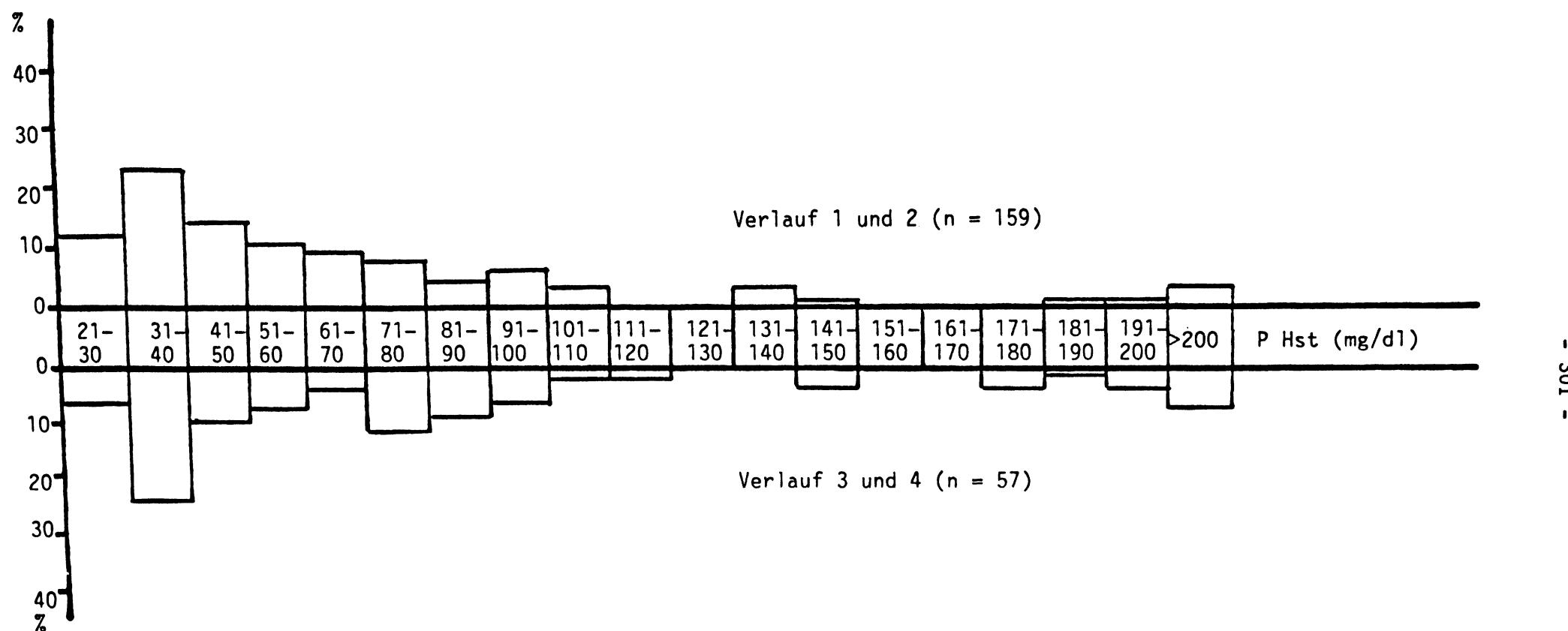


Abb. 10: Relation der auf Körpermasse bezogenen Harnstoff-Clearance ($\text{C}_{\text{Hst}}/\text{KM}$) zum Harnminutenvolumen (HMV) bei den Probanden der Gruppe C

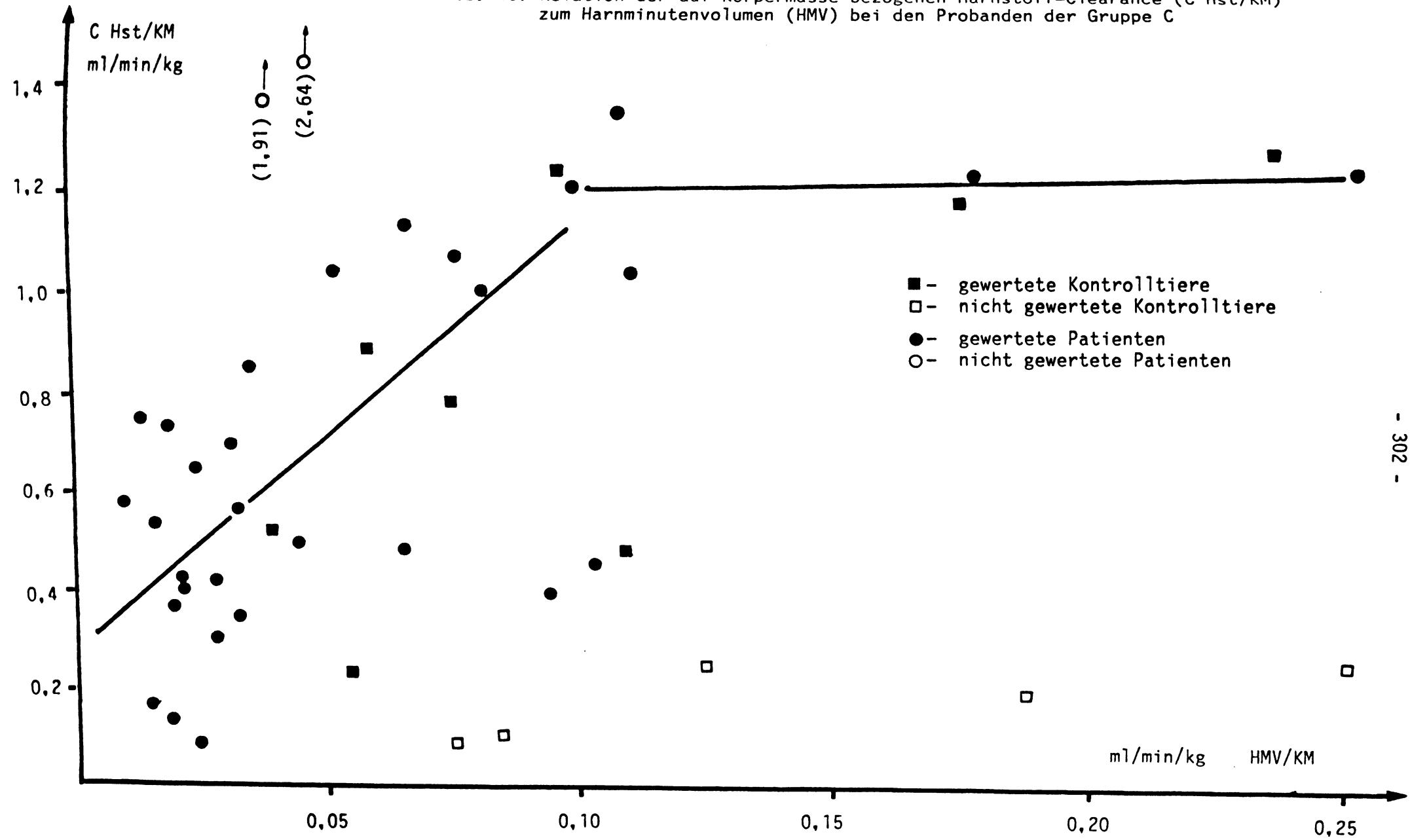


Abb. 11: Verteilung der ermittelten Werte des Kreatinin-Plasmaspiegels (P Kr) bei Patienten der Gruppe A, unterteilt nach Verlauf 1 und 2 (Durchfall geheilt) und Verlauf 3 und 4 (Durchfall nicht geheilt)

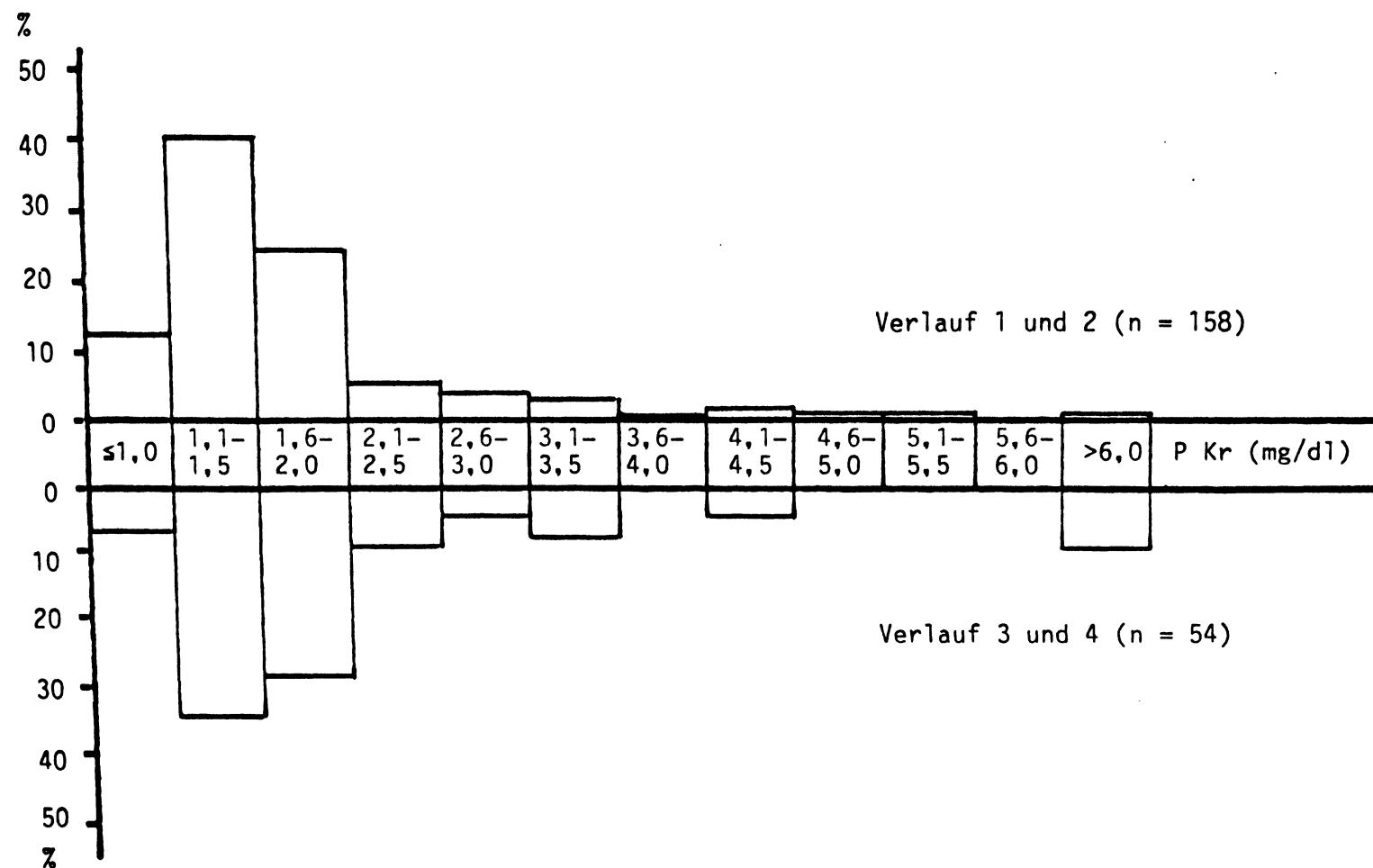


Abb. 12: Relation des Plasma-Kreatinininspiegels (P_{Kr}) zur Kreatinin-Clearance ($C_{Kr/KM}$) bei den Kontrolltieren der Gruppe C. Die eingezeichnete Hyperbel basiert auf dem Kreatinin-Koeffizienten von 28,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

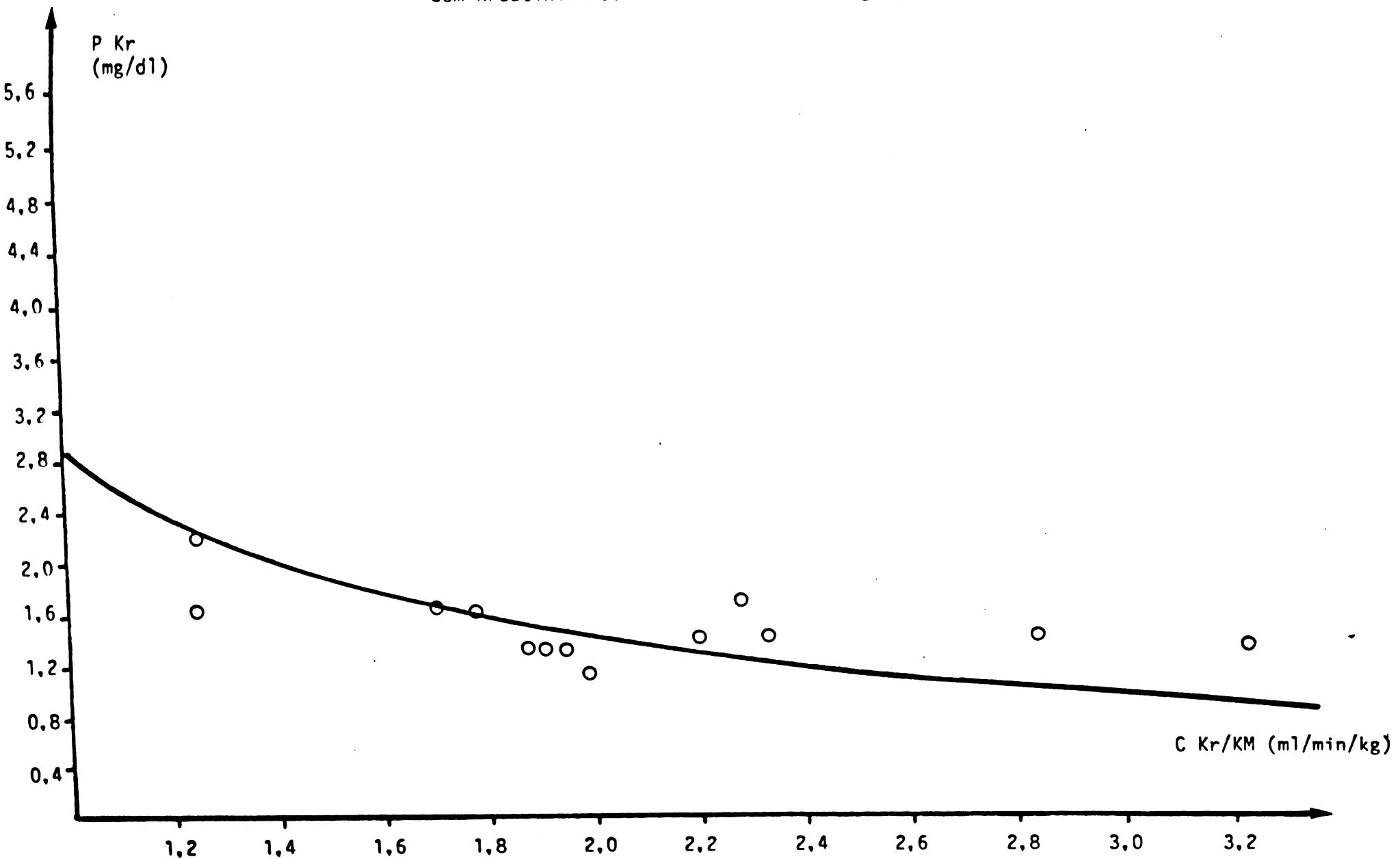


Abb. 13: Relation des Plasma-Kreatinininspiegels (P_{Kr}) zur Kreatinin-Clearance ($C_{Kr/KM}$) bei den Patienten der Gruppe C. Die eingezeichnete Hyperbel basiert auf dem Kreatinin-Koeffizienten von 19,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

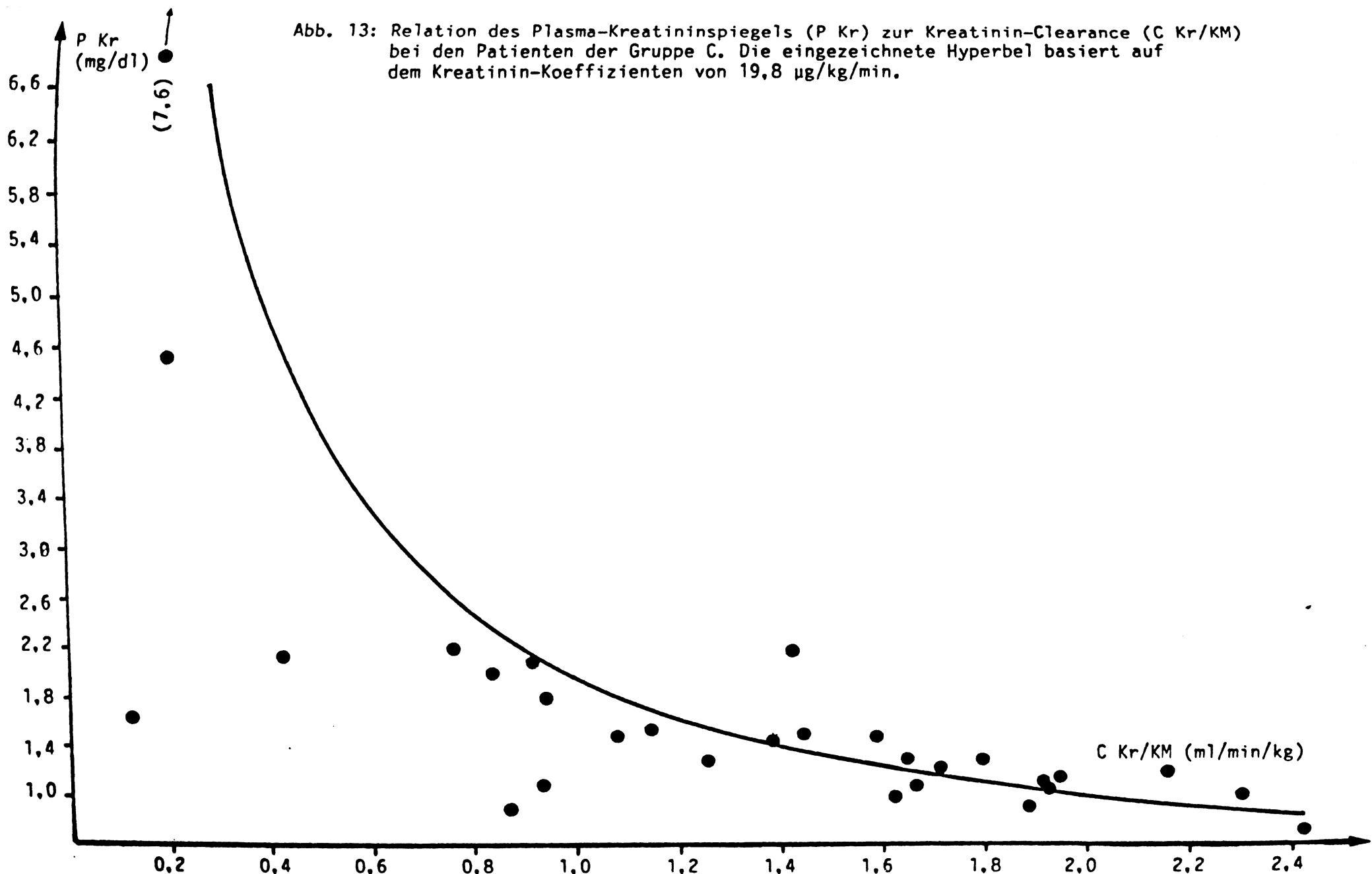


Abb. 14: Verteilung der Werte einer Diskriminanzfunktion (unter Berücksichtigung von Hämatokrit, der Plasmaspiegel von Natrium, Harnstoff und Kreatinin, der Harn/Plasma-Quotienten von Kreatinin und osmotisch aktiven Substanzen sowie der fraktionellen Elimination von Natrium) bei Patienten der Gruppe A, unterteilt nach Verlauf 1 und 2 (Durchfall geheilt) und Verlauf 3 und 4 (Durchfall nicht geheilt)

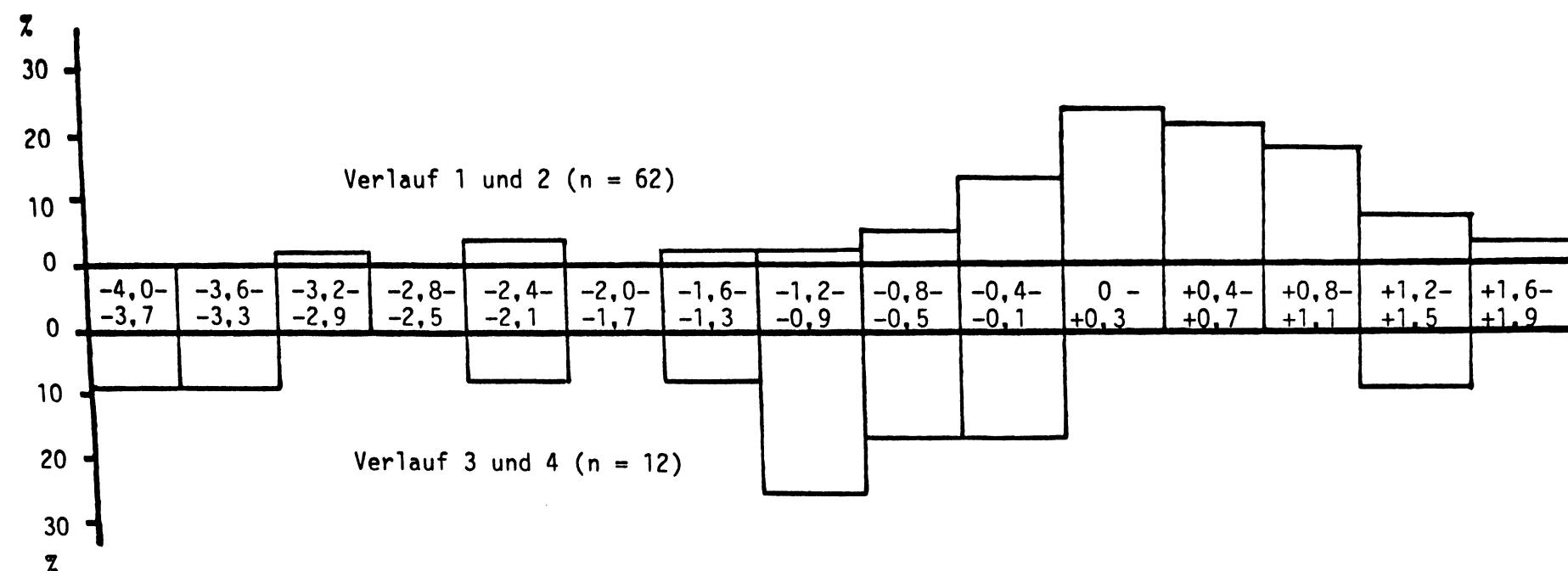


Abb. 15: Verhältnis der prognostischen Fehlzuordnungen von Patienten der Gruppe A auf der Basis der fraktionellen Elimination von Natrium (○, n = 138), des Kreatinin-Plasmaspiegels (●, n = 212) und einer Diskriminanzfunktion (▲, n = 74); (positiv = Zuordnung zu Verlauf 3 oder 4)

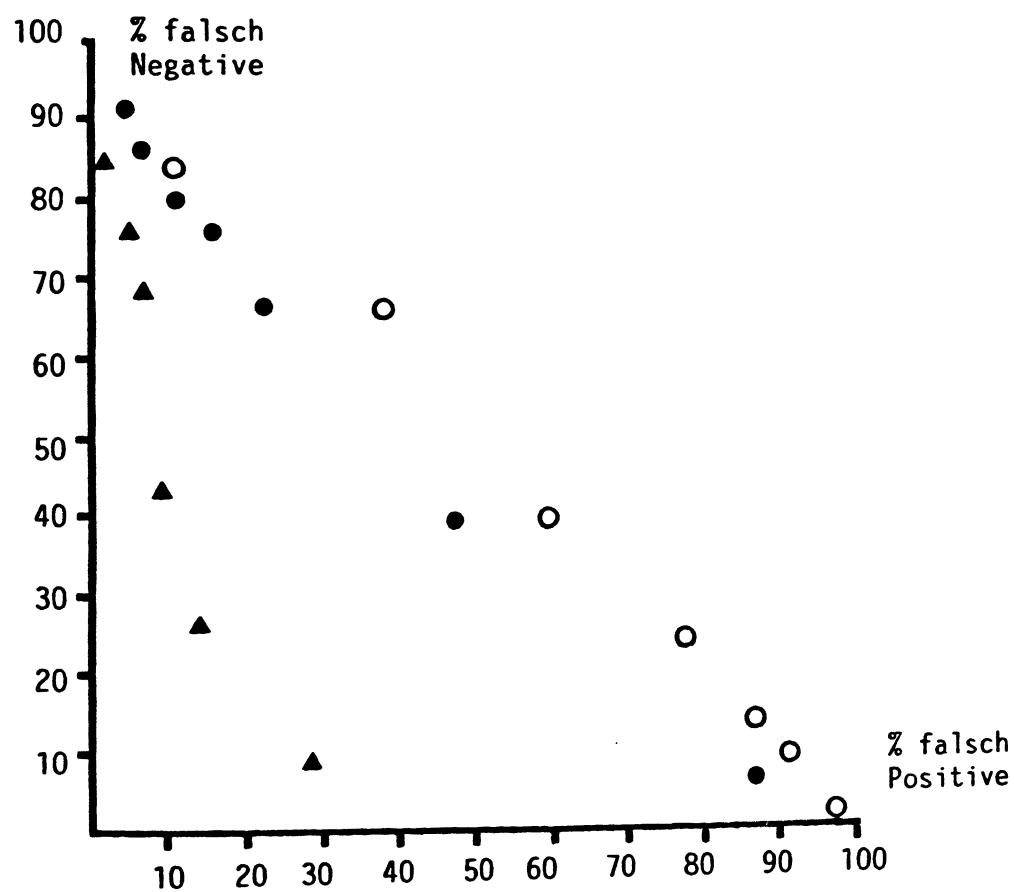


Abb. 16: Verlauf des Inulin-Plasmaspiegels in halblogarithmischer Darstellung ($\ln P_{In}$) bei einem Patienten der Gruppe B (445/83; 19.4.83) nach einmaliger intravenöser Injektion

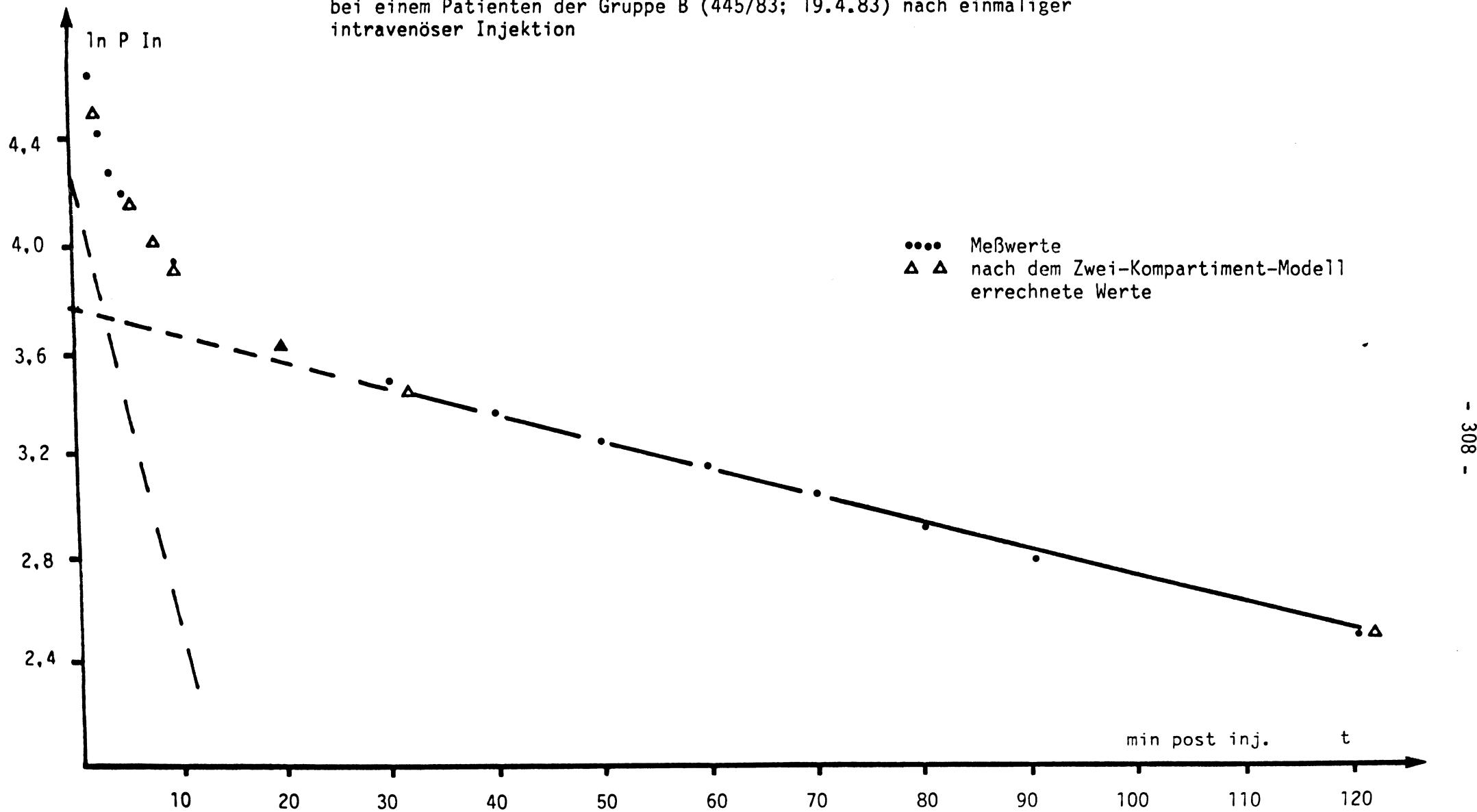


Abb. 17: Relation der Wiederauffindungsraten von Inulin (WAR In) im gesamten Versuchszeitraum (VoP - Cp2) zum Harnminutenvolumen (bezogen auf Körpermasse, HMV/KM) bei den Probanden der Gruppe C

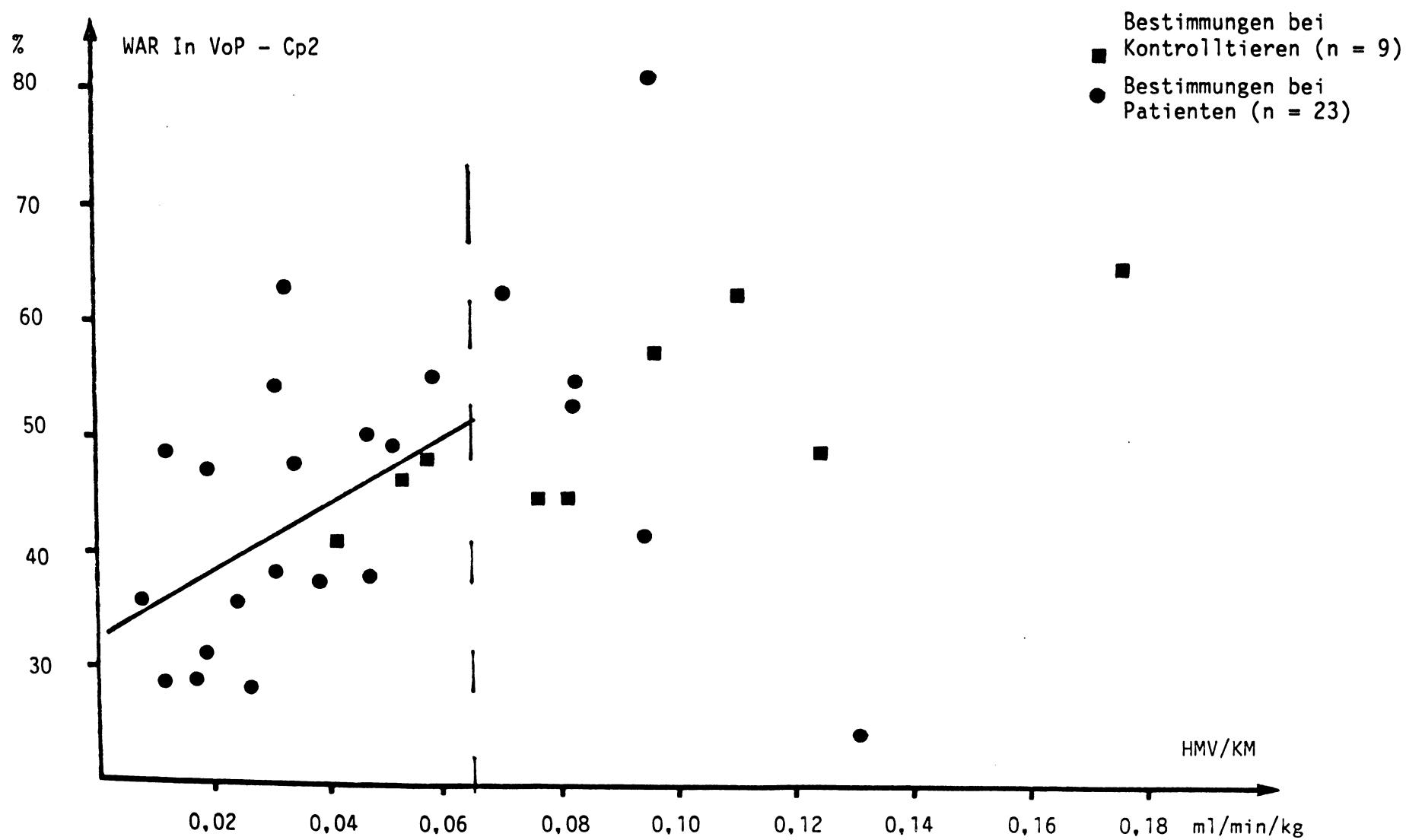


Abb. 18: Relation der auf Körpermasse bezogenen Inulin-Clearance (C In/KM) zum Inulin-Plasmaspiegel (P In) bei den Probanden der Gruppe C; Beispiel für eine Scheinkorrelation durch Apposition zweier Punktwolken ohne Korrelation

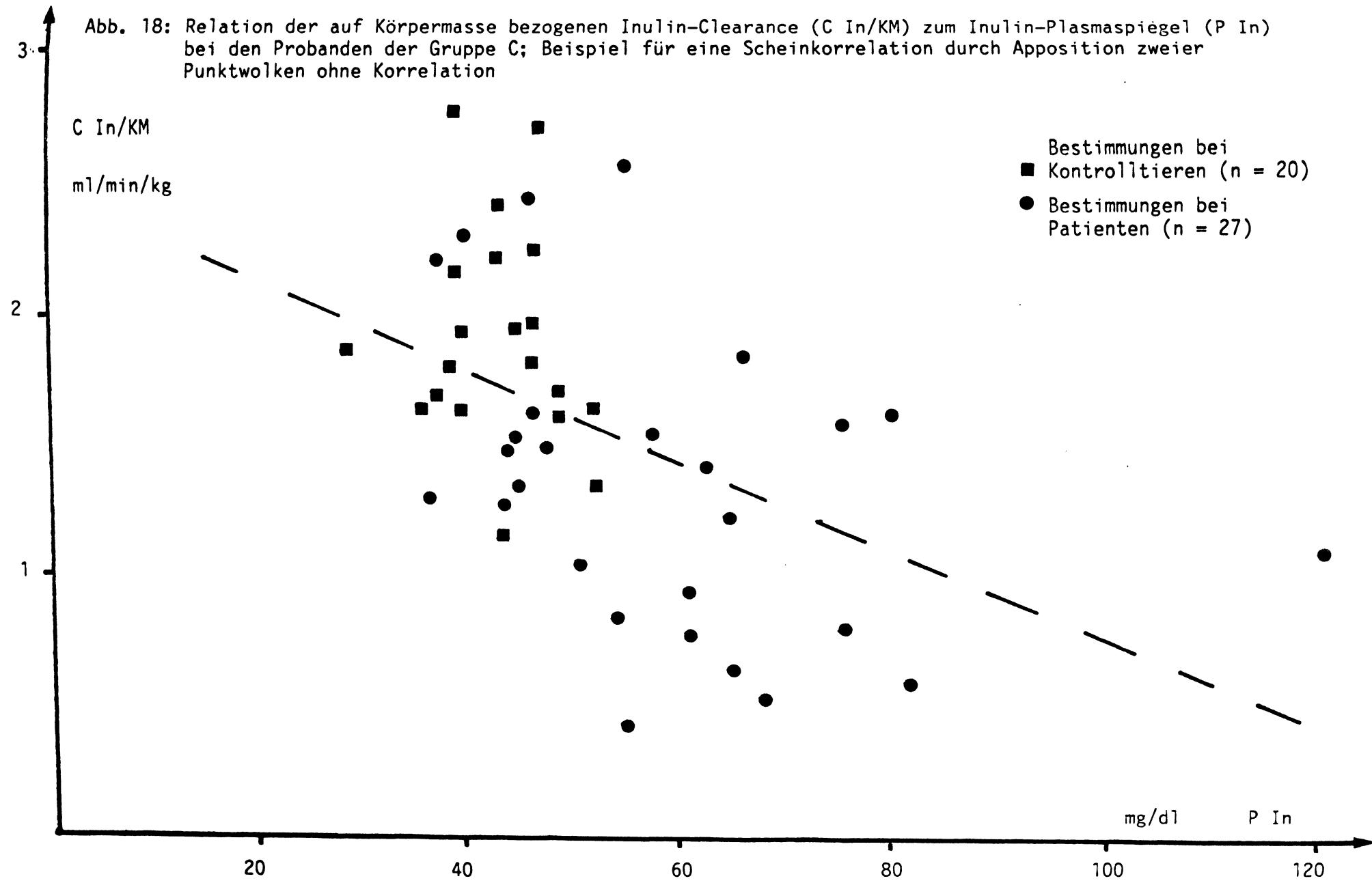


Abb. 19: Verlauf des PAH-Plasmaspiegels in halblogarithmischer Darstellung ($\ln P_{PAH}$) bei einem Patienten der Gruppe B (149/82; 25.2.82) nach einmaliger intravenöser Injektion

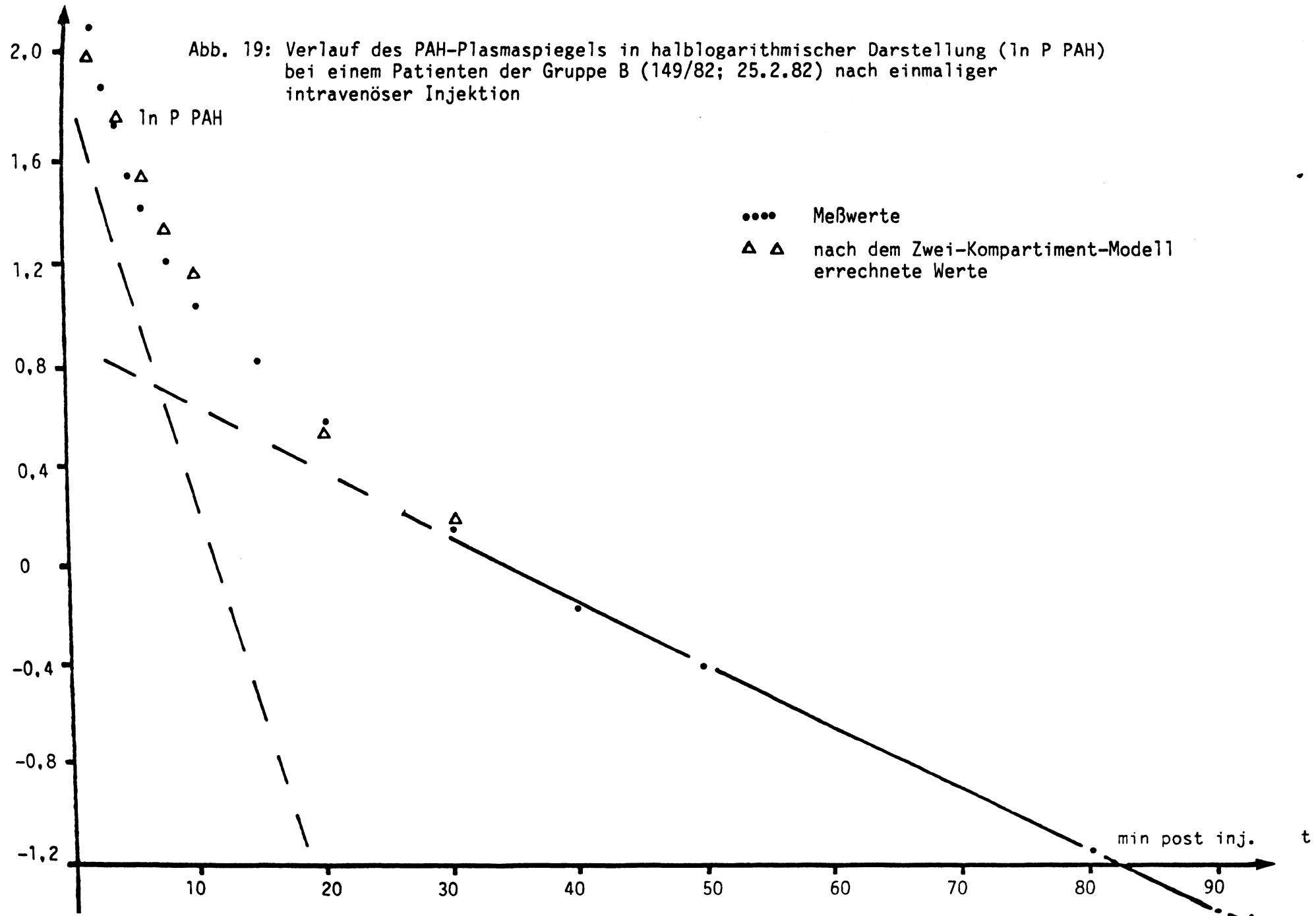


Abb. 20: Verlauf des PAH-Plasmaspiegels in halblogarithmischer Darstellung ($\ln P$ PAH) bei einem Patienten der Gruppe B (220/82; 14.2.82) nach einmaliger intravenöser Injektion; Beispiel für schlechte Übereinstimmung der Meßwerte mit dem Zwei-Kompartiment-Modell

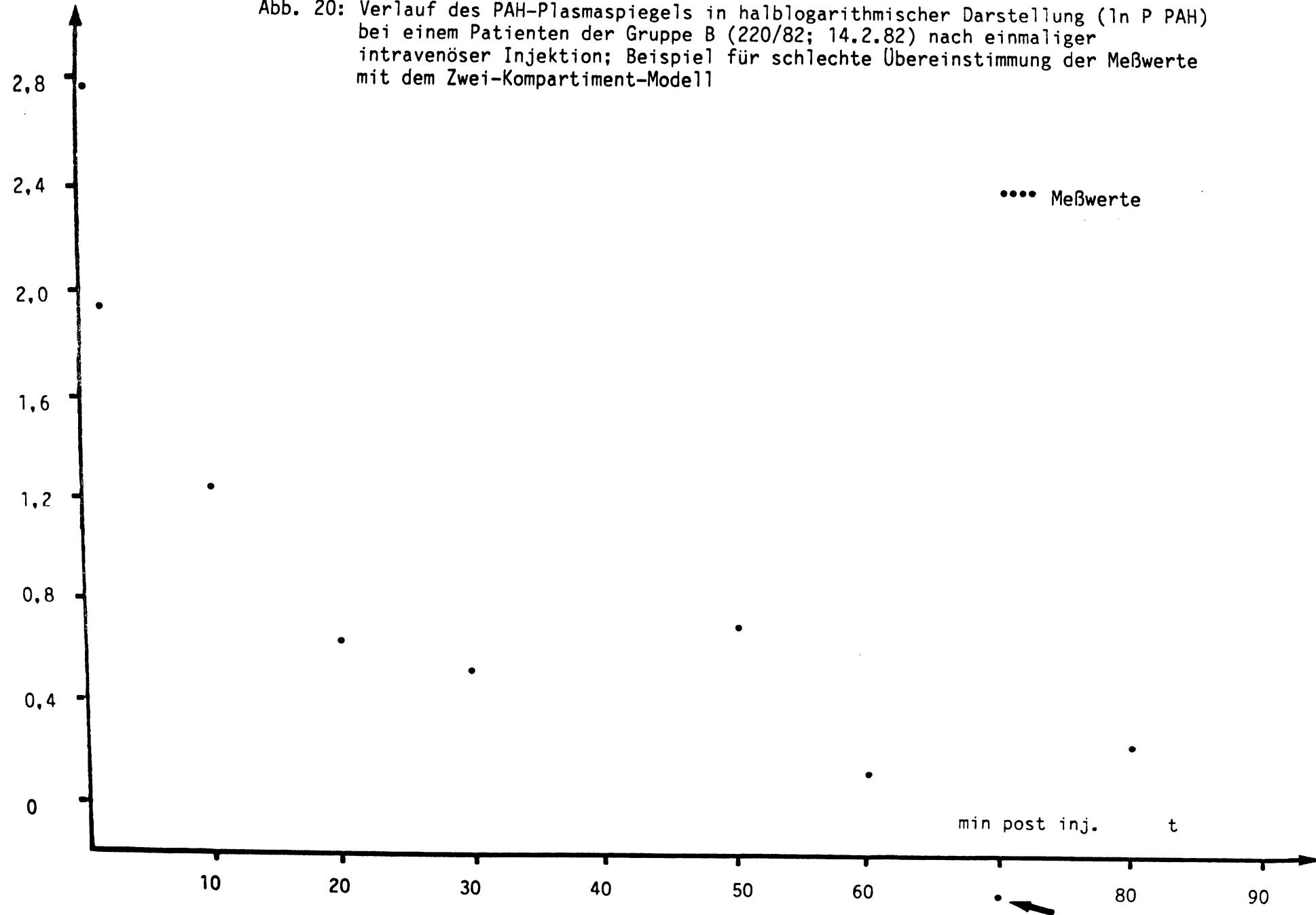


Abb. 21: Relation der fraktionellen Natrium-Elimination (FE Na) zur fraktionellen Wasser-Elimination (FE H_2O) bei den Patienten der Gruppe C (30 Bestimmungen)

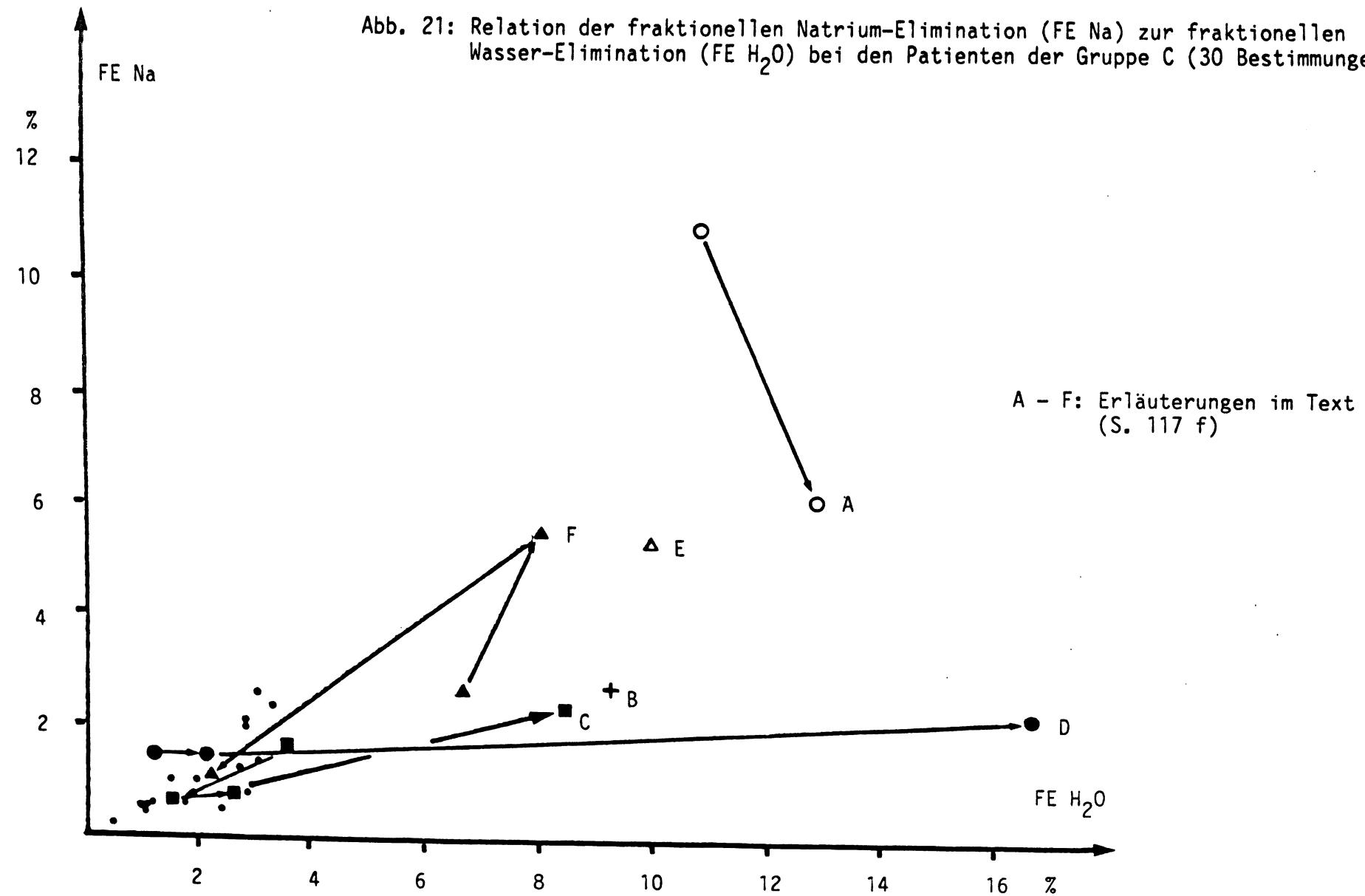


Abb. 22: Schematische Darstellung des Einflusses von Selektionskriterien auf die resultierende Kasuistik (Erläuterungen im Text S. 135)

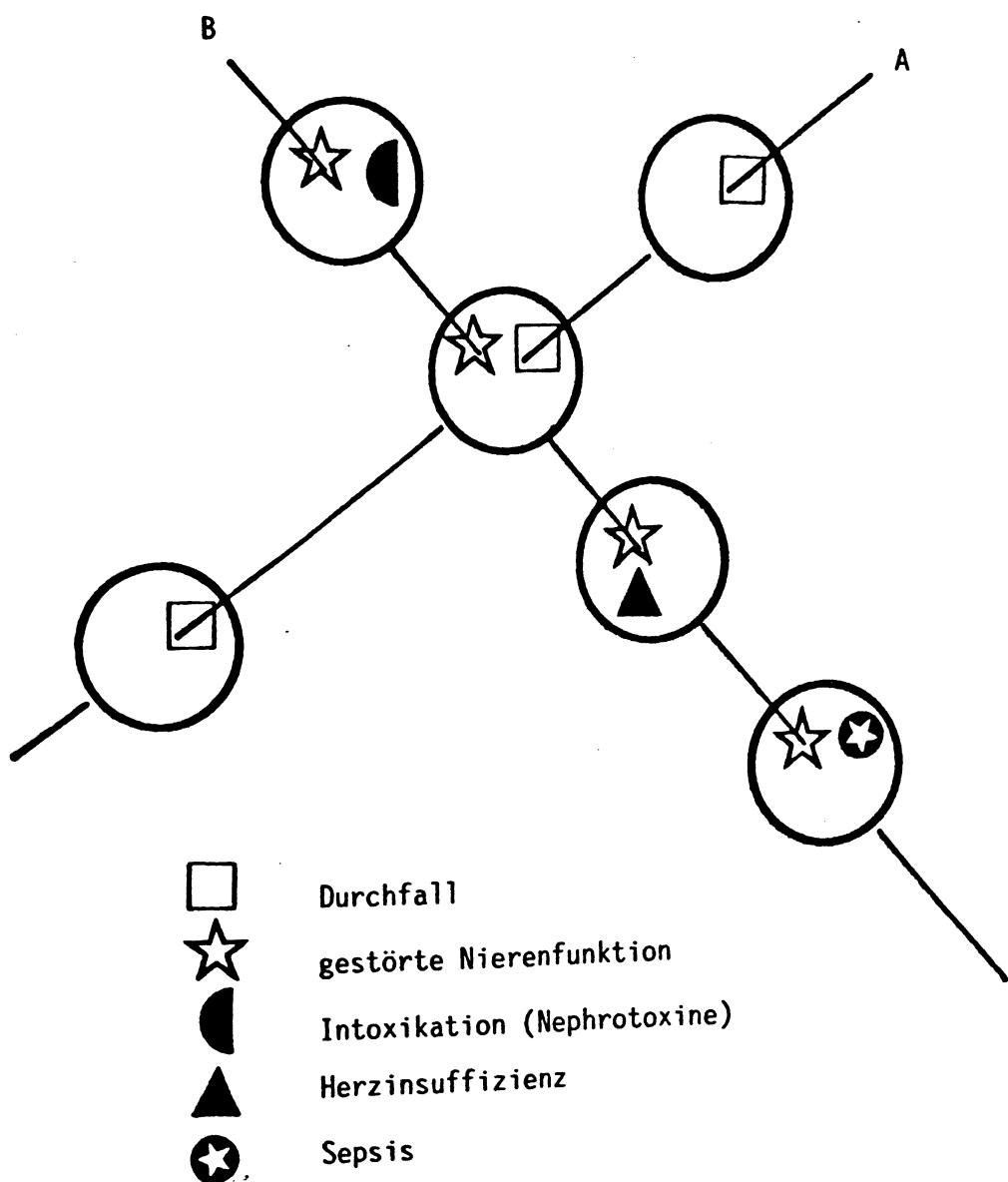


Abb. 23: Schematische Darstellung der Zusammenhänge von klinischen, pathologischen und ätiologischen Kategorien bei unterschiedlicher Lokalisation der Definitionskriterien einer Krankheit (in Anlehnung an SCADDING, 1967)

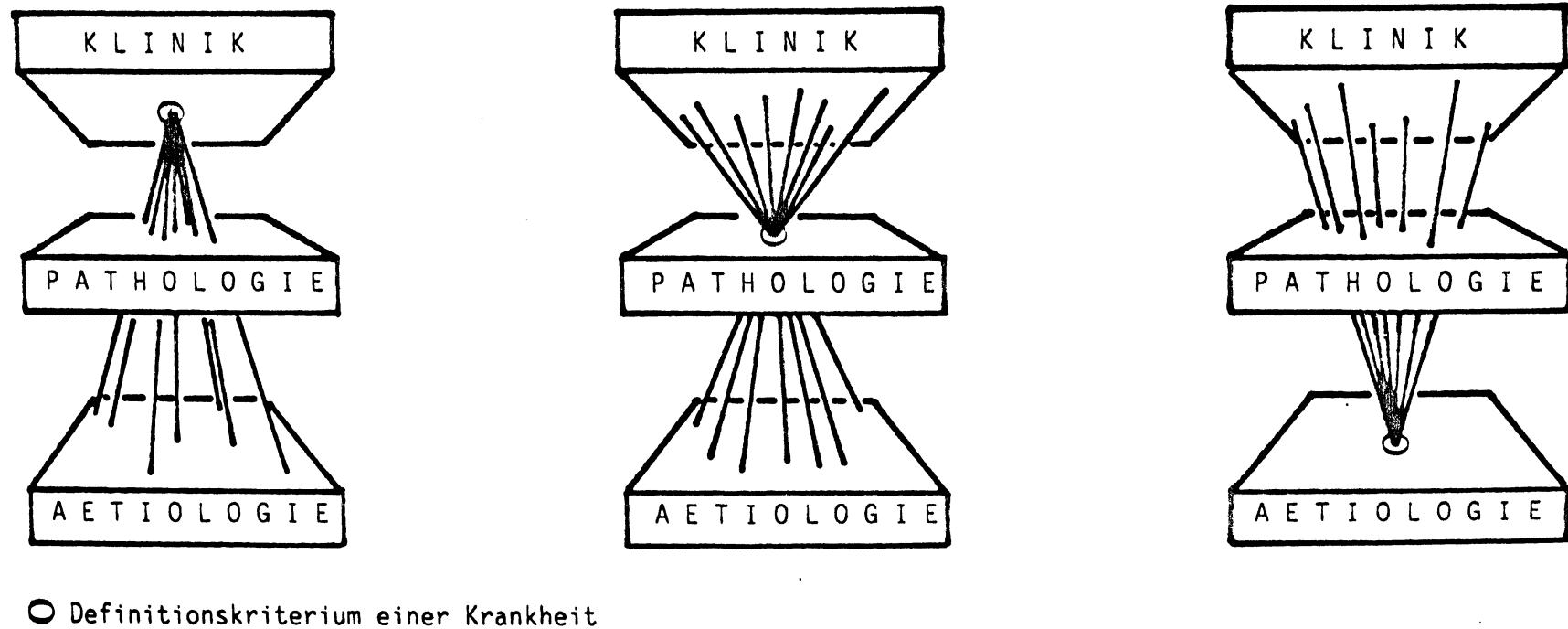


Abb. 24: Schematische Darstellung der Relation diagnostischer Kategorien (Krankheitseinheiten) zu Funktionsparametern bei Erkrankungen der Niere

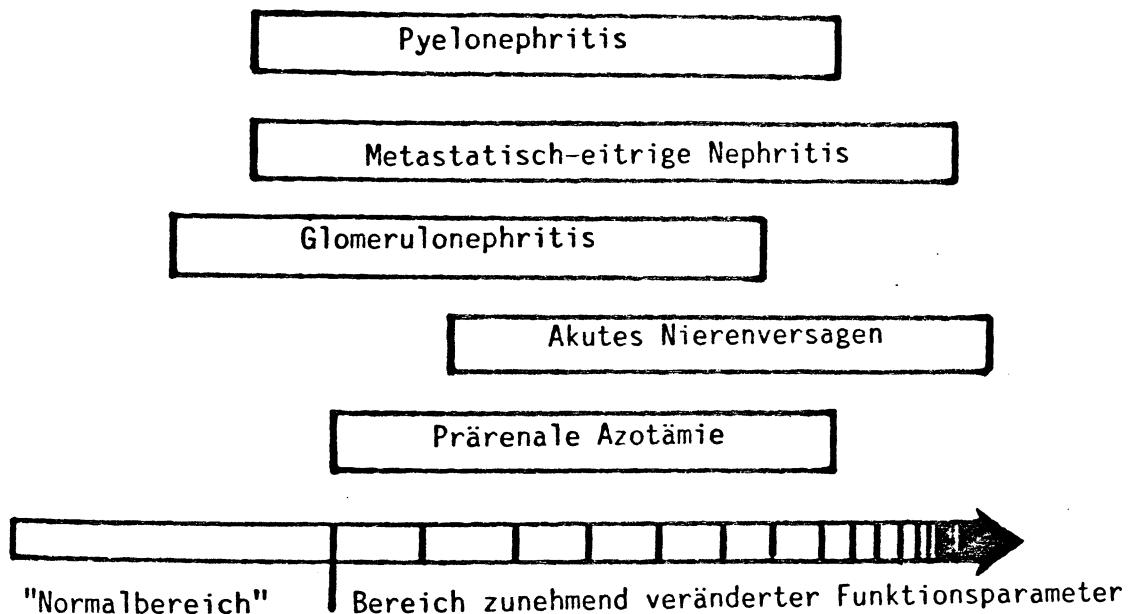
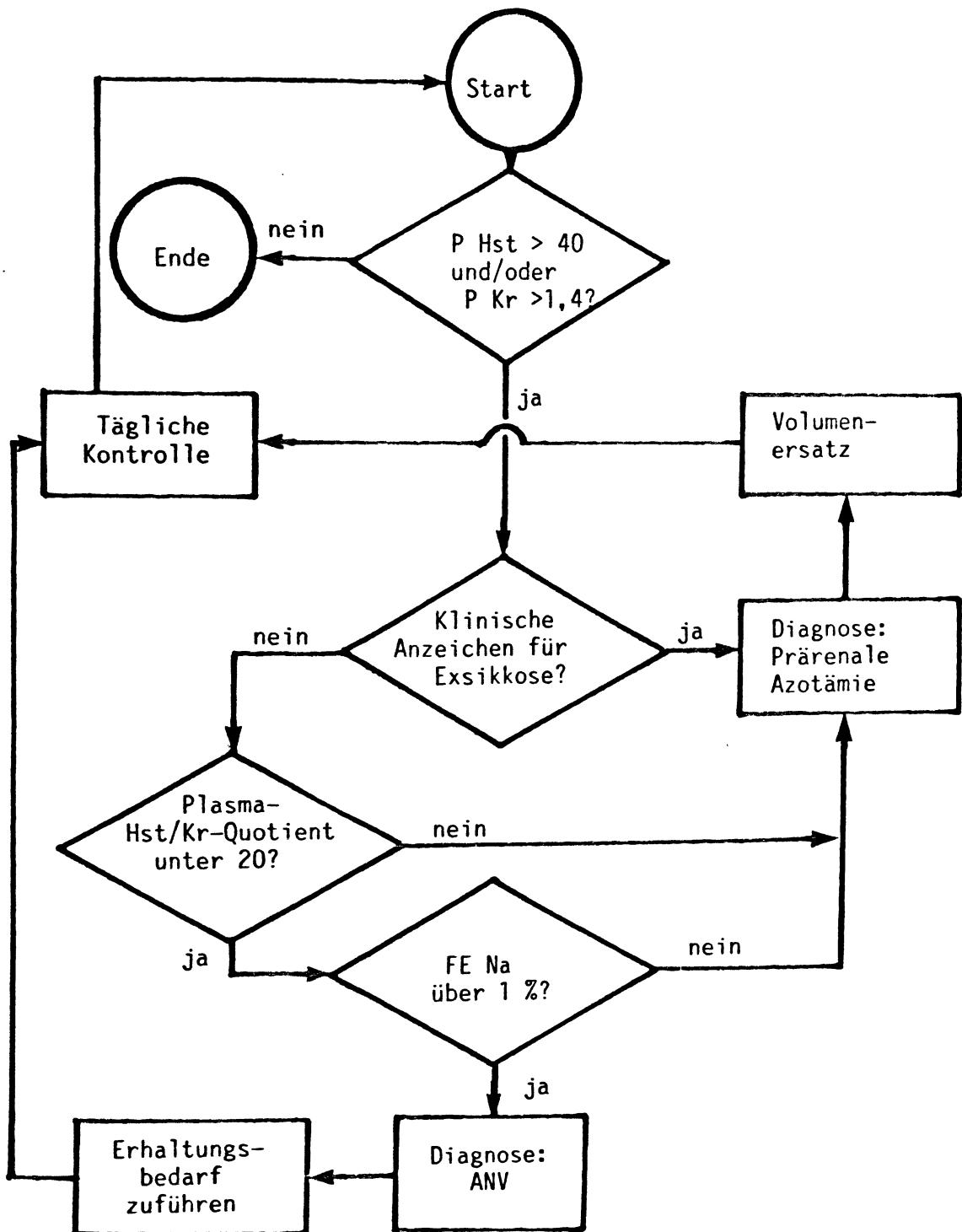


Abb. 25: Flußdiagramm zur klinischen Beurteilung und Behandlung der Azotämie bei Kälbern mit Durchfall



H DANKSAGUNGEN

Ich danke

- meinem Chef, Prof. Dr. Dr. h.c. G. Dirksen, für die Ermöglichung der Arbeiten zu den vorliegenden Untersuchungen,
- der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung einer Beihilfe,
- Herrn Prof. Dr. K. Osterkorn für Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung
- Herrn Prof. Dr. H. Kräußlich für die Erlaubnis, die DV-Einrichtungen seines Institutes zu benützen,
- Herrn Prof. Dr. J. Meyer für die Erlaubnis, von gesunden Kälbern des Lehr- und Versuchsgutes Proben zu nehmen,
- Herrn Prof. Dr. M. Horster, Physiologisches Institut der Universität München, für wertvolle Hinweise und Diskussionen,
- den medizinisch-technischen Assistentinnen M. Arnhofer, Y. Händel, P. Maltritz und A. Wolfsteinert für die Durchführung der klinisch-chemischen Bestimmungen,
- meinen jetzigen und ehemaligen Kollegen an der II. Medizinischen Tierklinik, insbesondere Dr. Wolfgang Kunz, für die Entlastung von der klinischen Routinearbeit.