

SINA MÜLLER

Auswirkung von Pyurie und Hämaturie auf den
Protein-Kreatinin Quotienten im Urin bei Katzen
in Abhängigkeit der Urinentnahmeart



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Joachim Roth

Tierklinik Hofheim
Betreuer: Prof. Dr. Reto Neiger

Auswirkung von Pyurie und Hämaturie auf den Protein-Kreatinin Quotienten im Urin bei Katzen in Abhängigkeit der Urinentnahmeart

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Sina Müller
Tierärztin aus Gummersbach

Gießen 2018

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter:

Prof. Dr Joachim Roth

Prof. Dr. Reto Neiger

Tag der Disputation: 07.11.2018

Meiner Familie

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Sina Müller

Verzeichnisse

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Physiologie der Niere.....	3
2.1.1 Glomeruläre Filtration von Plasmaproteinen.....	3
2.1.2 Tubuläre Reabsorption von Proteinen	5
2.1.3 Tubuläre Sekretion von Proteinen	6
2.2 Formen der Proteinurie	6
2.2.1 Physiologische Proteinurie	6
2.2.2 Pathologische Proteinurie	7
2.2.2.1 Prärenale Proteinurie	7
2.2.2.2 Renale Proteinurie	7
2.2.2.3 Postrenale Proteinurie.....	10
2.3 Chronische Nierenerkrankung (CNE) bei der Katze	10
2.3.1 Ätiologie	11
2.3.2 Stadieneinteilung nach IRIS	11
2.3.3 Unterkategorien nach IRIS	13
2.3.3.1 Bedeutung des UPCs als prognostischer Faktor der CNE.....	14
2.3.4 Therapie der CNE	15
2.3.4.1 Therapie der Proteinurie	15
2.3.4.1.1 Nierendiät	15
2.3.4.1.2 Angiotensin Converting Enzym Inhibitoren (ACE-Hemmer)	17
2.3.4.1.3 Selektive Angiotensin II ₁ Rezeptorblocker	19
2.4 Urinanalyse	20
2.4.1 Makroskopische Untersuchung.....	21

Verzeichnisse

2.4.2	USG	21
2.4.3	Mikroskopische Untersuchung	22
2.4.4	Nachweis von Protein im Urin.....	23
2.4.4.1	Urinteststreifen	24
2.4.4.2	Nachweis einer Mikroalbuminurie (MA).....	25
2.4.4.3	Urin-Protein Kreatinin Quotient (UPC)	26
2.4.4.4	Sodium- Dodecyl- Sulfat- Polyacrylamid- Gradientengel Elektro- phorese (SDS Page)	28
2.5	Einflussfaktoren auf die Messung von Proteinen im Urin	28
2.5.1	Präanalytische Einflussfaktoren.....	28
2.5.2	Analytische Einflussfaktoren.....	29
2.5.2.1	Hämaturie	29
2.5.2.1.1	Definition.....	30
2.5.2.1.2	Einfluss auf den UPC	30
2.5.2.2	Pyurie.....	30
2.5.2.2.1	Definition.....	31
2.5.2.2.2	Einfluss auf den UPC	31
2.5.2.3	Bakteriurie	31
2.5.2.3.1	Definition.....	32
2.5.2.3.2	Einfluss auf den UPC	32
2.5.2.4	Urinentnahmearten	33
2.5.2.4.1	Zystozenteseurin.....	33
2.5.2.4.2	Spontanurin.....	33
2.5.2.4.3	Manuelle Kompression der Harnblase	34
2.5.2.4.4	Katheterurin.....	34
2.6	Korrelation des UPCs mit akute Phase Proteinen (APPs) und Entzündungsparametern.....	35

Verzeichnisse

2.6.1	Serum Amyloid A (SAA)	36
2.6.2	Albumin	37
2.6.3	Leukozyten.....	38
3	Material und Methoden	39
3.1	Studienteil 1: Prospektive Untersuchung des Einflusses einer Hämaturie auf den UPC	39
3.1.1	Untersuchungsmaterial	39
3.1.2	Versuchsdurchführung.....	39
3.2	Studienteil 2: Auswertung der Urinuntersuchungen bei Katzen.....	41
3.2.1	Patientengut	41
3.2.2	Einschlusskriterien.....	42
3.2.3	Ausschlusskriterien	42
3.2.4	Weiterführend erhobene Daten	42
3.2.5	Urinanalyse (Makroskopische Untersuchung, Urinteststreifen, USG, Urinsediment, UPC)	43
3.2.6	Hämatologie.....	45
3.2.7	Klinische Chemie.....	45
3.2.8	Statistische Auswertung.....	45
4	Ergebnisse.....	47
4.1	Ergebnisse Studienteil 1 Tag 1 und 2.....	47
4.1.1	Zusammenfassung Studienteil 1 Tag 1 und Tag 2.....	50
4.2	Studienteil 2: Retrospektive Auswertung der Urinuntersuchungen bei Katzen	51
4.2.1	Alter	51
4.2.2	Geschlecht.....	51
4.2.3	Rasse	51
4.2.4	Urinuntersuchung.....	51
4.2.4.1	Urinentnahmearten	51

Verzeichnisse

4.2.4.2	USG	51
4.2.4.3	Auswertung Urinteststreifen.....	52
4.2.4.4	Zusammenhang des Urinteststreifens mit dem USG.....	54
4.2.4.5	Auswertung Urinsediment.....	55
4.2.4.5.1	Bakteriologische Urinuntersuchung	55
a)	Bakteriurie und bakteriologische Urinuntersuchung	56
b)	Pyurie und bakteriologische Urinuntersuchung	57
c)	Hämaturie und bakteriologische Urinuntersuchung.....	57
d)	Kombination Hämaturie, Pyurie, Bakteriurie und bakteriologische Urinuntersuchung	57
4.2.4.5.2	Sensitivität und Spezifität der Sedimentuntersuchung im Zusammenhang mit der bakteriologischen Urinuntersuchung	58
4.2.4.6	Akute Phase Reaktion.....	58
4.2.4.6.1	Albumin.....	58
4.2.4.6.2	Leukozyten (WBC)	59
4.2.4.7	UPC	59
4.2.4.8	UPC und USG	60
4.2.4.9	UPC und Urin pH-Wert.....	61
4.2.4.10	UPC und Urinteststreifen (Protein)	62
4.2.4.11	Einfluss der verschiedenen Urinentnahmearten auf den UPC	64
4.2.4.12	UPC und bakteriologische Urinuntersuchung.....	66
4.2.4.13	UPC und Hämaturie	67
4.2.4.14	UPC und Pyurie.....	68
4.2.4.15	Gruppenvergleich UPC und Hämaturie, Pyurie	69
4.2.4.16	UPC und Bakteriurie	71
4.2.4.17	UPC und die akute Phase Reaktion	72
4.2.4.17.1	UPC und Albumin.....	72

Verzeichnisse

4.2.4.17.2	UPC und WBC	73
5	Diskussion	75
5.1	Fragestellung	75
5.2	Studienteil 1	75
5.2.1	Einfluss einer Hämaturie auf den UPC	75
5.2.2	Limitationen der Studie	79
5.3	Studienteil 2	80
5.3.1	Datenerhebung	80
5.3.2	Urinteststreifen	81
5.3.3	Urinteststreifen (Protein) und USG	82
5.3.4	Bakteriologische Urinuntersuchungen	83
5.3.4.1	Sensitivität und Spezifität der Sedimentuntersuchung im Zusammenhang mit der bakteriologischen Urinuntersuchung	86
5.3.4.2	BU und Bakteriurie	87
5.3.4.3	BU und Pyurie	88
5.3.4.4	BU und Hämaturie	89
5.3.4.5	BU und Kombination Hämaturie, Pyurie und Bakteriurie	90
5.3.5	Einflussfaktoren auf den UPC bei Katzen	91
5.3.5.1	UPC und USG	91
5.3.5.2	UPC und Urin pH-Wert	92
5.3.5.3	UPC und Urinteststreifen (Protein)	92
5.3.5.4	UPC und verschiedene Urinentnahmearten	93
5.3.5.5	UPC und bakteriologische Urinuntersuchung	97
5.3.5.6	UPC und Hämaturie	98
5.3.5.7	UPC und Pyurie	99
5.3.5.8	UPC und Hämaturie in Kombination mit Pyurie	100
5.3.5.9	UPC und Bakteriurie	101

Verzeichnisse

5.3.5.10	UPC und die akute Phase Reaktion	102
5.3.5.10.1	UPC und Albumin	102
5.3.5.10.2	UPC und Leukozyten	103
5.3.5.11	Abweichung der UPC-Werte aus dem Interquartilen Range	104
6	Zusammenfassung	108
7	Summary.....	110
8	References	112

Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1:	Verlauf UPC1 und UPC2 Versuchstag 1, UPC1 = 1. Messung, UPC2 = 2. Messung, gestrichelte Linien entsprechen Grenzen der Unterkategorien (von unten nach oben: <0,2 nicht proteinurisch, 0,2-0,4 borderline proteinurisch, >0,4 proteinurisch).....	48
Abbildung 4.2:	Verdünnungsreihen in aufsteigender Konzentration von Versuchstag 1	48
Abbildung 4.3:	Verlauf UPC1 und UPC2 Versuchstag 1. UPC1 = 1. Messung, UPC2 = 2. Messung, gestrichelte Linien entsprechen Grenzen der Unterkategorien (von unten nach oben: <0,2 nicht proteinurisch, 0,2-0,4 borderline proteinurisch, >0,4 proteinurisch).....	50
Abbildung 4.4:	Ergebnisse der Urinteststreifen von 339 Urinproben	54
Abbildung 4.5:	Zusammenhang spezifisches Uringewicht (USG) und Urinteststreifen Protein.....	55
Abbildung 4.6:	Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, USG: spezifisches Uringewicht.....	61
Abbildung 4.7:	Anzahl der UPC Unterkategorien in Abhängigkeit des pH-Wertes im Urin.....	62
Abbildung 4.8:	Darstellung der Ergebnisse des Nachweises von Protein über den Urinteststreifen in ihrer gemessenen UPC Unterkategorie	63
Abbildung 4.9:	Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range	66
Abbildung 4.10:	Darstellung des Ergebnisses des Mann-Whitney- U-Tests als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, BU-: negative bakteriologische Urinuntersuchung, BU+: positive bakteriologische Urinuntersuchung	67
Abbildung 4.11:	Darstellung des Ergebnisses des Mann-Whitney-U-Tests als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, keine Hämaturie: ≤ 5 RBC/HPF, Hämaturie: >5 RBC/HPF	68
Abbildung 4.12:	Darstellung des Ergebnisses des Mann-Whitney-U-Tests als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, keine Pyurie: ≤ 5 WBC/HPF, Pyurie: > 5 WBC/HPF	69

Verzeichnisse

- Abbildung 4.13: Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, L-: ≤ 5 WBC/HPF, L+: >5 WBC/HPF, E-: ≤ 5 RBC/HPF, E+: > 5 RBC/HPF 71
- Abbildung 4.14: Darstellung des Ergebnisses des Mann-Whitney-U-Tests als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, keine Bakteriurie: keine Bakterien im Urinsediment, Bakteriurie: Bakterien im Urinsediment 72
- Abbildung 4.15: Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range. Der Bereich innerhalb der geschwungenen Klammern, entspricht dem Referenzbereich von Albumin bei der Katze 73
- Abbildung 4.16: Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range. Der Bereich innerhalb der geschwungenen Klammern, entspricht dem Referenzbereich von Leukozyten (WBC) bei der Katze 74

Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	IRIS Stadieneinteilung anhand der Serum-Kreatininkonzentration bei Katzen.....	13
Tabelle 2.2:	IRIS Unterkategorisierung anhand der Proteinurie bei Katzen	13
Tabelle 2.3:	IRIS Unterkategorisierung anhand der Blutdruckwerte	14
Tabelle 3.1:	Anfertigung der Verdünnungsreihen	40
Tabelle 4.1:	Ergebnisse Hämaturie und UPC Tag 1, UPC1 = 1. Messung, UPC2 = 2. Messung	47
Tabelle 4.2:	Ergebnisse Hämaturie und UPC Tag 2, UPC1 = 1. Messung, UPC2 = 2. Messung	49
Tabelle 4.3:	Ergebnisse Urinteststreifen der Katzen (n=339).....	53
Tabelle 4.4:	Bakterielle Isolate von 29 positiv getesteten Harnkulturen	56
Tabelle 4.5:	Übersicht Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV) der Untersuchungen des Urinsediments im Zusammenhang mit den kulturellen Untersuchungsergebnissen	58
Tabelle 4.6:	Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung von Albumin (Alb) und Leukozyten (WBC).....	59
Tabelle 4.7:	Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung der UPC Messungen	60
Tabelle 4.8:	Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung der UPC-Werte in Abhängigkeit des spezifischen Uringewichts (USG).....	60
Tabelle 4.9:	Übersicht Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV) der Untersuchungen des Urinteststreifens (Protein) im Zusammenhang mit dem UPC	64
Tabelle 4.10.:	Zusammenhang der falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse des Urinteststreifens (Protein) mit ihrem jeweiligen spezifischen Uringewicht (USG) und Urin pH-Wert.....	64
Tabelle 4.11:	Median und Range, Mittelwert und Standardabweichung (StAbW) sowie die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung der UPC-Werte in den jeweiligen Urinentnahmearten.....	65

Verzeichnisse

Tabelle 4.12:	Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung der UPC Werte von positiver und negativer bakteriologischer Urinuntersuchung	67
Tabelle 4.13:	Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung von UPC und Hämaturie, keine Hämaturie: ≤ 5 RBC/HPF, Hämaturie: > 5 RBC/HPF	68
Tabelle 4.14:	Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung von UPC und Pyurie, keine Pyurie: ≤ 5 WBC/HPF, Pyurie: > 5 WBC/HPF.....	69
Tabelle 4.15:	Median und Range, Mittelwert und Standardabweichung (StAbW) sowie die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung von UPC und Pyurie (+/-) in Kombination mit Hämaturie (+/-), L-: ≤ 5 WBC/HPF, L+: >5 WBC/HPF, E-: ≤ 5 RBC/HPF, E+: > 5 RBC/HPF	70
Tabelle 4.16:	Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung von UPC und Bakteriurie, keine Bakteriurie: keine Bakterien im Urinsediment, Bakteriurie: Bakterien im Urinsediment..	71
Tabelle 4.17:	Median und Range, Mittelwert und Standardabweichung (StAbW) sowie die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung von Albumin in der entsprechenden UPC Unterkategorie, keine Proteinurie: UPC $<0,2$, borderline Proteinurie: UPC 0,2-0,4, Proteinurie: UPC $>0,4$	72
Tabelle 4.18:	Median und Range sowie die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung von WBC in der entsprechenden UPC Unterkategorie, keine Proteinurie: UPC $<0,2$, borderline Proteinurie: UPC 0,2-0,4, Proteinurie: UPC $>0,4$	74
Tabelle 5.1:	Übersicht der experimentellen Studien über Hämaturie und UPC bei Hund und Katze, Verdünnungsreihe 0= Urin ohne Blut, n.v.= nicht vermerkt	77
Tabelle 5.2:	Übersicht der Studien über Harnkulturen bei Katzen mit ihren bakteriellen Isolaten, DM: Diabetes Mellitus, CNE: chronische Nierenerkrankung, FLUTD: Feline lower urinary tract disease, HWI: Harnwegsinfektion, LUTD: Lower urinary tract disease, BU: Bakteriologische Urinuntersuchung, n.v.: nicht vermerkt	84

Verzeichnisse

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
ANE	Akute Nierenerkrankung
APPs	Akute Phase Proteine
AP	arterieller Blutdruck
APR	Akute Phase Reaktion
B +	Bakteriurie
B -	keine Bakteriurie
BU +	positive bakteriologische Urinuntersuchung
BU -	negative bakteriologische Urinuntersuchung
CNE	chronische Nierenerkrankung
E +	Hämaturie
E -	keine Hämaturie
FeLV	Felines Leukämie-Virus
FIC	Feline idiopathische Zystitis
FIV	Felines Immundefizienz-Virus
FIP	Feline infektiöse Peritonitis
FLUTD	untere Harnwegserkrankung der Katze
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Ggr.	geringgradig
HPF	High Power Field
IgA	Immunglobulin A
IGS	Imerslund- Gräsbeck Syndrom
IRIS	International Renal Interest Society

Verzeichnisse

L +	Pyurie
L -	keine Pyurie
LPF	Low Power Field
MA	Mikroalbuminurie
Mean	Mittelwert
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RBC	Erythrozyten
Ref.	Referenzwert
RPM	Rounds per minute
SAA	Serum Amyloid A
SDMA	Symmetric dimethylarginine
SDS Page	Sodium-Dodecyl-Sulfat-Polyacrylamid-Gradientengel Elektrophorese
Sp.	Subspezies
StAbW	Standardabweichung
TGF- β	transformierender Wachstumsfaktor- β
u.a.	unter anderem
UPC	Urin-Protein Kreatinin Quotient
USG	spezifisches Uringewicht
WBC	Leukozyten

1 Einleitung

Um den Proteingehalt im Urin möglichst gering zu halten, durchlaufen die Proteine im Blut unter physiologischen Bedingungen einen Filter- sowie Reabsorptionsprozess welcher in den renalen Glomeruli und Tubuli stattfindet. Es kommt zu einer abnormalen Menge der Proteinausscheidung in den Urin, sobald die renalen Mechanismen, welche sonst die Proteinpassage kontrollieren, beeinträchtigt sind (D'Amico und Bazzi, 2003). Hierbei muss nicht nur eine physiologische von einer pathologischen Proteinurie unterschieden werden, sondern es erfolgt weiterhin eine Einteilung in eine prärenale, renale und postrenale Lokalisation (Grauer, 2014). Die renale Proteinurie wird in eine glomeruläre, tubuläre sowie in eine gemischte Form unterteilt (D'Amico und Bazzi, 2003; Harley und Langston, 2012).

In der Humanmedizin gelten Patienten mit Proteinurie als Risikogruppe an einer progressiven Nierenschädigung zu erkranken (Ruggenti et al., 1998). Auch die Höhe der Proteinurie kann bei Menschen mit Nierenerkrankungen einen schnelleren Rückgang der glomerulären Filtrationsrate (GFR) vorhersagen (Peterson et al., 1995).

Mittels Bestimmung des Urin-Protein Kreatinin Quotienten (UPC) im Urin wird quantitativ der Proteinverlust im Urin bei Katzen untersucht. Es existiert eine Vielzahl von Erkrankungen bei der Katze die zu einer Proteinurie führen können (Harley und Langston, 2012). Jedoch ist die Bestimmung des UPCs vor allem bei Katzen mit chronischer Nierenerkrankung (CNE) von besonderer Bedeutung da Katzen mit CNE und einem erhöhten UPC-Wert signifikant kürzere Überlebenszeiten aufweisen (Kuwahara et al., 2006; Syme et al., 2006). Der UPC ist Bestandteil der International Renal Interest Society (IRIS) Guidelines und wird anhand seiner Höhe in drei verschiedene Unterkategorien eingeteilt (IRIS, 2016).

Verschiedene Faktoren können die Höhe des UPCs beeinflussen. Jedoch ist bei der Katze unklar ob eine Pyurie, Hämaturie oder Bakteriurie Auswirkungen auf die Eiweißmenge im Urin haben. Bisher wurde ein Einfluss zwar angenommen, jedoch gibt es zum aktuellen Zeitpunkt lediglich eine Studie die den Zusammenhang einer Hämaturie mit dem UPC bei Katzen untersucht hat (Vientós-Plotts et al., 2018).

Beim Hund war der Zusammenhang verschiedener Urinentnahmearten mit dem UPC bereits Teil verschiedener Studien (Barsanti und Finco, 1979; Beatrice et al., 2010). Bei der Katze hingegen wurde lediglich der UPC im Zusammenhang mit der manuellen

Kapitel 1: Einleitung

Kompression der Harnblase im Vergleich zur Zystozentese angeschaut (Vilhena et al., 2015). Da beide Urinentnahmearten unter klinischen Bedingungen aus verschiedenen Gründen bei Katzen nicht immer möglich sind, macht dies die Notwendigkeit von weiterführenden Studien, die beispielsweise die Verwendbarkeit von Spontanurin als stressfreie Alternative untersuchen, in der Veterinärmedizin deutlich.

2 Literaturübersicht

2.1 Physiologie der Niere

Die Niere besteht bei der Katze aus circa 200.000 individuellen Funktionseinheiten (Nephronen), die unter anderem der Regulation des Wasserhaushaltes dienen. Andere Funktionen der Nieren beinhalten die Anpassung des Blutvolumens, des arteriellen Blutdrucks, Hämatokrits sowie die Regulierung von Elektrolyten und Mineralstoffen im Plasma (Scott Brown, 2011). Da die Nieren 20 % (Gäbel und Fromm, 2015) bis annähernd 25 % des Herzzeitvolumens erhalten, bedeutet es in Relation zum Gewicht des Gesamtorganismus einen deutlich höheren Blutfluss als in anderen Endorganen wie dem Gehirn, Herz oder der Muskulatur. Hierbei beeinflusst der systemische arterielle Blutdruck den Blutfluss der Nieren (Brown und Brown CA, 1995; Scott Brown, 2011).

2.1.1 Glomeruläre Filtration von Plasmaproteinen

Der Transport eines Lösungsmittels mit filtrierbaren Teilchen durch einen Filter aufgrund eines hydrostatischen Druckgradienten wird als Filtration bezeichnet. Aufgrund der Porengröße und der Tatsache, dass Proteine durch den Filter zurückgehalten werden, sind die Vorgänge am Glomerulum als Ultrafiltration zu bezeichnen. Nach Verlassen der Bowman-Kapsel wird das Filtrat als Primärharn benannt (Gäbel und Fromm, 2015). Dieses Verfahren beruht auf folgenden Faktoren:

1. Struktur und Funktion der Barriere
2. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
3. Blutdruck
4. Molekulare Eigenschaften der verschiedenen Plasmakomponenten (Brenner et al., 1978).

Der Filtrationsprozess ist abhängig vom glomerulären kapillären hydrostatischem Druck, dem kolloidosmotischem Druck des Blutplasmas und dem hydrostatischen Druck der Bowman'schen Kapsel (Guyton und Hall, 2006; Scott Brown, 2011; Gäbel und Fromm, 2015). Jede Niere lässt sich in eine Nierenrinde (Cortex renis) und in ein Nierenmark (Medulla renis) unterteilen. Des Weiteren ist das Nierengewebe in viele kleine Lappen aufgeteilt, in denen sich die Funktionseinheiten, die Nephronen befinden. Die Nephronen lassen sich grob in ein Nierenkörperchen (Glomerulum), welches von einer doppelwandigen Kapsel (Bowman-Kapsel) umgeben ist, und das Tubulussystem

Kapitel 2: Literaturübersicht

unterteilen (Gäbel und Fromm, 2015). Die Filtrationsbarriere besteht aus drei verschiedenen Schichten: Dem fenestrierten Endothel, der glomerulären Basalmembran und den Podozyten, deren spezielle Zellverbindungen als Filtrationsschlitze dienen (Guyton und Hall, 2006; Scott Brown, 2011; Gäbel und Fromm, 2015).

Eine wichtige Rolle beim Übergang des Filtrats spielt die Molekülgröße (Polzin, 2017). Die unterschiedlichen Porengrößen nehmen im Verlauf, beginnend mit dem Endothel (70-100 nm, < 400 kDa), über die dreischichtige Basalmembran bis hin zu den Filtrationsschlitzen der Podozyten ab (Gäbel und Fromm, 2015). Die Filtrationsbarriere besitzt wenige Porengrößen über 4,5 nm und lediglich 1 % in Größen zwischen 8-10 nm. Da die Podozytenschlitze eine ungefähre Größe von 2 nm aufweisen, ist eine Ausscheidung von Albumin (mit einer ungefähren Größe von 3,6 nm) in den Urin, bis auf den Verlust über wenige größere vorhandene Poren, unter physiologischen Bedingungen nicht möglich (Brenner et al., 1978; Haraldsson und Sorensson, 2004). Kommt es allerdings zu hohen Konzentrationen eines Proteins im Plasma, kann die Filtrationsbarriere übertreten werden. Beispielsweise ist Albumin anionisch, hat ein Molekulargewicht von 69 kDa und einen Radius von 3,6 nm (Brenner et al., 1978), mit einem effektiven Radius von 7,5 nm (Gekle, 1998) und kann eigentlich nicht die Barriere durchtreten. Dennoch ist es prozentual in Mengen von bis zu 40 - 60% der gesamten Proteine in normalen Urinproben von Hunden zu finden (Barsanti und Finco, 1979).

Neben der Molekülgröße spielt auch die Ladung der Moleküle und der Filtrationsbarriere eine wichtige Rolle (Haraldsson und Sorensson, 2004). Die Oberfläche des Endothels (auch Glycocalix genannt) besitzt eine Dicke von annähernd 300 nm und besteht aus Proteoglykanen, Glykosaminglykanen und Plasmaproteinen. Diese Schicht ist nicht nur selektiv für Molekülgrößen, sondern auch für ihre Ladung (Haraldsson und Sorensson, 2004). Während die Oberfläche des Endothels und der innere Anteil der Basalmembran Polyanionen zurückhalten, übt der äußere Anteil der Basalmembran im Zusammenhang mit den Filtrationsschlitzen größeren Einfluss auf die kationischen Moleküle aus (Brenner et al., 1978). Eine wichtigere und selektivere Bedeutung für die Mehrheit der Proteine besitzen jedoch die Podozyten mit ihren Ausläufern (D'Amico und Bazzi, 2003; Haraldsson und Sorensson, 2004).

2.1.2 Tubuläre Reabsorption von Proteinen

Nach dem Glomerulus verjüngt sich die Bowman-Kapsel zum Beginn des Tubulussystems. Dieses setzt sich aus einem längeren Anfangsteil (*pars convoluta*) und dem kürzeren geraden Teil (*pars rekta*) zusammen, der gleichzeitig den Beginn der Henle Schleife darstellt. Im weiteren Verlauf verjüngt sich das Tubulussystem erneut zum absteigenden dünnen Abschnitt, gefolgt von einer U-förmigen Schleife. Anschließend folgt der distale Tubulus aufgeteilt in einen dicken, aufsteigenden Teil (*pars rekta*), der die Kontaktstelle zum Glomerulus (*Macula densa*) bildet und einem gewundenen Teil (*pars convoluta*), welcher in das Sammelrohrsystem mündet. Die Länge der Henle-Schleife kann sich hierbei deutlich unterscheiden (Gäbel und Fromm, 2015).

Im proximalen Tubulus (*pars convoluta*) sind die Apikalzellen mit vielen Mikrovilli besetzt, die zusätzlich der Oberflächenvergrößerung dienen. Außerdem besitzen die Zellen aufgrund ihrer hohen Stoffwechselaktivität eine vermehrte Anzahl an Mitochondrien (Guyton und Hall, 2006).

Im proximalen Tubulus wird bereits 70 % der filtrierten Natriummenge rückresorbiert. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die membranständige Natrium/Kalium ATPase, die durch den niedrigen Natriumgehalt im Zellinneren einen chemischen und elektrischen Gradienten schafft. Dies ermöglicht die Grundlage von verschiedenen Co-, Sym- und Antiportern wie beispielsweise dem Natrium-Glukose Cotransporter. (Gäbel und Fromm, 2015). Wasser folgt dem Gradienten passiv, inklusive der gelösten Substanzen wie Kalium, Magnesium und Chlorid (Guyton und Hall, 2006).

Aminosäuren werden im proximalen Tubulus durch verschiedene Transporter bis zu über 99% reabsorbiert. Erst bei einer reduzierten Transportkapazität kommt es zu einer Ausscheidung von Aminosäuren in den Urin. Diese kann den Tubulus selektiv (z.B. Cystinurie) oder auch generalisiert betreffen (Scott Brown, 2011).

Moleküle mit einem geringeren Molekulargewicht unter 40 kDa und einem Radius unter 3 nm werden nicht durch die verschiedenen Filtrationsbarrieren zurückgehalten. Durch die effizienten Reabsorptionsmechanismen der Epithelzellen im proximalen Tubulus kommt es dennoch nicht zur Ausscheidung in den Urin (D'Amico und Bazzi, 2003). Unter physiologischen Umständen sollte Albumin mit einem effektiven Radius von 7,5 nm und der negativen Ladung nicht im Tubulus zu finden sein (Gekle, 1998).

Die Reabsorption der Proteine kann über drei verschiedene Mechanismen erfolgen. Zum einen spalten in der apikal gelegenen Membran Exopeptidasen Moleküle, die anschließend über Natrium abhängige Transporter reabsorbiert werden (Gekle, 1998; Raila et al., 2005). Zum anderen wird ein aktiver Transportmechanismus über die Endozytose von Proteinen vermittelt. Hierbei binden große Moleküle an der luminalen Membran und nach erfolgter Invagination kommt es im Inneren der Zelle zur lysosomalen Zersetzung innerhalb des Vesikels. Die verbliebenen Aminosäuren werden anschließend durch die basolaterale Membran reabsorbiert (Gekle, 1998; Guyton und Hall, 2006). Der dritte Mechanismus ist die rezeptorvermittelte Endozytose, welche spezifischer und effektiver ist. In verschiedenen Studien konnte die Anwesenheit von Megalin und Cubilin im proximalen Tubulus bei Mäusen und Hunden nachgewiesen werden (Christensen und Birn, 2001; Raila et al., 2003).

2.1.3 Tubuläre Sekretion von Proteinen

Neben den pathologischen Prozessen werden auch physiologisch Proteine von den Epithelzellen des distalen Tubulus produziert, sezerniert und in den Urin ausgeschieden.

In diesem Zusammenhang ist das Tamm-Horsfall Protein zu nennen, welches durch die Epithelzellen des distalen Tubulus synthetisiert wird und antivirale Eigenschaften besitzen soll. Das fibrinolytische Enzym Urokinase wird ebenfalls, wie Immunglobulin A (Ig-A), durch die tubulären Epithelzellen sezerniert. (Waller et al., 1989). Ebenfalls kann eine Infektion des unteren Harn- und Genitaltraktes, oder auch unter physiologischen Bedingungen durch die Ausscheidung von Proteinen aus der Prostata bei Rüden zu einem Nachweis von Proteinen im Urin führen (Lees et al., 2005a).

2.2 Formen der Proteinurie

Die Proteinurie ist ein Sammelbegriff für die übermäßige Ausscheidung jeglicher Proteinarten in den Urin. Bei Hunden und Katzen kommt es jedoch vor allem zum Verlust von Albumin. Um das weitere Vorgehen planen zu können, muss zunächst die Ursache identifiziert werden. Im Anschluss erfolgt die Einteilung der Proteinurie (physiologische- / pathologische-, prärenale-, renale, postrenale) (Grauer, 2014).

2.2.1 Physiologische Proteinurie

Die physiologische Proteinurie ist häufig transient und normalisiert sich nach Korrektur der zu Grunde liegenden Ursache. Bei gesunden Hunden und Katzen enthält das glomeruläre Filtrat lediglich 2-3 mg/dl und der normale Urin weniger als 1 mg/dl

Albumin (Grauer, 2011b). Körperliche Überanstrengung, Krampfanfälle, Fieber, Stress und extreme Temperaturen können zu einer Proteinurie führen (Grauer, 2014). Bei Katzen gibt es bisher keine Untersuchungen, die dies beweisen. Bei Hunden konnte durch Schwimmen eine höhere Proteinausscheidung im Urin nachgewiesen werden als durch Anstrengung (Joles et al., 1984), und auch in Käfigen gehaltene Hunde zeigten einen höheren Proteinverlust über den Urin als Hunde unter normalen Haltungsbedingungen (Grauer, 2014). In beiden Fällen wird Stress als auslösende Ursache diskutiert.

2.2.2 Pathologische Proteinurie

Es kommt zu einer pathologischen Proteinurie, wenn die Passage von Proteinen über die glomeruläre Filtrationsbarriere erhöht oder die tubuläre Reabsorption beeinträchtigt ist. Kommt es zu einer Sättigung der Kapazitäten des Tubulussystems, führt dies zum Verlust von Proteinen in den Urin (Harley und Langston, 2012). Ein fortlaufendes Monitoring ist nicht nur für eine Unterscheidung zwischen transient oder persistent notwendig, sondern es sollte zusätzlich eine quantitative Testmethode verwendet werden, um den Verlauf der Proteinurie oder auch den Fortschritt durch eine eingeleitete Therapie zu eruieren. Man spricht von einer persistierenden Proteinurie, wenn mehr als drei Messungen über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen ein positives Testergebnis aufweisen. Eine Schädigung der glomerulären Filtrationsbarriere führt zu einem höheren Ausmaß der Proteinurie als eine tubulointerstitielle Schädigung (Grauer, 2014).

2.2.2.1 Prärenale Proteinurie

Es kommt zu einer prärenalen Proteinurie, wenn viel Protein mit geringem Molekulargewicht im Blut zirkuliert, im Glomerulum frei filtriert wird und in Folge die Kapazität des proximalen Tubulus überschreitet (Syme, 2009; Harley und Langston, 2012). Als Beispiele sind hier die intravasale Hämolyse (Freisetzung von Hämoglobin), ein Trauma (Freisetzung von Myoglobin), das Multiple Myelom (Immunglobuline-Bence Jones Proteine) oder auch eine erhöhte Zahl von Immunglobulinen im Rahmen von chronischen Erkrankungen oder auch Leukämien zu nennen (Barber, 2004).

2.2.2.2 Renale Proteinurie

Die renale Proteinurie kann allgemein in eine *glomeruläre* und *tubuläre* Proteinurie unterteilt werden. Die *glomeruläre* Proteinurie entsteht durch die Beeinträchtigung der Filtrationsbarriere und ermöglicht den Verlust von Proteinen in das Filtrat. Eine Schädigung dieser Struktur führt häufig zu den höchsten und signifikantesten Urin-

Protein Konzentrationen. Doch auch geringere Werte sind hier möglich (Harley und Langston, 2012). Die Proteine sind charakterisiert durch ein mittleres ($\sim 60\text{-}90$ kDa) bis hohes (≥ 100 kDa) Molekulargewicht (Nabity, 2011). Hierbei kommt es vor allem zum Verlust von Albumin (Harley und Langston, 2012). Albuminwerte von 30 mg/dl oder mehr führen, nach einer Verdünnung auf ein spezifisches Gewicht des Urins von 1.010 , zu einem UPC von $0,4$ und höher (Lees et al., 2005b; Grauer, 2014). UPC-Werte über $2,0$ weisen hierbei auf einen glomerulären Schaden hin (Lees et al., 2005a; Lees et al., 2005b, 2005b; Grauer, 2014)

Ursachen für eine erhöhte Permeabilität des Glomerulus sind vielfältig: Erhöhte Porengröße, Erhöhung der Anzahl der Poren, Änderung der elektrischen Ladung, Erhöhung des hydrostatischen Drucks, Fehlfunktion der Podozyten zugehörigen Moleküle oder die Infiltration mit Entzündungszellen sind hier beispielsweise zu nennen. (Brenner et al., 1978; Perico et al., 2005). Die selektive glomeruläre Proteinurie bedeutet den Verlust der Ladung der Basalmembran, bei der nur mittelgroße Moleküle ($60\text{-}80$ kDa) passieren können. Größere werden durch die Poren des Endothels aufgehalten.

Glomeruläre Erkrankungen betreffen häufiger Hunde als Katzen und können in weitere Untergruppen aufgeteilt werden (z.B. Membranoproliferative Glomerulonephritis, membranöse Nephropathie) (Vaden, 2017). Eine Glomerulonephritis kann durch Ablagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen auf der Basalmembran entstehen (Waller et al., 1989). Durch die Interaktion zwischen Molekül und Antigen kommt es zu einer Entzündungsreaktion und sekundär zur Ausschüttung von Zytokinen, vasoaktiven Substanzen, Wachstumsfaktoren und Proteasen. Diese schädigen die Niere primär und führen zur Proliferation des Endothels, Verdickung der Basalmembran und bis hin zur Fibrose. Im Gegenzug kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS Systems) und zur Vasokonstriktion des abführenden Gefäßes, was zu einer intraglomerulären Hypertension, zur Erhöhung des hydrostatischen Drucks und zum Verlust von Proteinen über die Barriere führt (Perico et al., 2005).

Kommt es nun als Folge zu einem erhöhten Verlust von funktionsfähiger Nierenmasse, führt dies zunächst zur Hypertrophie der verbleibenden Nephrone. Damit einhergehend kommt es zum verringerten Widerstand der zuführenden Arteriole und zur Erhöhung des hydrostatischen Drucks, sodass die Filtrationsrate pro Nephron steigt. Durch den erhöhten intraglomerulären Druck wird der Radius der Poren geweitet, wodurch die

Größenselektivität beeinträchtigt wird. Hierdurch wird die Ultrafiltration der Proteine begünstigt. Durch den Überschuss an Proteinen im Lumen des proximalen Tubulus geht nicht nur Protein verloren, sondern es wird auch vermehrt über Endozytose der tubulären Epithelzellen aufgenommen. Durch Akkumulation von Protein im Zytoplasma der Tubuluszellen kommt es zur Entzündungsreaktion und fortführend zur tubulointerstitiellen Fibrose und Glomerulosklerose (Perico et al., 2005).

Verschiedene immunologische und nicht immunologische Ursachen wie Zecken übertragende Erkrankungen, virale Infektionen, chronische bakterielle Infektionen aber auch Neoplasien können zu einer glomerulären Schädigung führen (Harley und Langston, 2012).

Als Beispiel bei der Katze ist hier die renale Amyloidose, eine erbbedingte Erkrankung der Abessinierkatzen, zu nennen (DiBartola et al., 1986a). Auch wenn Amyloid in verschiedenen Geweben nachgewiesen werden konnte, bleibt die Niere das betroffene Hauptorgan. Typische Veränderungen beinhalten die medulläre und glomeruläre Amyloidose mit Nekrose der Papille. Als sekundäre Folgen entstehen Entzündungsreaktionen und Fibrosen, die darauf folgend zur chronischen Nierenerkrankung führen (DiBartola et al., 1986b).

Eine *tubuläre* Proteinurie tritt im Zusammenhang mit einer unvollständigen Resorption der Proteine auf. Da in diesem Fall die glomeruläre Barriere vorwiegend intakt ist, kommt es lediglich zu einer milden Proteinurie (Barber, 2004). Überwiegend sind hier Proteine mit einem geringen Molekulargewicht (≤ 60 kDa) zu finden. Diese können aus zerstörten Tubuluszellen oder auch direkt aus dem Plasma stammen (Nabity, 2011). Eine akute tubuläre Nekrose, eine akute/chronische Nierenerkrankung, eine polyzystische Nierenerkrankung oder auch das Fanconi Syndrom können einen selektiven Schaden verursachen (Barber, 2004).

Das Imerslund-Gräsbeck Syndrom (IGS) ist ein genetischer Defekt bei Menschen (Hauck et al., 2008) und Hunden (Fyfe et al., 2014), der zur Mutation des Cubamrezeptors und sekundär zu einer fehlerhaften Aufnahme von Vitamin B12 führt. Auch bei der Katze ist ein Fall beschrieben, wobei noch keine Genlokalisierung nachgewiesen werden konnte (Vaden et al., 1992). Die milde Proteinurie ist im Zusammenhang mit dem IGS beschrieben und mit einer Lokalisation des Cubamrezeptors im Epithel des proximalen Nierentubulus zu erklären. Durch die beeinträchtigte Expression kommt es zu einer

selektiven Proteinurie (Fyfe et al., 2014). Auch Medikamente wie zum Beispiel Gentamycin können zu einer erworbenen tubulären Proteinurie führen (Moritz et al., 2013).

Bei der Beeinträchtigung der *glomerulären* Filtration in Kombination mit einer *tubulären* Reabsorptionsstörung kommt es zu einer gemischten Proteinurie. Wenn sehr große Mengen Protein (mit geringem oder hohem Molekulargewicht) die Filtrationsbarriere passieren, kann es zu einer Sättigung der Reabsorptionsmechanismen kommen (Thelle et al., 2006). Die Anwesenheit von großen Mengen an Plasmaproteinen mit hohem Molekulargewicht, die die Tubuli im Normalfall nicht erreichen können, kann ebenfalls eine progressive Zerstörung der proximalen Tubuluszellen verursachen. Es kommt hierbei zu einer Aktivierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die im weiteren Verlauf zur interstitiellen Infiltration mit Entzündungszellen bis hin zu einer Fibrose führen (D'Amico und Bazzi, 2003). Diesen Zusammenhang konnten Raila et al. bei einem Berner Sennenhund mit einer Form der juvenilen Nierenerkrankung beschreiben. Hier führte eine schwere membranöse Glomerulonephritis zu einer Tubulopathie mit interstitieller Fibrose, die durch eine Ausscheidung von Markerproteinen einer glomerulären Schädigung (Albumin, Transferrin, IgG) und einer Dysfunktion des proximalen Tubulus (Vitamin D-binding Protein, Transthyretin, Retinol-binding Protein) charakterisiert war (Raila et al., 2007).

2.2.2.3 Postrenale Proteinurie

Die postrenale Proteinurie beinhaltet Veränderungen beginnend vom Nierenbecken bis zur Urethra und bezieht ebenfalls den Genitaltrakt mit ein (Graham, 2017).

Entzündliche oder degenerative Veränderungen des unteren Harntraktes führen zu einer milden bis moderaten Proteinurie. Neben einer Harnwegsinfektion, welche durch ein aktives Sediment gekennzeichnet ist, führt auch eine Vaginitis oder Prostatitis sowie eine Neoplasie des unteren Harntraktes zu einer Proteinurie (Barber, 2004). Es sollte in jedem Fall eine Reevaluation der Proteinurie erfolgen, um eine renale Proteinurie sicher auszuschließen (Syme, 2009).

2.3 Chronische Nierenerkrankung (CNE) bei der Katze

Die CNE ist eine bekannte Erkrankung und Todesursache bei der Katze (Syme et al., 2006). Ihre Chronizität ist definiert als ein über mindestens drei Monate andauernder Nierenschaden, der mit oder ohne reduzierter GFR einhergehen kann, oder es zu einer

Reduktion der GFR über 50% für mindestens drei Monate kommt (Roudebush et al., 2009). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, sodass mindestens 15 % der Katzen im 15. Lebensjahr eine Azotämie entwickeln (Syme et al., 2006) und bis zu 31 % der Katzen im gleichen Alter an einer beginnenden CNE leiden (Boyd et al., 2008). Typischerweise führt die CNE zu einem langsamen, aber unaufhaltsamen Abfall der Nierenfunktion. Dieser Verlust kann entweder linear, oder im Rahmen von stabilen Phasen, gefolgt von Episoden mit stark abfallender Nierenfunktion, verlaufen (Elliott und Barber, 1998; Lees et al., 2005b). Bei Katzen sind Fälle bekannt, die stabile Nierenwerte über Jahre aufweisen (Polzin, 2017). In einer aktuellen Studie zeigten lediglich 101 von 213 Katzen (47 %) mit CNE eine progressive Erhöhung der Kreatininwerte (Chakrabarti et al., 2012). Bei 211 Katzen mit CNE wurde herausgefunden, dass vor allem Hauskatzen (68 %), gefolgt von Siamesen (10 %), Perserkatzen (6,6 %), Abessinier (4 %), Himalaya (3 %) und andere Rassen (<2 %) erkranken. Es konnte keine Geschlechtsprädisposition detektiert werden. Im Hinblick auf die Überlebenszeit spielt der Schweregrad, in welchem die Katze zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeteilt wird, eine große Rolle (Boyd et al., 2008).

2.3.1 Ätiologie

Es gibt viele mögliche Ursachen, die zu einer CNE führen können, jedoch kann die tatsächliche auslösende Ursache zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig nicht mehr identifiziert werden (Sparkes et al., 2016; Polzin, 2017). Der häufigste pathologische Befund von untersuchtem Nierengewebe bei Katzen war eine diffuse tubulointerstitielle Nephritis unklarer Ursache. Andere Diagnosen wie ein renales Lymphom, eine renale Amyloidose, eine chronische Pyelonephritis (DiBartola et al., 1987) sowie eine polyzystische Nierenerkrankung oder eine obstruktive Ureterolithiasis (Syme et al., 2006) wurden ebenfalls gestellt.

2.3.2 Stadieneinteilung nach IRIS

Die *International Renal Interest Society* (IRIS) hat ein System zur Stadieneinteilung der CNE entwickelt, um die Diagnose, Prognose und Therapie dieser Erkrankung zu vereinheitlichen und zu vereinfachen. Nach erfolgter Diagnosestellung wird die Katze anhand des Kreatininwertes in die Stadien I-IV eingeteilt. Hierfür sind mindestens zwei stabile Kreatininwerte notwendig und das Tier sollte gefastet und gut hydriert sein. Zusätzlich werden die Unterkategorien, Proteinurie (UPC) und Blutdruck (zur Einschätzung des Risikos von Organschäden bei einer Hypertension) herangezogen.

Durch die Therapierichtlinien, welche sich auf die Stadien und Unterkategorien beziehen, kann eine einheitliche Behandlung erfolgen (Elliott und Watson, 2014; Polzin, 2017). In einer retrospektiven Auswertung von insgesamt 211 Katzen konnte belegt werden, dass das IRIS Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, eine große Bedeutung in Hinblick auf die Überlebenszeit der Katzen hat. Die mediane Überlebenszeit bei Katzen, die sich im IRIS Stadium IIb befanden, lag bei 1151 Tagen (Range 2-3107 Tage). Tiere, die sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium III befanden, überlebten im Median noch 778 Tage (Range 22-2100 Tage) und Tiere, die bereits im Stadium IV waren, lediglich im Median 103 Tage (Range 1-1920 Tage) (Boyd et al., 2008). Da eine schlechte Bemuskelung zu falsch niedrigen Kreatininwerten führen kann, wurden die IRIS Guidelines 2015 um symmetric dimethylarginine (SDMA) ergänzt. Hierbei handelt es sich um ein methyliertes Derivat der Aminosäure Arginin. Ein wichtiger Vorteil dieses Biomarkers liegt zum einen darin, dass er nahezu ausschließlich über die Niere filtriert und ausgeschieden wird, zum anderen ist es im Gegensatz zu Kreatinin unabhängig von der Muskelmasse. Wird bei einem Tier im IRIS Stadium II mit schlechter Bemuskelung ein SDMA Wert $\geq 25 \mu\text{g/dL}$ gemessen, wird der Kreatininwert als unterschätzt interpretiert und es erfolgt ein Wechsel in das Stadium III. Gleiches gilt bei Patienten im Stadium III und einem SDMA Wert von $\geq 45\mu\text{g/dL}$. Sie wechseln in das Stadium IV und es erfolgt eine Therapie nach Empfehlung des entsprechenden Stadium (IRIS, 2016). Bei der Katze wurde eine gute Korrelation zwischen SDMA und Kreatinin sowie der GFR festgestellt (Jepson et al., 2008; Braff et al., 2014). Eine Untersuchung an Hunden konnte zwar zeigen, dass SDMA ein guter Marker ist um erkrankte Tiere zu identifizieren, jedoch konnte hierbei keine Unterscheidung zwischen einer akuten oder chronischen Nierenerkrankung vorgenommen werden (Dahlem et al., 2017).

Kapitel 2: Literaturübersicht

Tabelle 2.1: IRIS Stadieneinteilung anhand der Serum-Kreatininkonzentration bei Katzen

Stadium	Kreatininkonzentration [µmol/l]	Bemerkungen
gefährdet	< 140	Für den Patienten besteht jedoch aufgrund des Vorberichts ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CNE (z.B. Einsatz nephrotoxischer Medikamente, Rasseprädisposition, hohes Alter)
1	< 140	Nicht-azotämisch. Es liegen jedoch andere Hinweise auf eine Nierenfunktionsstörung vor (z.B. erniedrigtes urinspezifisches Gewicht, renale Proteinurie, auffällige Nierenbiopsie, Anstieg der Kreatininkonzentration innerhalb des Referenzbereichs in seriell gemessenen Proben)
2	140-250	Geringgradige Azotämie. Ein Kreatinin-Wert im oberen Referenzbereich kann jedoch aufgrund der geringen Sensitivität von Kreatinin als Screening-Test schon auf eine Nierenfunktionsstörung hinweisen. Klinische Symptome fehlen oder sind nur mild ausgeprägt.
3	251-440	Mittelgradige Azotämie. Geht häufig mit klinischen Symptomen einher.
4	> 440	Schwere Azotämie. Steigendes Risiko für die Entwicklung einer urämischen Krise.

2.3.3 Unterkategorien nach IRIS

Die Unterkategorien beinhalten die quantitative Ausscheidung von Protein (UPC) und den systemischen arteriellen Blutdruck. Beide Veränderungen können zusammen, aber auch voneinander getrennt auftreten und sind in der Humanmedizin bei Erhöhung als unabhängiges Risiko zum Fortgang der Nierenerkrankung bekannt und benötigen somit eine spezifische Behandlung. Dieser Sachverhalt wird ebenfalls in der Veterinärmedizin angenommen (Elliott und Watson, 2014).

Tabelle 2.2: IRIS Unterkategorisierung anhand der Proteinurie bei Katzen

Urin-Protein/ Kreatin Quotient (UPC)	Unterkategorie
< 0,2	nicht-proteinurisch
0,2 - 0,4	borderline Proteinurie
> 0,4	Proteinurie

Tabelle 2.3: IRIS Unterkategorisierung anhand der Blutdruckwerte

Systolischer Blutdruck (mmHg)	Untereinteilung Blutdruck	Risiko für zukünftige Endorganschäden
< 150	Normotensiv	Minimal
150-159	Borderline Hypertensiv	Gering
160-179	Hypertensiv	Moderat
≥ 180	Schwere Hypertension	Hoch

(IRIS, 2016)

2.3.3.1 Bedeutung des UPCs als prognostischer Faktor der CNE

In der Humanmedizin ist die Schwere der Proteinurie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein wichtiger prognostischer Hinweis, unabhängig von der zu Grunde liegenden Ätiologie der CNE. Eine Verbesserung der Proteinurie führt nachweislich zu einem langsameren Fortgang der Erkrankung (Ruggenti et al., 2012).

In der Kleintiermedizin konnten ähnliche Erkenntnisse gewonnen werden. In früheren Arbeiten wurde postuliert, dass erst UPC Werte > 1 eine klinische Signifikanz bei Hunden und Katzen aufweisen. Neuere Publikationen hingegen konnten eine deutlich frühere prognostische Signifikanz nachweisen, auch wenn lediglich eine milde Proteinurie vorlag (Kuwahara et al., 2006; King et al., 2007; Syme, 2009). UPC Werte ≥ 1.0 sind nicht nur ein Hinweis auf eine Nierenerkrankung bei der Katze, sondern in manchen Fällen werden Werte in dieser Höhe im Zusammenhang mit progressivem Nierenversagen im Endstadium gesehen. Schon ab einem UPC ≥ 0,43 soll es zu einer erhöhten Mortalitätsrate kommen (Lees et al., 2005a). Syme et al. konnten in ihrer Untersuchung nicht nur zeigen, dass eine erhöhte Proteinausscheidung mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert ist, sondern auch die Höhe von Kreatinin und das Alter sind von Bedeutung. Die meisten Katzen in der Studie hatten eine milde Proteinurie (90 % der Katzen UPC < 1) und die Hälfte der Tiere mit Azotämie hatten UPC Werte < 0,25. Dies unterstützt die These, dass Katzen häufiger an chronischen tubulointerstitiellen Fibrosen erkranken, als an primären glomerulären Erkrankungen. Dennoch hatten nicht azotämische Katzen mit einem UPC

> 0,4 ein 4-fach höheres Risiko innerhalb von 281 Tagen (im Median) zu versterben als Katzen mit einem UPC von < 0,2 (Syme et al., 2006).

2.3.4 Therapie der CNE

Grundsätzlich sollten zunächst folgende Therapiemaßnahmen getroffen werden:

- Ein potentiell nephrotoxisches Medikament sollte umgehend abgesetzt werden.
- Besteht die Möglichkeit von prä- und postrenalen Faktoren, sollten diese zunächst eliminiert werden.
- Es sollte ein Ausschluss von behandelbaren renalen Erkrankungen erfolgen (z.B. renale Urolithiasis, Pyelonephritis).
- Andere, nicht renale Erkrankungen, die zur Aufrechterhaltung der Nierenschädigung beitragen, sollten behandelt werden (z.B. Hyperthyreose).

Die CNE ist ein sich ständig ändernder Prozess und es ist wichtig, die Therapie an den Fortgang der Erkrankung anzupassen. Sie besteht aus einer unterstützenden, symptomatischen Therapie und soll nach Möglichkeit klinische Symptome verbessern, Imbalancen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt ausgleichen sowie Veränderungen im Säure-Basen Haushalt oder im endokrinologischen System unterstützen. Regelmäßige klinische und labordiagnostische Kontrollen sind aus diesem Grund notwendig (Polzin, 2017)

2.3.4.1 Therapie der Proteinurie

2.3.4.1.1 Nierendiät

Die Futterumstellung auf eine Nierendiät sollte in einem möglichst frühen Stadium der CNE erfolgen (z.B. IRIS Stage 2), damit durch das Auftreten von Symptomen wie Übelkeit und Inappetenz keine Futteraversion entsteht (Sparkes et al., 2016). Die spezielle Futterzusammenstellung einer Nierendiät hat viele Vorteile und beugt einer Hyperphosphatämie, einer Proteinurie, einer Hypokaliämie und einer Azotämie vor (Roudebush et al., 2009). Die Fütterung einer proteinreduzierten Diät wird von vielen Autoren empfohlen (Lees et al., 2005b; Ross et al., 2006; Roudebush et al., 2009; Harley und Langston, 2012; Elliott und Watson, 2014), jedoch wird der tatsächliche Nutzen bei der CNE in der Literatur weiterhin diskutiert (Finco et al., 1998; Barber, 2003; Parker und Freeman, 2012). Der vermutete Mechanismus einer proteinreduzierten Fütterung liegt, laut einer humanmedizinischen Studie, in der Erniedrigung der Hyperfiltration und der anschließenden Reduktion der Folgeschäden der verbleibenden Glomeruli (Kaysen et

al., 1986). Untersuchungen in der Veterinärmedizin sehen einen anderen Vorteil in der proteinreduzierten Fütterung. Wenn es zu einer Verringerung des zirkulierenden Proteins kommt, ist das Risiko einer Proteinüberladung in der Filtrationsbarriere sowie die Wahrscheinlichkeit einer tubulären Reabsorption von Protein geringer (Harley und Langston, 2012). Der Einfluss einer proteinarmen Fütterung wurde bei Hunden mit angeborener Nierenerkrankung (X-chromosomale, dominante, erbliche Nephropathie) untersucht. Hierbei wurde eine Gruppe mit proteinreichem Futter (34,6%) und die andere Gruppe mit proteinarmer Diät (14,1%) gefüttert. Hierbei konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) im Hinblick auf die Proteinausscheidung der beiden Studiengruppen festgestellt werden. Da es sich bei der Erkrankung jedoch um eine rein glomeruläre Fehlfunktion handelt, ist dieses Ergebnis nicht auf jede Art der CNE übertragbar (Burkholder et al., 2004). Andere Autoren empfehlen bei der Therapie einer Protein-Verlust-Nephropathie nicht generell eine proteinarme Diät einzusetzen, sondern eine Reduktion des Proteinanteils um 25% bis 50%, da die restriktive Fütterung sonst zu einem massiven Verlust des Körpergewichts führen kann (Parker und Freeman, 2012). Bei Katzen mit induzierter Nierenschädigung konnte hingegen kein Einfluss der protein- und energiearmen Fütterung auf die Proteinausscheidung und die Nierenfunktion festgestellt werden (Adams et al., 1994). Elliott et al. konnten in ihren Untersuchungen an Katzen, welche eine Nierendiät erhielten, deutlich längere Überlebenszeiten (Mediane Überlebenszeit von 633 mit Diät vs. 264 Tage ohne Diät) verzeichnen. Es kam zu einer deutlichen Reduktion von Phosphor und Harnstoff sowie konnte eine Erhöhung von PTH (Parathormon) im Blut verhindert werden. Die Untersuchung der Proteinausscheidung (UPC) war hier kein Bestandteil der Studie (Elliott et al., 2000). In einer später gefolgten Studie durch Elliott wurde nicht bei allen Tieren mit CNE eine proteinreduzierte Fütterung empfohlen, sondern nur die Tiere mit schweren Nierenschädigungen sollten eine Diät mit reduziertem Anteil von nicht essentiellen Proteinen erhalten, bzw. ausschließlich qualitativ hochwertige Eiweißquellen sollten hier verwendet werden. Da die minimal notwendige Menge an Protein im Futter bei Hunden und Katzen mit CNE nicht bekannt ist, sollte die Proteinaufnahme hierbei so angepasst sein, dass es nicht zur Erhöhung der Azotämie kommt, aber dennoch ausreichend Protein über das Futter verabreicht wird, um eine Unterversorgung des Patienten zu verhindern (Elliott, 2006).

Bei Hunden konnte ein positiver Einfluss einer Supplementierung von ω -3 Fettsäuren bewiesen werden. In der Gruppe mit induzierter chronischer Nierenerkrankung, die

zusätzlich Fischöl erhielten, konnten deutlich weniger Folgeschäden (z.B. weniger Fibrose, weniger interstitielle zelluläre Infiltrate) an der verbleibenden Niere detektiert werden. Auch die Proteinurie sowie die Mortalitätsrate konnten gesenkt werden (Brown et al., 1998). Dieser Vorteil der ω -3 Fettsäuren ist vermutlich auf den positiven Effekt im Fettstoffwechsel sowie auf die renale Hämodynamik zurückzuführen. Zusätzlich kommt es durch den Einsatz zu einer Verminderung der Entzündungsreaktion und der Blutgerinnungsneigung, zur Reduktion des Blutdrucks und zur Förderung antioxidativer Effekte (Brown et al., 2000).

2.3.4.1.2 Angiotensin Converting Enzym Inhibitoren (ACE-Hemmer)

Das RAAS spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Nierenerkrankungen und dem Fortgang der Nierenfunktionsstörung. Die ACE-Hemmer werden derzeit als die effizienteste Therapieoption angesehen. Der Vorteil wird hierbei in drei verschiedenen Mechanismen gesehen: Zum einen wird die systolische glomeruläre kapilläre Hypertension eingeschränkt, zum anderen haben ACE-Hemmer einen antiproteinurischen Effekt und drittens verzögern sie den Fortgang der Glomerulosklerose und der tubulointerstitiellen Zerstörung (Lefebvre und Toutain, 2004).

Renin wird primär aus dem juxtaglomerulären Apparat abgegeben und verlässt diesen in das Interstitium aufgrund von verschiedenen physiologischen Impulsen. Renin erreicht so den Blutkreislauf und kann auf diesem Weg als Bestandteil des RAAS mitwirken. Angiotensinogen wird in den Zellen des proximalen Tubulussystems exprimiert und über die apikal gelegene Membran in das Lumen ausgeschieden. Im weiteren Verlauf verwandelt Renin Angiotensinogen zu Angiotensin I, welches durch die hohe Konzentration von ACE zeitig zu Angiotensin II umgewandelt wird (Lavoie und Sigmund, 2003). Angiotensin II ist sehr effektiv und reguliert den Blutdruck direkt durch Anpassung der Natrium- und Wasserrückresorption und durch Stimulation der Angiotensin Rezeptoren in der Niere sowie indirekt durch Stimulation der Produktion von Aldosteron in der Nebenniere oder durch Stimulation des Durstzentrums im zentralen Nervensystem (Thurman und Schrier, 2003). In gesunden Hunden führt Angiotensin II zu einem verminderten renalen Blutfluss, zur Erhöhung des glomerulären kapillaren Drucks und es erhöht einen prä- und postglomerulären Widerstand. Außerdem induziert es eine Vasokonstriktion, vor allem der efferenten Arteriole (Lefebvre und Toutain, 2004). Ungeachtet der Ätiologie der CNE ist eine Glomerulosklerose sowie eine

interstitielle Fibrose ein pathologischer Befund bei Nierenerkrankungen im Endstadium. Als zu Grunde liegende Mechanismen sind eine glomeruläre kapilläre Hypertension und die Steigerung des Durchflusses der Plasmaproteine durch die glomeruläre kapilläre Barriere zu nennen. Die Aktivierung des RAAS und der dadurch resultierenden Erhöhung von Angiotensin II spielt eine große Rolle beim Fortgang der Hypertension und der Fibrosierung der Nieren (Kim und Iwao, 2000). Lefebvre und Toutain beschreiben in ihrem Review-Artikel, dass Angiotensin II die Produktion vom transformierenden Wachstumsfaktor- β (TGF- β), der für eine überschießende Produktion von extrazellulärer Matrix in den Nieren verantwortlich ist, fördert und zusätzlich TGF- β selbst zu einer vermehrten Kontraktion der glatten Muskulatur und der glomerulären Mesangiumzellen führt. Gleiche fibrosierende Eigenschaften hat Angiotensin II im Tubulussystem und führt zur tubulointerstitiellen Fibrose.

Im Falle einer Nierenerkrankung kommt es zum Verlust von funktionstüchtigen Nephronen. Kompensatorisch führt dies zur glomerulären Hyperperfusion und Hypertension der noch verbliebenden Nephrone. Es kommt zur Beeinträchtigung der Autoregulationsmechanismen und sekundär zur großen Variation des glomerulären Druckes (Lefebvre und Toutain, 2004). Durch die Dehnung der glomerulären Kapillaren kommt es zu einer mechanischen Belastung der glomerulären Mesangiumzellen mit der Konsequenz der Freisetzung von Zytokinen (vor allem TGF- β), die wiederum zur Fibrosierung führen (Cortes, 1999).

Aufgrund der verschiedenen genannten Mechanismen ist der notwendige Einsatz eines ACE-Hemmers bei der CNE plausibel. ACE-Hemmer senken den systemischen Blutdruck und verhindern die Bildung von Angiotensin II, um oben beschriebene Folgen zu vermindern (Anderson et al., 1985; Lefebvre und Toutain, 2004). Wie es durch den ACE-Hemmer zum direkten antiproteinurischen Effekt kommt, ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Erklärung ist die molekulare Anpassung der Podozytenfunktion (Mundel und Shankland, 2002).

Indirekte Effekte sind durch die Therapie mit einem ACE-Hemmer jedoch bekannt, denn er verlangsamt den Fortgang der Nierenschädigung bei Nagern und Menschen nachweislich (Maschio et al., 1996). Der Vorteil des Medikamentes liegt in der bevorzugten Erweiterung der efferenten Arteriole und der damit verbundenen Reduktion der glomerulären Hypertension. Dies führt nicht nur zur Senkung des systemischen

Blutdrucks, sondern auch zur Reduktion der Proteinurie. Bei der Katze konnte dies zwar bestätigt werden, jedoch führte die Therapie mit einem ACE-Hemmer nicht zu einer statistisch signifikant längeren Überlebenszeit (Mizutani et al., 2006; Syme, 2009). Dennoch konnte bei Katzen mit einem UPC über 1 durch die Gabe von Benazepril eine Verbesserung des Appetits verzeichnet werden (King et al., 2006). Nach einer induzierten CNE konnten Brown et al. in ihren Versuchen an Katzen, den Nutzen von Benazepril beweisen. Hier führte der Einsatz des ACE-Hemmers nachweislich zu einer signifikanten Reduktion der systemischen Hypertension, erhöhte die GFR und führte so zu einem langsameren Fortgang der Nierenerkrankung (Brown et al., 2001). Allein der Einsatz eines Calciumkanalblockers (Amlodipin) zur Therapie der Hypertension bei der Katze führte zu einem signifikanten Abfall des UPCs (Jepson et al., 2007).

Sollte das Tier dehydriert oder hypovolämisch sein, ist der Einsatz eines ACE-Hemmers jedoch kontraindiziert (Elliott und Watson, 2014). In diesem Fall wird die glomeruläre Filtration, durch die durch Angiotensin II induzierte Vasokonstriktion der efferenten Arteriole aufrechterhalten. Der Einsatz eines ACE-Hemmers würde in dieser Situation zu drastischer Erniedrigung der GFR führen. Um einer zusätzlichen akuten Nierenerkrankung vorzubeugen, sollte er daher zeitweise abgesetzt werden (Lefebvre und Toutain, 2004).

2.3.4.1.3 Selektive Angiotensin II₁ Rezeptorblocker

Selektive Angiotensin-II₁-Rezeptorblocker (Sartane) inhibieren ebenfalls das RAAS und ihre Wirkung ist somit ähnlich wie die der ACE-Hemmer (Abraham und Ungemach, 2006). Losartan ist der meist bekannte Angiotensin-II-Rezeptorantagonist beim Menschen, jedoch existieren keine Daten zum Einsatz bei Hunden und Katzen. In der Humanmedizin gelten sie als renoprotektiv und reduzieren eine Proteinurie als alleiniges Medikament oder auch in Kombination mit einem ACE Hemmer (Harley und Langston, 2012). Telmisartan ist ebenfalls ein Angiotensin-II-Rezeptorantagonist mit selektiver Wirkung an den AT₁ Rezeptoren, während die positiven Effekte des AT₂ Rezeptors unbeeinträchtigt bleiben (Sent et al., 2015). AT₁ Rezeptoren befinden sich in den Blutgefäßen der Nieren und sind dort an der Regulation des renalen Gefäßwiderstandes, der Ultrafiltration und der GFR mitbeteiligt. Wird der AT₁ Rezeptor durch Telmisartan geblockt, führt dies zur Vasodilatation, Diurese, Natriurese, Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes sowie zur Senkung des Blutdruckes. Zusätzlich wird in den Nebennieren die Ausschüttung von Aldosteron gehemmt. Dadurch wird die renale

Exkretion von Wasser und Elektrolyten (Na^+ , Cl^-) gefördert, die K^+ - sowie die Kreatinin-Ausscheidung bleibt jedoch unbeeinflusst (Schierok et al., 2001). Da durch Telmisartan die klassische Hemmung des Angiotensin- Converting- Enzyms ausbleibt, kommt es nicht zu einer zusätzlichen Gefäßwirkung über einen gehemmten Abbau von vasodilatatorisch wirkenden Peptiden. So können für ACE-Hemmer typische Nebenwirkungen wie z.B. trockener Husten (welcher in der Humanmedizin ein Symptom darstellt), der durch den Bradikininanstieg induziert wird, verhindert werden (Greven et al., 2007). Die Effektivität von Telmisartan wurde bei 224 Katzen mit CNE bereits bewiesen. Im Vergleich zu Benazepril wirkte Telmisartan genauso effizient und verringerte die Proteinmenge im Urin innerhalb von 7 Tagen nach Therapiebeginn (Sent et al., 2015). Ebenfalls wurde ein erfolgreicher Einsatz von Telmisartan bei einem 6 Jahre alten Hund, der ein fehlendes Ansprechen unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer zeigte, beschrieben (Bugbee et al., 2014).

2.4 Urinanalyse

Vorteile einer Urinuntersuchung bestehen in der kostengünstigen und einfach durchführbaren Untersuchungsmethode. Darüber hinaus werden wesentliche Informationen über den Patienten sowie über mögliche Diagnosen aufgezeigt. Nicht nur bei Symptomen wie Polyurie und Polydipsie, dem Verdacht auf eine akute (ANE) oder chronische Nierenerkrankung (CNE), die Urinuntersuchung ist Teil der minimalen Datenbasis, welche bei kranken Hunden und Katzen erhoben werden sollte (Graham, 2017). Zusätzlich kann sie der Früherkennung von bestimmten Erkrankungen dienen (z.B. Proteinverlust Nephropathie) und so bei frühzeitiger Therapie zu einer besseren Überlebensrate führen (Reine und Langston, 2005). Die Urinuntersuchung kann bei der Überwachung von möglichen nephrotoxischen Medikamenten helfen, um frühzeitig unerwünschte Nebenwirkungen zu erkennen, die zur Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zur Zerstörung des Nierengewebes führen können.

Eine vollständige Urinuntersuchung beinhaltet die makroskopische Beurteilung, die Bestimmung des spezifischen Uringewichts (USG) über ein Refraktometer, eine Untersuchung durch einen Urinteststreifen sowie eine Sedimentuntersuchung einer ungefärbten und gefärbten Urinprobe (Fry, 2011; Spohr et al., 2012). Wichtig ist, dass die Urinuntersuchung innerhalb 30-120 Minuten nach der Probengewinnung erfolgen sollte, um vollständig auswertbare Ergebnisse gewährleisten zu können. Durch Lagerung bei Raumtemperatur kann es zu Veränderungen im pH-Wert kommen, das Wachstum von

kontaminierenden Mikroorganismen kann begünstigt werden oder Urinkristalle und Urinzylinder können aufgrund ihres Zerfalls schlechter beurteilt werden. Bei Lagerung im Kühlschrank kann es zur Bildung von Kristallen kommen. Gekühlte Proben sollten vor weiteren Analysen wie die Bestimmung des UPCs wiederum auf Zimmertemperatur erwärmt werden (Albasan et al., 2003; Graham, 2017).

2.4.1 Makroskopische Untersuchung

Die Farbe des Urins kann bereits Hinweise auf die Konzentrationsfähigkeit der Nieren geben. Physiologisch sollte er gelb bis gelbbraun sein. Durchsichtiger oder sehr heller Urin kann für eine Verdünnung des USG sprechen. Eine Grünfärbung des Urins resultiert durch die Oxidation von Bilirubin, Biliverdin, während eine Hämaturie, Hämoglobinurie, Myoglobinurie oder Oxyglobinurie eine rötliche, pinke, orange, braune bis zur schwarzen Farbe verursacht. Die Transparenz oder Trübung einer Probe sollte zusätzlich semi-quantitativ beurteilt werden. Für eine Trübung kommen unterschiedliche Ursachen wie zum Beispiel eine deutlich erhöhte Zahl von Entzündungszellen oder auch Kristalle und Epithelzellen in Frage (Graham, 2017). Die makroskopische Beurteilung sollte jedoch nie die Untersuchung des USGs ersetzen (Reine und Langston, 2005).

2.4.2 USG

Das USG gibt die Konzentration an gelösten Stoffen im Urin wieder und wird durch die Anzahl und dem Molekulargewicht der gelösten Partikel beeinflusst. Es reflektiert die Fähigkeit des renalen Tubulussystems den Urin zu konzentrieren oder auch zu verdünnen. Das USG unterliegt hierbei einer ausgeprägten inter- und intraindividuellen Variabilität. Folgende Einteilungen wurden bei der Katze angegeben (Lefebvre, 2011):

- 1.) Hyposthenurie (<1.008)
- 2.) Isosthenurie (1.008-1.012)
- 3.) Minimale Urinkonzentration (Hypersthenurie) (1.013-1.034)
- 4.) Normal konzentrierter Urin (>1.034)

Das USG kann jedoch auch durch eine ausgeprägte Glukosurie oder Proteinurie überschätzt werden (Fry, 2011). Andere Faktoren wie das Alter, die Futtermittelzusammensetzung, das Geschlecht, eine vorhandene Nahrungskarenz, das Trinkverhalten sowie die Art des Refraktometers, können Einfluss auf das USG ausüben (Rishniw und Bicalho, 2015; Graham, 2017).

2.4.3 Mikroskopische Untersuchung

Vor einer Sedimentanalyse ist es notwendig, sich die Indikation zu vergegenwärtigen. Geht es in der Untersuchung speziell um die Harnblase, die Ureteren, die Nieren oder soll eine bakteriologische Urinuntersuchung erfolgen, ist die Uringewinnung über Zystozentese sinnvoll, um Beimengungen aus den Geschlechtsorganen oder der Urethra zu vermeiden. Kontraindikationen wie schwere systemische Koagulopathien sollten im Vorfeld ausgeschlossen werden (Vilhena et al., 2015). Einige Autoren betrachten eine perkutane Feinnadelaspiration der Harnblase beim Verdacht eines Übergangzellkarzinoms als kritisch, da eine Transplantation von Tumorzellen in den Stichkanal möglich ist (Nickel, 2013). Geht es allerdings in der Untersuchung um die Urethra, die Geschlechtsorgane oder die Abklärung einer Hämaturie, empfiehlt sich die Untersuchung von Spontanurin (Reine und Langston, 2005; Moritz et al., 2013). Um repräsentative Ergebnisse zu erzielen, werden standardisierte Protokolle für die Durchführung empfohlen. Da sich die Protokolle der verschiedenen Labore unterscheiden, ist es ratsam Referenzintervalle zu etablieren. Eine Menge von 5 ml Urin ist der Kompromiss zwischen einer ausreichenden Probe und dem Maß der praktischen Durchführbarkeit der Probengewinnung bei Tieren (Graham, 2017). Nach dem Abzentrifugieren (z.B. 5 Minuten bei 400 x g) wird der Überstand abgegossen und das restliche Sediment aufgeschüttelt. Nach dem Aufbringen auf einen Objektträger erfolgt die Beurteilung bei geschlossener Irisblende (Moritz et al., 2013). Größere Bestandteile wie Harnzylinder oder Parasiten werden bei 100-facher Vergrößerung (low- power field) beurteilt. Kleinere Bestandteile werden hingegen bei 400-facher Vergrößerung (high- power field)/ 10 Gesichtsfelder (Graham, 2017). Neben der Anzahl der Erythrozyten und Leukozyten (0-1 Zelle / Gesichtsfeld ist physiologisch) wird hier zusätzlich auf Epithelien (Nieren-, Blasen-, Plattenepithel etc.), Zylinder (z.B. hyaline Zylinder), Kristalle (z.B. Struvitkristalle) oder auch auf Bakterien untersucht (Moritz et al., 2013). Beispielsweise kann es bei einer Proteinurie zum vermehrten Nachweis von hyalinen Zylindern kommen, die jedoch keine Hinweise auf den Ursprung der Proteine geben können (Reine und Langston, 2005). Anschließend erfolgt die Ermittlung der Gesichtsfelder/ ml, über einen Umrechnungsfaktor (Graham, 2017).

Neben der manuellen mikroskopischen Beurteilung gibt es die Möglichkeit ein halbautomatisches Urinsediment Analysegerät zu verwenden. Beispielsweise mit dem SediVue Dx™ von Idexx ist es innerhalb kürzester Zeit möglich, eine nahezu vollständige

Urinuntersuchung inklusive Sediment zu erhalten (Hammermond et al., 2015). Zaman et al. untersuchten die analytischen und diagnostischen Fähigkeiten eines ebenfalls automatischen Analysegerätes sediMAX®. Das Gerät war in der Lage RBC, WBC, Plattenepithelzellen, Hefen, Bakterien und Kalzium-Oxalat Kristalle zu identifizieren und zu zählen. Die Erkennung von pathologischen Urinzylindern und Unterscheidung von anderen nicht plattenepithelialen Zellen war zwar ausreichend, bedarf allerdings noch einer Verbesserung (Zaman et al., 2010).

2.4.4 Nachweis von Protein im Urin

Die Proteinurie ist ein allgemeiner Begriff, der das Vorhandensein von Protein im Urin jeglicher Art beschreibt. Das überwiegend vorkommende Protein bei gesunden sowie nierenkranken Hunden und Katzen ist jedoch Albumin (Syme, 2009; Grauer, 2011b). Die Proteinurie kann aus verschiedenen physiologischen sowie pathologischen Gründen entstehen. Zum Nachweis von Protein im Urin sind verschiedene diagnostische Tests möglich, die sich zum Teil deutlich in ihrer Sensitivität und Spezifität unterscheiden. Als Erstverfahren wird häufig ein Urinteststreifen verwendet (Grauer, 2011b). Verschiedene Techniken wie die Tetrabromphenolblau- Methode, welche in den meisten Urinteststreifen verwendet wird oder die Sulfosalizylsäure- Methode, stehen für einen qualitativen, semiquantitativen Nachweis zur Verfügung. Zuletzt genannte Untersuchung wird heute nur noch selten angewendet. Die Limitation beider Methoden besteht in der sehr eingeschränkten quantitativen Interpretation (Moritz et al., 2013). Die quantitative Proteinbestimmung über den UPC oder auch das semiquantitative, Spezies-spezifische ELISA Testverfahren, welches Albumin bereits in deutlich geringeren Konzentrationen im Urin nachweisen kann, sind weiterführend möglich. Eine bestehende Proteinurie führt bei Hunden und Katzen bekanntlich zum Fortgang der Nierenerkrankung und geht somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher. Aus diesem Grund besteht ein besonderes Interesse an der Früherkennung bereits bei einer geringen Proteinurie (Grauer, 2011b). Viele Studien konnten eine normale Urin-Protein Ausscheidung von 10mg/kg über 24 Stunden, mit einem normalen UPC von 0,2 oder weniger zeigen (Lees et al., 2005b; Grauer, 2011b, 2014). Verschiedene lokale Erkrankungen der Niere (Pyelonephritis, Neoplasie der Niere), aber auch systemische Krankheitsbilder (multiples Myelom, Hyperkortisolismus) können zu einer Proteinurie führen (Moritz et al., 2013). Erkrankungen wie die Feline infektiöse Peritonitis (FIP), die Toxoplasmose, das Feline Leukämie-Virus (FeLV), das Feline Immundefizienz-Virus (FIV) oder auch Neoplasien

und weitere chronische Immunsystem stimulierende Erkrankungen, können bei der Katze eine signifikante Proteinurie verursachen (Harley und Langston, 2012).

2.4.4.1 Urinteststreifen

Der Urinteststreifen ist das am häufigsten verwendete Screeningverfahren zum Nachweis einer Proteinurie. Ein Teststreifen ist günstig, die Untersuchungsmethode einfach durchführbar und es wird durch den Teststreifen vor allem Albumin nachgewiesen (Grauer, 2014). Jedoch ist vor allem die Spezifität zum Nachweis von Albumin gering (bei Katzen: Sensitivität 90 %, Spezifität 11 %) (Lyon et al., 2010). Im Vergleich hierzu ist die Sensitivität der Urinteststreifen in der Humanmedizin mit 90-95% angegeben (Aspevall et al., 2001). Eine herabgesetzte Sensitivität bei Urinproben von Tieren entsteht durch sehr geringe Mengen an Albumin, bei verdünntem oder saurem Urin. Stark konzentrierter, pigmentierter, alkalischer Urin oder eine Kontamination mit Desinfektionsmitteln kann das Ergebnis zusätzlich durch falsch positive Testergebnisse verfälschen (Reine und Langston, 2005; Grauer, 2011b, 2014; Graham, 2017). Die untere Nachweisgrenze der handelsüblichen Urinteststreifen liegt für Albumin ungefähr bei 30 mg/dl „Spur“ (Harley und Langston, 2012; Grauer, 2014) mit der höchsten Nachweisgrenze von 500 mg/dl „3+“ (Graham, 2017). Andere Autoren beschreiben folgende Werte: „Spur“ (10 mg/dl), „1+“ (30 mg/dl), „2+“ (100 mg/dl), „3+“ (300 mg/dl) und „4+“ (1000 mg/dl) (Reine und Langston, 2005). Bei gesunden Tieren ist das Testergebnis negativ. Kommt es bei einem hohen USG jedoch zu einem geringen Nachweis „1+“, sollte das Ergebnis nicht als signifikant interpretiert werden (Graham, 2017). Nicht nur bei einem positiven Testergebnis, sondern auch bei fehlendem Nachweis von Protein auf dem Urinteststreifen, sollte aufgrund der schlechten Spezifität der Urinteststreifen eine weiterführende Diagnostik wie beispielsweise ein Spezies spezifischer ELISA in Betracht gezogen werden (Lyon et al., 2010; Grauer, 2011b; Harley und Langston, 2012). Eine Studie an Hunden konnte zeigen, dass der Urinteststreifen im Zusammenhang mit dem USG für den Ausschluss einer Proteinurie verwendet werden kann. Ab einem Proteinnachweis von „1+“ und einem $USG \leq 1.012$ sollte allerdings aufgrund der schlechten Ergebnisse eine weiterführende Untersuchung in Form eines UPCs in Betracht gezogen werden (Zatelli et al., 2010). Bei Katzen wurde eine schlechte Korrelation zwischen dem Urinteststreifen und dem UPC festgestellt (Vilhena et al., 2015). Dieses Ergebnis wurde auch in vorangegangenen Untersuchungen bestätigt (Mardell und Sparkes, 2006; Welles et al., 2006; Syme, 2009; Lyon et al., 2010).

2.4.4.2 Nachweis einer Mikroalbuminurie (MA)

Die MA ist definiert als Albuminkonzentration oberhalb der physiologischen Menge von 1mg/dl und unterhalb der Nachweisgrenze der üblichen Urinteststreifen von 30mg/dl. Sollten bei der Verwendung von konventionellen Screeningverfahren zweideutige Ergebnisse auftreten oder ein falsch positives Testergebnis vermutet werden, ist ein Test auf eine MA empfohlen. Ebenso bei Tieren, die zwar ein negatives Testergebnis aufweisen, jedoch ein familiäres Risiko besteht eine renale Proteinurie zu entwickeln oder bei chronischen Erkrankungen, die mit einer renalen Proteinurie einhergehen können. Ebenfalls kann der Test als Verlaufskontrolle einer bereits nachgewiesenen MA dienen (Grauer, 2014). Jedoch kommen nicht nur renale, sondern auch extrarenale Erkrankungen als Ursache für eine MA in Frage. Aus diesem Grund sollte bei einem Nachweis immer nach einer systemischen Erkrankung gesucht werden (Nabity, 2011). Zur Messung von Albumin im Urin stehen Spezies-spezifische semiquantitative und quantitative Untersuchungsmethoden zur Verfügung (Grauer, 2011b). Die diagnostische Verwendbarkeit von semi-quantitativen und quantitativen Analyseverfahren einer MA zum Nachweis von systemischen Erkrankungen bei Katzen wurde bereits untersucht. Hierbei waren die Sensitivität und Spezifität der MA Analyseverfahren dem Urin-Albumin und Urin-Protein Kreatinin Quotienten überlegen (Whittemore et al., 2007). Eine semiquantitative Nachweismethode einer MA ist ebenfalls über einen Urinteststreifen möglich. Hierbei wird eine ELISA Technologie verwendet, welche Albumin in schon sehr geringen Mengen (1-30 mg/dl) spezifisch bei Hunden und Katzen nachweisen kann. Somit ist der Nachweis von Albumin schon deutlich früher möglich (Reine und Langston, 2005). Vaden et al. konnten in ihren Untersuchungen bei Hunden zeigen, dass durch den Einsatz eines Spezies-spezifischen ELISAs beim Vorliegen einer Bakteriurie allein sowie in Kombination mit einer Hämaturie, ein Nachweis von Albumin sowie eine statistisch signifikante Unterscheidung der Gruppen möglich war, wohingegen der UPC der untersuchten Gruppen keine statistisch signifikanten Ergebnisse erbrachte (Vaden et al., 2004). Untersuchungen bei 100 kranken und 22 gesunden Katzen konnten insgesamt eine gute Korrelation zwischen dem Nachweis einer MA im Vergleich zum UPC zeigen. Jedoch wiesen 13/87 Katzen mit einem UPC unter oder gleich 0,5 eine MA auf und 10/84 Katzen ohne MA hatten UPC Werte über 0,5. Zusätzlich konnten Probleme bei der Wiederholbarkeit der Testergebnisse im Hinblick auf die Interpretation des semi-quantitativen Testverfahrens festgestellt werden. Aufgrund dieser Limitationen

empfehlen die Autoren den semi-quantitativen Nachweis einer MA nicht als alleiniges Diagnostikum zur Untersuchung einer Proteinurie einzusetzen (Mardell und Sparkes, 2006). Weitere Untersuchungen zur MA bei Katzen zeigten ebenfalls die Notwendigkeit von weiterführenden Untersuchungen auf, da eine mögliche Verbindung zu erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten besteht (Whittemore et al., 2007). Durch die Validierung einer neuen Testmethode, eine halb automatische hochauflösende Elektrophorese, konnte die Albuminmenge im Urin erfolgreich bestimmt werden. Die Menge von Albumin (mg/dl) war in den Gruppen der gesunden und kranken Katzen hierbei signifikant ($P < 0,05$) unterschiedlich. Ein limitierender Faktor dieser Messmethode war jedoch die schlechte Sensitivität bei niedrigen Albumin Konzentrationen unter 5mg/dl (Ferlizza et al., 2017). Untersuchungen zur Vorkommenshäufigkeit einer MA bei diabetischen Katzen zeigten mit 70% eine signifikant höhere Prävalenz im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit gesunden (18%) und kranken Katzen (45,7%). Daher sollte eine MA bei diabetischen Katzen berücksichtigt werden. Unklar ist jedoch weiterhin welchen prognostischen Wert dieses Ergebnis bei diabetischen Katzen hat und inwieweit die Schwere der MA eine Rolle spielt (Al-Ghazlat et al., 2011). In der Humanmedizin ist die Notwendigkeit der Früherkennung einer MA bei Patienten mit Diabetes Mellitus, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht, bereits lange bekannt (Aspevall et al., 2001).

2.4.4.3 Urin-Protein Kreatinin Quotient (UPC)

Im Falle einer persistierend nachgewiesenen Proteinurie in Verbindung mit einem inaktiven Urinsediment, sollte die Urin-Protein Ausscheidung quantifiziert werden. Dies ist nicht nur für die Einschätzung der Schwere der Nierenschädigung wichtig, sondern auch zur Erfolgskontrolle der angewendeten Therapie notwendig (Grauer, 2011b). Die quantitative Proteinbestimmung mit der Bezugsgröße Urin pro Milliliter bzw. Deziliter oder Liter ist mit einem hohen Unsicherheitsfaktor verbunden, da es von der Verdünnung durch die Urinmenge abhängig ist. Daher hat man beim UPC das Kreatinin als Bezugsgröße herangezogen und somit bessere, reproduzierbarere Ergebnisse erzielt (Moritz et al., 2013).

Der UPC ist zum Goldstandardtest des quantitativen Nachweises der Proteinurie geworden und sollte bei jedem Patienten mit positivem Urinteststreifen untersucht werden (Harley und Langston, 2012; Rossi et al., 2012). In der Humanmedizin wird die Messung der Proteinausscheidung im Urin über 24 Stunden als Goldstandard angesehen

(Reine und Langston, 2005). Idealerweise sollte auch bei Tieren hierfür der Urin über 24 Stunden gesammelt werden, was jedoch nicht praktikabel wäre (Harley und Langston, 2012). Eine gute Korrelation zwischen dem UPC und der Proteinausscheidung über 24 Stunden bei Nieren gesunden und Nieren kranken Katzen konnte bereits bewiesen werden (Monroe et al., 1989). Die Untersuchungen von Adams et al. bestätigten dies ebenfalls (Adams et al., 1992). Auch beim Vergleich der UPC-Werte von gepoolten und 3 seriell gewonnenen Urinproben bei insgesamt 25 Hunden, konnte das Ergebnis eine gute Korrelation der beiden Probenvarianten zeigen, sodass eine einzelne Messung der gepoolten Urinprobe eine kostengünstigere Alternative darstellt (LeVine et al., 2010).

Früher wurde die Proteinurie bei nicht azotämischen Tieren lediglich als Marker einer glomerulären Erkrankung angesehen und galt als klinisch nicht relevant, außer sie war mit einer Hypoalbuminämie oder mit einem $UPC > 1$ bei Katzen assoziiert (Elliott und Syme, 2006; Whittmore et al., 2007; Syme, 2009). Neue Studien konnten jedoch zeigen, dass bereits eine geringe Proteinurie ein Risikofaktor bei der CNE bei Hund und Katze darstellt (Grauer, 2011a) und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (Jacob et al., 2005; Lees et al., 2005a; Syme et al., 2006; Polzin, 2017). Aus diesem Grund wurde die persistierende Proteinurie als ein wichtiger Bestandteil der IRIS Guidelines zur Unterkategorisierung der CNE bei Hund und Katze etabliert (Elliott und Syme, 2006).

Ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Proteinausscheidung hat, ist noch nicht sicher geklärt. In einer Studie konnte bei 136 Katzen kein Unterschied in der Höhe des UPCs zwischen männlichen und weiblichen Katzen festgestellt werden (Syme et al., 2006). Hingegen wurde in einer vorangegangenen Studie bei männlichen Katzen eine erhöhte 24-Stunden Protein Ausscheidung nachgewiesen (Monroe et al., 1989).

Es ist bekannt, dass verschiedene entzündliche Erkrankungen und Neoplasien zu einer deutlichen Proteinurie bei Katzen führen können (Harley und Langston, 2012). Bei Katzen mit Diabetes Mellitus wurde nicht nur eine Mikroalbuminurie festgestellt, sondern auch ein erhöhter UPC im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen (Al-Ghazlat et al., 2011). Panpoon et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass Katzen mit einer felines idiopathischen Zystitis (FIC) signifikant höhere UPC-Werte aufweisen, als die gesunde Vergleichsgruppe. Als Ursache wurde hier eine Entzündungsreaktion oder Blutung des unteren Harntraktes diskutiert (Panboon et al., 2017). Bei der Untersuchung glomerulärer und tubulärer Nierenfunktionsmarker vor und nach Radiojodtherapie

hyperthyreoter Katzen konnte gezeigt werden, dass der UPC bereits vier Wochen nach erfolgter Radiojodtherapie sank, unabhängig ob die Katzen eine CNE entwickelten oder nicht. Hierfür wurde eine glomeruläre Hypertension und Hyperfiltration, Veränderungen in der tubulären Proteinverarbeitung oder eine veränderte Struktur der glomerulären Barriere, als mögliche Ursachen bei Katzen vor erfolgter Behandlung einer Hyperthyreose diskutiert (van Hoek et al., 2009). Nicht nur bei Katzen, sondern auch bei Hunden mit systemischer Hypertension konnte eine höhere Proteinurie nachgewiesen werden, als bei normotensiven Tieren (Jacob et al., 2005; Syme et al., 2006).

Verschiedene Faktoren können Einfluss auf die Höhe des UPCs ausüben. Bei Hunden konnte ein niedrigerer UPC bei zu Hause gesammeltem Urin festgestellt werden, als bei Proben die in der Klinik gewonnen wurden (Duffy et al., 2015). Zustände die Stress verursachen, wie Käfighaltung (McCaw et al., 1985) oder Schwimmen (Joles et al., 1984), führten bei Hunden generell zu einer erhöhten Proteinausscheidung.

2.4.4.4 Natrium- Dodecyl- Sulfat- Polyacrylamid- Gradientengel Elektrophorese (SDS Page)

Dieses Laborverfahren kann zur Differenzierung zwischen einer glomerulären und tubulären Proteinurie verwendet werden (Meyer-Lindenberg et al., 1997; Littman, 2011; Harley und Langston, 2012). Physiologisch kann bei Hunden und Katzen keine Proteinbande oder eine Albuminbande von ca. 68.000 D gefunden werden. Treten makromolekulare Proteine bei glomerulären Nephropathien auf, sind mikromolekulare hingegen bei interstitiell/ tubulären Nephropathien zu finden (Raila et al., 2007; Moritz et al., 2013). Bei Hunden konnte zwar eine gute Korrelation zwischen den Untersuchungsergebnissen der SDS Page und einer histopathologischen Untersuchung der Nieren festgestellt werden, jedoch lässt das Untersuchungsverfahren keine Rückschlüsse auf die Art und den Grad der morphologischen Veränderungen zu. Dies wurde ebenfalls bei Katzen bestätigt (Meyer-Lindenberg et al., 1997).

2.5 Einflussfaktoren auf die Messung von Proteinen im Urin

2.5.1 Präanalytische Einflussfaktoren

Verschiedene präanalytische Bedingungen können die Messung vom UPC beeinflussen. Bei Untersuchungen von insgesamt 50 Urinproben von Hunden wurde eine Steigerung der Variabilität der Messung bei einem erniedrigten spezifischen Gewicht und bei einem lediglich geringen Nachweis von Protein festgestellt. Der UPC steigt hingegen bei einer

Lagerung bei Raumtemperatur über 12 Stunden. Obwohl der UPC bei Kühlung auf 4 Grad nach 12 Stunden vorübergehend sowie nach sieben Tagen ansteigt, ist die Messung dennoch stabiler als bei Lagerung bei Raumtemperatur. Es wird diskutiert, dass eine Dehydration zur Erhöhung der Urin Kreatinin Konzentration führt. Auch konnte ein geringer Anteil an Bakterien, der zu einer Erhöhung des Proteinanteils im Urin durch Bakterieneiweiß geführt hat, nicht sicher ausgeschlossen werden. Unbeeinflusst bleibt die Messung des UPCs bei einer Lagerung bei Raumtemperatur nach 2 und 4 Stunden sowie bei einer Lagerung bei -20 Grad über 3 Monate (Rossi et al., 2012).

2.5.2 Analytische Einflussfaktoren

2.5.2.1 Hämaturie

Eine geringe Anzahl von Erythrozyten (RBC) im Urin ist bei gesunden Hunden und Katzen physiologisch.

Eine Hämaturie kann durch einen positiven Urinteststreifen oder durch eine mikroskopische Untersuchung festgestellt werden. Allein durch den Urinteststreifen ist eine Unterscheidung in Hämaturie, Hämoglobinurie oder Myoglobinurie nicht möglich. Allerdings ist bei der Abwesenheit von freiem Hämoglobin und nur einer geringen Anzahl von RBC ein fleckiger Farbumschlag detektierbar (Reine und Langston, 2005; Graham, 2017). Während der Urinteststreifen bereits eine veränderte Farbe bei 5-20 Erythrozyten (RBC) / μl anzeigt, ist die Sensitivität bei der mikroskopischen Untersuchung deutlich herabgesetzt (25.000 RBC/ μl). Falsch positive Farbergebnisse können durch die Kontamination mit verschiedenen Reinigungsagentien entstehen. Es gibt viele Ursachen, die zur Blutung in den Harntrakt führen können. Neben einem Trauma kommt es auch bei Entzündungen, Urolithiasis, Infektionen, Neoplasien oder auch bei systemischen Koagulopathien zur Hämaturie. Auch durch eine Hämolyse im Blut kann es zum Nachweis von Hämoglobin im Urin kommen, wenn die Werte im Serum deutlich erhöht sind (Reine und Langston, 2005). Auch außerhalb des Harntraktes (Genitalbereich) kann es zu Blutungen kommen (Graham, 2017). Verdünnter (USG unter 1.008) oder alkalischer Urin, kann zur Lyse von RBC führen und freies Hämoglobin entsteht (Reine und Langston, 2005; Osborne et al., 2011). Für eine weitere Unterscheidung zwischen Hämoglobinurie und Myoglobinurie sollte der Urin abzentrifugiert und Blutuntersuchungen (Hämatologie, klinische Chemie) durchgeführt werden (Graham, 2017).

2.5.2.1.1 *Definition*

Eine Hämaturie bedeutet die Anwesenheit von über 5 RBC/HPF (Vaden et al., 2004).

2.5.2.1.2 *Einfluss auf den UPC*

Der Nachweis einer Hämaturie oder Pyurie muss nicht zwangsläufig die Verwendbarkeit des UPCs beeinflussen (Graham, 2017). Vaden et al. konnten feststellen, dass der UPC erst dann signifikant beeinflusst wurde, wenn sich der Urin makroskopisch (pink/rot) verändert hatte. Hierfür wurde eine spezifische Menge Blut mit konstanter Albumin- und Erythrozytenkonzentration zu einer definierten Menge Hundeurin (Verdünnungsreihen 1:400 bis 1:25.600) gegeben. Selbst nach einer deutlichen roten Verfärbung des Urins, konnte lediglich ein UPC von 0,3 detektiert werden (Vaden et al., 2004). Es wird vermutet, dass auch bei Katzen geringe Mengen Blut im Urin kein Ausschlusskriterium darstellen, um den UPC zu bestimmen (Vilhena et al., 2015). Im Gegensatz dazu konnte eine andere Untersuchung zeigen, dass die Zugabe von Blut in Hunde- oder Katzenurin bereits vor einer deutlichen Veränderung der Farbe, zu einer signifikanten Erhöhung des UPCs führt (Vientós-Plotts et al., 2018). In einem anderen Experiment bei denen ausschließlich Hunde Teil der Untersuchungen waren, wurden deutlich größere Mengen Hundeblood dem Hundeurin zugeführt. Bei einer Menge von 10% des Gesamtvolumens kam es zu UPC-Werten von 1.8. Nahm das Blut eine Gesamtmenge von gleich oder mehr als 25% vom Gesamtvolumen ein, so wurden UPC-Werte von 3.5 nachgewiesen (Bagley et al., 1991). Steinbach et al. konnten bei Hunden mit Hämaturie einen signifikant höheren UPC ($P=0,001$) feststellen, als bei Hunden ohne eine Hämaturie (Steinbach et al., 2016).

2.5.2.2 *Pyurie*

Eine geringe Anzahl von Leukozyten (WBC) sind bei gesunden Hunden und Katzen physiologisch (Vergleich zu RBC 1:1). Von den WBC sind am häufigsten neutrophile Granulozyten zu finden. Diese haben ein granuliertes Zytoplasma, einen gelappten Zellkern und haben ca. die 1,5- bis 2-fache Größe der RBC. Im Vergleich zur Zystozentese oder zur Urinentnahme über Katheterisierung, sind WBC im Spontanurin häufiger zu sehen. Der Nachweis von WBC steht häufig im Zusammenhang mit einer Entzündungsreaktion (infektiös/ nicht infektiös) und kann mit einer Hämaturie oder Proteinurie vergesellschaftet sein. Sind in der Sedimentuntersuchung keine Bakterien zu finden, schließt dies jedoch eine bakterielle Infektion nicht aus (Graham, 2017). Auch neoplastische Erkrankungen können mit einer Pyurie im Zusammenhang stehen (Reine und Langston, 2005).

Der Urinteststreifen zeigt bei der Katze für Leukozyten eine schlechte Sensitivität und Spezifität. Beim Hund sind die Ergebnisse zwar spezifisch, jedoch nicht sehr sensitiv (Graham, 2017).

2.5.2.2.1 Definition

Eine Pyurie bedeutet die Anwesenheit von über 5 WBC/HPF (Vaden et al., 2004; Reine und Langston, 2005)

2.5.2.2.2 Einfluss auf den UPC

Vaden et al. konnten in ihren Untersuchungen bei Hunden mit Pyurie keine signifikante Erhöhung von Urin-Albumin oder des UPCs feststellen. Die Kombination einer Pyurie mit einer Bakteriurie oder Hämaturie führte zwar zu einer Erhöhung des Urin-Albumins, jedoch nicht zu einer signifikanten Erhöhung des UPCs. Außerdem bestand keine Korrelation zwischen dem Grad der Pyurie und der Höhe des Urin-Albumins oder des UPCs (Vaden et al., 2004). Dies stimmt mit anderen Untersuchungsergebnissen überein, die ebenfalls den Einfluss von Blutungen und Entzündungsreaktionen auf den UPC bei Hunden untersucht haben (Bagley et al., 1991). Aktuelle Untersuchungen an Hunden konnten allerdings einen signifikanten Einfluss ($P < 0,001$) einer Pyurie auf den UPC beweisen (Steinbach et al., 2016). Vaden et al. vermuten einen Einfluss der Urinentnahmearten auf das Ausmaß des UPCs. Sie spekulieren, dass Leukozyten die durch Kontamination aus dem Genitaltrakt stammen, mit einem geringeren Nachweis von Protein einhergehen, als Leukozyten die von einer Infektion des Harntraktes stammen (Vaden et al., 2004).

2.5.2.3 Bakteriurie

Bakterien können durch eine mikroskopische Untersuchung im Urinsediment identifiziert werden. Unter physiologischen Bedingungen sollte der Urin frei von Bakterien sein. Spontan- oder Katheterurin können jedoch mit Bakterien aus der Urethra oder dem Genitaltrakt kontaminiert sein. Bakterien ohne die Anwesenheit von WBC können für eine Kontamination der Probe sprechen. Ist jedoch eine hohe Anzahl von Bakterien im Sediment zu finden und zusätzlich mit der Anwesenheit von WBC verbunden, spricht dies für eine Harnwegsinfektion und eine bakteriologische Urinuntersuchung ist indiziert (Graham, 2017). Die häufigsten Bakterien, die bei Infektionen der unteren Harnwege bei der Katze zu finden sind, sind vor allem *E. coli* (37,3%), gefolgt von *Enterococcus faecalis* (27%) und *Staphylococcus felis* (19,8%) (Litster et al., 2007). Von den positiv

getesteten Harnkulturen bei Katzen mit CNE wiesen lediglich 87% ein aktives Sediment auf. Auch hier wurde vor allem *E. coli* nachgewiesen, welches in den meisten Fällen sensibel auf Amoxicillin/ Clavulansäure war. Es konnte eine Signifikanz bei älteren weiblichen Katzen für eine okkulte Harnwegsinfektion detektieren werden. Jedoch wurde kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeiten der Tiere festgestellt (White et al., 2013). Torre et al. untersuchten den Zusammenhang von Urinsedimenten (Bakteriurie, Hämaturie und Pyurie) mit den Ergebnissen der bakteriologischen Urinuntersuchung bei Hunden und Katzen. Hier wurde bei der Überprüfung der Bakteriurie bei beiden Tierarten eine gute Spezifität bei einer mäßigen Sensitivität nachgewiesen. Bemerkenswert war hier, dass die Sensitivität mit steigendem USG abnahm. Die Hämaturie zeigte hier eine moderate Sensitivität aber eine schlechte Spezifität, jeweils bei Hunden und Katzen. Bei der Überprüfung der Spezifität und Sensitivität der Pyurie, war es gegensätzlich (Torre und Foster, 2018). Bei Untersuchungen von prädisponierenden Faktoren für einen positiven bakteriologischen Urinnachweis zeigten die Ergebnisse, dass ein erniedrigtes USG nicht zwangsläufig mit einer positiven Urinkultur assoziiert war. Allerdings war der Nachweis einer Hämaturie, Pyurie oder Bakteriurie mit einer steigenden Wahrscheinlichkeit einer positiven bakteriologischen Urinuntersuchung verbunden (Bailiff et al., 2008).

2.5.2.3.1 *Definition*

Eine Bakteriurie bedeutet jegliche Anwesenheit von Bakterien im Urin/HPF (Vaden et al., 2004).

2.5.2.3.2 *Einfluss auf den UPC*

Eine Bakteriurie kann allein und in Kombination mit einer Hämaturie zu einer Erhöhung von Urin-Albumin, nicht jedoch zur Erhöhung des UPCs führen. Die Kombination einer Pyurie mit einer Bakteriurie führte zu gleichen Ergebnissen (Vaden et al., 2004). Im Gegensatz dazu, zeigte eine Studie bei älteren Menschen eine hohe Prävalenz positiver Urinkulturen (60%) und Pyurie (76%), mit jedoch einer sehr geringen Prävalenz einer Albuminurie (36%) (Heinamaki et al., 1993). In den Untersuchungen bei Hunden durch Steinbach et al. konnte ebenfalls kein Einfluss einer Bakteriurie auf den UPC bestätigt werden (Steinbach et al., 2016).

2.5.2.4 Urinentnahmearten

2.5.2.4.1 *Zystozenteseurin*

In der Literatur wird die Urinentnahme über Zystozentese, neben der Katheterisierung, als beste Möglichkeit angesehen, den Urin für eine bakteriologische Untersuchung vor einer Kontamination mit Bakterien zu bewahren. Durch die Punktion der Blase ist jedoch eine iatrogene Hämaturie möglich (Reine und Langston, 2005; Osborne et al., 2011). Ob eine Kontamination mit Blut hierbei zu einer signifikanten Proteinurie führt, wird kontrovers diskutiert (Vaden et al., 2004; Vientós-Plotts et al., 2018). Dient die Urinuntersuchung der Kontrolle einer Hämaturie, sollte eine Probe aus Spontanurin bevorzugt werden (Reine und Langston, 2005). Durch die Urinentnahme über Zystozentese sind weniger RBC zu erwarten, als über eine Katheterisierung (Graham, 2017). Zur Minimierung einer postrenalen Proteinurie, sollte der Urin über Zystozentese entnommen werden (Grauer, 2011b; Osborne et al., 2011; Harley und Langston, 2012). Neben der iatrogenen Hämaturie kann die Urinentnahme über Zystozentese auch zu Komplikationen, wie die Punktion des Kolons, Verletzungen der Harnblase oder der dorsal gelegenen, großen Gefäße, führen (Reine und Langston, 2005). Eine Kontraindikation stellt, aufgrund der möglichen Metastasierung entlang des Stichkanals, laut einigen Autoren der Verdacht eines Übergangszellkarzinoms dar (Nickel, 2013).

2.5.2.4.2 *Spontanurin*

Bei Verwendung von Spontanurin sollte nach Möglichkeit Mittelstrahlurin als Probe verwendet werden, da es sonst zur Kontamination mit Zellen oder Bakterien aus der Urethra, der Vulva, dem Präputium oder der Haut/ dem Fell kommen kann. Da es bei Katzen sehr schwierig sein kann, eine Probe aus dem Mittelstrahl zu gewinnen, ist es möglich, den Urin durch Zugabe von nicht resorbierbarem Material in einer Katzentoilette zu sammeln. Bis auf eine bakteriologische Urinuntersuchung ist die Bestimmung sämtlicher anderer Parameter möglich (Reine und Langston, 2005; Osborne et al., 2011).

Die geringste Anzahl von RBC im Urin ist bei Spontanurin (Sammelurin) zu finden (Graham, 2017). Barsanti et al. stellten bei ihren Untersuchungen an Hunden höhere UPC Werte bei spontan gewonnenem Urin im Vergleich zu Zystozenteseurin fest (Barsanti und Finco, 1979). Hingegen ergab die Untersuchung von 115 Hunden, bei denen jeweils eine Urinprobe aus Spontanurin und Zystozenteseurin untersucht wurde, eine gute Korrelation der Proben. Bei 75/81 (92,6%) Hunden konnte die Einteilung in die gleiche

IRIS Unterkategorie erfolgen. Jedoch wurden 34 Hunde aufgrund eines aktiven Sediments von der Studie ausgeschlossen (Beatrice et al., 2010)

2.5.2.4.3 *Manuelle Kompression der Harnblase*

Deutlich erhöhte RBC Werte können bei manueller Kompression der Harnblase entstehen (Graham, 2017). Vilhena et. al. führten hierfür eine Untersuchung bei gesunden und kranken Katzen durch, denen jeweils über manuelle Kompression sowie über Zystozentese Urin entnommen wurde. Bei dieser Untersuchung konnte eine gute Korrelation zwischen beiden Entnahmearten detektiert werden. Ist eine postrenale Proteinurie ausgeschlossen, sollte es bei dieser Methode nicht zur Beeinflussung der quantitativen Bestimmung von der Urin-Protein Konzentration führen. Dennoch kann es bei der manuellen Kompression zu Komplikationen wie ein Blasentrauma, eine Harnblasenruptur oder auch zu einem ureteralen Reflux (besonders bei männlichen Tieren) kommen (Vilhena et al., 2015). Vor allem beim Verdacht auf eine Harnblaseninfektion sollte auf eine manuelle Kompression der Blase verzichtet werden, da es eine aufsteigende Infektion (Pyelonephritis) verursachen kann (Reine und Langston, 2005).

2.5.2.4.4 *Katheterurin*

Im Gegensatz zu männlichen Hunden ist bei Hündinnen sowie bei Katzen häufig eine Sedation vor der Katheterisierung notwendig. Da die ersten Urintropfen oft Zellreste aus der Urethra beinhalten, sollten diese zunächst verworfen werden. Urinkatheter werden unter sterilen Bedingungen gelegt, sodass die zweite Probe auch für eine bakteriologische Harnuntersuchung verwendet werden kann. Durch die Manipulation der Harnröhre durch den Katheter ist eine iatrogene Hämaturie möglich (Reine und Langston, 2005). Das Monitoring der Urinproduktion, die Erstellung von Kontraströntgenbildern, das Vorliegen von anatomischen oder funktionellen Obstruktionen oder der Schutz des unteren Harntrakts nach einer Operation der Harnblase sind Indikationen, die das Legen eines Harnkatheters rechtfertigen. Komplikationen können beispielsweise durch eine potentielle Kontamination des Harntraktes mit Bakterien entstehen, aber auch Verletzungen der Urethra oder der Harnblase können hierbei verursacht werden (Osborne et al., 2011; Beer und Drobatz, 2016).

2.6 Korrelation des UPCs mit akute Phase Proteinen (APPs) und Entzündungsparametern

Der Begriff akute Phase Reaktion (APR) beschreibt eine Serie von pathophysiologischen Abläufen, welche nach einem potentiellen pathologischen Stimulus entstehen (Paltrinieri, 2008). Infektionen, Entzündungen, chirurgische Eingriffe oder auch Stress können zu einer Konzentrationsänderung der APPs führen (Murata et al., 2004). Hierbei können negative APPs (z.B. Albumin oder Transferrin) von den positiven APPs (z.B. C-reaktives Protein -CRP oder Serum Amyloid A -SAA) differenziert werden (Ceron et al., 2005). Die zirkulierenden Konzentrationen der APPs korrelieren hierbei mit der Schwere der Erkrankung sowie der Ausdehnung der Gewebeverletzung und können zusätzlich diagnostische und prognostische Informationen liefern (Murata et al., 2004). Aus diesem Grund sind APPs als ein ideales Hilfsmittel zur frühen Identifikation und für Verlaufskontrollen von Entzündungsreaktionen zu bewerten. Ein Nachteil ist jedoch, dass APPs wenig spezifisch sind und lediglich Hinweise auf einen entzündlichen Prozess geben, nicht jedoch wo dieser lokalisiert ist (Paltrinieri, 2008).

Das CRP war das erste beschriebene akute Phase Protein und wird in den Hepatozyten gebildet (Pepys und Hirschfield, 2003; Paltrinieri, 2008). Heute gehört es zu den sensitivsten systemischen Entzündungsmarkern der akuten Phase Reaktion beim Menschen, Hund und Schwein (Pepys und Hirschfield, 2003; Ceron et al., 2005; Eckersall und Bell, 2010). Bei nierenkranken Hunden konnten signifikant höhere CRP Werte im Vergleich zu nierengesunden Tieren festgestellt werden. Auch konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der CRP Höhe und dem Ausmaß der Proteinurie besteht (Raila et al., 2011). Steinbach et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei Untersuchungen von Hundeblut und -urin. Hierbei wurden signifikant höhere CRP Werte ($P= 0,003$) bei Hunden mit einem UPC $>0,4$ gemessen (Steinbach et al., 2016). Auch kann das CRP als Therapiekontrolle bei Hunden mit Glomerulonephritis und Proteinurie, ausgelöst durch eine Leishmaniose, dienen (Martínez-Subiela et al., 2013). Bei der Katze spielt das CRP eine untergeordnete Rolle. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Tieren, Katzen mit einer Entzündungsreaktion oder nach erfolgten operativen Eingriffen festgestellt werden. Es wird angenommen, dass das CRP bei der Katze keine große Rolle in der APR spielt (Kajikawa et al., 1999).

2.6.1 Serum Amyloid A (SAA)

Das SAA gehört zu den bedeutendsten APPs bei der Katze und steigt bereits wenige Stunden nach inflammatorischem Stimulus an (Kajikawa et al., 1999; Sasaki et al., 2003). Seine physiologische Rolle in der Abwehr bei Entzündungsreaktionen ist noch nicht vollständig geklärt. Effekte von SAA sind bei der Entgiftung von Endotoxinen, in der Hemmung von Lymphozyten und Endothelzellproliferation, der Hemmung von Thrombozytenaggregaten sowie der Adhäsion von T- Lymphozyten beschrieben. SAA ist bei der chemotaktischen Verstärkung von Entzündungszellen zum Ort der Eintrittspforte der Infektion beteiligt (Murata et al., 2004). Es konnten signifikant höhere SAA Werte ($P < 0,001$) bei Katzen mit einer Infektionserkrankung, im Nierenversagen und bei Katzen mit Verletzungen, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, festgestellt werden. Bei Tieren mit unteren Harnwegserkrankungen, Neoplasien, oder Diabetes Mellitus wurde ebenfalls ein Unterschied zu gesunden Katzen gesehen ($P < 0,05$). Im Kontrast dazu, konnte bei Katzen mit Enteritiden, oralen- oder Lebererkrankungen kein Unterschied zur Kontrollgruppe detektiert werden (Sasaki et al., 2003).

Das SAA kann als guter prognostischer Marker gesehen werden, unabhängig der gestellten Diagnose. In den Untersuchungen wurden Katzen mit Neoplasien (z.B. Lymphom, Adenokarzinom), entzündlichen Erkrankungen (z.B. Gastroenteritis, Zystitis, Hepatitis) und anderen Erkrankungen (z.B. Nierenerkrankung, Diabetes Mellitus oder Hyperthyreose) eingeschlossen (Tamamoto et al., 2013).

2.6.2 Albumin

Albumin ist das dominierende Protein im Blut und ist mit bis zu 35-50% der Plasmaproteine bei gesunden Hunden und Katzen vertreten. Es ist für nahezu 75% des osmotischen Drucks des Blutplasmas verantwortlich (Ceron et al., 2005).

In den meisten Spezies gehört Albumin zu den wichtigsten negativen APPs. Interleukin-1 hat hierbei einen hemmenden Effekt auf die Produktion von negativen APPs und einen stimulierenden Effekt auf die positiven APPs. Die Ursache besteht in dem erhöhten Bedarf von Aminosäuren, die zur Synthese von positiven APPs zur Verfügung stehen. Bei der Katze hingegen fehlen Untersuchungen die beweisen, dass Albumin als ein negatives APP zu bewerten ist (Paltrinieri, 2008). In vielen entzündlichen Prozessen wie Abszessen, Fettgewebsnekrosen oder beim Pyothorax, kommt es jedoch zu einer Verringerung von Albumin im Blut. Hierbei konnte noch nicht geklärt werden, ob es durch den Verlust von Albumin über die Gefäße oder tatsächlich durch eine verminderte Produktion in der Leber herrührt (Ottenjann et al., 2006). Bei akuten Nierenerkrankungen der Katze spricht eine niedrige Albuminkonzentration im Blut zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für einen negativen prognostischen Faktor im Hinblick auf die Überlebenszeit (Worwag und Langston, 2008).

Durch ihre Untersuchungen bei Hunden konnten Steinbach et al. zeigen, dass es bei UPC Werten $>0,4$ zu signifikant niedrigeren Albuminwerten ($P < 0,001$) im Blut kommt als bei UPC Werten $\leq 0,4$ (Steinbach et al., 2016).

Bei Katzen gibt es aktuell noch keine vergleichbaren Untersuchungen.

2.6.3 Leukozyten

Bei einer systemischen Entzündungsreaktion kommt es durch die Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde durch zwei unterschiedliche Mechanismen zu einer Leukozytose. Zum einen kommt es zu einem schnellen Anstieg der Leukozyten im Blut, weil Cortisol in Kombination mit Interleukin-1 zur Mobilisierung des Marginalpools führt, welcher sich an der Endotheloberfläche befindet (Paltrinieri, 2008). Dies ist besonders bei der Katze wichtig, da das Verhältnis der Leukozyten vom zirkulierenden Blut zum Marginalpool 1:3 ist, im Vergleich zu anderen Spezies (1:1) (Rizzi et al., 2010). Die zweite Phase dauert Stunden bis Tage und wird in Kombination mit Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor- α ausgelöst. Es kommt zu einer Aktivierung der Knochenmarksmyelopoese und zu einer vermehrten Produktion und Ausschüttung von neutrophilen Granulozyten in das Blut (Paltrinieri, 2008). Jedoch muss eine schnelle Erhöhung der Leukozyten nicht zwangsläufig mit einer Entzündungsreaktion einhergehen, denn auch Aufregung, Angst oder Stress kann zu einer schnellen Erhöhung der Blutzellen führen (Valenciano et al., 2010). Zur Differenzierung einer wahren Toxizität sollten Kriterien wie basophiles Zytoplasma, Vakuolen oder vermehrte Granulation mit einbezogen werden (Paltrinieri, 2008).

Eine erhöhte Leukozytenzahl im Blut ist mit einer geringeren Überlebensrate verbunden und sollte bei der CNE als Risikofaktor angesehen werden (King et al., 2007).

Bei Hunden wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Leukozytenzahl, zwischen nierenkranken, azotämischen Tieren und der gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Ein Zusammenhang der Urämie, die häufig mit entzündlichen Veränderungen des Gastrointestinaltraktes einhergeht, wird hierbei vermutet (Raila et al., 2011). Bei gesunden Hunden wurde durch die orale Gabe von Acetylsalicylsäure eine Schädigung der Magenschleimhaut verursacht. Auch hier konnte gezeigt werden, dass es bereits an Tag eins zu einem signifikanten Anstieg von CRP, SAA und WBC kam (Bayramli und Ulutas, 2008).

Bei Katzen wurden zum aktuellen Zeitpunkt noch keine vergleichbaren Untersuchungen durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Studienteil 1: Prospektive Untersuchung des Einflusses einer Hämaturie auf den UPC

Im prospektiven Teil der Studie sollte der Einfluss einer Hämaturie auf den UPC bei Katzen untersucht werden. Da es sich bei den Untersuchungsmaterialien Urin und Blut lediglich um Restbestände gehandelt hat, war nach Rücksprache mit dem Regierungspräsidium hierfür kein Tierversuchsantrag notwendig.

3.1.1 Untersuchungsmaterial

Bei dem Untersuchungsmaterial handelte es sich um Restbestände aus dem Patientengut der Kleintierklinik in Gießen. Zum einen bestand es aus Sammelurin von verschiedenen Katzen, welcher über Zystozentese gewonnen oder als Spontanurin gesammelt wurde. Es wurde hierbei nicht auf Alter, Geschlecht oder Rasse der Katzen geachtet, da es sich bei den Untersuchungen lediglich um analytische Darstellungen, nicht jedoch um eine diagnostische Rolle des UPCs gehandelt hat. Als Anforderung wurde ausschließlich Urin verwendet, deren UPC unter 0,2 lag und bei dem in der weiteren Untersuchung keine Erythrozyten auf dem Urinteststreifen oder im Sediment nachgewiesen werden konnten. Bis zur weiteren Verarbeitung wurde der Urin in sterilen 10 ml Röhrchen mit Schraubverschluss (Sarstedt AG + Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) bei -20 Grad eingefroren. Die Gesamtzeit bis zum Beginn des Versuches betrug 14 Tage.

Das für den Versuch verwendete Vollblut stammte aus den Restbeständen eines Patienten mit normalen hämatologischen Befunden. Die Blutprobenentnahme erfolgte an einer peripheren Vene durch Venenpunktion mit einer sterilen Einwegkanüle. Das Blut gelangte freilaufend in 1,3 ml fassende Kalium-EDTA antikoagulierende Röhrchen (Sarstedt AG + Co. KG, Nümbrecht). Es wurden 2 EDTA Röhrchen mit je 1,2 ml Vollblut im Kühlschrank asserviert. Die Gesamtzeit der Lagerung bis zum Beginn des Versuchs betrug zwei Tage.

3.1.2 Versuchsdurchführung

Der Versuch orientierte sich an der bereits veröffentlichten Arbeit von Vaden et al. (Vaden et al., 2004). Die Versuchsdurchführung erfolgte im Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU Gießen.

Am Versuchstag 1 wurde der im Gefrierschrank asservierte Urin zunächst auf Raumtemperatur gebracht. Nach erneuter Kontrolle der Kriterien ($UPC < 0,2$,

Kapitel 3: Material und Methoden

Erythrozyten negativ) erfolgte im nächsten Schritt die Anfertigung der verschiedenen Verdünnungsreihen (Tabelle 3.1).

Bei einer Verdünnung von 1:400 wurde beispielsweise 1 Teil Blut zu 400 Teilen Urin gegeben. Dies entsprach einer Menge von 2,5µl Blut und 1ml Urin. Hierfür wurden im Vorfeld überprüfte Eppendorf- (Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg, Deutschland) sowie Messpipetten (Messpipetten Blaubrand®, VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland) in verschiedenen Größen verwendet. Als Gefäße wurden sterile Röhrchen mit Schraubverschluss (Sarstedt AG + Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) benutzt. In Tabelle 3.1 sind die verschiedenen Verdünnungsreihen zusammengefasst:

Tabelle 3.1: Anfertigung der Verdünnungsreihen

Verdünnungsreihe	Anfertigung
Urin ohne Blut	5ml Urin
1:25.600	12,8ml Urin + 0,5µl Blut
1:12.800	6,4ml Urin + 0,5µl Blut
1:6.400	3,2ml Urin + 0,5µl Blut
1:3.200	1,6ml Urin + 0,5µl Blut
1:1.600	1,6ml Urin + 1µl Blut
1:800	1,2ml Urin + 1,5µl Blut
1:400	1,0ml Urin + 2,5µl Blut
1:200	1,0ml Urin + 5,0µl Blut
1:100	1,0ml Urin + 10,0µl Blut
1:50	1,0ml Urin + 20,0µl Blut

Nach Anfertigung der verschiedenen Verdünnungsreihen erfolgte die Auswertung der Proben. Der Reihe nach wurde eine vollständige Urinuntersuchung durchgeführt. Zunächst wurde makroskopisch die Farbe beurteilt. Die Bestimmung des spezifischen Uringewichts erfolgte anhand eines Refraktometers (Euromex Mikroskopen bv, Arnhem, Niederlande). Hierbei wurde stets die gleiche Menge von 20µl Urin-Blut-Gemisch

verwendet. Im Anschluss erfolgte die weitere Untersuchung über einen Urinteststreifen (Multistix® 10 SG, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) unter Verwendung des halbautomatischen Harnanalyse-Systems Clinitek Status® (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland). Zur Messung des UPCs mit dem ABX Pentra 400® (Horiba ABX, Stuttgart, Deutschland) wurde pro Messung 300µl der Probe benötigt. Details zur Bestimmung des UPCs siehe Studienteil 2. Zur Überprüfung der Messgenauigkeit wurde hierbei jeweils eine Doppelmessung durchgeführt. Der Rest der Proben wurde für 10 Minuten bei 2000 rpm abzentrifugiert. Nachdem der Überstand abdekantiert worden ist, wurde die restliche Probe vor dem Abpipettieren auf einen Objektträger nochmals aufgemischt. Im Anschluss wurde stets die gleiche Menge von 50µl auf den Objektträger gegeben und mit einem Deckgläschen versehen. Die mikroskopische Untersuchung der Urinprobe erfolgte erst bei einer 100-fachen Vergrößerung zum Ausschluss von Leukozyten, Epithelien, Zylinder, Kristallen oder Bakterien. Die Auszählung der Erythrozyten im Urin-Blut-Gemisch erfolgte jeweils in der 400-fachen Vergrößerung über 10 Gesichtsfelder. Die durchschnittliche Anzahl der Erythrozyten wurde im Anschluss notiert. Erythrozyten ≤ 5 wurden hierbei als physiologischer Befund beurteilt. Eine Hämaturie wurde ab einer Nachweisgrenze von > 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld klassifiziert (Vaden et al., 2004). Die Anzahl der Erythrozyten > 5 wurde geschätzt.

Am Versuchstag 2 wurde für die Versuchsdurchführung frischer Sammelurin vom gleichen Tag verwendet. Der Aufbau, Ablauf sowie die Auswertung entsprachen der Beschreibung vom Versuchstag 1.

3.2 Studienteil 2: Auswertung der Urinuntersuchungen bei Katzen

3.2.1 Patientengut

Die Patientenauswahl des 2. Studienteils erfolgte mithilfe des Laborprogramms Lab-Manager (Fa. Ingwis, Lich) des Zentrallabors und den Krankenakten im Patientenverwaltungsprogramm easyVET (easy VET, IFS Informationssysteme GmbH, Hannover) der Klinik für Kleintiere Innere Medizin des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität. Die von den Patienten vorhandenen Laborparameter wurden aus dem laborinternen Programm Lab-Manager exportiert und lagen in einer Microsoft Excel®-Tabelle (Microsoft Corporation, Microsoft Office Home Student

2010) vor. Neben der Urinuntersuchung, der Hämatologie und der klinischen Chemie (falls bei dem Tier vorhanden) erfolgte eine weitere Ergänzung hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, des Kastrationsstatus und der Rasse des Tieres. Die Vorauswahl umfasste alle Hunde und Katzen, die in dem Zeitraum von 2 Jahren (01.09.2014-01.09.2016) eine Laboruntersuchung erhielten. Hierbei wurden sowohl gesunde Tiere (z.B. im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung oder Blutspende) als auch Patienten (zum Teil mit Verlaufskontrollen) miteinbezogen. Es handelte sich hierbei um insgesamt 15.252 Datensätze. Da sich die Untersuchungen ausschließlich auf Katzen beziehen sollten, ergaben die Daten nach Ausschluss der Hunde noch 3.336 Datensätze. Weitere Einschlusskriterien wurden im Folgenden festgelegt.

3.2.2 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterium musste folgendes vorliegen:

1. Makroskopische Beurteilung der Urinprobe
2. USG
3. Urinteststeifen
4. Sedimentuntersuchung
5. UPC

Diese Kriterien erfüllten noch 516 Datensätze. Um ein Verfälschen der Untersuchungsergebnisse zu minimieren, wurden die Kontrolluntersuchungen der Katzen nicht in die Auswertung mit einbezogen. Diese Kriterien lieferten insgesamt 339 Datensätze.

3.2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Katzen, bei denen keine vollständige Urinuntersuchung vorlag.

3.2.4 Weiterführend erhobene Daten

Als zusätzliche Befunde wurden die Urinentnahmeart, die Hämatologie und die klinische Chemie, soweit beim Patienten vorhanden, in die Auswertung mit einbezogen. Hierbei wurden bei der Hämatologie die Leukozytenzahl (Ref. $6-18 \times 10^9/l$) und bei der klinischen Chemie das Albumin (Ref. 21-33g/l) in der Auswertung mitberücksichtigt. Die Blutuntersuchungen mussten innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Urinuntersuchung erfolgt sein, um mit in die Beurteilung einbezogen zu werden. Die

Blutprobenentnahme erfolgte bei allen Patienten durch Venenpunktion mit einer sterilen Einwegkanüle, aus einem peripheren oder einem zentralen Venenkatheter. Das Blut gelangte freilaufend in 1,3 ml oder 600 µl fassende Kalium-EDTA oder Lithium-Heparin antikoagulierende Röhrchen (Sarstedt AG + Co. KG, Nümbrecht). Die Uringewinnung erfolgte entweder über Zystozentese durch die Verwendung einer sterilen Einwegkanüle und aufgesetzter 5ml Spritze (Sarstedt AG + Co. KG, Nümbrecht), über Spontanurin oder über das Legen eines Harnkatheters (Jackson Cat Catheter, Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn, Deutschland). Alle Urinproben wurden in einem sterilen 10 ml Sammelbehältnis mit Schraubverschluss (Sarstedt AG + Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) asserviert, bis sie zur weiteren Untersuchung in das Labor verbracht wurden. Die Messung der Blutparameter sowie die vollständige Urinuntersuchung erfolgte im Zentrallabor des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU Gießen.

Um eine adäquate Auswertung der Daten gewährleisten zu können, wurden weitere Informationen über das Patientendokumentationsprogramm easyVET ergänzt. Hierzu gehörte die gestellte Diagnose/ Vorstellungsursache, ob eine bakteriologische Urinuntersuchung erfolgt ist, das Ergebnis der bakteriologischen Urinuntersuchung und ob der Patient gegebenenfalls eine antibiotische Vorbehandlung erhalten hat.

Einzelne Angaben zu den Patienten in den entsprechenden easyVET-Akten mussten für die Auswertung zusammengefasst, bearbeitet oder definiert werden, da sonst keine weitere Auswertung über Statistikprogramme möglich gewesen wäre. Die Auswertung in tabellarischer Form und der Zahlenschlüssel für die einzelnen Auswertungspunkte finden sich im Anhang auf der beiliegenden CD.

3.2.5 Urinanalyse (Makroskopische Untersuchung, Urinteststreifen, USG, Urinsediment, UPC)

Hauptziel der geplanten Untersuchungen war, einen Einfluss einer Hämaturie, Pyurie oder Bakteriurie auf den UPC zu ermitteln und eine Abhängigkeit der Urinentnahmearten darzustellen.

Der mittels Katheterisierung oder Zystozentese gewonnene - oder der gesammelte Spontanurin - wurde zunächst makroskopisch (Farbe, Beschaffenheit) beurteilt. Im Anschluss erfolgte die weitere Auswertung mit Hilfe des Urinteststreifens Multistix® 10 SG, (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) unter Verwendung des halbautomatischen Harnanalyse-Systems Clinitek Status® (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH,

Eschborn, Deutschland). Bei Patienten, die im Nacht- und Notdienst vorgestellt wurden, erfolgte die Untersuchung anhand des Urinteststreifens Combur-9Test®, (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) über manuelle Ablesung. Zur Bestimmung des USG wurde oben genanntes Refraktometer (Euromex Mikroskopen bv, Arnhem, Niederlande) verwendet. Zusätzlich erfolgte bei jeder Urinprobe eine vollständige Sedimentuntersuchung. Hierfür wurde der Urin über 10 Minuten bei einer Geschwindigkeit von 2000 rpm abzentrifugiert. Nach Abkantieren des Überstandes erfolgte eine mikroskopische Untersuchung der Probe bei einer 100-fachen und 400-fachen Vergrößerung.

Die weiterführende photometrische Bestimmung des UPCs erfolgte mittels ABX Pentra 400® (Horiba ABX, Stuttgart, Deutschland). Die Parameter Gesamteiweiß (mg/L) und Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) benötigten hierfür jeweils unterschiedliche Messmethoden sowie Reagenzien. Zur Messung des Gesamteiweißes wurde ein spezielles Monoreagenz (Gesamt-Eiweiß im Liquor/ Urin, Labor + Technik Eberhard Lehmann GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet. Pyrogallorot bildete im sauren Milieu in Gegenwart von Molybdat-Ionen mit Eiweißen blaugefärbte Komplexverbindungen, deren Absorptionsmaximum bei 600 nm lagen. Der ABX Pentra 400® (Horiba ABX, Stuttgart, Deutschland) fügte 200 μl Reagenz mit 10 μl Urin und 10 μl destilliertes Wasser bei einer Temperatur von 37 C° zusammen. Die Bestimmung des Gesamteiweißes erfolgte bei oben genannter Wellenlänge photometrisch. Die Messung des Kreatinins benötigte zwei verschiedene Reagenzien (R1 und R2) (Crea PAP, Axonlab AG, Reichenbach/Stuttgart, Deutschland), welche unterschiedliche Enzyme enthielten. Zunächst wurde Kreatinin mittels der Enzyme Kreatininase zu Kreatin und weiter mit Kreatinase zu Sarcosin umgewandelt. Bei der Oxidation von Sarcosin durch Sarcosinoxidase entstand Wasserstoffperoxid. Dieses bildete mit 4-Aminoantipyrin und 3-Hydroxy 2,4,6 triiodo benzoessäure unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen roten Chinon-Farbstoff, der sich direkt proportional zur Kreatininkonzentration verhielt und photometrisch bei 550 nm gemessen wurde. Der ABX Pentra 400® (Horiba ABX, Stuttgart, Deutschland) fertigte hierbei eine Vorverdünnung des Kreatinins mit destilliertem Wasser in einem Verhältnis von 1:20 an. Anschließend wurde zunächst 160 μl des R1 und anschließend 80 μl des R2 zu einer Menge von 5 μl Urinprobe sowie 15 μl destilliertes Wasser hinzugegeben.

Nach photometrischer Ermittlung der Messwerte wurden diese an das Laborprogramm Lab- Manager (Fa. Ingwis, Lich) übermittelt. Durch die Anwendung der folgenden Formel wurde der UPC ermittelt. Der Faktor 8.84 dient der Umrechnung der Einheiten Urin-Protein (U_{Prot}) mg/L in Urin-Protein (U_{Prot}) μ mol/L.

$$UPC = \frac{U_{Prot} \cdot 8.84}{U_{Krea}}$$

3.2.6 Hämatologie

Als Teil der Auswertung wurde bei den Patienten (falls vorhanden) die Leukozytenzahl (WBC) mit einbezogen. Hierbei wurden lediglich Befunde, die innerhalb von 24 Stunden vor oder nach erfolgter Urinuntersuchung analysiert wurden, berücksichtigt. In der Regel kam das vollautomatische Hämatologiesystem ADVIA® (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) zum Einsatz. Bei Patienten, die im Nacht- oder Notdienst vorgestellt wurden, erfolgte die Untersuchung anhand IDEXX ProCyte Dx® (IDEXX GmbH, Ludwigsburg, Deutschland). Es wurde hierbei EDTA Vollblut verwendet.

3.2.7 Klinische Chemie

Die Bestimmung der blutchemischen Parameter erfolgte routinemäßig in der Regel innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Urinuntersuchung mit Hilfe des Laborgerätes ABX Pentra 400® (Horiba ABX, Stuttgart, Deutschland) aus heparinisiertem Plasma. In die statistische Auswertung wurde das Albumin mit einbezogen.

3.2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Programme GraphPad Prism Version 4 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) und Microsoft Excel®-Tabellen (Microsoft Corporation, Microsoft Office Home and Student 2010).

Im Studienteil 1 wurde mithilfe von Microsoft Excel® die Intra-Assay Variabilität bestimmt und anhand einer Grafik dargestellt.

Im Studienteil 2 erfolgte zunächst eine Überprüfung der Daten auf Normalverteilung mittels D'Agostino-Pearson-Omnibus-Test. Im Anschluss wurden in der deskriptiven Statistik die Verteilungsbreite inklusive Median, Minimum, Maximum sowie die Percentile (25% & 75%) bei nicht parametrischen Daten sowie der Mittelwert und die Standardabweichung bei parametrischen Daten berechnet und angegeben. Zur Ermittlung

der statistischen Signifikanz erfolgte eine Berechnung der p-Werte über einen t- Test. Bei nicht normal verteilten Daten wurde ein Mann-Whitney-U-Test (2 unterschiedliche Gruppen) oder ein Kruskal-Wallis-Test (3 und mehr unterschiedliche Gruppen) angewendet. Um den Vergleich von verschiedenen Gruppen untereinander durchzuführen, wurde ein Chi-Quadrat-Test oder ein Dunn's multiple comparisons Test angeschlossen. Der zuletzt genannte Test machte nicht nur eine Aussage über eine statistische Signifikanz der unterschiedlichen Gruppen möglich, sondern zusätzlich konnten die verschiedenen Gruppen paarweise miteinander verglichen werden. Es galt ein $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse Studienteil 1 Tag 1 und 2

Am ersten Tag der Studie konnte bereits bei der Urinuntersuchung ohne die Zugabe von Blut im Urinteststreifen eine „Spur“ RBC nachgewiesen werden (Tabelle 4.1). In der im Anschluss erfolgten mikroskopischen Untersuchung wurden jedoch keine RBC gesehen. Das Resultat der UPC Messung war 0,12 und 0,11 (Doppelmessung) und die makroskopische Beurteilung der Probe zeigte keinerlei Auffälligkeiten. Bereits bei der niedrigsten Verdünnungsreihe (1:12.600) wies der Urinteststreifen einen deutlichen Farbumschlag von „2+“ auf und bei der mikroskopischen Untersuchung wurden 15 RBC/HPF geschätzt. Der höchste Wert „3+“ auf dem Urinteststreifen war bei einer Verdünnung von 1:6.400 zu finden und eine makroskopische Veränderung des Urin-Blut-Gemisches konnte bei einer Verdünnung von 1:1.600 gesehen werden. Bei der Verdünnungsreihe 1:400 wurde nicht nur makroskopisch eine sichtbare rote Verfärbung des Urins verzeichnet, sondern auch bei der mikroskopischen Untersuchung eine deutliche Hämaturie festgestellt. Trotz dieser deutlichen makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen waren die UPC Messungen jedoch lediglich dem Bereich „borderline proteinurie“ zuzuordnen und erst bei einer Verdünnung von 1:100 war der UPC im Bereich „Proteinurie“.

Tabelle 4.1: Ergebnisse Hämaturie und UPC Tag 1, UPC1 = 1. Messung, UPC2 = 2. Messung

Verdünnungsreihe	UPC1	UPC2	Teststreifen (RBC)	RBC/HPF	Farbe
Urin (-) Blut	0,12	0,11	Spur	Negativ	Klar, durchsichtig
1:25.600	0,12	0,12	2+	15	Klar, durchsichtig
1:12.800	0,12	0,12	2+	20	Klar, durchsichtig
1:6.400	0,11	0,11	3+	40	Klar, durchsichtig
1:3.200	0,11	0,13	3+	40	Klar, durchsichtig
1:1.600	0,14	0,14	3+	105	Ggr. getrübt, leicht rötlich
1:800	0,17	0,16	3+	200	Ggr. getrübt, leicht rötlich
1:400	0,25	0,24	3+	250	Ggr. getrübt, rötlich
1:200	0,33	0,33	3+	300	trüb, rot verfärbt
1:100	0,58	0,60	3+	500	trüb, rot verfärbt

Kapitel 4: Ergebnisse

In der Abbildung 4.1 ist der Verlauf der Messungen UPC1 und UPC2 in Abhängigkeit der Verdünnungsreihen an Tag 1 dargestellt. Die gestrichelten Linien geben die jeweiligen Grenzen der UPC Unterkategorien wieder (<0,2 nicht proteinurisch, 0,2-0,4 borderline proteinurisch, >0,4 proteinurisch).

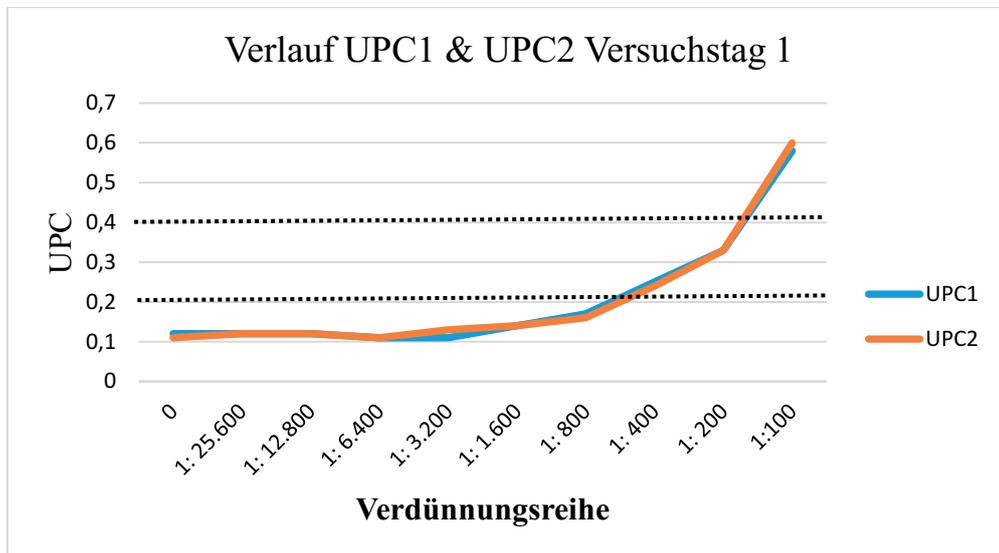


Abbildung 4.1: Verlauf UPC1 und UPC2 Versuchstag 1, UPC1 = 1. Messung, UPC2 = 2. Messung, gestrichelte Linien entsprechen Grenzen der Unterkategorien (von unten nach oben: <0,2 nicht proteinurisch, 0,2-0,4 borderline proteinurisch, >0,4 proteinurisch)

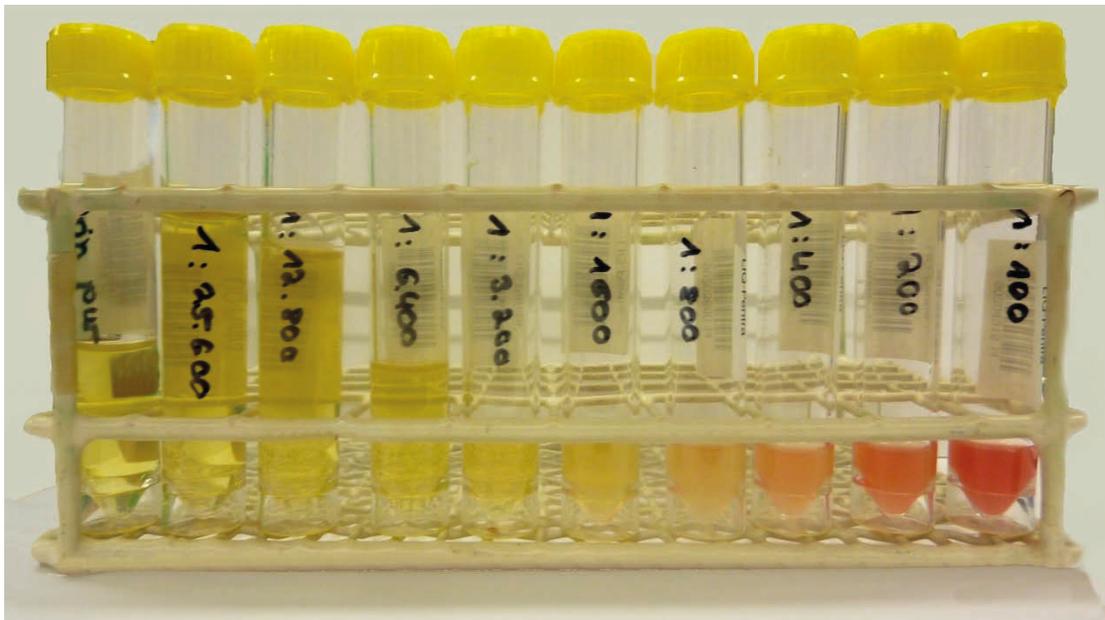


Abbildung 4.2: Verdünnungsreihen in aufsteigender Konzentration von Versuchstag 1

Kapitel 4: Ergebnisse

In Tabelle 4.2 sind die Ergebnisse der Untersuchungen an Tag 2 zusammengefasst. Insgesamt bestätigten sich die Befunde aus dem Versuchstag 1. Die Urinuntersuchung ohne Blutzugabe war sowohl mikroskopisch als auch makroskopisch negativ, der UPC-Wert lag in den Parallelluntersuchungen bei 0,09. Bei der Verdünnungsreihe 1:200 wurden UPC-Werte von 0,22 und 0,21 gemessen und es wurde eine deutliche Trübung und rote Färbung des Urin-Blut-Gemisches verzeichnet. Der Urinteststreifen wies einen Farbumschlag von „2+“ auf. Eine „Proteinurie“ mit UPC-Werten von 0,56 und 0,57 konnte erst ab einer Verdünnung von 1:50 gemessen werden.

Tabelle 4.2: Ergebnisse Hämaturie und UPC Tag 2, UPC1 = 1. Messung, UPC2 = 2. Messung

Verdünnungsreihe	UPC1	UPC2	Teststreifen (RBC)	RBC/HPF	Farbe
Urin (-) Blut	0,09	0,09	Negativ	Negativ	Klar, durchsichtig
1:25.600	0,09	0,09	2+	5	Klar, durchsichtig
1:12.800	0,09	0,09	2+	15	Klar, durchsichtig
1:6.400	0,09	0,09	2+	50	Klar, durchsichtig
1:3.200	0,09	0,09	2+	70	Klar, durchsichtig
1:1.600	0,1	0,1	2+	120	Ggr. getrübt, leicht rötlich
1:800	0,12	0,12	2+	200	Ggr. getrübt, leicht rötlich
1:400	0,15	0,13	2+	250	Ggr. getrübt, rötlich
1:200	0,22	0,21	2+	300	trüb, rot verfärbt
1:100	0,36	0,36	3+	400	trüb, rot verfärbt
1:50	0,56	0,57	3+	500	trüb, rot verfärbt

In der Abbildung 4.3 ist der Verlauf der beiden UPC Messungen in Abhängigkeit der Verdünnungsreihen am Tag 2 dargestellt. Die gestrichelten Linien geben die jeweiligen Grenzen der UPC Unterkategorien wieder (<0,2 nicht proteinurisch, 0,2-0,4 borderline proteinurisch, >0,4 proteinurisch). Auch hier ist durch die graphische Darstellung nochmals ersichtlich, ab wann es zu einem signifikanten Anstieg der UPC-Werte kam.

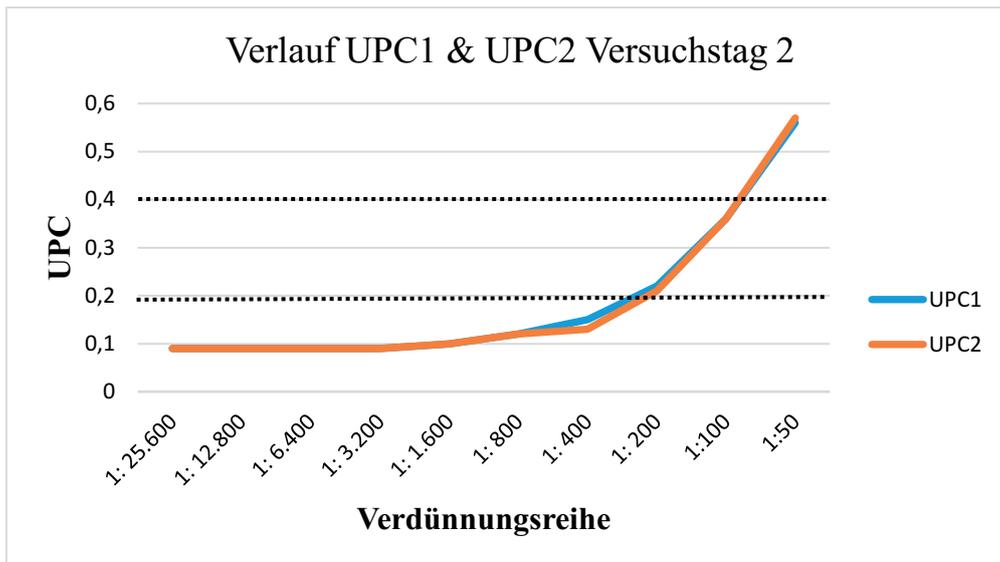


Abbildung 4.3: : Verlauf UPC1 und UPC2 Versuchstag 1. UPC1 = 1. Messung, UPC2 = 2. Messung, gestrichelte Linien entsprechen Grenzen der Unterkategorien (von unten nach oben: <0,2 nicht proteinurisch, 0,2-0,4 borderline proteinurisch, >0,4 proteinurisch)

4.1.1 Zusammenfassung Studienteil 1 Tag 1 und Tag 2

Der Urinteststreifen zeigte bereits bei einer geringen Blutbeimengung den Nachweis von RBC an (Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2). Am Versuchstag 1 konnte zwar eine „Spur“ nachgewiesen werden, jedoch war die mikroskopische Untersuchung negativ. Anders als am Versuchstag 1, an dem der Urinteststreifen „3+“ bei circa 40 RBC/HPF aufwies, wurde am Versuchstag 2 „3+“ bei circa 400 RBC/HPF aufgezeigt. Bei einer makroskopisch sichtbaren Farbveränderung und einer geringgradigen Trübung wies der Urinteststreifen Befunde von „2+“ bis hin zu „3+“ auf und in der mikroskopischen Untersuchung wurden im Durchschnitt circa 100 RBC/HPF (Versuchstag 1 105, Versuchstag 2 120 RBC/HPF) geschätzt. Allerdings kam es bei beginnenden makroskopischen Veränderungen (ggr. Trübung, leicht rötlich) noch nicht zu einem Anstieg des UPCs innerhalb einer „borderline Proteinurie“ oder „Proteinurie“. Dies konnte erst bei deutlichen makroskopischen Veränderungen (ggr. trüb/ trüb, rötlich/ rot verfärbt) verzeichnet werden.

4.2 Studienteil 2: Retrospektive Auswertung der Urinuntersuchungen bei Katzen

Nach Einbezug der unter Material und Methoden erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich eine Datensammlung von insgesamt 339 Katzen im Zeitraum von 2 Jahren (01.09.2014- 01.09.2016).

4.2.1 Alter

Das Alter der Katzen lag zwischen 0,3 und 19 Jahren (Median 10 Jahre). Bei acht Katzen war das Alter unbekannt.

4.2.2 Geschlecht

Von den insgesamt 339 Katzen waren 153 (45%) weiblich (davon 139 (41%) weiblich kastriert) und 186 (55%) männlich (davon 176 (52%) männlich kastriert).

4.2.3 Rasse

In der gesamten Studienpopulation (n=339) waren neben der am häufigsten vorkommenden Europäisch Kurzhaar Katze 242/339 (71%) und den Mischlingskatzen 26/339 (8%) noch 17 andere Rassen vertreten. Neben der Maine Coon 19/339 (6%) und der Britisch Kurzhaar 14/339 (4%) waren die Perser Katzen 8/339 (2%) häufiger repräsentiert. Darauf folgte die Norwegische Waldkatze 5/339 (1%), die Russisch Blau 4/339 (1%), die Siam 4/339 (1%) sowie die Ragdoll 3/339 (1%). Seltener waren die Rassen Exotic Shorthair 2/339, Bengal 2/339, Abessinier 1/339, Birma 1/339, Bombay 1/339, Chartreux 1/339, Kurilen Bobtail 1/339, Orientalisch Kurzhaar 1/339, Sibirische Katze 1/339 oder Türkisch Angora 1/339 mit unter 1% zu sehen. Bei 2 Katzen war die Rasse unbekannt.

4.2.4 Urinuntersuchung

Es wurden insgesamt 339 Urinproben von Katzen untersucht.

4.2.4.1 Urinentnahmearten

Bei 9/339 (2%) Urinproben wurde der Urin über einen Katheter entnommen. Bei 67/339 (19,8%) Katzen wurde Spontanurin gesammelt und bei 252/339 (74,3%) Tieren erfolgte die Urinentnahme über Zystozentese. Bei 11/339 (3,2%) Urinproben war die Entnahmeart unbekannt.

4.2.4.2 USG

Bei 338/339 (99,7%) Urinproben war eine Bestimmung des USG möglich. Es lag hierbei zwischen 1004 bis 1051 (Median: 1042). Bei einem Patienten war aufgrund der deutlich

rötlichen Verfärbung des Urins keine Bestimmung des USG möglich. Es lag bei diesen Daten keine Normalverteilung vor.

Für eine weitere statistische Beurteilung wurden die verschiedenen USG Werte in Untergruppen unterteilt (Lefebvre, 2011).

- 1.) Hyposthenurie (<1.008)
- 2.) Isosthenurie (1.008-1.012)
- 3.) Minimale Urinkonzentration (Hypersthenurie) (1.013-1.034)
- 4.) Normal konzentrierter Urin (>1.034)

Bei 2/338 (0,6%) Katzen lag das USG < 1.008. 18/338 (5,3%) Katzen wiesen ein USG zwischen 1.008 und 1.012 auf, wohingegen 110/338 (32,4%) Katzen zwischen 1.013 und 1.034 lagen. 208/338 (61,5%) Katzen lagen mit ihrem USG > 1.034 und somit im normal konzentrierten Bereich.

4.2.4.3 Auswertung Urinteststreifen

In Tabelle 4.3 sind die Ergebnisse der Urinteststreifenuntersuchung zusammengefasst. Hierbei hatten 174/339 (51,3%) Katzen einen sauren und 58/339 (17,1%) einen alkalischen Urin pH-Wert. Bei 107/339 (31,6%) Katzen lag der pH-Wert im neutralen Bereich. Eine positive Reaktion auf Glukose zeigten die Urinteststreifen bei 35/339 (10,3%) Tieren. Bei 11/35 (31,4%) Katzen konnte ein Diabetes Mellitus diagnostiziert werden. Keine Hinweise auf eine Glukosurie gab es bei 304/339 (89,7%) Katzen. Die restlichen Untersuchungsergebnisse können der Tabelle 4.3 entnommen werden.

Kapitel 4: Ergebnisse

Tabelle 4.3: Ergebnisse Urinteststreifen der Katzen (n=339)

Parameter	Zahl der Katzen	
	absolut	%
Urin pH-Wert < 7	174	51,30%
7	107	31,60%
> 7	58	17,10%
Glukose pos.	35	10,30%
neg.	304	89,70%
Ketonkörper pos.	20	5,90%
neg.	319	94,10%
Bilirubin pos.	34	10,00%
neg.	305	90,00%
RBC pos.	176	51,90%
neg.	163	48,10%
Protein pos.	320	94,40%
neg.	19	5,60%

In Abbildung 4.4 sind die vollständigen Ergebnisse der Urinteststreifenuntersuchung dargestellt. Bei 305/339 (90%) Katzen konnte kein Nachweis von Bilirubin im Urin erfolgen. Hingegen zeigte der Urinteststreifen bei 15/339 (4,4%) 1+, bei 8/339 (2,4%) 2+ und bei 11/339 (3,2%) 3+ an. Kein Nachweis einer Hämaturie gab es bei 163/339 (48%) Katzen, während lediglich 31/339 (9,1%) eine Spur RBC, 29/339 (8,6%) 1+ RBC, 79/339 (23,0%) 2+ RBC und 1/339 (0,3%) der Katzen einen Nachweis von 3+ RBC zeigten. Bei 304/339 (90%) Katzen konnte keine Glukose nachgewiesen werden. 11/339 (3,2%) Katzen wiesen einen Urinteststreifen mit einer Spur Glukose, 5/339 (1,5%) mit 1+, 13/339 (3,8%) mit 2+ und lediglich 6/339 (1,8%) der Katzen hatten einen Nachweis von 3+ Glukose im Urin. Der überwiegende Anteil der Urinproben zeigte mit knapp 94% (319/339) keine Ketonurie. Lediglich 20/339 (5,9%) der Katzen hatten eine Ketonurie mit einer Spur Ketone, 1+ oder 2+. Keine Proteinurie konnte bei 19/339 (5,6%) Katzen detektiert werden. Bei 6/339 (1,8%) konnte eine Spur nachgewiesen werden. Hingegen bei 66/339 (19,5%) konnte 1+ Protein, bei 160/339 (47,2%) 2+ Protein und sogar bei annähernd 26% (88/339) konnte ein Nachweis von 3+ Protein detektiert werden.

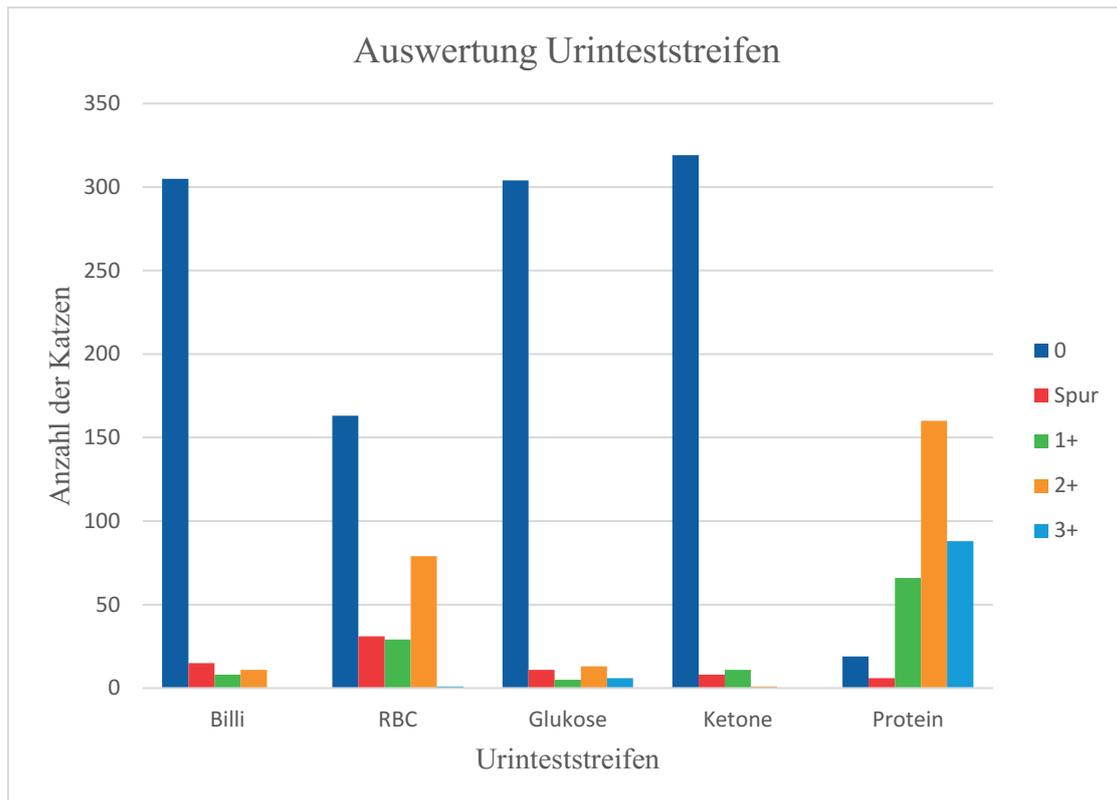


Abbildung 4.4: Ergebnisse der Urinteststreifen von 339 Urinproben

4.2.4.4 Zusammenhang des Urinteststreifens mit dem USG

Mit steigendem USG stieg der Nachweis von Protein im Urin. Die Abbildung 4.5 zeigt, dass Katzen mit einem USG >1.034 einen deutlich höheren Proteinnachweis im Urinteststreifen aufweisen als Katzen mit einem niedrigeren USG. Alle Katzen (2/2, 100%) mit einem USG <1.008 hatten keinen Nachweis von Protein über den Urinteststreifen. Katzen, die ein USG von 1.008 bis 1.012 aufwiesen, waren negativ (4/18, 22,2%), zeigten eine Spur (2/18, 11,1%) oder hatten 1+ (7/18, 38,9%), 2+ (3/18, 16,7%) oder 3+ (2/18, 11,1%) Proteinnachweis über den Urinteststreifen. Bei einem USG von 1.013 bis 1.034 waren 11/110 (10,0%) Katzen negativ, 4/110 (3,6%) Katzen zeigten eine Spur Protein, 42/110 (38,2%) 1+, 45/110 (40,9%) 2+ sowie 8/110 (7,3%) 3+ im Urinteststreifen. Somit wiesen insgesamt 90,0% der Katzen im Urinteststreifen mindestens eine Spur Protein auf. Bei Katzen mit einem USG >1.034 zeigten lediglich 2/208 (1,0%) Tiere keinen Nachweis von Protein. Hingegen wiesen 206/208 (99,0%) Katzen mindestens 1+ bis 3+ Protein im Urinteststreifen auf.

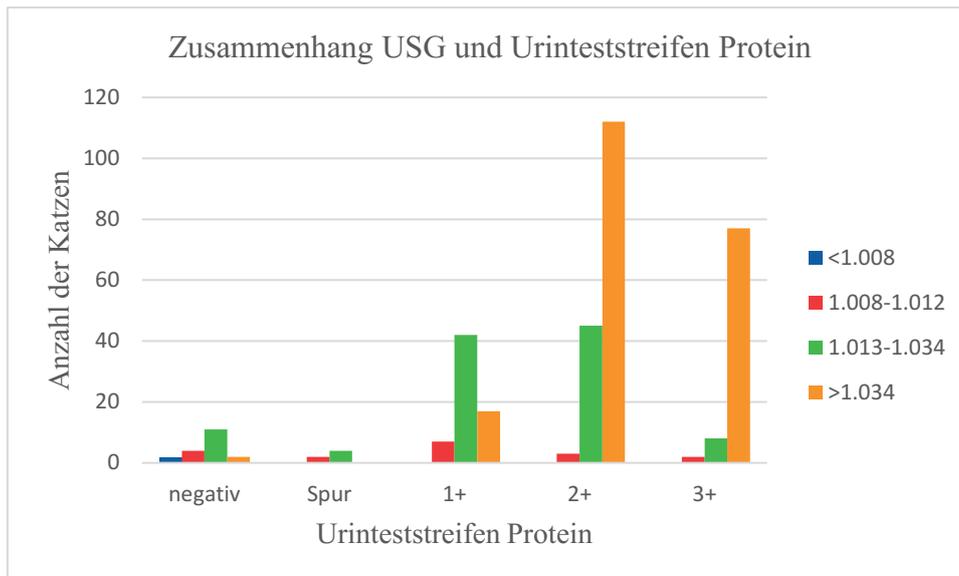


Abbildung 4.5: Zusammenhang spezifisches Uringewicht (USG) und Urinteststreifen Protein

4.2.4.5 Auswertung Urinsediment

Bei allen 339 Katzen erfolgte eine Urinsedimentuntersuchung. Hierbei konnte bei 111/339 (32,7%) Katzen eine Hämaturie, bei 40/339 (11,8%) Katzen eine Pyurie und bei 22/339 (6,5%) Katzen eine Bakteriurie nachgewiesen werden. Zusätzlich konnten bei 156/339 (46,0%) Katzen Epithelien, bei 50/339 (14,8%) Katzen Kristalle und bei 13/339 (3,8%) Katzen Zylinder in der Sedimentuntersuchung gefunden werden.

4.2.4.5.1 Bakteriologische Urinuntersuchung

Insgesamt wurde bei 104/339 (30,7%) Urinproben eine bakteriologische Untersuchung durchgeführt. 23/104 (22,1%) Katzen waren im Vorfeld mit einem Antibiotikum vorbehandelt. Dennoch wurden 29/104 (27,9%) Urinuntersuchungen positiv auf Bakterien getestet. Die bakteriellen Isolate sind in der Tabelle 4.4 zusammengefasst.

Kapitel 4: Ergebnisse

Tabelle 4.4: Bakterielle Isolate von 29 positiv getesteten Harnkulturen

Isolat	Anteil positiv getesteter Harnkulturen (%)
<i>E. coli</i>	31%
<i>Enterococcus faecium</i>	27,60%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13,80%
<i>α-häm. Streptococce</i>	6,90%
<i>Staphylococcus warnei</i>	6,90%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,50%
<i>Monococcus sp.</i>	3,50%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,50%
<i>Enterococcus sp.</i>	3,50%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,50%
<i>Staphylococcus felis</i>	3,50%
<i>Staphylococcus sp.</i>	3,50%
<i>Micrococcus sp</i>	3,50%
<i>Staphylococcus hominis</i>	3,50%
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3,50%

Insgesamt wurden 75/104 (72,1%) Urinuntersuchungen negativ getestet. Bei 18/75 (24%) negativ getesteten Urinuntersuchungen hatte im Vorfeld eine Behandlung mit einem Antibiotikum stattgefunden.

a) Bakteriurie und bakteriologische Urinuntersuchung

Bei 22/339 (6,5%) Katzen wurde im Sediment eine Bakteriurie vermutet und durch die Anfertigung eines gefärbten Präparates bestätigt. An 14/22 (63,6%) Urinproben erfolgte eine bakteriologische Urinuntersuchung, von denen 11/14 (78,6%) Katzen positiv getestet wurden. Zwei Katzen wurden hier mit einem Antibiotikum vorbehandelt. Bei 3/14 (21,4%) Katzen fiel die bakteriologische Urinuntersuchung negativ aus. Eine der negativ getesteten Katzen war mit einem Antibiotikum vorbehandelt.

Bei 317/339 (93,5%) Tieren konnten im Sediment keine Bakterien detektiert werden. Dennoch wurde bei 90/317 (28,4%) Katzen eine bakteriologische Urinuntersuchung durchgeführt. Bei 18/90 (20,0%) Katzen konnte eine positive bakteriologische Urinuntersuchung festgestellt werden. Hiervon waren drei Katzen mit einem Antibiotikum vorbehandelt. Von den 72/90 (80,0%) Katzen mit negativer bakteriologische Urinuntersuchung waren 17 Katzen mit einem Antibiotikum vorbehandelt. Bei einer Katze war dies unbekannt.

b) Pyurie und bakteriologische Urinuntersuchung

Bei 40/339 (11,8%) Katzen wurde im Sediment eine Pyurie festgestellt. Eine bakteriologische Urinuntersuchung erfolgte bei 23/40 (57,5%) Katzen. 13/23 (56,5%) Untersuchungen wurden hierbei als positiv befundet. Zwei Katzen wurden hier mit einem Antibiotikum vorbehandelt. 10/23 (43,5%) der bakteriologischen Urinuntersuchungen fielen negativ aus. Hier waren drei Katzen vorbehandelt, bei einer Katze war dies unbekannt.

Bei 299/339 (88,2%) Katzen konnte im Sediment keine Pyurie festgestellt werden. An 81/299 (27,1%) Urinproben wurde dennoch eine bakteriologische Urinuntersuchung durchgeführt. Bei 16/81 (19,8%) Katzen ergab dies ein positives Ergebnis, allerdings hatte bei drei Katzen im Vorfeld eine Vorbehandlung stattgefunden. 65/81 (80,3%) Katzen hatten eine negative bakteriologische Urinuntersuchung. In diesem Fall wurden 14 Katzen im Vorfeld mit einem Antibiotikum vorbehandelt.

c) Hämaturie und bakteriologische Urinuntersuchung

Bei 111/339 (32,7%) Katzen konnte eine Hämaturie festgestellt werden. An 40/111 (36%) Urinproben wurde eine bakteriologische Urinuntersuchung durchgeführt. Bei 11/40 (27,5%) Tieren ergab dies ein positives Resultat. Zwei Katzen waren hier mit einem Antibiotikum vorbehandelt. Bei 29/40 (72,5%) Katzen war das Ergebnis hingegen negativ. Sieben Katzen waren hier mit einem Antibiotikum vorbehandelt, bei einer Katze war dies unbekannt.

Bei 228/339 (67,3%) Katzen konnte im Sediment keine Hämaturie festgestellt werden. An 64/228 (28,1%) Urinproben erfolgte dennoch eine bakteriologische Urinuntersuchung. Bei 18/64 (28,1%) Tieren ergab dies ein positives Ergebnis, drei Katzen waren hier mit einem Antibiotikum vorbehandelt gewesen. 46/64 (71,9%) Katzen wiesen eine negative bakteriologische Urinuntersuchung auf, elf Tiere waren hier allerdings ebenfalls vorbehandelt.

d) Kombination Hämaturie, Pyurie, Bakteriurie und bakteriologische Urinuntersuchung

Bei 4/339 (1,2%) Katzen lag eine Kombination aus Hämaturie, Pyurie und Bakteriurie im Urinsediment vor. An 3/4 (75,0%) Urinproben dieser Katzen erfolgte eine bakteriologische Urinuntersuchung. Bei allen war das Ergebnis positiv. Eine Katze wurde mittels Antibiotikum vorbehandelt. Bei einer Katze wurde auf eine bakteriologische Urinuntersuchung verzichtet. Es handelte sich hierbei um Spontanurin.

210/339 (62,0%) Katzen hatten ein inaktives Sediment. Bei 53/210 (25,2%) Katzen erfolgte dennoch eine bakteriologische Urinuntersuchung. Positive Ergebnisse lagen bei 10/53 (18,9%) Katzen vor. Zwei Katzen waren hier vorbehandelt. 43/53 (81,1%) Urinproben wiesen ein negatives Resultat auf. Zehn dieser Katzen waren vorbehandelt.

4.2.4.5.2 Sensitivität und Spezifität der Sedimentuntersuchung im Zusammenhang mit der bakteriologischen Urinuntersuchung

In Tabelle 4.3 wurden die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitäten, Spezifitäten, des positiv prädiktiven sowie negativ prädiktiven Werts berechnet und zusammengefasst.

Tabelle 4.3: Übersicht Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV) der Untersuchungen des Urinsediments im Zusammenhang mit den kulturellen Untersuchungsergebnissen

	Sensitivität %	Spezifität %	PPV %	NPV %
Bakteriurie	37,9	96	78,6	80
Pyurie	44,8	86,7	56,5	80,2
Hämaturie	37,9	61,3	27,5	80,2
Kombination von Bakteriurie, Pyurie und Hämaturie	23,1	100	100	81,1

Die Ergebnisse weisen eine schlechte Sensitivität nahezu aller Sedimentuntersuchungen auf. Die Spezifität zeigte allerdings bei der Bakteriurie und Pyurie gute bis moderate Resultate. Vor allem in der Kombination konnte eine sehr gute Spezifität von 100% und ein sehr guter PPV mit 100% nachgewiesen werden. Auch der NPV war mit 81,1% noch moderat. Die Untersuchung der Hämaturie im Zusammenhang mit der bakteriologischen Urinuntersuchung wies die schlechtesten Ergebnisse mit einer niedrigen Sensitivität, Spezifität, einem niedrigen PPV und lediglich einem moderaten NPV auf.

4.2.4.6 Akute Phase Reaktion

4.2.4.6.1 Albumin

Bei 311 Katzen wurde, neben einer vollständigen Urinuntersuchung, auch eine klinische Chemie inklusive Albumin untersucht. Bei 7/311 (2,3%) Katzen wurden Albuminwerte unterhalb des Referenzbereichs (<21g/l) gemessen. Die meisten Albuminwerte 286/311 (92%) befanden sich innerhalb des Referenzbereichs (21-33g/l). 18/311 (6 %) Werte waren in der klinischen Chemie erhöht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4.4 zusammengefasst. Es handelte sich hierbei um nicht normalverteilte Daten.

4.2.4.6.2 Leukozyten (WBC)

Bei 300 Katzen wurde, neben einer vollständigen Urinuntersuchung, zusätzlich eine hämatologische Untersuchung durchgeführt. Bestandteil der weiteren Untersuchungen waren die WBC ($10^9/l$). Bei 40/300 (13,3%) Katzen konnten Werte $< 6 \times 10^9/l$ gemessen werden. Der größte Anteil lag mit 224/300 Tieren (74,7%) im Referenzbereich ($6-18 \times 10^9/l$). Bei den verbliebenen 36/300 Katzen (12,0%) konnten erhöhte WBC Werte ($>18 \times 10^9/l$) gemessen werden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4.4 zusammengefasst. Es handelte sich hierbei um nicht normalverteilte Daten

Tabelle 4.4: Median u. Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung von Albumin (Alb) u. Leukozyten (WBC)

	Albumin [g/l]	WBC [$10^9/l$]
Anzahl der Proben	311	300
Minimum	16,1	2,91
25% Percentile	27,2	7,6
Median	29	9,855
75% Percentile	30,8	13,68
Maximum	37,2	48,75
P- Wert	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Normalverteilung	Nein	Nein

4.2.4.7 UPC

Es konnte bei 339 Urinproben der UPC bestimmt werden. Hierbei wurden die Werte anhand der IRIS Guidelines in die bereits bekannten UPC Untereinteilungen zugeordnet (Elliott und Watson, 2014).

- 1.) $UPC < 0,2$ keine Proteinurie
- 2.) $UPC 0,2-0,4$ borderline Proteinurie
- 3.) $UPC > 0,4$ Proteinurie

Es zeigten 120/339 (35,4%) Katzen keine Proteinurie, 95/339 (28,0%) der Katzen eine borderline Proteinurie und 124/339 (36,3%) der Katzen zeigten eine Proteinurie. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4.5 zusammengefasst. Es konnte hierbei keine Normalverteilung der Werte festgestellt werden.

Kapitel 4: Ergebnisse

Tabelle 4.5: Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung der UPC Messungen

	UPC Gesamt
Anzahl der Proben	339
Minimum	0,02
25% Percentile	0,14
Median	0,28
75% Percentile	0,53
Maximum	6,18
P-Wert	< 0,0001
Normalverteilung	Nein

4.2.4.8 UPC und USG

In der Tabelle 4.6 sind die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen zusammengefasst. Die Untersuchungen ergaben, dass 2/338 (0,6%) Katzen ein USG von < 1.008 aufwiesen. Bei 18/338 (5,3%) Katzen wurde ein USG von 1.008 bis 1.012 nachgewiesen, welche im Median einen UPC von 0,875 (Range 0,06 bis 5,72) hatten. Hingegen wurde bei 110/338 (32,5%) Katzen ein USG von 1.013 bis 1.034 gemessen, diese zeigten im Median einen UPC von 0,35 (Range 0,04 bis 6,18). Die meisten Katzen (208/338, 61,5%) wiesen einen normal konzentrierten Urin von > 1.034 auf und es konnte im Median ein UPC von 0,25 (Range 0,03 bis 2,02) gemessen werden.

Auch hier konnte keine Normalverteilung der Daten festgestellt werden. Aufgrund der zu geringen Anzahl der Proben konnte in der Gruppe USG < 1.008 kein Test auf Normalverteilung durchgeführt werden und für die weitere statistische Berechnung wurden diese Katzen mit den Katzen mit einem USG 1.008-1.012 zusammengefasst.

Tabelle 4.6: Median u Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung der UPC-Werte in Abhängigkeit des spezifischen Uringewichts (USG)

USG	<1.008-1.012	1.013-1.034	> 1.034
Anzahl der Proben	20	110	208
Minimum	0,02	0,04	0,03
25% Percentile	0,29	0,1575	0,12
Median	0,81	0,35	0,25
75% Percentile	2,2	0,7225	0,43
Maximum	5,72	6,18	2,02
P-Wert	0,0017	< 0,0001	< 0,0001
Normalverteilung	Nein	Nein	Nein

Ein Vergleich der UPC-Werte innerhalb der USG Gruppen erbrachte eine statistische Signifikanz der drei Gruppen. Die Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Tests sind in Abbildung 4.6 zusammengefasst. Bei zwei Kombinationen konnte eine statistische Signifikanz festgestellt werden. Die Kombination „< 1.008 bis 1.012“ vs. „> 1.034“ ergab einen p-Wert von 0,0002 und die Kombination „1.013 bis 1.034“ vs. „> 1.034“ erbrachte einen p-Wert von 0,0034. Der Gruppenvergleich „< 1.008 bis 1.012“ vs. „1.013 bis 1.034“ erbrachte keine statistische Signifikanz. In den Gruppen „< 1.008 bis 1.012“ und „1.013 bis 1.034“ konnten hierbei höhere UPC Werte gemessen werden als in ihren jeweiligen Vergleichsgruppen.

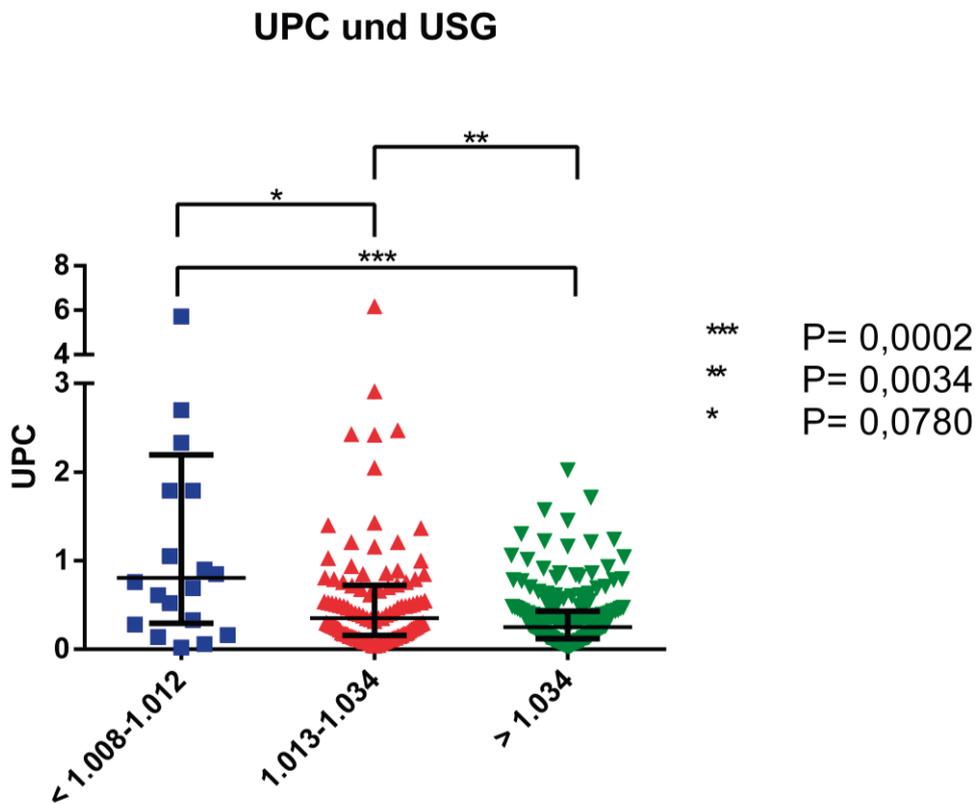


Abbildung 4.6: Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, USG: spezifisches Uringewicht

4.2.4.9 UPC und Urin pH-Wert

Die Abbildung 4.7 beschreibt den Zusammenhang vom pH-Wert und den UPC Unterkategorien. Bei einem sauren pH-Wert <7 konnten bei 52/174 (29,9%) Katzen keine Proteinurie, bei 46/174 (26,4%) Katzen eine borderline Proteinurie und bei 76/174 (43,7%) Katzen eine Proteinurie detektiert werden. Lag der pH-Wert im neutralen

Bereich von 7, zeigten 45/107 (42,1%) Katzen keine Proteinurie, 30/107 (28,0%) eine borderline Proteinurie und ungefähr eine gleiche Anzahl der Katzen (32/107, 29,9%) wiesen eine Proteinurie auf. Wurde ein alkalischer Urin mit einem pH-Wert > 7 festgestellt, konnte bei 23/58 (39,7%) Katzen keine Proteinurie festgestellt werden. Bei 19/58 (32,8%) Katzen lag eine borderline Proteinurie und bei 16/58 (27,6%) Katzen eine Proteinurie vor. Die Grafik lässt vermuten, dass der Nachweis einer Proteinurie im Verlauf bis zum alkalischen Urin prozentual abnimmt. Am häufigsten konnte eine Proteinurie bei einem sauren pH-Wert < 7 nachgewiesen werden. Keine Proteinurie wurde prozentual vor allem bei einem neutralen pH-Wert gesehen, gefolgt mit annähernd gleichen Ergebnissen bei einem alkalischen pH-Wert. Der Chi-Quadrat-Test erbrachte einen p-Wert von 0,0681. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der verschiedenen pH-Wert Gruppen festgestellt werden.

UPC und Urin pH-Wert

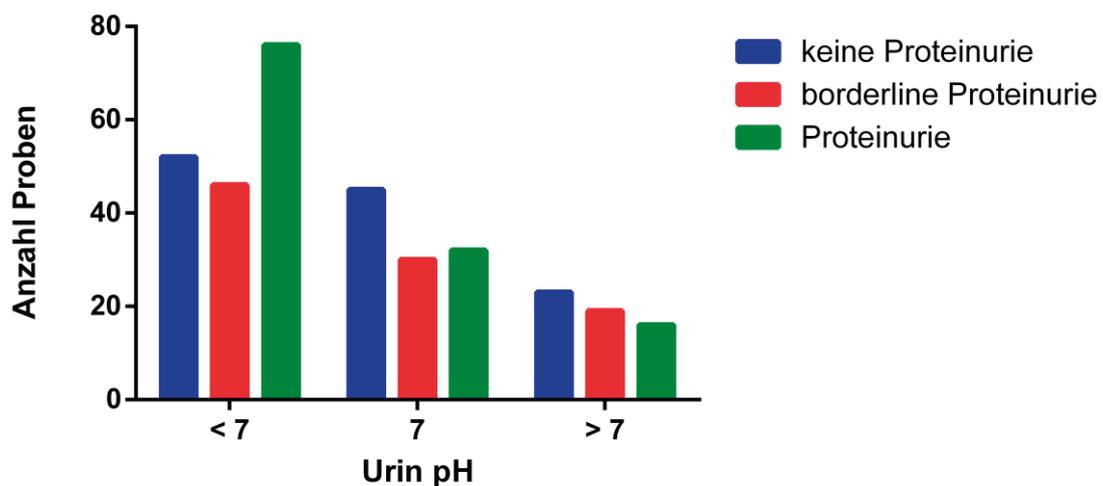


Abbildung 4.7: Anzahl der UPC Unterkategorien in Abhängigkeit des pH-Wertes im Urin

4.2.4.10 UPC und Urinteststreifen (Protein)

Die bisherigen Untersuchungen hatten gezeigt, dass ein hoher Prozentsatz der Katzen einen positiven Nachweis von Protein im Urinteststreifen aufwies. Nun sollte weiterführend untersucht werden, inwieweit sich diese Befunde mit dem UPC überschneiden. Abbildung 4.8 zeigt, dass sich bei Katzen mit einem negativen Nachweis von Protein im Urinteststreifen 11/19 (57,9%) Katzen in der UPC Unterkategorie „keine

Proteinurie“ befanden, 5/19 (26,3%) Katzen wurden anhand ihres UPC Wertes in die Unterkategorie „borderline Proteinurie“ und 3/19 (15,8%) Katzen in die Unterkategorie „Proteinurie“ eingeteilt. Bei einem Proteinnachweis von 3+ im Urinteststreifen wurden 12/88 (13,6%) Katzen anhand ihres UPC Wertes der Unterkategorie „keine Proteinurie“ zugeordnet. 31/88 (35,3%) Katzen gehörten der Unterkategorie „borderline Proteinurie“ und 45/88 (51,1%) Katzen der „Proteinurie“ an. Der Chi-Quadrat-Test erbrachte einen p-Wert von $< 0,0001$ und daher konnte eine statistische Signifikanz bestätigt werden.

UPC und Urinteststreifen (Protein)

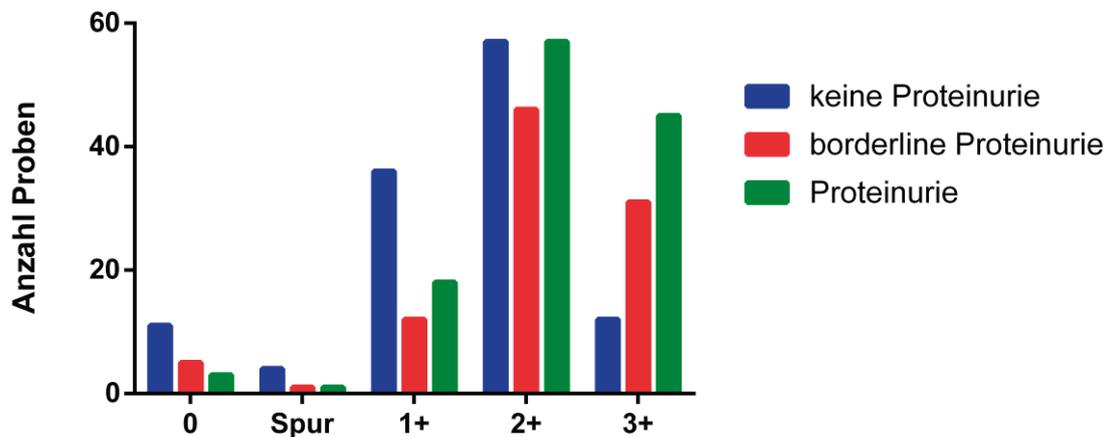


Abbildung 4.8: Darstellung der Ergebnisse des Nachweises von Protein über den Urinteststreifen in ihrer gemessenen UPC Unterkategorie

In der Tabelle 4.7 werden die Sensitivität, Spezifität, der PPV und NPV der Untersuchungen des Urinteststreifens im Zusammenhang mit dem UPC als Referenztest angegeben. Die Klassifikation erfolgte in Anlehnung der Studie von Vilhena et al., welche bei Katzen die Sensitivität und Spezifität des Urinteststreifens bei 43 Katzen untersuchte (Vilhena et al., 2015). Wie in deren Untersuchungen wurde ebenfalls in der hier vorliegenden Studie der UPC als Referenztest angenommen. Als „keine Proteinurie“ wurden alle UPC Werte $< 0,2$ und als „Proteinurie“ alle UPC Werte $\geq 0,2$ verwendet. Der Einteilung „Kein Nachweis“ im Urintestsstreifen gehörten alle Katzen mit „0“ an. Sobald eine „Spur“ Protein nachgewiesen wurde, gehörten die Katzen in die Kategorie „positiver“ Urinteststreifen.

Kapitel 4: Ergebnisse

Tabelle 4.7: Übersicht Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV) der Untersuchungen des Urinestreifens (Protein) im Zusammenhang mit dem UPC

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Urinestreifen (Protein)	96,30%	9,20%	65,90%	57,90%

In Tabelle 4.8 sind die falsch positiven sowie falsch negativen Katzen im Zusammenhang mit ihrem jeweiligen USG sowie dem Urin pH-Wert dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass ein hoher Prozentsatz der Katzen (80/109 Katzen, 73,4%), die zu falsch positiven Ergebnissen beigetragen haben, ein hohes USG aufweisen. Im Vergleich dazu weisen die Katzen mit falsch negativem Untersuchungsergebnis nahezu alle (7/8 Katzen, 87,5%) ein erniedrigtes USG auf. Wie bereits in der Abbildung 4.7 gezeigt, bestätigte sich hier erneut, dass vor allem Katzen mit einem pH-Wert <7 oder 7 (86/109 Katzen, 78,9%) eine Proteinurie aufweisen, auch wenn keine statistische Signifikanz bestätigt werden konnte. Anhand der Untersuchungsergebnisse muss mit einigen falsch positiven Befunden gerechnet werden. Zusätzlich wiesen die Katzen mit falsch negativem Urinestreifen gleiche pH-Werte (7/8 Katzen, 87,5%) auf.

Tabelle 4.8.: Zusammenhang der falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse des Urinestreifens (Protein) mit ihrem jeweiligen spezifischen Uringewicht (USG) und Urin pH-Wert

USG	falsch pos.	falsch neg.
< 1.008	0	1
1.008-1.012	2	3
1.013-1.034	27	3
> 1.035	80	1
Gesamt	109	8
pH	falsch pos.	falsch neg.
<7	42	4
7	44	3
>7	23	1
Gesamt	109	8

4.2.4.11 Einfluss der verschiedenen Urinentnahmearten auf den UPC

Die Untersuchungen ergaben, dass die UPC-Werte beim durch Katheter gewonnenen Urin mit im Median 2,43 (Range 0,49 bis 3,58) am höchsten waren. Beim Spontanurin lag der mediane UPC-Wert bei 0,38 (Range 0,04 bis 2,49) und am niedrigsten waren die UPC-Werte beim durch Zystozentese gewonnenen Urin mit im Median 0,25 (Range 0,02 bis 6,18). Es lag lediglich in der Gruppe „Katheterurin“ eine Normalverteilung vor. Hier

Kapitel 4: Ergebnisse

wurden zusätzlich die Standardabweichung und der Mittelwert angegeben. In Tabelle 4.9 sind die entsprechenden Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4.9: Median und Range, Mittelwert und Standardabweichung (StAbW) sowie die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung der UPC-Werte in den jeweiligen Urinentnahmearten

	Katheterurin	Spontanurin	Zystozenteseurin
Anzahl der Proben	9	67	252
Minimum	0,49	0,04	0,02
25% Percentile	1,03	0,21	0,12
Median	2,43	0,38	0,25
75% Percentile	3,235	0,61	0,4875
Maximum	3,58	2,49	6,18
Mittelwert	2,194		
StAbW	1,152		
P-Wert	0,606	< 0,0001	< 0,0001
Normalverteilung	Ja	Nein	Nein

Es fand sich ein signifikanter Unterschied in den UPC-Werten der verschiedenen Urinentnahmegruppen ($P < 0,0001$). In Abbildung 4.9 sind die UPC-Werte der drei Entnahmearten dargestellt. Vor allem der Vergleich „Katheterurin“ vs. „Zystozenteseurin“ konnte mit einem p-Wert von $< 0,0001$ einen deutlich signifikanten Unterschied verzeichnen. Die UPC-Werte waren beim durch Katheter gewonnenen Urin deutlich höher im Vergleich zu den Werten des Zystozenteseurins. Auch die Vergleiche „Katheterurin“ vs. „Spontanurin“ oder „Zystozenteseurin“ vs. „Spontanurin“ wiesen signifikante Unterschiede der UPC-Werte auf.

Vergleich Urinentnahmearten

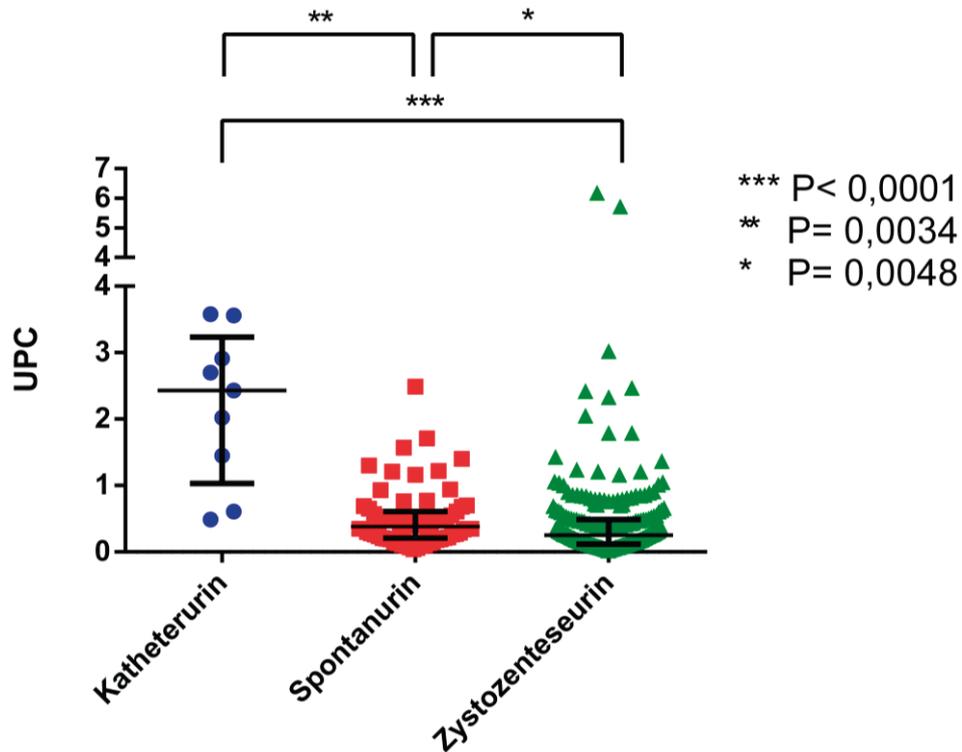


Abbildung 4.9: Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range

4.2.4.12 UPC und bakteriologische Urinuntersuchung

Von den insgesamt 104 durchgeführten bakteriologischen Urinuntersuchungen war bei 29/104 (27,9%) Katzen ein positiver Nachweis auf Bakterien vorhanden, mit einem gemessenen UPC von im Median 0,49 (Range 0,02 bis 3,58). Bei 75/104 (72,1%) Untersuchungen war der kulturelle Nachweis auf Bakterien negativ. Der UPC lag hier im Median bei 0,38 (Range 0,05 bis 6,18). Es lag in keiner der Gruppen eine Normalverteilung vor.

Tabelle 4.10: Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung der UPC Werte von positiver und negativer bakteriologischer Urinuntersuchung

	positive bakteriologische Untersuchung	negative bakteriologische Untersuchung
Anzahl der Proben	29	75
Minimum	0,02	0,05
25% Percentile	0,275	0,18
Median	0,49	0,38
75% Percentile	1,035	0,68
Maximum	3,58	6,18
P- Wert	< 0,0001	< 0,0001
Normalverteilung	Nein	Nein

Die statistische Untersuchung der UPC-Werte bakteriologisch positiver gegen negativer Proben erbrachte einen p-Wert von 0,1987. Somit fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den UPC Werten bei positiver und negativer bakteriologischer Urinuntersuchung.

UPC und bakteriologische Urinuntersuchung (+/-)

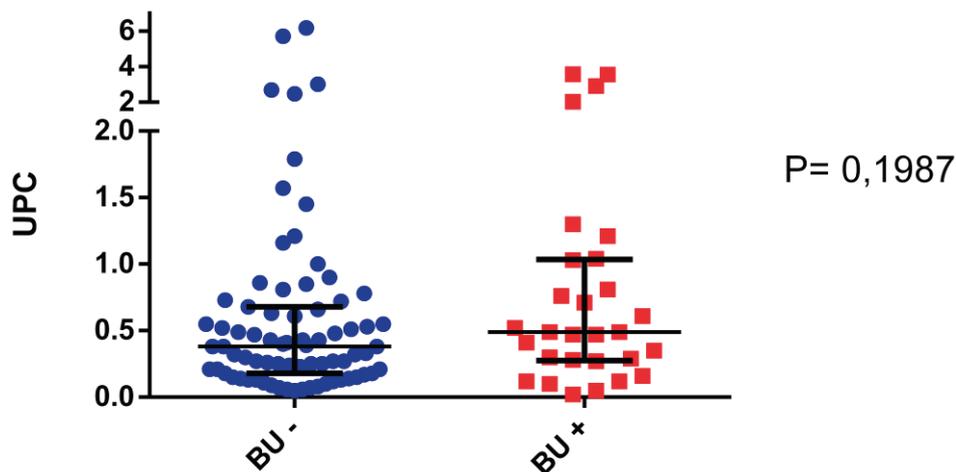


Abbildung 4.10: Darstellung des Ergebnisses des Mann-Whitney- U-Tests als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, BU-: negative bakteriologische Urinuntersuchung, BU+: positive bakteriologische Urinuntersuchung

4.2.4.13 UPC und Hämaturie

Der UPC-Wert war bei 111/339 Katzen (32,7%) mit einer Hämaturie (> 5 RBC/HPF) signifikant (P= 0,003) höher als bei 228/339 Katzen (67,3%) ohne Hämaturie (≤ 5 RBC/HPF) (Tabelle 4.11, Abbildung 4.11).

Kapitel 4: Ergebnisse

Tabelle 4.11: Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung von UPC und Hämaturie, keine Hämaturie: ≤ 5 RBC/HPF, Hämaturie: > 5 RBC/HPF

	Keine Hämaturie	Hämaturie
Anzahl der Proben	228	111
Minimum	0,02	0,03
25% Percentile	0,13	0,21
Median	0,25	0,39
75% Percentile	0,49	0,76
Maximum	3,98	6,18
P-Wert	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Normalverteilung	Nein	Nein

UPC und Hämaturie (+/-)

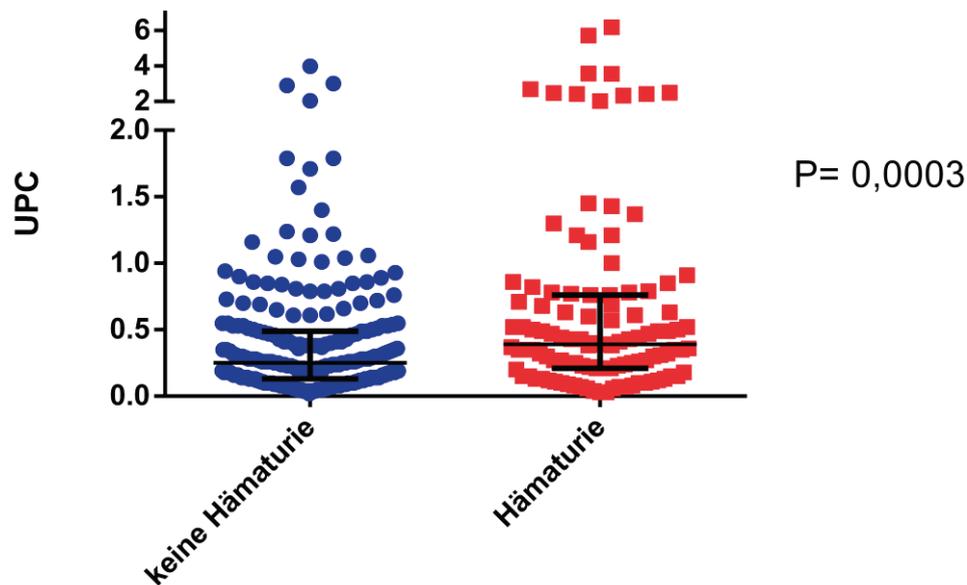


Abbildung 4.11: Darstellung des Ergebnisses des Mann-Whitney-U-Tests als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, keine Hämaturie: ≤ 5 RBC/HPF, Hämaturie: > 5 RBC/HPF

4.2.4.14 UPC und Pyurie

Der UPC-Wert war bei 40/339 Katzen (11,8%) mit einer Pyurie (> 5 WBC/HPF) signifikant ($P < 0,001$) höher als bei 299/339 Katzen (88,2%) ohne Pyurie (≤ 5 WBC/HPF) (Tabelle 4.12, Abbildung 4.12).

Kapitel 4: Ergebnisse

Tabelle 4.12: Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung von UPC und Pyurie, keine Pyurie: $\leq 5\text{WBC/HPF}$, Pyurie: $> 5\text{WBC/HPF}$

	Keine Pyurie	Pyurie
Anzahl der Proben	299	40
Minimum	0,02	0,07
25% Percentile	0,13	0,41
Median	0,26	0,74
75% Percentile	0,49	1,21
Maximum	6,18	3,58
P-Wert	< 0,0001	0,0002
Normalverteilung	Nein	Nein

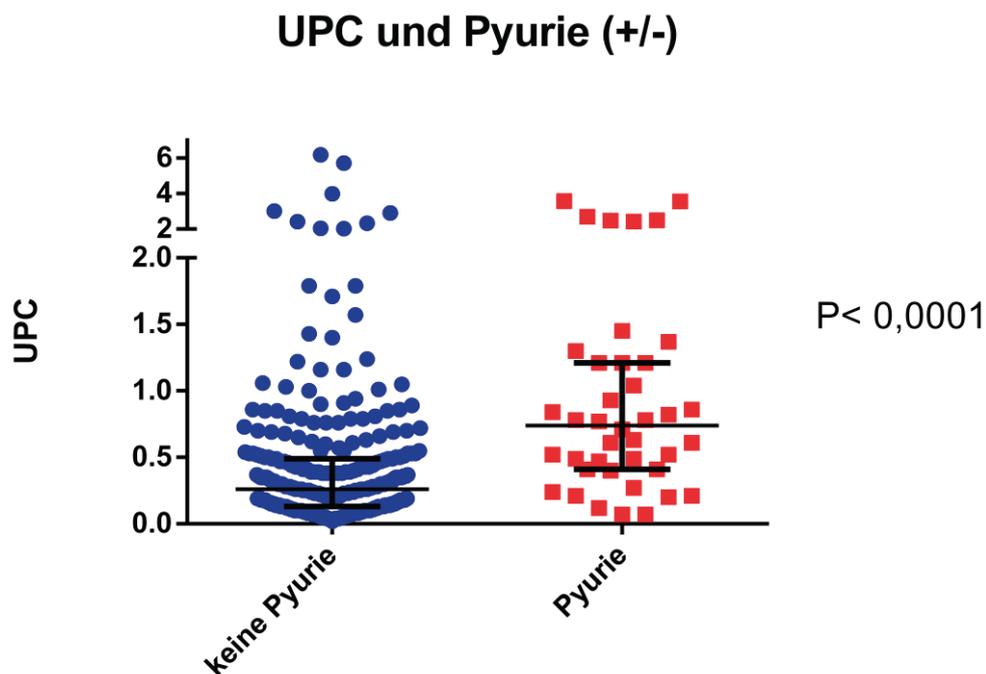


Abbildung 4.12: Darstellung des Ergebnisses des Mann-Whitney-U-Tests als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, keine Pyurie: $\leq 5\text{WBC/HPF}$, Pyurie: $> 5\text{WBC/HPF}$

4.2.4.15 Gruppenvergleich UPC und Hämaturie, Pyurie

In der Tabelle 4.13 sind die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen zusammengefasst. Auch hier konnte, bis auf die Kombination „Pyurie und keine Hämaturie“, keine Normalverteilung der Daten festgestellt werden. Bei den normalverteilten Daten wurde zusätzlich der Mittelwert sowie die Standardabweichung (StAbW) angegeben. Bei den restlichen Daten erfolgte die Angabe für nicht parametrische Datensätze.

Kapitel 4: Ergebnisse

Tabelle 4.13: Median und Range, Mittelwert und Standardabweichung (StAbW) sowie die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung von UPC und Pyurie (+/-) in Kombination mit Hämaturie (+/-), L-: ≤ 5 WBC/HPF, L+: > 5 WBC/HPF, E-: ≤ 5 RBC/HPF, E+: > 5 RBC/HPF

	L- E-	L+E-	L-E+	L+E+
Anzahl der Proben	219	9	80	31
Minimum	0,02	0,07	0,03	0,07
25% Percentile	0,13	0,26	0,135	0,47
Median	0,24	0,61	0,335	0,77
75% Percentile	0,47	0,985	0,5	1,37
Maximum	3,98	1,21	6,18	3,58
Mittelwert		0,6256		
StAbW		0,4053		
Std. Error of Mean		0,1351		
P-Wert	< 0,0001	0,5426	< 0,0001	0,0059
Normalverteilung	Nein	Ja	Nein	Nein

Das Ergebnis erbrachte mit $P < 0,0001$ eine statistische Signifikanz der vier Gruppen. Der UPC-Wert war in der Gruppe „Pyurie + Hämaturie (L+E+)“ signifikant höher ($p < 0,0001$) als in der Gruppe „keine Pyurie + Keine Hämaturie (L-E-)“. Ebenfalls konnte eine statistische Signifikanz ($p = 0,0004$) in der Gruppe „Pyurie + Hämaturie (L+E+)“ im Vergleich zur Gruppe „keine Pyurie + Hämaturie (L-E+)“ festgestellt werden (Tabelle 4.13, Abbildung 4.13).

UPC und Kombination Hämaturie (+/-), Pyurie (+/-)

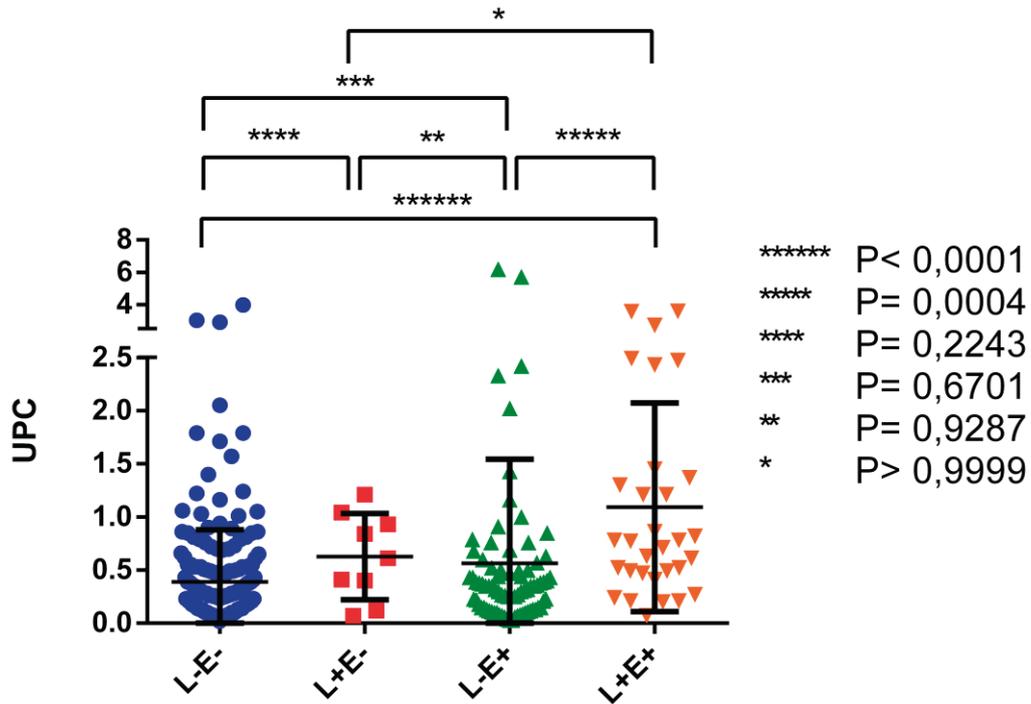


Abbildung 4.13: Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, L-: ≤ 5 WBC/HPF, L+: > 5 WBC/HPF, E-: ≤ 5 RBC/HPF, E+: > 5 RBC/HPF

4.2.4.16 UPC und Bakteriurie

Der UPC-Wert von 22/339 Katzen (6,4%) mit einer Bakteriurie war signifikant ($P=0,0498$) höher im Vergleich zum UPC-Wert von 317/339 Katzen (93,5%) ohne Bakteriurie (Tabelle 4.14, Abbildung 4.14).

Tabelle 4.14: Median und Range sowie Ergebnis der Überprüfung auf Normalverteilung von UPC und Bakteriurie, keine Bakteriurie: keine Bakterien im Urinsediment, Bakteriurie: Bakterien im Urinsediment

	Keine Bakteriurie	Bakteriurie
Anzahl der Proben	317	22
Minimum	0,02	0,07
25% Percentile	0,135	0,1375
Median	0,27	0,515
75% Percentile	0,52	0,765
Maximum	6,18	3,58
P-Wert	< 0,0001	< 0,0001
Normalverteilung	Nein	Nein

UPC und Bakteriurie (+/-)

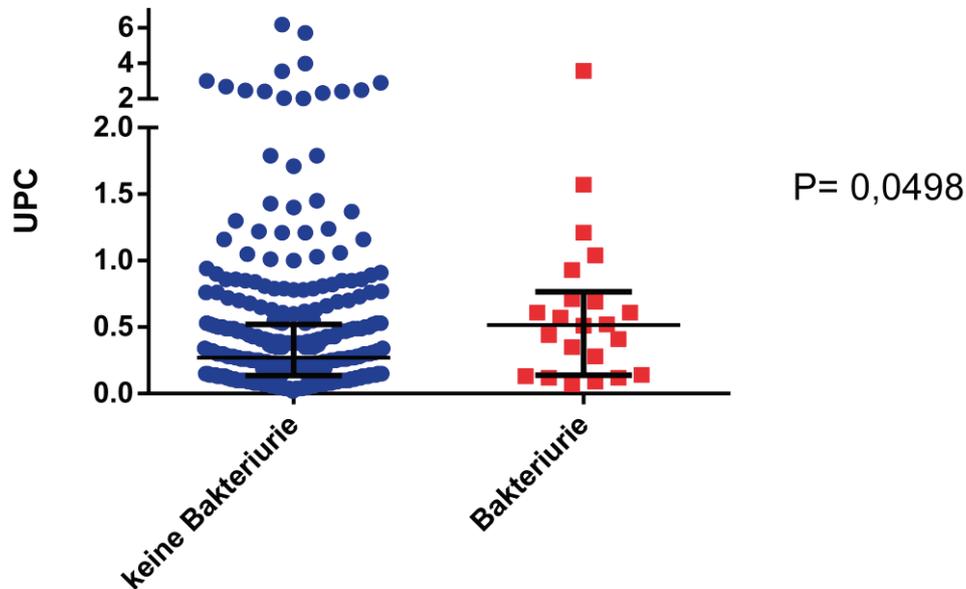


Abbildung 4.14: Darstellung des Ergebnisses des Mann-Whitney-U-Tests als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range, keine Bakteriurie: keine Bakterien im Urinsediment, Bakteriurie: Bakterien im Urinsediment

4.2.4.17 UPC und die akute Phase Reaktion

4.2.4.17.1 UPC und Albumin

Um einen möglichen Unterschied der Albuminwerte in Abhängigkeit vom UPC darstellen zu können, erfolgte der Vergleich anhand der Einteilung in ihrer jeweiligen IRIS Unterkategorie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.15 aufgeführt.

Tabelle 4.15: Median und Range, Mittelwert und Standardabweichung (StAbW) sowie die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung von Albumin in der entsprechenden UPC Unterkategorie, keine Proteinurie: UPC <0,2, borderline Proteinurie: UPC 0,2-0,4, Proteinurie: UPC >0,4

	keine Proteinurie	borderline Proteinurie	Proteinurie
Anzahl der Proben	108	85	118
Minimum	19	22,7	16,1
25% Percentile	27,7	28,05	25,98
Median	29,55	29,4	27,75
75% Percentile	31,38	30,8	30,43
Maximum	35,8	36	37,2
Mittelwert		29,31	
StAbW		2,601	
P-Wert	0,0027	0,4289	0,0255
Normalverteilung	Nein	Ja	Nein

Es konnte ein signifikanter Unterschied ($P < 0,0001$) der einzelnen Gruppen festgestellt werden. Der mediane Albuminwert der Gruppe „Proteinurie“ war signifikant niedriger ($P < 0,002$) als in der Gruppe „keine Proteinurie“. Ebenfalls war der mediane Albuminwert der Gruppe „Proteinurie“ statistisch signifikant niedriger ($P < 0,002$) als in der Gruppe „borderline Proteinurie“ (Tabelle 4.15, Abbildung 4.15).

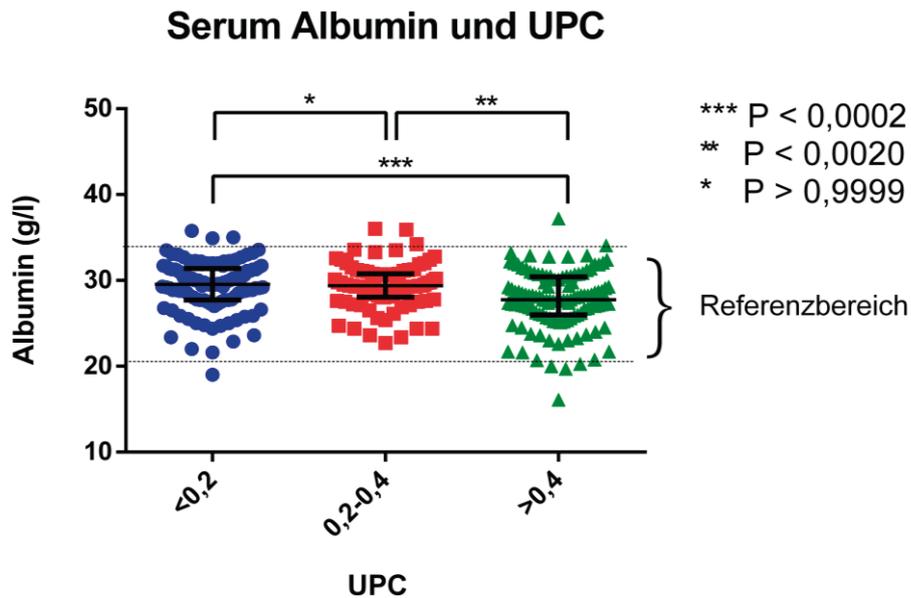


Abbildung 4.15: Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range. Der Bereich innerhalb der geschwungenen Klammern, entspricht dem Referenzbereich von Albumin bei der Katze

4.2.4.17.2 UPC und WBC

Zur besseren Darstellung eines möglichen Unterschiedes erfolgte auch hier der Vergleich der WBC Werte anhand der Einteilung der jeweiligen UPC Unterkategorie nach IRIS. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.16 aufgeführt.

Kapitel 4: Ergebnisse

Tabelle 4.16: Median und Range sowie die Ergebnisse der Überprüfung auf Normalverteilung von WBC in der entsprechenden UPC Unterkategorie, keine Proteinurie: UPC <0,2, borderline Proteinurie: UPC 0,2-0,4, Proteinurie: UPC >0,4

	keine Proteinurie	borderline Proteinurie	Proteinurie
Anzahl der Proben	103	83	114
Minimum	2,91	3,05	4,11
25% Percentile	6	7,7	8,995
Median	8,69	9,86	12,03
75% Percentile	11,27	12,85	15,78
Maximum	31,94	29,26	48,75
P-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Normalverteilung	Nein	Nein	Nein

Es konnte ein signifikanter Unterschied ($P < 0,0001$) der einzelnen Gruppen festgestellt werden. Insbesondere der mediane WBC-Wert der Gruppe „Proteinurie“ war signifikant höher ($P < 0,0001$) als in der Gruppe „keine Proteinurie“ (Tabelle 4.16, Abbildung 4.16).

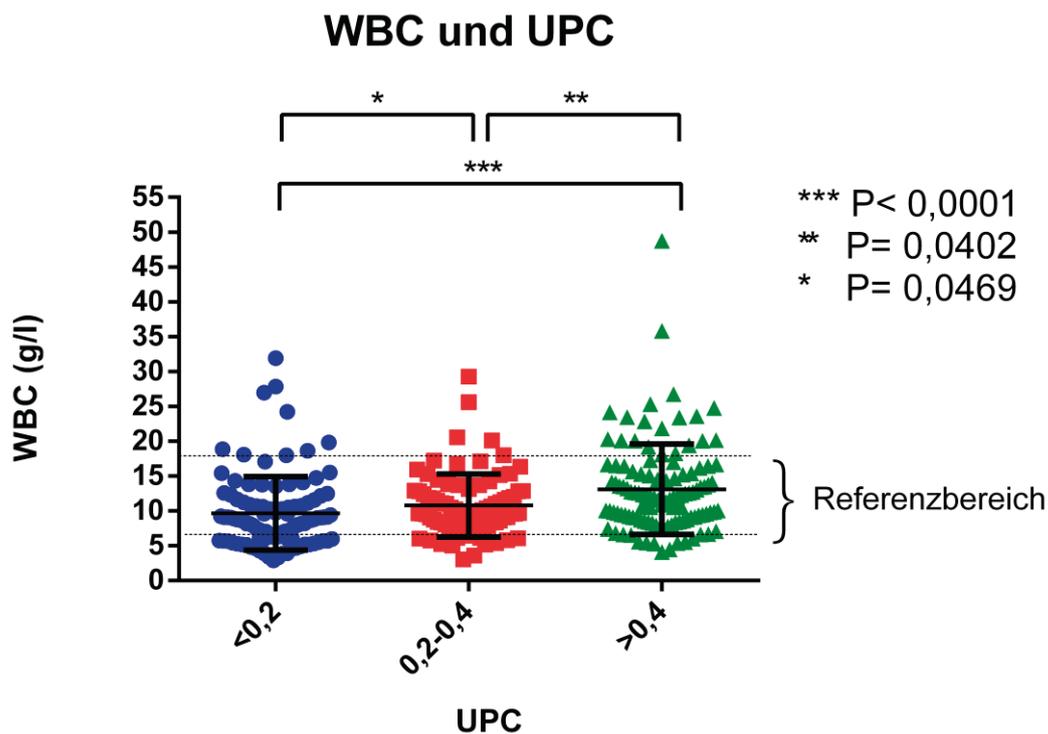


Abbildung 4.16: Darstellung der Ergebnisse des Dunn's multiple comparison post hoc Test als Scatter plot mit jeweils Median und Interquartil Range. Der Bereich innerhalb der geschwungenen Klammern, entspricht dem Referenzbereich von Leukozyten (WBC) bei der Katze

5 Diskussion

5.1 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, einen Einfluss der Sedimentuntersuchung (Hämaturie, Pyurie und Bakteriurie) und der Urinentnahmearten auf den UPC bei Katzen zu untersuchen. Die Verwendung des UPCs in der Kleintiermedizin nimmt immer mehr zu, da der prognostische Wert bei einer Erhöhung des UPCs immer größere Bedeutung gewinnt (Syme et al., 2006; King et al., 2007). Bei Hunden wurde der Einfluss einer Hämaturie auf den UPC bereits untersucht. Hier kam es erst bei makroskopischen Veränderungen zum signifikanten Anstieg des UPCs (Vaden et al., 2004). In einer aktuellen Studie bei Hunden und Katzen wurde dies jedoch widerlegt. Hier führte die Zugabe von Blut in Hunde- oder Katzenurin bereits vor einer deutlichen Farbveränderung zu einer signifikanten Erhöhung des UPCs (Vientós-Plotts et al., 2018). Die gegensätzlichen Untersuchungsergebnisse machen die Notwendigkeit von weiteren Studien bei Hunden und Katzen deutlich.

Der Einfluss anderer Faktoren, wie der Urin pH-Wert oder das USG auf den UPC, sollten Bestandteil der weiterführenden Untersuchungen werden. Zudem gibt es nur wenige Studien, die einen Zusammenhang der akuten Phase Reaktion mit dem UPC untersucht haben. Lediglich bei Hunden wurde ein signifikanter Abfall von Albumin im Zusammenhang mit einer UPC Erhöhung gesehen (Steinbach et al., 2016). Bei Katzen fehlen zum aktuellen Zeitpunkt Untersuchungen wie diese. In der vorliegenden Studie wurde nicht nur die Albuminkonzentration, sondern auch die Leukozytenzahl im Zusammenhang mit den UPC-Werten angeschaut.

5.2 Studienteil 1

5.2.1 Einfluss einer Hämaturie auf den UPC

Am Versuchstag 1 wurde anhand des Urinteststreifens bereits eine „Spur“ RBC nachgewiesen. Allerdings fehlte in der darauffolgenden mikroskopischen Untersuchung die Anwesenheit von Erythrozyten. Dies ist vermutlich auf die schlechtere Sensitivität der mikroskopischen Urinuntersuchung zurück zu führen, jedoch sind auch chemische Reaktionen des Urinteststreifens mit z.B. Reinigungsagentien, welche zu einem falsch positiven Ergebnis geführt haben könnten, nicht sicher auszuschließen (Reine und Langston, 2005). Da es iatrogen aufgrund der häufig verwendeten Urinentnahmeart Zystozentese nicht selten zu einem Nachweis von RBC im Urinteststreifen sowie im

Urinsediment kommt und es nicht zu einer abnormalen Erhöhung des UPCs geführt hat, wurde die Urinsammelprobe dennoch für den Versuch verwendet. Es konnten Unterschiede im Nachweis von RBC über den Urinteststreifen im Vergleich zur mikroskopischen Untersuchung verzeichnet werden. Während am Versuchstag 1 über den Urinteststreifen bereits „3+“ RBC bei circa 40 RBC/HPF nachgewiesen werden konnten, waren es am Versuchstag 2 „3+“ RBC erst bei circa 400 RBC/HPF (Tabelle 4.1, Tabelle 4.2). In einer anderen Studie wurden für den Nachweis von RBC über den Urinteststreifen deutlich mehr RBC im Urinsediment (> 250 RBC/HPF) benötigt, auch wenn hierbei die unterschiedlichen Hersteller der Urinteststreifen in den beiden Studien berücksichtigt werden sollten (Vaden et al., 2004). Daher ist eine chemische Reaktion des Urinteststreifens als wahrscheinlichste Ursache für den frühen Nachweis am Versuchstag 1 zu nennen (Reine und Langston, 2005). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der Urinteststreifen den Nachweis von RBC eher überschätzt. Zusätzlich war bemerkenswert, dass es zur ersten Farbveränderung des Urins gekommen war, als durchschnittlich etwa 100 RBC/HPF geschätzt wurden (Tabelle 4.1, Tabelle 4.2). Dies kann neben der makroskopischen Beurteilung des Urins zur Einschätzung der Verwendbarkeit des UPCs für die Unterkategorisierung nach IRIS zukünftig hilfreich sein.

Es existieren nur wenige Untersuchungen, die experimentell den Einfluss einer Hämaturie auf den UPC untersucht haben (Tabelle 5.1).

Kapitel 5: Diskussion

*Tabelle 5.1: Übersicht der experimentellen Studien über Hämaturie und UPC bei Hund und Katze, Verdünnungsreihe
0= Urin ohne Blut, n.v.= nicht vermerkt*

Studie	Tierart	Verdünnungsreihe	UPC		Urin-teststreifen	RBC/HPF		Farbe Urin
Bagley et al. (1991)	Hund							
		0	< 0,4		n.v.	n.v.		n.v.
		10%	1,53		n.v.	nicht zählbar		n.v.
		25%	~ 4,0		n.v.	nicht zählbar		n.v.
		50%	~ 13,0		n.v.	nicht zählbar		n.v.
		75%	30,6		n.v.	nicht zählbar		n.v.
Vaden et al. (2004)	Hund							
		0	0		negativ	negativ		gelb
		1:25.600	0		negativ	250		gelb
		1:12.800	0		Spur	250		gelb
		1:6.400	0		negativ	>250		gelb
		1:3.200	0,1		Spur	>250		pink
		1:1.600	0,1		Spur	>250		pink
		1:800	0,2		1+	>250		rot
		1:400	0,3		1+	>250		rot
Vientós-Plotts et al. (2018)	Katze & Hund	Katze & Hund	Katze	Hund	Katze & Hund	Katze	Hund	Katze & Hund
		0	0,29	0,37	negativ	< 5	< 5	n.v.
		1:5.120	0,3	0,39	3+	84	108	hellgelb
		1:1.280	0,3	0,39	3+	192	153	hellgelb
		1:320	0,46	0,47	3+	432	267	dunkelgelb
		1:160	0,54	0,54	3+	604	586	hellpink
		1:80	0,77	0,71	3+	957	817	dunkelpink
		1:40	1,51	1,21	3+	1.503	920	rot
		1:20	1,51	1,21	3+	1.990	1.147	rot

In zwei veterinärmedizinischen Studien waren ausschließlich Hunde Teil der Untersuchungen (Tabelle 5.1) (Bagley et al., 1991; Vaden et al., 2004). Eine aktuelle Studie untersuchte erstmalig nicht nur den Zusammenhang von Blut im Urin bei Hunden, sondern auch bei Katzen (Tabelle 5.1) (Vientós-Plotts et al., 2018). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, welche den Einfluss von Katzenblut in Katzenurin untersucht hat, stimmen mit denen bei Hunden durchgeführten Untersuchungen insgesamt überein. Erst als es zu einer makroskopischen Veränderung gekommen war, kam es zu einem klinisch relevanten Anstieg des UPCs in den Bereich der „borderline Proteinurie“ oder

„Proteinurie“. Ein direkter Vergleich mit den Untersuchungen von Bagley et al. war nicht möglich, da hier schon zu Beginn deutlich höhere Mengen Blut (min. 10% des Gesamtvolumens) verwendet wurden im Vergleich zu der hier vorliegenden Arbeit. In der hier verwendeten Maximalmenge Blut handelte es sich lediglich um 1-2% des Gesamtvolumens. Im Vergleich mit den Untersuchungen von Vaden et al. wurden in der vorliegenden Studie bei Katzen niedrigere UPC-Werte in den verschiedenen Verdünnungsreihen gemessen. In der niedrigsten Verdünnungsreihe (1:400) wurde ein UPC von 0,3 bestimmt. In der hier vorliegenden Studie kam es in der Verdünnungsreihe an Tag 1 lediglich zu Werten von 0,25 und 0,24 und an Tag 2 zu Werten von 0,15 und 0,13. Erst die Verdünnungsreihen 1:100 bzw. 1:200 konnten UPC-Werte im Bereich der „borderline Proteinurie“ verzeichnen (Tabelle 4.1, Tabelle 4.2). Ursächlich für die Unterschiede in den UPC-Werten konnten die jeweiligen UPC Ausgangsmessungen der Urinproben sein. In der durchgeführten Studie bei Katzen wurden die UPC-Werte ohne die Zugabe von Blut wie folgt angegeben: Tag 1: 0,12 bzw. 0,11 und Tag 2: 0,09. Da es sich hier jeweils um verschiedene Urinsammelproben gehandelt hat, bei denen Spontan- und Zystozenteseurin verwendet wurde, waren so die unterschiedlichen Ausgangswerte zu erklären. Die Bedingungen ($UPC < 0,2$) waren in beiden Urinsammelproben gegeben. Bei Vaden et al. hingegen war der UPC Ausgangswert ohne die Zugabe von Blut 0 – ein Wert der in all unseren 339 UPC-Werten von klinischen Katzen nie vorkam. Dieser Wert von 0 muss somit kritisch hinterfragt werden. Inwieweit der Ausgangswert als Ursache für die höheren Werte in den niedrigeren Verdünnungsreihen von Bedeutung ist kann somit nicht abschließend gesagt werden. In unserer Studie bei Katzen wurde frisches EDTA Blut einer Katze verwendet, deren Hämatokrit sich innerhalb des Referenzbereiches befand. Allerdings liegen die Referenzbereiche von Katzen unterhalb der Referenzbereiche von Hunden (Windberger et al., 2003; Brazzell, 2011). Somit wurden beim Herstellen der Verdünnungsreihen mit Hundeblood prozentual mehr RBC dazu gegeben, als es bei Katzenblut der Fall war. Dies würde die Tatsache erklären, dass die UPC Ausgangswerte bei Katzen zwar höher waren als die der Hunde, jedoch die UPC Werte der Hunde in den Verdünnungsreihen schneller anstiegen, als die der Katzen. Diese geringgradigen Abweichungen im Vergleich der beiden Studien haben allerdings keinerlei klinische Relevanz, denn die Hauptaussage, dass es erst bei deutlich roter Verfärbung und Trübung des Urins zu einem klinisch relevanten Anstieg des UPCs kommt, bleibt identisch. Die makroskopische Beurteilung war in beiden Studien

vergleichbar. Deutliche Unterschiede wurden beim Vergleich der Urinteststreifen und der mikroskopischen Untersuchung festgestellt. Da es sich bei den Urinteststreifen um jeweils andere Hersteller gehandelt hatte, war ein direkter Vergleich nicht möglich. Während in der Untersuchung bei Katzen in der niedrigsten Verdünnungsreihe (1:12.500) im Durchschnitt 5-15 RBC/HPF geschätzt wurden (Tabelle 4.1, Tabelle 4.2), waren es bei Vaden et al. bereits 250 RBC/HPF (Tabelle 5.1). Unterschiede im Hämatokrit des verwendeten EDTA-Vollblutes sind hierbei zu vermuten. Ein unzureichendes Aufmischen der Urinprobe ist hier weniger wahrscheinlich. In einer aktuellen Untersuchung von Hunde- und Katzenurin kam es zu anderen Ergebnissen (Tabelle 5.1). Bereits bei einer dunkleren Gelbfärbung des Urins, durch die Zugabe von Blut, war die überwiegende Mehrzahl der UPC-Werte im Bereich der borderline-/ Proteinurie einzuteilen. Allerdings muss hierbei erwähnt werden, dass schon ohne die Zugabe von Blut 12/21 Katzen und 11/19 Hunden mit ihren UPC-Werten der „borderline Proteinurie“ zugeteilt wurden (Vientós-Plotts et al., 2018). Dies ist hierbei kritisch zu diskutieren, denn gerade bei Katzen sind UPC-Werte in dieser Höhe von großer Bedeutung und können eine klinische Relevanz im Hinblick auf die Überlebenszeiten haben (Kuwahara et al., 2006; Syme et al., 2006; King et al., 2007). Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangslagen beider Studien ist eine direkte Vergleichbarkeit daher deutlich eingeschränkt. Vientós-Plotts et al. führten in ihrer Diskussion auf, dass Vaden et al. in ihrem Versuch lediglich drei Sammelproben ohne nachweisliche Proteinkonzentrationen und ausschließlich sehr geringe Mengen Blut verwendet hatten. Dies würde nicht der Vielfalt unter klinischen Bedingungen entsprechen (Vientós-Plotts et al., 2018). In der hier vorliegenden Studie lagen die UPC-Werte zwar im physiologischen Bereich, jedoch sind Werte von 0,12 bzw. 0,11 und 0,09 realistische Untersuchungsbefunde bei gesunden Katzen. Auch wurde die höchste Verdünnungsstufe von Vaden et al. (1:400), mit 1:100 bzw. 1:50 ergänzt, um Werte im proteinurischen Bereich zu erhalten. Jedoch lagen schon vorher deutliche makroskopische Veränderungen vor, was die Ergebnisse von Vaden et al. erneut bekräftigt.

5.2.2 Limitationen der Studie

Ein wichtiger limitierender Faktor der durchgeführten Studie bestand darin, dass lediglich der UPC, nicht jedoch auch Albumin, beispielsweise über einen Spezies-spezifischen ELISA, Teil der Untersuchungen war. Es ist bekannt, dass eine Mikroalbuminurie eine Indikation für weiterführende Untersuchungen darstellt und ein positiver Nachweis mit

einer möglichen erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung steht (Whittemore et al., 2007). Daher wäre eine zusätzliche Untersuchung wünschenswert und von klinischer Bedeutung gewesen. Zum Zeitpunkt der Studie in der Klinik für Kleintiere gehörte die Bestimmung einer Mikroalbuminurie jedoch nicht zur Routinediagnostik bei Katzen. Um bereits einen Einfluss auf eine Mikroalbuminurie zu ermitteln, bedarf es weitere Studien bei Katzen.

Ein weiterer limitierender Faktor bestand darin, dass in diesem Versuch ausschließlich eine „iatrogene“ Hämaturie untersucht wurde. Somit konnte lediglich eine Aussage über eine durch beispielsweise Zystozentese verursachte oder im Rahmen einer Blutung aufgetretene Hämaturie getroffen werden. Häufig ist eine Hämaturie jedoch auch mit einer lokalen Entzündungsreaktion vergesellschaftet, wie beispielsweise bei einer Harnwegsinfektion oder der FIC der Katze (Panboon et al., 2017). Anhand dieser Studie konnte keine Aussage über eine Hämaturie mit begleitender Entzündung getroffen werden, wie sie häufig im klinischen Alltag anzutreffen ist. Sollte es sich allerdings um eine Hämaturie ohne Entzündungsreaktion handeln, konnte die Studie durchaus beweisen, dass der UPC zur Einteilung in die Unterkategorie nach IRIS verwendet werden kann, solange es nicht zu einer makroskopischen Veränderung des Urins gekommen ist.

5.3 Studienteil 2

5.3.1 Datenerhebung

Durch die gute und einheitliche Dokumentation der Patientendaten, wie die Anamnese, die allgemeine und spezielle klinische Untersuchung sowie die erhobenen Befunde während des Klinikaufenthaltes, war eine Ergänzung der wichtigen Informationen für die Studie gut möglich. Allerdings war eine gewisse Diskrepanz zwischen Entnahmezeitpunkt von Blut- oder Urinproben und Anforderungszeitpunkt zur labordiagnostischen Analyse der Proben nicht auszuschließen. In der Regel erfolgt die Anforderung durch die Tierärzte in der Kleintierklinik der JLU Gießen direkt nach der Probenentnahme, daher sollte es bei einem Großteil der Fälle nicht zu einer fehlerhaften Einordnung in der easyVET-Aktenführung der Patienten gekommen sein. Nicht dokumentierte Befunde oder Unterlagen, wurden durch die Ausschlusskriterien der Studie nicht berücksichtigt.

5.3.2 Urinteststreifen

Teil der weiterführenden Untersuchungen beinhaltete den Nachweis von Protein und die Bestimmung des pH-Wertes mittels Urinteststreifen.

Auffällig war, dass 94,4% der Katzen einen positiven Nachweis von mindestens einer „Spur“ Protein aufwiesen. Eine Reihe prä- und analytische Faktoren sind beschrieben, die zu falsch positiven Resultaten führen können. Stark konzentrierter, pigmentierter, alkalischer Urin oder eine Kontamination mit Desinfektionsmitteln sind hierbei zu nennen (Reine und Langston, 2005; Grauer, 2014; Graham, 2017). Auf den Zusammenhang mit dem USG wird im folgenden Unterpunkt näher eingegangen. Ein Zusammenhang mit einer bestehenden Pigmenturie oder einem alkalischen Urin pH-Wert sind als Ursachen für falsch positive Ergebnisse möglich. Allerdings wiesen die meisten Urinproben, die zu falsch positiven oder auch falsch negativen Ergebnissen des Urinteststreifens beigetragen haben, einen pH-Wert von <7 oder 7 auf, was den alkalischen Urin pH-wert als auslösende Ursache in dieser Studie in Frage stellt. Eine Kontamination mit Desinfektionsmitteln wurde bei den Tieren der Studie zwar nicht dokumentiert, es konnte allerdings auch nicht sicher ausgeschlossen werden.

5,6% der Katzen hatten keinen Nachweis von Protein im Urinteststreifen. Auch falsch negative Ergebnisse sind beschrieben. Dazu gehören sehr geringe Mengen an Albumin, aber auch verdünnter oder saurer Urin können hierfür ursächlich sein (Reine und Langston, 2005; Grauer, 2014; Graham, 2017). Die hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse konnten vor allem einen sauren Urin pH-Wert im Zusammenhang mit falsch negativen Befunden bestätigen (Tabelle 4.8). Etwa die Hälfte der Katzen (51,3%) wies einen sauren pH-Wert < 7 auf (Tabelle 4.3). Der Urin pH-Wert kann durch das Futter und dessen Aufnahme, die Tageszeit, durch eine metabolische/respiratorische Azidose oder durch eine paradoxe Azidurie (durch andere metabolische Stoffwechsellagen) beeinflusst werden. Besonders Futtermittel mit hohem Fleischanteil fördern einen sauren Urin pH-Wert (Graham, 2017). Da Katzen reine Karnivoren sind, die mit einem sehr hohen Fleischanteil gefüttert werden müssen, wäre ein deutlich höherer Prozentsatz mit saurem Urin pH-Wert in der aktuellen Studie zu erwarten gewesen (Zoran, 2002). Da es sich bei dem Großteil der Katzen um Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen sowie um gestresste Tiere handelte, bei denen eine respiratorische Alkalose durch eine Tachypnoe entstanden sein kann, stellt dies mögliche Ursachen für die abnormale Verteilung des Urin pH-Werts da. Rund 1/3 der Katzen

(31,6%) hatten einen pH-Wert von 7 während etwa 1/5 (17,1%) einen alkalischen pH-Wert von >7 aufwiesen (Tabelle 4.3). Verschiedene physiologische und pathologische Ursachen können hierfür verantwortlich sein. Sollten die Tiere ein gemüse- oder getreidelastiges Futter erhalten, die Uringewinnung kurz nach der Futteraufnahme stattgefunden haben oder stand die Urinprobe eine Weile, bis sie analysiert wurde, so ist von einer physiologischen Veränderung auszugehen. Eine respiratorische/ metabolische Alkalose, eine Harnwegsinfektion mit Urease produzierenden Bakterien oder eine renale tubuläre Azidose gehören zu pathologischen Ursachen eines alkalischen Urins (Reine und Langston, 2005; Graham, 2017). Die meisten Katzen in dieser Studie erhielten ein kommerzielles Futtermittel. Bei 10 positiven bakteriologischen Urinuntersuchungen konnte ein Urease produzierender Keim nachgewiesen werden. Allerdings hatte bei einigen Katzen im Vorfeld eine Behandlung mit einem Antibiotikum stattgefunden, was die Ergebnisse beeinflussen konnte. Da die Auswertung von Blutgasanalysen nicht Teil dieser Studie war, kann über eine mögliche respiratorische/ metabolische Alkalose, keine Aussage getroffen werden.

5.3.3 Urinteststreifen (Protein) und USG

Mit steigendem USG nahm der Nachweis von Protein prozentual zu (Abbildung 4.5). Keine der Katzen mit einem USG < 1.008 hatten einen Nachweis von Protein mittels Urinteststreifen. Bei einem USG zwischen 1.008 und 1.012 konnte bereits bei 77,8% ein positiver Nachweis von mindestens einer „Spur“ Protein gefunden werden. Die USGs von 1.013 bis 1.034 und > 1.034 , zeigten einen prozentualen Proteinnachweis von 90% und 99%.

Ein Zusammenhang des USGs mit dem Proteinnachweis des Urinteststreifens wurde bereits nachgewiesen. Hierbei waren insgesamt 507 Urinproben erwachsener Hunde eingeschlossen und der Urinteststreifen sollte in Abhängigkeit des USGs dazu dienen, den UPC zur Identifikation einer Proteinurie bei Hunden zu ersetzen. Bei einem Proteingehalt des Urinteststreifens von „0“ (negativer Urinteststreifen) war eine gute Sensitivität (über 90%) vorhanden. Mit steigendem Proteingehalt auf „1+“ sank die Sensitivität in Abhängigkeit des USGs, jedoch stieg die Spezifität auf über 90%. Besonders bei einem tiefen USG ≤ 1.012 konnte lediglich eine Sensitivität von 56,2% gefunden werden. Aus diesem Grund wurde der Einsatz weiterführender Diagnostik über eine UPC Bestimmung bei einem USG ≤ 1.012 und einem Teststreifennachweis ab „1+“ empfohlen. Aufgrund der guten Testergebnisse bei einer Nachweisgrenze „0“ = negativer

Urinteststreifen wurde postuliert, dass unabhängig vom USG keine weiterführende Diagnostik über einen UPC notwendig sei, sondern die Hunde direkt als nicht proteinurisch eingestuft werden konnten (Zatelli et al., 2010). Vergleicht man die Ergebnisse mit der hier vorliegenden Studie, so wären die 2 Katzen mit einem USG < 1.008 sowie die 4 Katzen mit einem USG von 1.008 bis 1.012 mit negativem Teststreifen auf Protein als sicher negativ zu beurteilen (Abbildung 4.5). Dies war jedoch nur bei zwei Katzen (Katze 161 und 220) der Fall. Zwei Tiere (Katze 322 und 332) wurden anhand des UPCs in die Unterkategorie „borderline Proteinurie“ und zwei weitere (Katze 294 und 328) in die Unterkategorie „Proteinurie“ eingeteilt. Bei 57 Katzen mit einem USG zwischen 1.013 bis 1.034 sowie 19 Katzen mit einem USG > 1.034, die einen Urinteststreifen \leq „1+“ aufwiesen, wäre laut Zatelli et al. keine Messung des UPCs notwendig gewesen. Die Untersuchungen bei unseren Katzen haben jedoch gezeigt, dass lediglich 32 Katzen mit einem USG zwischen 1.013 bis 1.034 und 15 mit einem USG > 1.034 richtig negativ klassifiziert worden wären. Somit sollte der Urinteststreifen nicht als alleiniges Diagnostikum zur Untersuchung einer Proteinurie bei Katzen verwendet werden. Ob die Untersuchungen an Hunden direkt mit den hier vorliegenden Daten von Katzen verglichen werden können, kann nicht sicher gesagt werden. Zudem sollte hier die Sensitivität und Spezifität des Urinteststreifens zum Nachweis von Protein bei Katzen berücksichtigt werden. Einige Autoren stellen aufgrund der mäßigen Ergebnisse die Verwendbarkeit, vor allem bei Katzen, in Frage (Syme, 2009; Lyon et al., 2010; Vilhena et al., 2015).

5.3.4 Bakteriologische Urinuntersuchungen

Die Resultate der bakteriologischen Befunde dieser Studie weichen teilweise von früheren bakteriologischen Untersuchungen von Katzenurin ab. In Tabelle 5.2 sind die Daten von sieben ähnlichen Studien zusammengefasst. (Eggertsdóttir et al., 2007; Litster et al., 2007; Mayer-Roenne et al., 2007; Bailiff et al., 2008; Litster et al., 2009; White et al., 2013; Dorsch et al., 2016).

Kapitel 5: Diskussion

Tabelle 5.2: Übersicht der Studien über Harnkulturen bei Katzen mit ihren bakteriellen Isolaten, DM: Diabetes Mellitus, CNE: chronische Nierenerkrankung, FLUTD: Feline lower urinary tract disease, HWI: Harnwegsinfektion, LUTD: Lower urinary tract disease, BU: Bakteriologische Urinuntersuchung, n.v.: nicht vermerkt

Studie	Katzen	Ein- (+) & Ausschlusskriterien (-)	Isolate
Mayer-Roenne et al. (2007)	224	+ Hyperthyreose	46,0 % E. coli
		+ DM	27,0 % Enterococcus sp.
		+ CNE	5,4 % Staphylococcus sp.
			5,4 % Streptococcus sp.
		- Katheterisierung	5,4% Pseudomonas aeruginosa
		- Antibiotikum	2,7% Enterobacter sp.
			2,7 % Pasteurella multocida
			2,7 % Proteus mirabilis
		2,7% Citrobacter freundii	
Eggertsdóttir et al. (2007)	134	+ Symptome/ Diagnose FLUTD	38,5 % E. coli
			27,6% Kombination von Bakterien
		- Vorbehandlungen	6,2 % Staphylococcus sp.
			4,6 % Streptococcus canis
			4,6 % Hemophilus sp.
			4,6 % Pasteurella sp.
		3,0 % Enterococcus sp.	
		weitere < 2%	
Litster et al. (2007)	107	+ Symptome FLUTD	37,3% E. coli
		+ positive BU	27% Enterococcus faecalis
		+ Diagnose HWI	19,8% Staphylococcus felis
			4,8% Proteus sp.
		- n.v.	3,2% Enterobacter/ Klebsiella sp.
		weitere < 2%	
Bailiff et al. (2008)	614	+ CNE	59 % E. coli
		+ DM	13,9 % Enterococcus sp.
		+ unkontr. HWI	7,8 % Staphylococcus sp.
		+ Symptome LUTD	5,9 % Streptococcus sp.
			3,9 % Proteus sp.
		- konkurrierende Erkrankungen	2,9 % Klebsiella sp.
		2,0 % Pasteurella sp.	
Litster et al. (2009)	132	+ n.v.	43,2% Enterococcus faecalis
			39,0% E. coli
		- Symptome FLUTD	11,4% Staphylococcus felis
		- HWI	4,6% Proteus mirabilis
		- Probleme Harnabsatz - Begleiterkrankungen	2,3% Streptococcus bovis
White et al. (2012)	86	+ CNE	71% E. coli
			16,1% β -haem. Streptococcus group G sp.
		- n.v.	6,5% Enterococcus sp.
			3,2% Enterobacter cloacae
			3,2% Klebsiella pneumoniae
			3,2% Cryptococcus neoformans var grubii
Dorsch et al. (2016)	194	+ positive Harnkultur	40,2% E. coli
			19,2% Streptococcus sp.
		- n.v.	16,0% Staphylococcus sp.
			6,8% Enterococcus sp.
			6,4% Micrococcus sp.
			3,7% Proteus sp.
			2,3% Aerobe Sporenbildner
		weitere < 2%	

Aufgrund der verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien sowie der speziellen Erkrankungsgruppen ist ein direkter Vergleich der Studien nur schwer möglich. Während bei zwei Studien ausschließlich Katzen mit systemischen Erkrankungen (Hyperthyreose, Diabetes Mellitus, chronische Nierenerkrankung) angeschaut wurden, waren es bei anderen Untersuchungen Katzen mit lokalen Symptomen einer unteren Harnwegserkrankung (FLUTD) (Eggertsdóttir et al., 2007; Litster et al., 2007; Mayer-Roenne et al., 2007; White et al., 2013). In der vorliegenden Studie gab es hingegen keine Einschränkungen der Erkrankungsgruppen, jedoch wurde durch den behandelnden Tierarzt entschieden ob eine bakteriologische Urinuntersuchung bei der Katze erfolgen soll, was durch die subjektive Entscheidung zu einem Bias geführt haben könnte. Bis auf Bailiff et al., bei deren Studie eine bakteriologische Untersuchung ab einem USG < 1.015 erfolgt war, wurde bei allen anderen Katzen der Studien in jedem Fall eine Harnkultur eingeleitet (Bailiff et al., 2008). In den meisten Studien wurden die Untersuchungen an Universitätskliniken durchgeführt, sodass in den überwiegenden Fällen bereits eine Vorbehandlung erfolgt war. Anders war es in einer Studie, bei der es sich bei 97% der Katzen um Erstvorstellungen gehandelt hatte (Eggertsdóttir et al., 2007). Hier war auffällig, dass es sich bei annähernd 30% der Isolate um Mischinfektionen gehandelt hatte, im Vergleich zu den anderen Studien. An der Studienpopulation von White et al. war neben der Universitätsklinik auch eine Kleintierpraxis beteiligt. Hier war ein *β*-haemolytischer Streptococcus Group G sp. als zweithäufigstes Isolat vertreten, was die Studie von anderen unterscheidet (White et al., 2013). Bei einer bereits erfolgten Vorbehandlung ist daher zu vermuten, dass neben der genannten Streptococcus sp. einige andere Isolate der Mischinfektionen ein gutes Ansprechen auf eingesetzte Antibiotika zeigen. In der vorliegenden Studie konnten deutlich mehr Isolate mit unterschiedlicher Resistenzlage nachgewiesen werden (Tabelle 4.4). Die Katzen wurden nahezu ausschließlich in der Universitätsklinik vorgestellt um eine Zweitmeinung zu erhalten, was den speziellen Nachweis verschiedener Isolate erklären kann.

Bei den überwiegenden Untersuchungen stellte *E. coli* das vorherrschende Isolat mit deutlich über 30% dar. In zwei Studien bei denen die Patienten auf Erkrankungen der unteren Harnwege beschränkt waren, konnten Prozente von 38,5% und 37,3% erreicht werden (Eggertsdóttir et al., 2007; Litster et al., 2007). Dies kommt den Ergebnissen der vorliegenden Studie (31% *E. coli*) am nächsten (Tabelle 4.4) wobei hier kein Ausschluss von Katzen mit Vorbehandlungen erfolgt war, was den geringfügig niedrigeren

Prozentsatz erklären könnte. Jedoch war die hier vorliegende Studie nicht auf Katzen mit lokalen Erkrankungen der Harnwege limitiert, sondern auch systemische Erkrankungen wie eine ANE, CNE oder eine Hyperthyreose kamen vor. In vielen Fällen kam es sogar zu Komorbiditäten von verschiedenen Erkrankungen. Da *E.coli* vor allem in Studien von Katzen mit systemischen Erkrankungen in einem sehr hohen Prozentsatz von 46%, 59% und 71% zu sehen war ist hier zu vermuten, dass die systemische Immunabwehr bei der Abwehr von *E. coli* Infektionen des Harntrakts beeinträchtigt ist (Tabelle 5.2) (Mayer-Roenne et al., 2007; Bailiff et al., 2008; White et al., 2013). Im Vergleich dazu wurden häufiger grampositive Bakterien bei Katzen mit lokalen Erkrankungen wie die FLUTD oder bei Katzen mit Harnkathetern gefunden (Litster et al., 2007; Dorsch et al., 2016). In einigen Studien war *Enterococcus sp.* am zweithäufigsten in den gefundenen bakteriellen Isolaten zu finden (Litster et al., 2007; Mayer-Roenne et al., 2007; Bailiff et al., 2008). In einer Untersuchung bei der alle Katzen mit Symptomen oder Hinweisen einer FLUTD oder HWI ausgeschlossen wurden, kam er als häufigstes Isolat (43,2%) vor (Litster et al., 2009). In der vorliegenden Studie war *Enterococcus faecium* am zweithäufigsten vertreten (Tabelle 4.4). Möglicherweise führt eine Infektion mit diesem Bakterium nicht zu solch schweren Entzündungsreaktion mit klinischen Symptomen, wie es beispielsweise bei *E. coli* der Fall ist.

5.3.4.1 Sensitivität und Spezifität der Sedimentuntersuchung im Zusammenhang mit der bakteriologischen Urinuntersuchung

Erkrankungen des unteren Harntraktes bei Katzen können einer Reihe von Ursachen zu Grunde liegen. In einer Studie mit insgesamt 77 Katzen, welche aufgrund einer Erkrankung des unteren Harntraktes in der Klinik vorstellig wurden, konnte bei 57% die Diagnose einer idiopathischen Erkrankung der unteren Harnwege, bei 22% eine Urolithiasis, bei 10% eine Obstruktion der Urethra und bei 8% eine Harnwegsinfektion als auslösende Ursache festgestellt werden. Es konnte in den Gruppen der Harnwegsinfektion vs. der idiopathischen Erkrankung keine Unterscheidung anhand der klinischen Präsentation oder der klinischen Symptome erfolgen (Gerber et al., 2005). Auch andere Autoren bestätigten, dass vor allem die Diagnose einer idiopathischen Erkrankung des unteren Harntraktes und weniger eine bakteriellen Infektion als auslösende Ursache gestellt wurde (Kruger et al., 1991; Barsanti et al., 1996). Im Gegensatz dazu konnte eine Studie, welche ausschließlich Katzen mit Symptomen/ Diagnosen einer FLUTD zu 97% als Erstvorstellungen einschloss, bei 33% der Katzen

ein Bakterienwachstum nachweisen (Eggertsdóttir et al., 2007). Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass es sich bei den anderen Studien um Katzen aus Universitätskliniken handelte, welche häufig als Überweisungszentren dienen und daher viele Tiere bereits Vorbehandlungen erfahren haben, die möglicherweise die Untersuchungsergebnisse beeinflusst haben könnten. Dennoch kann sich das Stellen einer Diagnose in einigen Fällen als schwer erweisen, da nicht selten klinische Symptome fehlen (Dorsch et al., 2016). Dies macht die Notwendigkeit der Laboruntersuchungen ersichtlich und es ist daher essentiell, die Stärken und Schwächen der Untersuchungsverfahren zu kennen. Im Falle von Erkrankungen der unteren Harnwege ist bei einer vollständigen Urinuntersuchung vor allem das Sediment von entscheidender Bedeutung. Als Goldstandard zur Diagnose einer bakteriellen Harnwegsinfektion wird allerdings eine Urinkultur verwendet (Bartges, 2011). In dieser Studie wurde die bakteriologische Urinuntersuchung als Referenzmethode zum Nachweis einer Harnwegsinfektion verwendet und jeweils im Einzelnen mit der mikroskopischen Untersuchung verglichen.

5.3.4.2 BU und Bakteriurie

In der hier vorliegenden Studie wurde eine unzureichende Sensitivität der Sedimentuntersuchung zum Nachweis einer Bakteriurie von 37,9% berechnet. Das bedeutet, dass eine Abwesenheit von Bakterien im Urinsediment keine ausreichende Sicherheit aufweist, ein negatives Resultat in der bakteriologischen Urinuntersuchung zu erlangen. Untersuchungen des Zusammenhangs vom Urinsediment mit den bakteriologischen Ergebnissen kamen ebenfalls zu mäßigen, wenn auch nicht gleichwertigen Ergebnissen. Hier wurde die Sensitivität mit 63,8% bei Katzen und 75,7% bei Hunden angegeben. Bemerkenswert war die Tatsache, dass die Sensitivität mit sinkendem USG zunahm (Torre und Foster, 2018). Andere Autoren konnten kein erhöhtes Risiko einer positiven bakteriologischen Urinuntersuchung mit sinkendem USG aufzeigen (Mayer-Roenne et al., 2007; Bailiff et al., 2008). Bailiff et al. konnten zudem nachweisen, dass die Schwere der Befunde des aktiven Sediments mit der Wahrscheinlichkeit einer positiven bakteriologischen Untersuchung bei Katzen korrelierte. Zudem zeigten Perserkatzen, weibliche Tiere sowie ältere Katzen mit einem geringeren Körpergewicht, ein erhöhtes Risiko an einer bakteriellen Harnwegsinfektion zu erkranken (Bailiff et al., 2008). Scarpa et al. fanden eine signifikante Relation zwischen einer Harnwegsinfektion und einer Bakteriurie im Urinsediment bei Hunden

und Katzen. Allerdings wurden bei 25,1% der positiven Urinkulturen keine Bakterien in Sediment gefunden und bei 20,5% der Proben lag eine Pseudobakteriurie vor (Scarpa et al., 2015).

Generell ist ein direkter Vergleich der unterschiedlichen Studien hinsichtlich dieser Fragestellung schwierig da die Entscheidungen, eine bakteriologische Untersuchung durchzuführen, von Klinik zu Klinik unterschiedlich begründet sein kann. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Entscheidung durch den behandelnden Tierarzt getroffen. Nach welchen Kriterien die anderen Arbeiten entschieden haben, ist nicht immer ersichtlich. Mögliche Ursachen für die vielen falsch negativen Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung können durch falsches Handling der Urinprobe, mangelnde Fähigkeiten/ Routine der durchführenden Personen, eine schlechte Probenqualität oder durch eine später erfolgte Kontamination entstehen. Zu berücksichtigen ist hierbei auch die vorhandene Keimzahl. Für die bakteriologische Untersuchung sind häufig deutlich niedrigere Konzentrationen der Bakterien für einen Nachweis notwendig, als im Vergleich zur mikroskopischen Untersuchung. Auch sollte hier berücksichtigt werden, dass möglicherweise bei den Patienten eine Vorbehandlung mit einem Antibiotikum stattgefunden haben könnte. Dies war lediglich bei einer der drei Katzen der Fall. Alle anderen genannten Ursachen waren auch in der hier vorliegenden Studie nicht sicher auszuschließen. Untersuchungen an Hunde- und Katzenurin konnten zeigen, dass die Sensitivität, Spezifität und der PPV durch eine zusätzliche Färbung eines getrockneten Urinsedimentpräparates im Vergleich zum ungefärbten nativen Präparat, verbessert werden konnte. Die Autoren postulierten, dass Lipidtropfen, Zellorganellen, amorphe Salze oder Zelldetritus in den nativen, noch nassen Präparaten zu falsch positiven sowie durch ein Verbergen von tatsächlich vorhandenen Mikroorganismen zu falsch negativen Ergebnissen führen können (Swenson et al., 2004; Swenson et al., 2011). Die gute Spezifität von 96% in der hier vorliegenden Studie widersprach allerdings der Theorie von Swenson et al., denn in diesem Fall wären deutlich mehr falsch positive Ergebnisse zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse des PPV und NPV entsprachen ungefähr den Untersuchungsergebnissen der Studie durch Torre et al. (Torre und Foster, 2018).

5.3.4.3 BU und Pyurie

Die Sensitivität mit einer im Sediment gesehenen Pyurie eine Harnwegserkrankung zu diagnostizieren war mit 44,8% nur geringfügig besser als es durch den Nachweis von Bakterien im Sediment war. Allerdings war auch hier erneut die Anzahl der falsch

negativen Ergebnisse erhöht. Die Spezifität war mit 86,7% zwar noch moderat, jedoch nicht mehr so gut wie bei der Bakteriurie im Urinsediment. Eine steigende Anzahl an WBC/HPF führte in einer Studie zu einer bis zu 40 fachen Erhöhung der Odds Ratio und so stellte ein aktives Sediment bei der Katze ein wichtiges Kriterium dar, eine bakteriologische Harnuntersuchung einzuleiten (Bailiff et al., 2008). Die Dokumentation der Urinsedimentuntersuchungen in der vorliegenden Studie gab lediglich Mengen > 5 WBC/HPF an. Daher konnte keine Aussage über eine Verbesserung der Sensitivität bei steigender Anzahl von WBCs im Urinsediment getroffen werden. Studien bei Katzen bestätigten ebenfalls, dass eine Pyurie stark mit einer Harnwegsinfektion bei Katzen korrelierte. Eine Abwesenheit von WBC im Urinsediment schloss eine Harnwegsinfektion allerdings nicht aus (Swenson et al., 2011; Scarpa et al., 2015). Dies spiegelte die verhältnismäßig hohe Anzahl an falsch negativen Sedimentuntersuchungen der vorliegenden Ergebnisse wieder. 16/29 positive Urinkulturen wiesen in der vorliegenden Studie keine Pyurie auf. Bei den 10/75 Ergebnissen mit Pyurie sollte allerdings beachtet werden, dass nicht nur Harnwegsinfektionen, sondern auch sterile Entzündungen wie bei der FIC oder bei Neoplasien der harnleitenden Wege der Katze, zu lokalen Entzündungsreaktionen führen können, ohne dass eine Infektion vorliegen muss (Defauw et al., 2011; Lemberger et al., 2011; Graham, 2017). Im direkten Vergleich mit den Untersuchungen durch Torre et al., konnte eine geringfügig bessere Sensitivität von 69,1% bei Katzen, 76,4% bei Hunden und eine gleichwertige Spezifität von 85,0% bei Katzen und 91,7% bei Hunden verzeichnet werden. Der PPV sowie der NPV waren erneut annähernd identisch im Vergleich zur vorliegenden Studie (Torre und Foster, 2018).

5.3.4.4 BU und Hämaturie

Die Befunde der Hämaturie zeigten mit einer Sensitivität von 37,9% und einer Spezifität von lediglich 61,3% die schlechtesten Ergebnisse um eine positive Harnkultur zu diagnostizieren. Somit gab es nicht nur viele falsch negative, sondern auch einige falsch positive Testergebnisse, im Vergleich zu den Befunden der Bakteriurie und Pyurie. Eine Hämaturie muss somit nicht zwangsläufig mit einer Harnwegsinfektion vergesellschaftet sein, sondern auch viele andere Ursachen kommen hierfür in Frage. Bei der Uringewinnung über Zystozentese, beim Legen eines Harnkatheters, durch ein vorangegangenes Trauma oder bei der manuellen Kompression der Harnblase, durch eine Urolithiasis, bei Neoplasien oder auch bei systemischen Koagulopathien, kann es zu einer

Hämaturie kommen, ohne dass eine Harnwegsinfektion vorliegt (Reine und Langston, 2005). Anders als in der vorliegenden Studie ergaben die Ergebnisse durch Torre et al. eine bessere Sensitivität (79,8%) bei Katzen und Hunden (70,7%) sowie eine bessere Spezifität (40,3%) bei Katzen, mit gleichen Werten bei Hunden. Es ist unklar, weshalb es zu solchen Differenzen in den Ergebnissen der beiden Studien im Vergleich gekommen war. Die Population der Katzen hat hier einen großen Einfluss auf die Ergebnisse. Da es sich bei den Befunden der Studie von Torre et al. lediglich um ein Abstrakt handelte, ist keine genaue Aussage über die Patienten möglich. Sollten mehr Katzen mit Harnwegsinfektionen ohne dem Vorliegen einer Hämaturie vorgestellt worden sein, so könnte dies zu weniger falsch negativen Ergebnissen in der Studie geführt haben.

In den Untersuchungen von Bailiff et al. kam es zur Erhöhung der Odds Ratio für bakterielle Harnwegsinfektionen, unabhängig der Menge an RBC im Urinsediment. Hier war eine Hämaturie mit einem positiven Ergebnis der Harnkultur assoziiert (Bailiff et al., 2008). Aufgrund fehlender Dokumentation konnte in diesem Zusammenhang ebenfalls kein Vergleich mit der hier vorliegenden Studie durchgeführt werden.

Ähnlich wie in der hier vorliegenden Studie kamen Scarpa et al. zu dem Ergebnis, dass eine Hämaturie nicht mit einer Harnwegsinfektion verbunden sein muss. Hier wiesen 30,4% der Katzen und 36,4% der Hunde mit positiver Harnkultur keine Hämaturie auf. In dieser Studie wurden nur Patienten untersucht, bei denen aufgrund der diagnostischen Tests eine Harnwegsinfektion vermutet werden konnte (Scarpa et al., 2015). Die hier vorliegende Studie bezog im Vergleich dazu alle Katzen mit vollständiger Urinuntersuchung mit ein, unabhängig von der vermuteten Diagnose.

5.3.4.5 BU und Kombination Hämaturie, Pyurie und Bakteriurie

Die Kombination aus Hämaturie, Pyurie und Bakteriurie erbrachte lediglich eine Sensitivität von 23,1% jedoch eine sehr gute Spezifität von 100% für den Nachweis von Bakterien in einer Harnkultur. Ursachen für falsch negative Testergebnisse wurden bereits in den vorhergehenden Abschnitten diskutiert. Von den zehn Katzen mit inaktivem Sediment und positiver bakteriologischer Urinuntersuchung waren lediglich zwei mit einem Antibiotikum vorbehandelt. Aufgrund der sehr guten Spezifität, des PPV und des moderaten NPV kann ein inaktives Sediment für eine Entscheidung keine Urinkultur einzuleiten, genutzt werden und genauso sollte bei einem positiven Sediment in jedem Fall eine bakteriologische Urinuntersuchung erfolgen. Dies bestätigte die

Ergebnisse von Bailiff et al., die beim Nachweis einer Bakteriurie, Pyurie und Hämaturie eine steigende Wahrscheinlichkeit einer positiven Harnkultur feststellen konnten. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass lediglich Katzen mit CNE, Diabetes Mellitus, Hyperthyreose sowie Katzen mit Erkrankungen des unteren Harntraktes in die Studie eingeschlossen waren, was die Vergleichbarkeit mit dieser Studie deutlich limitiert (Bailiff et al., 2008). Als Einschränkung der hier vorliegenden Studie waren allerdings die geringen Patientenzahlen zu sehen. Lediglich drei Patienten wiesen eine Kombination im Urinsediment mit einer positiven Urinkultur auf und keine der Katzen eine Kombination mit negativer bakteriologischer Untersuchung, was die statistische Aussage der hier detektierten Ergebnisse deutlich einschränkt. Größere Fallzahlen wären hier notwendig, um die oben aufgestellten Thesen zu unterstützen.

5.3.5 Einflussfaktoren auf den UPC bei Katzen

5.3.5.1 UPC und USG

Die medianen UPC-Werte waren in der Gruppe mit dem niedrigsten USG höher als UPC-Werte beim normal konzentrierten Urin (Tabelle 4.6). Im Zusammenhang mit den Untersuchungsergebnissen von Rossi et al., die bei stark verdünntem Urin eine steigende analytische Variabilität nachweisen konnten, sollte bei den Ergebnissen mit erniedrigtem USG ebenfalls eine mögliche Variabilität der UPC-Werte berücksichtigt werden (Rossi et al., 2012). Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Studie, konnte eine mögliche fehlerhafte Messung jedoch nicht mehr überprüft werden.

Ein signifikanter Unterschied konnte in zwei verschiedenen Gruppenvergleichen (Abbildung 4.6) festgestellt werden. Auffällig war, im Gegensatz zu den eben genannten Ergebnissen durch Rossi et al., dass bei jedem Vergleich die Gruppe mit dem niedrigeren USG jeweils die höheren UPC-Werte aufwies. Da es sich bei dem Patientengut der Studie fast ausschließlich um kranke Katzen gehandelt hatte und viele Erkrankungen aber auch eine Infusionstherapie zur Erniedrigung des USGs führt, erklärt dies die vorliegenden Untersuchungsergebnisse.

Das USG „> 1.034“ erbrachte den niedrigsten medianen UPC-Wert. Hierbei handelte es sich um die größte Gruppe mit insgesamt 208 Katzen, bei nur wenigen und mäßig hohen UPC-Werten über den oberen Interquartilen Range. Lediglich 12 Katzen lagen mit dem UPC über 1,0. Die Wahrscheinlichkeit einer normalen Konzentrierungsfähigkeit der Nieren nimmt mit zunehmenden USG zu, dennoch können in der Gruppe „> 1.034“ auch

deutlich erhöhte UPC-Werte aus verschiedenen Gründen vorkommen. Eine Zusammenfassung der Katzen mit UPC-Werten außerhalb der Interquartilen Ranges folgt im Kapitel 5.3.5.11. Eine prospektive Untersuchung, bei der beispielsweise Komorbiditäten ausgeschlossen werden, könnte möglicherweise eher dazu dienen, einen Einfluss des USG auf den UPC herauszufinden.

5.3.5.2 UPC und Urin pH-Wert

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der Nachweis einer Proteinurie im Verlauf vom sauren bis zum alkalischen Urin prozentual abnahm. Am häufigsten konnte eine Proteinurie bei einem sauren pH-Wert <7 nachgewiesen werden. Keine Proteinurie wurde vor allem bei einem neutralen pH-Wert gesehen, gefolgt mit annähernd gleichen Ergebnissen bei einem alkalischen pH-Wert. Bei knapp 52% der Katzen war ein saurer Urin pH-Wert vorhanden, was bei fleischreicher Fütterung deutlich höher zu erwarten gewesen wäre. Mögliche Ursachen für den geringen prozentualen Anteil an Katzen mit saurem Urin pH-Wert waren bereits Bestandteil der Diskussion (vgl. Kapitel 5.3.2). Im Zusammenhang mit einem sauren Urin pH-Wert wurde eine schlechtere Sensitivität des Urinteststreifens (Nachweis von Protein) beschrieben (Reine und Langston, 2005; Graham, 2017). Ob dies ebenfalls auf den UPC zutrifft, ist nicht bekannt. Sollte dies der Fall sein, wären vermutlich noch mehr Katzen mit einem pH-Wert <7 proteinurisch gewesen. Im Gegensatz dazu wurde lediglich bei 17,1% der Katzen ein alkalischer Urin pH-Wert nachgewiesen. Normalerweise würde ein pH-Wert >7 falsch positive Untersuchungsergebnisse fördern. Jedoch sprach der prozentual geringe Nachweis in der vorliegenden Studie eher dagegen. Dennoch konnte in dem hier durchgeführten Rahmen keine genaue Sensitivität bestimmt werden, da ein adäquater Vergleichstest fehlte. Anhand des Chi-Quadrat-Tests konnte allerdings kein signifikanter Unterschied der UPC-Werte innerhalb der drei pH-Wert Gruppen nachgewiesen werden. Die initiale Vermutung, dass ein saurer Urin pH-Wert eine Proteinurie begünstigt, konnte daher nicht bestätigt werden.

5.3.5.3 UPC und Urinteststreifen (Protein)

Die Ergebnisse zeigten, dass vor allem die hohe Anzahl an falsch positiven Urinproben (90,8%) dazu geführt hatten, dass es zu solch einer schlechten Spezifität und PPV gekommen war. Daher sollte bei fehlendem Nachweis von Protein in jedem Fall ein UPC bestimmt werden. Einige falsch negative Ergebnisse (42,1%) erklärten den mäßigen

NPV. Einen diagnostischen Wert konnte dem Urinteststreifen aufgrund der vorliegenden Befunde somit nicht zugesprochen werden.

Ursachen für falsch positive und negative Testergebnisse zum Nachweis von Protein wurden bereits diskutiert (vgl. Kapitel 5.3.2). Durch die Tabelle 4.8 wurde ersichtlich, dass vor allem die Katzen mit einem hohen USG für die vielen falsch positiven Ergebnisse verantwortlich waren. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchungen entsprachen denen der Literatur. Im direkten Vergleich mit den Untersuchungen von Vilhena et al., konnte in der hier vorliegenden Studie lediglich eine geringgradig bessere Sensitivität (96,3% zu 81,0%) und ein geringgradig besserer PPV (65,9% zu 54,8 bei Zystozentese, bzw. 56,7% bei manueller Kompression) verzeichnet werden. Ob die Ergebnisse jedoch tatsächlich besser waren, oder es lediglich auf das hohe Vorkommen der Proteinurie bei Katzen in dieser Studie zurück zu führen war, kann hierbei nicht gesagt werden. Die Autoren sind sich einig, dass aufgrund der hohen Anzahl an falsch positiven sowie falsch negativen Testergebnissen der Urinteststreifen fraglichen diagnostischen Wert hat (Welles et al., 2006; Syme, 2009; Vilhena et al., 2015). Lyon et al. verwendeten in ihren Untersuchungen nicht den UPC als Referenzstandard, sondern einen Spezies-spezifischen ELISA für Hunde und Katzen. Der Urinteststreifen schnitt hier mit ähnlich schlechten Ergebnissen ab. Allerdings konnte der UPC im Vergleich zum Referenzstandard mit einer Sensitivität von 32,7% ebenfalls nicht überzeugen. Eine Erklärung hierfür war die gesetzte Grenze bei UPC-Werten $< 0,2$ in der Veterinärmedizin. Hierbei bleiben Patienten mit sehr niedrigen Albuminwerten, die jedoch durch den Spezies-spezifischen ELISA erfasst werden, im Urin unentdeckt. Die hohe Anzahl an falsch negativen Testergebnissen würde die schlechte Sensitivität in dieser Studie erklären (Lyon et al., 2010). Aufgrund der neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Früherkennung einer Proteinurie, sollte ein routinemäßiger Einsatz von Spezies-spezifischen ELISA bei Tieren mit einer Prädisposition für Nierenerkrankungen, einer Hypertension oder bei systemischen Erkrankungen, die häufig mit einer Proteinurie einhergehen, in Betracht gezogen werden (Harley und Langston, 2012; Grauer, 2014). Allerdings sollte auch hier die Testqualität und Wiederholbarkeit der Testergebnisse immer kritisch hinterfragt werden (Mardell und Sparkes, 2006).

5.3.5.4 UPC und verschiedene Urinentnahmearten

Bei lediglich 9 Katzen erfolgte die Urinentnahme über einen Katheter (Tabelle 4.9). Da bei weiblichen und männlichen Katzen in jedem Fall eine Sedation notwendig ist und

diese Art der Probenentnahme mit nicht wenigen Risiken verbunden ist, sollte vorher eine genaue Indikation gestellt werden (Reine und Langston, 2005; Beer und Drobatz, 2016). Es handelt sich hierbei häufig um schwerkranke Katzen, wie es auch in der hier vorliegenden Studie der Fall war. Bei einer Katze (Katze 79) konnte eine CNE im Endstadium diagnostiziert werden. Eine Ureter- bzw. Urethraobstruktion war die Indikation bei zwei weiteren Patienten (Katzen 146 und 155). Bei vier Tieren (Katzen 186, 253, 282, und 337) wurde eine akute Nierenerkrankung festgestellt. Hierbei diente der Harnkatheter der Urinoutputüberwachung. Bei den verbliebenen zwei Katzen wurde zum einen eine FIC (Katze 156) und zum anderen eine Blasenruptur (Katze 270) diagnostiziert. Die Kontrolle der Urinproduktion, das Vorliegen von anatomischen oder funktionellen Obstruktionen oder der Schutz des Harntraktes nach erfolgter Operation, sind Indikationen die das Legen eines Harnkatheters rechtfertigen (Beer und Drobatz, 2016). Somit war bei allen Patienten eine Indikation gegeben.

Bei 67 Katzen wurde Spontanurin zur Probenanalyse verwendet (Tabelle 4.9). Laut Reine et al. sollte bei Spontanurin im Idealfall Mittelstrahlurin verwendet werden, da der Urin sonst mit Bakterien oder Zellrückständen aus der Vulva oder der Urethra kontaminiert sein kann. Da dies bei Katzen kaum möglich ist, bietet ein Sammelbehältnis mit nicht resorbierbarem Material eine akzeptable Alternative. Bis auf eine bakteriologische Untersuchung der Probe, sind alle Parameter auswertbar (Reine und Langston, 2005). Bei den Katzen in der vorliegenden Studie handelte es sich um Spontanurin, welcher in Katzentoiletten mit nicht resorbierbarem Material gesammelt wurde. Bei Hinweisen auf eine Harnwegsinfektion, wurde für eine bakteriologische Kultur eine frische Probe über Zystozentese entnommen.

Bei den meisten Katzen (74,3%) erfolgte die Urinentnahme mittels Zystozentese (Tabelle 4.9). Die Urinentnahme mittels Zystozentese gilt als beste Möglichkeit den Urin für eine bakteriologischen Untersuchung vor einer Kontamination mit Bakterien zu bewahren (Reine und Langston, 2005; Osborne et al., 2011).

Die höchsten UPC-Werte wurden beim Urin festgestellt, welcher durch Katheter gewonnenen wurde. Hierauf folgte der Spontanurin und die niedrigsten UPC-Werte wurden beim durch Zystozentese gewonnenen Urin nachgewiesen. In den Gruppenvergleichen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abbildung 4.9).

Im Vergleich zu den anderen Gruppen lagen alle UPC-Werte beim durch Katheter entnommenen Urin im proteinurischen Bereich (Min. 0,49). Auffällig war zudem, dass alle bis auf eine Katze ein aktives Sediment oder eine positive Harnkultur aufwiesen. In einer Studie mit 18 männlichen Katzen, welche aufgrund einer diagnostizierten obstruktiven unteren Harnwegserkrankung einen Harnkatheter erhalten hatten, wurde die Häufigkeit einer signifikanten Bakteriurie untersucht. Es wurden insgesamt drei Urinproben entnommen: Die erste Probe direkt nach dem Legen des Harnkatheters, die zweite nach 24 Stunden und die Letzte direkt vor der Entfernung. Die Ergebnisse zeigten, dass es zu einer signifikanten Bakteriurie bei 1/3 der Katzen gekommen war und ein Anstieg des Bakteriennachweises mit der Verweildauer des Katheters im Zusammenhang stand (Hugonnard et al., 2013). Wie lange der Harnkatheter bei den Patienten in der hier vorliegenden Studie schon verwendet wurde, konnte nicht bei jeder Katze eindeutig nachvollzogen werden. In der Regel erfolgte die Urinuntersuchung jedoch im direkten Zusammenhang mit dem Legen des Katheters. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass nicht nur die Erkrankungen selbst zu einem aktiven Sediment geführt haben, sondern auch der Katheter Ursache für ein gehäuftes Vorkommen von Harnwegsinfektionen war. In jedem Fall kann die Höhe der UPC-Werte nicht nur durch die diagnostizierten Erkrankungen, sondern auch durch die Harnwegsinfektionen mit Hämaturie und Pyurie erklärt werden (Steinbach et al., 2016).

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte die Verwendung von Spontanurin als Alternative zur Uringewinnung über Zystozentese kritisch betrachtet werden, sobald die Probenentnahme der Untereinteilung einer CNE dienen soll. In einer Studie, welche ebenfalls an Katzen durchgeführt wurde, konnten Vilhena et al. beweisen, dass die Methode der manuellen Kompression der Harnblase gut mit den UPC-Werten, der durch Zystozentese gewonnenen Urinproben, korrelierte. Allerdings wurden Katzen mit einem aktiven Sediment im Vorfeld ausgeschlossen (Vilhena et al., 2015). Dies war in der hier vorliegenden Studie nicht der Fall. Lediglich 40 Katzen wiesen weder eine Hämaturie, Pyurie noch eine Bakteriurie auf. Möglicherweise wären die UPC-Werte nach Ausschluss eines aktiven Sediments niedriger ausgefallen. Zudem kann nicht sicher differenziert werden, ob es sich bei diesen Katzen tatsächlich um eine Harnwegsinfektion oder doch um eine Kontamination aus dem Genitaltrakt, dem Fell oder dem Sammelbehältnis gehandelt hatte. Es wird in diesem Zusammenhang vermutet, dass WBC aus dem Genitaltrakt durch eine Kontamination nicht zu so hohen Mengen an Protein führen, wie

es bei dem Vorliegen einer Pyurie der Fall wäre (Vaden et al., 2004). Zudem wurde in diesen Untersuchungen nicht der Mittelstrahlurin verwendet, um weiteren Stress für die Katzen zu vermeiden, was weitere Kontaminationen begünstigt haben könnte (Reine und Langston, 2005; Osborne et al., 2011). Für einen direkten Vergleich der beiden Urinentnahmearten wären beide Probenentnahmen beim gleichen Tier notwendig gewesen. Dies ist im Rahmen einer retrospektiven Auswertung allerdings nicht möglich. Die Verwendbarkeit von Spontanurin zur Einteilung in die gleiche IRIS Unterkategorie im Vergleich zu durch Zystozentese gewonnenen Urinproben, wurde bei Hunden, ebenfalls nach Ausschluss eines aktiven Sediments, bereits bestätigt (Beatrice et al., 2010). Ein weiterer limitierender Faktor bei der Auswertung dieser Urinentnahmeart, ist die große Anzahl von Katzen mit diagnostizierter Hyperthyreose (71,2%), bei denen die Probenanalyse von Spontanurin erfolgte. Da die Urinuntersuchung jeweils vor einer Therapie durchgeführt wurde, kann dies die höheren UPC-Werte in dieser Gruppe erklären, denn eine Proteinurie ist im Rahmen dieser Erkrankung möglich (Mayer-Roenne et al., 2007; van Hoek et al., 2009). Es ist daher denkbar, dass die UPC-Werte bei einer Kontrolle nach Therapie deutlich niedriger ausgefallen wären. Aufgrund der großen Anzahl hyperthyreoter Katzen in dieser Gruppe, sollten die Ergebnisse kritisch betrachtet werden und die Verwendung von Spontanurin als Alternative zur Zystozentese nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Um auch bei Katzen genauere Aussagen über die Verwendbarkeit von Spontanurin für die IRIS Untereinteilung treffen zu können, sind noch weitere prospektive Untersuchungen notwendig. Sollte die Urinuntersuchung allerdings der Kontrolle einer möglichen Hämaturie dienen, so ist die Verwendung von Spontanurin der Zystozentese immer vorzuziehen (Reine und Langston, 2005).

Am häufigsten verwendet wurde die Zystozentese, welche die niedrigsten UPC-Werte (Median 0,25) aufwies. 82 Katzen wiesen in der hier vorliegenden Studie zwar eine mikroskopische Hämaturie auf, jedoch konnte lediglich bei 32 Katzen eine Proteinurie und bei zehn dieser Katzen eine schwere Proteinurie $> 1,0$ nachgewiesen werden. Bei dem Patienten (Katze 289) mit der schwersten Form der Proteinurie (UPC= 6,18) wurde die Diagnose einer Hyperthyreose, einer CNE sowie einer chronischen Enteropathie gestellt. Viele Autoren empfehlen zur Minimierung einer postrenalen Proteinurie, den Urin über Zystozentese zu entnehmen (Grauer, 2011b; Osborne et al., 2011; Harley und Langston, 2012). Aufgrund der niedrigeren UPC-Werte in der Gruppe „Zystozentese“ ist diese Empfehlung, gestützt durch die signifikanten Ergebnisse der

Sedimentuntersuchungen, zu unterstützen. Dennoch kann auch hier, trotz signifikanter Ergebnisse, kein sicherer Zusammenhang mit einer postrenalen Proteinurie der Urinentnahmeverfahren dargestellt werden. Um eine sichere Aussage treffen zu können, müssen vergleichbare Proben beider Entnahmeverfahren beim gleichen Patienten gewonnen werden, wie es in einigen anderen Studien der Fall war (Beatrice et al., 2010; Vilhena et al., 2015).

5.3.5.5 UPC und bakteriologische Urinuntersuchung

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied in den beiden UPC-Gruppen nachgewiesen werden. Allerdings waren in beiden Gruppen erneut Werte weit über dem Interquartilen Range nachweisbar (Abbildung 4.10).

In der Literatur kam man zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einer retrospektiven Untersuchung zum Vorkommen einer Harnwegsinfektion bei Katzen mit Hyperthyreose, Diabetes Mellitus sowie einer chronischen Nierenerkrankung, konnte kein Zusammenhang zwischen einer Proteinurie und einer positiven Harnkultur nachgewiesen werden (Mayer-Roenne et al., 2007). Weitere Untersuchungen bei Katzen bezüglich des Zusammenhangs einer UPC Erhöhung mit einer positiven Harnkultur fehlen. Hingegen konnten höhere UPC-Werte bei Hunden mit Harnwegsinfektion im Vergleich zur Kontrollgruppe mit fehlendem Nachweis von Bakterien generiert werden (Scarpa et al., 2015). Da es sich hierbei lediglich um ein Abstrakt gehandelt hatte, konnte keine genauere Betrachtung der Patientengruppen erfolgen. Möglicherweise war bei diesen Hunden die Harnwegsinfektion mit einer deutlichen lokalen Entzündungsreaktion (Hämaturie, Pyurie) verbunden, welche zu statistisch signifikanteren Ergebnissen der zwei verschiedenen Gruppen geführt hatte. Untersuchungen an Katzen zeigten, dass die Schwere der Hämaturie, Pyurie und Bakteriurie stark mit den Ergebnissen der positiven Urinkulturen korrelierten. Vor allem höhere Mengen an WBCs im Urinsediment führten nachweislich zu einer 40-fachen Erhöhung der Odds Ratio (Bailiff et al., 2008). Möglicherweise sind diese Ergebnisse auch bei Untersuchungen von Hundeurin möglich.

Lässt man nun die erwähnten „Ausreißer“ beider Gruppen außer Acht, so konnte dennoch kein Unterschied der UPC-Werte bei positiven und negativen Urinkulturen bei Katzen festgestellt werden. Dies entspricht der vorhandenen aktuellen Literatur bei Katzen (Mayer-Roenne et al., 2007).

5.3.5.6 UPC und Hämaturie

In der weiterführenden statistischen Auswertung konnte ein deutlicher signifikanter Unterschied zwischen einer vorhandenen und fehlenden Hämaturie festgestellt werden. Hierbei lagen die UPC-Werte mit Hämaturie deutlich über denen ohne nachgewiesene RBCs im Urinsediment (Abbildung 4.11). Bislang gab es nur wenige Studien, die eine gleiche Thematik in der Veterinärmedizin untersucht haben (Bagley et al., 1991; Vaden et al., 2004; Steinbach et al., 2016; Vientós-Plotts et al., 2018).

Da sich der Studienteil 1 der hier vorliegenden Studie bereits mit der Thematik UPC und Hämaturie auseinandergesetzt hatte, wird in diesem Abschnitt lediglich auf die Unterschiede der Untersuchungsergebnisse eingegangen. Im Unterschied zu den hier vorliegenden Ergebnissen konnten Vaden et al. erst eine signifikante Veränderung des UPCs feststellen, als sich der Urin makroskopisch (pink/rot) verändert hatte. Selbst nach einer deutlichen roten Verfärbung des Urins, konnte lediglich ein UPC von 0,3 nachgewiesen werden. Es handelte sich hierbei im Unterschied zur vorliegenden Studie, um einen prospektiven experimentellen Versuch (Vaden et al., 2004). Es ist nicht auszuschließen, dass bei dem Vorliegen einer makroskopisch sichtbaren Hämaturie eine Dokumentation dieser Befunde in der Akte des Patienten versäumt wurde. Dennoch bleibt es relativ unwahrscheinlich, dass es bei allen Katzen deren UPC-Werte im proteinurischen Bereich lagen, zu einer makroskopischen Veränderung aufgrund der Hämaturie gekommen sein soll. Aus diesem Grund müssen noch andere Faktoren wie eine schwere systemische oder lokale Entzündungsreaktion eine Rolle spielen, die zu einer schweren Proteinurie geführt haben könnten. Zur Einschränkung der Studie von Vaden et al., wurde in einer aktuellen Studie bei Hunde- und Katzenurin ein früherer Einfluss einer Hämaturie auf den UPC ohne makroskopische Veränderungen postuliert, was durchaus auch in der hier vorliegenden Studie berücksichtigt werden sollte (Vientós-Plotts et al., 2018). Elf Katzen mit Hämaturie wiesen UPC-Werte über 2 auf, welche in der Abbildung 4.11 weit über dem Interquartilen Range liegen. Die Katzen mit UPC-Werten außerhalb der Interquartilen Ranges werden im Kapitel 5.3.5.11 ausführlich diskutiert.

Aufgrund der hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist es fraglich ob die nachgewiesene Hämaturie allein für die UPC-Werte verantwortlich war. Eher ist zu vermuten, dass die Kombination einer Hämaturie und Pyurie zu höheren, klinisch

relevanteren Ergebnissen geführt hatte, als die Hämaturie allein. Dies würden auch die Untersuchungsergebnisse aus dem Studienteil 1 bestätigen.

5.3.5.7 UPC und Pyurie

Die Untersuchung auf Unterschiede in den UPC-Werten bei einer vorliegenden/ fehlenden Pyurie erbrachte eine deutliche Signifikanz als Ergebnis (Abbildung 4.12). Studien bei Katzen, die diesen Zusammenhang untersucht haben, fehlen zum aktuellen Zeitpunkt. Lediglich eine Studie beschäftigte sich mit der Sensitivität und Spezifität von Sedimentuntersuchungen im Vergleich zur bakteriologischen Urinuntersuchung als Goldstandard. Bei Hunden und Katzen ergaben die Untersuchungen jeweils eine moderate Sensitivität bei einer guten Spezifität. Ein Zusammenhang der Ergebnisse der Sedimentuntersuchung mit dem UPC war hier nicht Bestandteil der Auswertungen (Torre und Foster, 2018). In der Literatur gibt es kontroverse Meinungen in diesem Zusammenhang. Steinbach et al. führten Untersuchungen an Hundeurin durch, die ebenfalls einen deutlichen signifikanten Unterschied ($P < 0,001$) der beiden Gruppen (Pyurie/ keine Pyurie) nachweisen konnten und sogar 53% der Hunde mit Pyurie UPC-Werte > 1 aufwiesen (Steinbach et al., 2016). Diese Ergebnisse unterstützen die hier vorliegenden Befunde der Studie. Allerdings gibt es auch Autoren die zu anderen Untersuchungsergebnissen gekommen waren. Vaden et al. konnten bei ihren Untersuchungen an Hunden mit Pyurie keine signifikante Erhöhung von Urin-Albumin oder des UPCs feststellen. Lediglich bei der Kombination einer Pyurie mit einer Bakteriurie oder Hämaturie kam es zu einer Erhöhung des Urin-Albumins, jedoch nicht zu einer signifikanten Erhöhung des UPCs. Auch bestand keine Korrelation zwischen dem Grad der Pyurie und der Höhe des Urin-Albumins oder des UPCs (Vaden et al., 2004). Dies stimmt mit den Untersuchungsergebnissen überein, die ebenfalls den Einfluss von induzierten Entzündungsreaktionen auf den UPC bei Hunden untersucht hatten (Bagley et al., 1991). Im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie, handelte es sich bei den beiden zuletzt genannten Untersuchungen um prospektive, experimentelle Studien. Somit können die Anforderungen der Studien genau definiert und auf entsprechende Patientengruppen ausgelegt werden. Der Vorteil liegt hierbei im Ausschluss von anderen Aspekten, die ebenfalls einen Einfluss auf die gestellte Hypothese haben können. Beispielsweise ist das Vorkommen von Komorbiditäten in retrospektiven Auswertungen deutlich häufiger gegeben. Wie in der hier vorliegenden Studie gibt es viele Patienten die von verschiedenen Erkrankungen (beispielsweise Hyperthyreose, CNE und

Harnwegsinfektion) betroffen waren. Eine eindeutige ätiologische Zuordnung der Ursache einer Proteinurie war kaum möglich. Somit kann hier nicht ausgeschlossen werden, dass auch andere Ursachen wie eine Hypertension, eine glomeruläre Erkrankung oder eine systemische Entzündungsreaktion, die möglicherweise bei diesen Patienten nicht detektiert wurden, mit für das statistisch signifikante Ergebnis verantwortlich sind.

5.3.5.8 UPC und Hämaturie in Kombination mit Pyurie

Die Ergebnisse des kombinierten Gruppenvergleichs zwischen Hämaturie (+/-) und Pyurie (+/-) ergaben, dass vor allem die Pyurie in Kombination mit der Hämaturie einen Einfluss auf den UPC ausübte (Abbildung 4.13). Allerdings erbrachte der Vergleich „Hämaturie + Pyurie“ vs. „keine Hämaturie + Pyurie“ kein signifikantes Ergebnis was eher dafür sprach, dass auch die Pyurie allein einen großen Einfluss auf die Höhe des UPCs ausübte. Hier lagen die UPC-Werte im Median nahezu gleich auf. Zu beachten ist hierbei, dass es sich in der Gruppe „keine Hämaturie + Pyurie“ lediglich um neun Katzen gehandelt hatte. Wie bereits in vorangegangenen Gruppenvergleichen diskutiert, können in keiner der Gruppen Einflussfaktoren, die ebenfalls zur Proteinurie führen, vollends ausgeschlossen werden. Erneut muss hier erwähnt werden, dass Katzen mit außergewöhnlich hohen UPC-Werten nicht nur eine Pyurie aufwiesen, sondern in jedem Fall eine Kombination mit einer Hämaturie vorlag. Ursachen für das Vorliegen einer ausschließlichen Hämaturie oder Pyurie waren bereits Bestandteil der Diskussion. Bei 31 Katzen lag die Kombination aus Hämaturie und Pyurie vor. Betrachtet man nun die Diagnosen so fällt zunächst auf, dass vor allem Katzen mit Nephropathien (akut/chronisch), Harnwegserkrankungen und Hyperthyreose (in der Regel mit Komorbiditäten) vertreten waren. All diese Erkrankungen können auch ohne das Vorliegen einer Hämaturie und Pyurie mit einer Proteinurie einhergehen (Harley und Langston, 2012). Bei 17 Katzen wurde eine bakteriologische Urinuntersuchung durchgeführt. Bei annähernd der Hälfte (8/17) der Tiere konnte eine Harnwegsinfektion diagnostiziert werden. Drei der negativ getesteten Katzen waren hier antibiotisch vorbehandelt. Aufgrund dieser Befunde sollte bei dem Vorliegen einer Hämaturie in Kombination mit einer Pyurie unbedingt eine kulturelle Untersuchung des Urins erfolgen, da dies gehäuft mit einem positiven Ergebnis im Zusammenhang stehen kann. Diese Befunde wurden bereits von anderen Autoren bestätigt (Bailiff et al., 2008). Somit ließen die hier vorliegenden Ergebnisse annehmen, dass die Kombination einer Hämaturie und Pyurie nicht nur mit sehr hohen UPC-Werten einhergehen kann, sondern auch häufig mit

einer bakteriellen Harnwegsinfektion in Verbindung steht. Zwar war eine Kombination aus Hämaturie und Pyurie gehäuft bei speziellen Erkrankungen überrepräsentiert, jedoch waren diese generell mit einem hohen Prozentsatz in der Katzenpopulation dieser Studie vertreten. Somit kann aufgrund dieser Daten kein direkter Zusammenhang mit einer Vorkommenshäufigkeit einer speziellen Erkrankung gesehen werden.

5.3.5.9 UPC und Bakteriurie

Die erhobenen Befunde konnten einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen nachweisen. Hierbei lagen die UPC-Werte mit Bakteriurie über denen ohne nachgewiesene Bakterien im Urinsediment (Abbildung 4.14).

Im Gegensatz dazu konnten Steinbach et al. in ihren Untersuchungen an Hundeurin keinen signifikanten Unterschied der UPC-Werte bei vorliegender/ fehlender Bakteriurie nachweisen (Steinbach et al., 2016). Auch eine früher erfolgte Studie konnte ebenfalls weder durch eine Bakteriurie allein, noch in Kombination mit einer Hämaturie, eine Erhöhung der UPC-Werte feststellen. Lediglich eine Erhöhung von Urin-Albumin konnte nachgewiesen werden. Die Kombination einer Pyurie mit einer Bakteriurie führte zu gleichen Ergebnissen. Es wurde postuliert, dass eine Pyurie, welche durch eine Harnwegsinfektion verursacht wurde, höhere Urin-Albumin Werte generierte, als eine Pyurie, welche durch andere Ursachen, wie beispielsweise eine Kontamination, herrührte (Vaden et al., 2004). Bei den beiden genannten Studien handelte es sich um Untersuchungen mit Hundeurin. Untersuchungen an Katzen fehlen zum aktuellen Zeitpunkt. Die direkte Vergleichbarkeit dieser und der vorliegenden Studie ist somit nur bedingt möglich. Zwar lag in dieser Studie ein signifikanter Unterschied vor, jedoch ist eine klinische Relevanz aufgrund dieser Ergebnisse als sehr fraglich anzusehen. Die bereits diskutierten Untersuchungsergebnisse (in UPC und Hämaturie, -Pyurie) sprechen eher für die Bedeutung einer Pyurie/ bzw. Kombination einer Hämaturie und Pyurie im Hinblick auf eine UPC-Erhöhung. Die mäßige Sensitivität der Sedimentuntersuchung (siehe Tabelle 4.3) im Hinblick auf die Harnkultur als Referenztest sollte in diesem Zusammenhang ebenfalls berücksichtigt werden. Häufig korreliert das negative Ergebnis im Sediment nicht mit dem Befund der bakteriologischen Urinuntersuchung. Viele falsch negative Sedimentuntersuchungen auf Bakterien können daher zu falsch hohen UPC-Werten in der Gruppe „keine Bakteriurie“ geführt haben, da gegebenenfalls eine Harnwegsinfektion verpasst wurde. Auch in diesem Gruppenvergleich konnten erneut einzelne Ausreißer nachgewiesen werden, welche im Kapitel 5.3.5.11 diskutiert werden.

Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist fraglich, da keine bedeutsame Signifikanz der Ergebnisse gesehen werden konnte und viele andere Faktoren einen Einfluss ausüben. Die vorangegangenen Untersuchungen der Hämaturie und Pyurie wiesen nicht nur in der vorliegenden Studie eine statistische Signifikanz in den Gruppenvergleichen auf, sondern stimmten auch überwiegend mit der Literatur überein (Steinbach et al., 2016).

5.3.5.10 UPC und die akute Phase Reaktion

Es existieren wenige Studien, die den Zusammenhang einer akuten Phase Reaktion und dem UPC untersucht haben. Bei den Hunden, die Teil der Untersuchungen des Zusammenhangs von CRP und dem UPC waren, lagen Erkrankungen wie eine CNE oder eine Leishmaniose vor. (Raila et al., 2011; Martínez-Subiela et al., 2013). Eine weitere Studie durch Steinbach et al. konnte bei Hunden mit dem Vorliegen einer Proteinurie ($> 0,4$) signifikant höhere CRP-Werte feststellen. Hierbei handelte es sich nicht um eine spezifische Erkrankungsgruppe (Steinbach et al., 2016). Das CRP spielt bei der Katze allerdings keine große Rolle, weshalb vergleichbare Studien fehlen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Tieren, Katzen mit einer Entzündungsreaktion oder nach erfolgten operativen Eingriffen festgestellt werden (Kajikawa et al., 1999). Aus diesem Grund waren das negative akute Phase Protein Albumin und die Gesamtleukozytenzahl Untersuchungsschwerpunkt der hier vorliegenden Studie.

5.3.5.10.1 UPC und Albumin

Die Ergebnisse der Untersuchungen erbrachten den größten signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen „keine Proteinurie“ und „Proteinurie“ (Abbildung 4.15). Weiterhin wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „borderline Proteinurie“ und „Proteinurie“ verzeichnet. Eine vergleichbare Studie führten Steinbach et al. durch, welche ebenfalls zu einem signifikanten Ergebnis ($p < 0,001$) zwischen Hunden mit ($UPC > 0,4$) und ohne ($UPC \leq 0,4$) Proteinurie, gekommen waren. Auch hier waren die Albuminwerte in der Gruppe „Proteinurie“ niedriger. Ob es sich hierbei um die Ursache oder um eine Folge der Proteinurie gehandelt hatte, konnte im Rahmen der Untersuchungen jedoch nicht geklärt werden (Steinbach et al., 2016).

Im Gegensatz zum Hund fehlen bei der Katze Untersuchungen die zeigen, dass Albumin als ein negatives APP zu bewerten ist (Paltrinieri, 2008). In vielen entzündlichen Prozessen wie Abszessen, Fettgewebsnekrosen oder beim Pyothorax kommt es zu einer

Verringerung der Albuminkonzentration im Blut. Es konnte noch nicht geklärt werden, ob ein Verlust von Albumin über die Gefäße vorliegt oder tatsächlich eine verminderte Produktion in der Leber auftritt (Ottenjann et al., 2006). Dennoch spricht eine niedrige Albuminkonzentration im Blut zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Katzen mit ANE für einen negativen prognostischen Faktor im Hinblick auf die Überlebenszeit (Worwag und Langston, 2008). Dies wurde ebenfalls in Studien beim Menschen mit ANE gesehen (Obialo et al., 1999; Mahajan et al., 2006). Einschränkend gibt es eine Reihe von Möglichkeiten, die zu einer Verringerung der Albuminkonzentration im Blut führen können. Differentialdiagnostisch muss bei erniedrigten Serumalbuminkonzentrationen an eine verminderte Proteinaufnahme infolge von Inappetenz, an Blutungen, Leberfunktionsstörungen oder an eine Proteinverlustenteropathie oder –nephropathie gedacht werden (Schwendenwein, 2013). Der niedrigste Albuminwert lag in der Gruppe der Katzen mit Proteinurie bei 16,1 g/l. Bei diesem Patienten (Katze 79) konnte die Diagnose einer CNE im Endstadium gestellt werden. Bei den restlichen fünf Patienten mit Proteinurie und Hypoalbuminämie konnten durch die durchgeführten Untersuchungen folgende Diagnosen gestellt werden: Ein Mastzelltumor mit hypertropher Kardiomyopathie im Endstadium, eine Hyperthyreose mit chronischer Enteropathie, systemischer Hypertension und ebenfalls eine hypertrophe Kardiomyopathie, ein Pyothorax mit Cholezystitis, eine Proteinverlustnephropathie mit nephrotischem Syndrom und hypertropher Kardiomyopathie sowie eine Blasenruptur. Aufgrund der Komorbiditäten ist keine genaue Ätiologie nachweisbar, die zu diesen Laborbefunden geführt hat. Jedoch können all diese Erkrankungen mit schweren systemischen Entzündungsreaktionen einhergehen, was eine Gemeinsamkeit der Katzen darstellt.

5.3.5.10.2 UPC und Leukozyten

Auch in diesen Gruppenvergleichen, besonders in den Gruppen „keine Proteinurie“ und „Proteinurie“, konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abbildung 4.16).

Eine vergleichbare Studie bei Katzen und Hunden fehlt. Bei Katzen mit CNE konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Leukozytenzahl im Blut sowie eine Erhöhung des UPCs mit einer geringeren Überlebensrate verbunden war und somit als Risikofaktor bei der CNE angesehen werden sollte (King et al., 2007). Ein direkter Vergleich des UPCs mit den WBC war im Rahmen dieser Studie allerdings nicht erfolgt. In der hier vorliegenden Studie handelte es sich jedoch nicht ausschließlich um Katzen mit CNE,

sondern um eine gemischte Gruppe mit häufigen Komorbiditäten. Nicht nur für eine Erhöhung der Leukozytenzahl gibt es unterschiedliche Ursachen wie Entzündungsreaktionen, Aufregung, Angst oder Stress sondern auch eine Reihe von Erkrankungen können neben der CNE zu einer Proteinurie führen (Valenciano et al., 2010; Harley und Langston, 2012).

Untersuchungen an Hunden konnten eine signifikante Erhöhung der Leukozytenzahl, zwischen nierenkranken, azotämischen Hunden und der gesunden Kontrollgruppe feststellen. Hier wurde vor allem ein Zusammenhang zwischen der Urämie, welche häufig mit entzündlichen Veränderungen des Gastrointestinaltraktes einhergeht, vermutet (Raila et al., 2011). Gleiches konnte bei gesunden Hunden durch die orale Gabe von Acetylsalicylsäure ausgelöst werden. Auch hier vermuteten Bayramli et al. eine Schädigung der Magenschleimhaut als Ursache für die Erhöhung der WBC, des SAA sowie CRP (Bayramli und Ulutas, 2008).

Die signifikanten Ergebnisse sollten vor allem im Zusammenhang bei Katzen mit CNE, als negativ prognostischer Faktor berücksichtigt werden. Jedoch sind auch hier weitere prospektive Studien notwendig, die nicht nur eine Vergleichsgruppe einschließen, sondern auch verschiedene Erkrankungsgruppen untersuchen.

5.3.5.11 Abweichung der UPC-Werte aus dem Interquartilen Range

Wie in den verschiedenen Abbildungen (Abbildung 4.6, Abbildung 4.9, Abbildung 4.10, Abbildung 4.11, Abbildung 4.12, Abbildung 4.14) im Ergebnisteil der Studie bereits ersichtlich wurde, lagen in einigen Untersuchungen UPC-Werte weit über dem Interquartilen Range, was die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst haben könnte. Es stellte sich heraus, dass es sich hierbei immer wieder um die gleichen Katzen gehandelt hatte, welche im folgenden Abschnitt genauer angeschaut werden sollen.

Eine Katze (Katze 337) mit einem UPC von 3,56 konnte als Ausreißer der Untersuchungen UPC und USG, UPC und Hämaturie sowie UPC und Pyurie nachgewiesen werden. Sie litt an einer akuten Nierenerkrankung mit einer ischämischen Neuromyopathie und hatte zusätzlich ein aktives Sediment mit Hämaturie und Pyurie. In der bakteriologischen Urinuntersuchung konnten *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumonia* sowie *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. Es ist möglich, dass der Befund des aktiven Sediments allein schon die Ursache für den hohen UPC darstellte. Untersuchungen an Hundeurin konnten den Einfluss auf den UPC bereits

beweisen (Steinbach et al., 2016). Andere Untersuchungen widersprechen diesem Ergebnis (Vaden et al., 2004). Anhand unserer Studie wäre ein aktives Sediment als auslösende Ursache für den UPC-Wert denkbar. Auch im Rahmen der akuten Nierenerkrankung kann es zu einer Schädigung der glomerulären Barriere gekommen sein (Reine und Langston, 2005). Aber auch eine CNE kam in Frage. Diese führt häufig zu einer diffusen tubulointerstitiellen Nephritis jedoch selten zu solch hohen UPC-Werten (DiBartola et al., 1987). Es ist ebenfalls möglich, dass die ischämische Neuromyopathie an der Proteinurie beteiligt war. Bei schweren Traumata, wie beispielsweise durch einen Autounfall verursacht, kommt es zur Freisetzung von Myoglobin. Thrombosen der Gliedmaßen führen ebenfalls zu Verletzungen und Unterversorgung der Muskulatur und in der Folge kann Myoglobin freigesetzt werden. Kommt es zur Überschreitung der Kapazität der Nephrone, kann dies zu einer Proteinurie führen (Barber, 2004).

Eine weitere Katze (Katze 23) lag mit ihrem UPC-Wert von 5,72 in verschiedenen Untersuchungen weit oberhalb des Interquartilen Ranges. Die Diagnosen eines Meningioms des Großhirns, einer hepatischen Lipidose mit purulenter Entzündung sowie einer Hyperthyreose wurden gestellt. In der Sedimentuntersuchung wurde eine Hämaturie gefunden. Eine makroskopisch sichtbare Hämaturie führte zwar bei Hunden zu einer UPC Erhöhung, jedoch gingen die UPC-Werte nicht in den proteinurischen, sondern lediglich in den borderline proteinurischen Bereich (Vaden et al., 2004). Erst bei einem Gesamtvolumen von ungefähr 10% kam es zu UPC-Werten von 1,8 und mehr (Bagley et al., 1991). Andere Untersuchungen konnten signifikante Veränderungen im UPC durch die Zugabe von Blut nachweisen, ohne dass es zu einer deutlichen makroskopischen Veränderung gekommen war (Vientós-Plotts et al., 2018). Dies steht jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Studie bei Katzen. Ob bei dieser Katze eine makroskopisch sichtbare Hämaturie vorlag ist nicht bekannt. Die Urinentnahme erfolgte über Zystozentese. In der Regel kommt es durch eine Zystozentese jedoch nur zu einer geringgradigen Kontamination mit RBC (Reine und Langston, 2005; Graham, 2017). Bei dieser Katze wurde allerdings eine starke Kontamination mit Blut durch die Probenentnahme dokumentiert. Somit kam dies als mögliche Ursache für diesen hohen UPC-Wert in Frage. Ebenfalls können Neoplasien oder chronische Immunsystem stimulierende Erkrankungen zu einer schweren Proteinurie bei der Katze führen (Harley und Langston, 2012). Da bei diesem Patienten ebenfalls eine Hyperthyreose diagnostiziert wurde, sollte auch dies als auslösende Ursache der Proteinurie nicht ausgeschlossen werden. Bei Untersuchungen

von glomerulären und tubulären Markern bei Katzen mit Hyperthyreose, 1 Woche, 4 Wochen, 12 Wochen sowie 24 Wochen nach erfolgter Behandlung konnte festgestellt werden, dass es bereits 4 Wochen nach erfolgter Therapie zu einem Absinken des UPCs gekommen war, unabhängig ob eine CNE vorlag oder nicht. Ursächlich für die Proteinurie wurde hierbei eine glomeruläre Hypertension und Hyperfiltration, Veränderungen in der tubulären Proteinverarbeitung sowie in der glomerulären Barriere diskutiert. Die gemessenen UPC-Werte in der Studie gingen jedoch nicht über 1,5 hinaus. Zusätzlich diente das USG vor Therapie als nützlicher Hinweis auf Veränderungen der Nierenfunktion nach erfolgter Therapie. Bei den Katzen, die eine renale Azotämie entwickelten, waren die USG Werte niedriger im Vergleich zu den anderen Patienten (van Hoek et al., 2009). Auch andere Autoren stellten bei hyperthyreoten Katzen vor Therapie eher milde Proteinurien fest (Vaske et al., 2016).

Der höchste UPC-Wert (6,18) konnte erneut in verschiedenen Gruppen als Wert weit über dem Interquartilen Range nachgewiesen werden und wurde bei einer Mischlingskatze (Katze 289) gemessen, bei der eine Hyperthyreose, eine CNE sowie eine chronischen Enteropathie vorhanden waren. Im Sediment lag eine Hämaturie vor, wobei unbekannt war ob hier makroskopische Veränderungen vorlagen. Die durchgeführte Harnkultur ergab ein negatives Ergebnis. Die Urinentnahme wurde über Zystozentese durchgeführt. Die Hyperthyreose sowie die CNE wurden bereits als mögliche Ursachen einer Proteinurie diskutiert. Es ist zu vermuten, dass diese beiden Erkrankungen kaum alleinig für den hohen UPC-Wert verantwortlich waren. Unbekannt blieb bei der Katze, ob beispielsweise zusätzlich eine Hypertension vorlag, die zu diesen Ergebnissen beigetragen haben könnte. Ein Zusammenhang einer chronischen Enteropathie und einer Proteinurie ist bisher nicht bekannt.

Eine weitere Katze führte in den Untersuchungen UPC und Hämaturie, UPC und Pyurie sowie UPC und Bakteriurie mit einem UPC-Wert von 3,58 (Katze 146) ebenfalls zu Ausreißern. Es wurde eine Harnwegsinfektion, eine Urolithiasis eine Urethraobstruktion sowie ein extrahepatischer portosystemischer Shunt diagnostiziert. Da hier nicht nur eine Bakteriurie, sondern auch eine Pyurie und Hämaturie vorlag, unterstützt dies erneut die These, dass vor allem Harnwegsinfektionen zu schweren Proteinurien führen.

Eine Katze (Katze 253) führte nicht nur bei den Untersuchungen UPC und Pyurie zu einem Ausreißer, sondern auch in der Gruppe UPC und Leukozyten- hier war ein UPC

von 2,43 gemessen worden. Bei dieser Katze lagen verschiedene Erkrankungen vor und es wurden folgende Diagnosen gestellt: Eine akut auf chronische Nierenerkrankung, eine Erkrankung der unteren Harnwege sowie ein Thoraxerguss unbekannter Ursache. Bei dieser Katze lag zwar eine CNE vor, jedoch auch eine Reihe an Komorbiditäten, die mit einer Entzündungsreaktion und daher auch mit einer Leukozytose verbunden sein konnten. Dies machte erneut eine Aussage bezüglich der Bedeutung einer Leukozytose als negativ prognostischer Faktor bei beiden Katzen schwierig.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es einen Einfluss der Sedimentuntersuchung sowie der Urinentnahmearten auf den UPC bei Katzen zu untersuchen. Da Katzen mit chronischer Nierenerkrankung und UPC-Werten $> 0,4$ eine 4-fach höhere Mortalitätsrate haben, ist es wichtig alle präanalytischen und analytischen Einflussfaktoren auf den UPC zu kennen.

Im ersten Studienteil wurde anhand einer prospektiven Untersuchung der Einfluss einer Hämaturie (> 5 RBC/HPF) auf den UPC bestimmt. Katzensammelurin mit einem UPC $< 0,2$ in welchem keine Erythrozyten auf dem Urinteststreifen oder im Urinsediment nachweisbar waren, wurde Katzenblut in aufsteigender Menge zugemischt. Daraufhin erfolgte eine vollständige Urinuntersuchung (makroskopische Beurteilung, spezifisches Gewicht, Urinteststreifen, Sedimentuntersuchung, Bestimmung des UPCs) eines jeden Urin-Blut-Gemisches. Die Ergebnisse zeigten, dass erst bei einer deutlich roten Farbveränderung und Trübung des Urin-Blut-Gemisches eine klinisch relevante Erhöhung des UPCs (borderline Proteinurie) auftrat. Für eine erste sichtbare makroskopische Veränderung des Urins waren circa 100 RBC/HPF nötig.

Im zweiten Studienteil erfolgte die Auswertung von 339 Datensätzen von Katzen, bei denen eine vollständige Urinuntersuchung inklusive UPC vorlag. Es wurden ausschließlich Erstuntersuchungen berücksichtigt und neben dem Einfluss der Sedimentuntersuchung auf den UPC waren ebenfalls die Urinentnahmearten, der Urin pH-Wert und das spezifische Uringewicht Teil der Untersuchungen. Die UPC-Werte der Katzen wurden anhand der IRIS Guidelines in die UPC Unterkategorien eingeteilt (35,4% UPC $< 0,2$, keine Proteinurie; 28,0% UPC 0,2-0,4, borderline Proteinurie; 36,3% UPC $> 0,4$, Proteinurie).

Im jeweiligen Vergleich zum inaktiven Sediment waren signifikant höhere UPC-Werte beim Vorliegen einer Hämaturie (> 5 RBC/HPF) ($P= 0,0003$), einer Pyurie (> 5 WBC/HPF) ($P < 0,0001$), der Kombination Hämaturie und Pyurie (> 5 RBC & WBC/HPF) ($P < 0,0001$) sowie Bakteriurie (jeglicher Nachweis von Bakterien) ($P= 0,05$) vorhanden. Keine signifikante Unterscheidung der UPC-Werte konnte bei dem Vorliegen einer positiven oder negativen bakteriologischen Untersuchung festgestellt werden ($P= 0,2$). Das Fehlen einer Hämaturie, Pyurie und Bakteriurie im Urinsediment zeigte eine Spezifität von 100% mit der Urinkultur als Referenztest und somit kann in diesen Fällen auf eine bakteriologische Urinuntersuchung verzichtet werden.

Die signifikanten Unterschiede in den USG Gruppen („1.008 bis 1.012“ vs. „>1.034“ $P < 0,0001$; „1.013 bis 1.034“ vs. „> 1.034“ $P = 0,0069$) konnten den Einfluss des spezifischen Gewichtes auf den UPC nachweisen. Je niedriger das USG war, umso höhere UPC-Werte konnten nachgewiesen werden im Gegensatz zum Urinteststreifen (Protein), bei dem der Nachweis mit steigendem USG zunahm. Hingegen konnte kein Zusammenhang einer Proteinurie mit einem sauren Urin pH-Wert gezeigt werden.

Die fragliche diagnostische Verwendbarkeit des Urinteststreifens „Protein“ mit dem UPC als Referenztest konnte vor allem im Zusammenhang mit dem USG gesehen werden, welches für viele falsch negative sowie falsch positive Ergebnisse verantwortlich war.

Aufgrund spezieller Erkrankungen der Katzen bei denen Spontanurin oder Katheterurin untersucht wurde, konnte trotz signifikanter Unterschiede („Katheterurin“ vs. „Zystozenteseurin“ $P < 0,0001$; „Katheterurin“ vs. „Spontanurin“ $P = 0,0034$; „Spontanurin“ vs. „Zystozenteseurin“ $P = 0,0048$) keine Aussage über die Verwendung von Spontanurin als Alternative zur Zystozentese getroffen werden. Daher werden weitere prospektive Studien mit Vergleichsproben verschiedener Urinentnahmearten der gleichen Katze benötigt.

Als Fazit der gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit kann der Urin bei einer nachgewiesenen Hämaturie, solange dieser keine makroskopischen Farbveränderungen aufweist oder im Zusammenhang mit einem aktiven Sediment steht, zur Untereinteilung nach den IRIS Guidelines verwendet werden. Aufgrund der niedrigsten UPC-Werte beim durch Zystozentese gewonnenen Urin (im Median 0,25) sollte nach Möglichkeit diese Urinentnahme bevorzugt werden bis adäquate Vergleichsstudien vorhanden sind.

7 Summary

The aim of this study was to investigate the influence of sediment analysis and urine collection methods on UPC in cats. Since cats with chronic kidney disease and UPC values > 0.4 have a fourfold higher mortality rate, it is important to know all pre-analytical and analytical factors influencing UPC.

In the first part of the study, the influence of hematuria (>5 RBC/HPF) on the UPC was determined using a prospective study. Cat collection urine with a UPC < 0.2 in which no erythrocytes were detectable on the urine dipstick or in the urine sediment, cat blood was added in increasing amounts. A complete urinalysis (macroscopic assessment, specific gravity, urine dipstick, sediment, determination of the UPC) of each urine-blood mixture was performed. The results showed that a clinically relevant increase in UPC (borderline proteinuria) did not occur until the urine blood mixture changed colour and became cloudy red. Approximately 100 RBC/HPF were required for the first visible macroscopic change in urine.

In the second part of the study, 339 data set of cats were evaluated, in which a complete urinalysis including UPC was available. Only initial investigations were taken into account and, in addition to the influence of the sediment investigation on the UPC, the urine collection methods, the urine pH value and the specific gravity were also part of the investigations. The UPC values of cats were divided into UPC substages according to IRIS guidelines (35,4% UPC $< 0,2$, no proteinuria; 28,0% UPC 0,2-0,4, borderline proteinuria; 36,3% UPC $> 0,4$, proteinuria).

Compared to the inactive sediment, significantly higher UPC values were present in the presence of hematuria (> 5 RBC/HPF) ($P= 0.0003$), pyuria (>5 WBC/HPF) ($P < 0,0001$), the combination hematuria and pyuria (> 5 RBC and WBC/HPF) ($P < 0,0001$) and bacteriuria (any detection of bacteria) ($P= 0,05$). No significant differentiation of UPC values was found in the presence of a positive or negative urine culture ($P= 0,2$). The absence of hematuria, pyuria and bacteriuria in the urine sediment showed a specificity of 100 % with the urine culture as a reference test and thus a bacteriological urine examination can be dispensed with these cases.

The significant differences in the USG groups (“1.008 to 1.012” vs. “ >1.034 ” $P < 0,0001$; “1.013 to 1.034” vs. “ > 1.034 ” $P= 0,0069$) could demonstrate the influence of specific gravity on the UPC. The lower the USG was, the higher the UPC values could be detected

in contrast to the urine dipstick (protein), in which the detection increasing USG. However, no connection between proteinuria and acidic urine pH could be shown.

The questionable diagnostic applicability of the urine dipstick “protein” with the UPC as reference test could be seen above all in connection with the USG, which was responsible for many false negative and false positive results.

Due to special diseases of cats in which spontaneous urine or catheter urine was examined, despite significant differences (“catheter urine” vs. “cystocentesis” $P < 0,0001$; “catheter urine” vs. “spontaneous urine” $P = 0,0034$; “spontaneous urine” vs. “cystocentesis” $P = 0,0048$) no statement could be made about the use of spontaneous urine as an alternative to cystocentesis. Therefore, further prospective studies with comparative samples of different urine samples from the same cat are required.

As a conclusion of the findings of this work, urine can be used for substaging according to the IRIS guidelines in cases of proven hematuria as long as it does not show any macroscopic colour changes or is associated with an active sediment. Due to the lowest UPC values in cystocentesis urine (median 0,25) this urine collection should be preferred if possible until adequate comparative studies are available.

8 References

Abraham G, Ungemach FR (2006): Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Hund und Katze. *Tierärztliche Praxis* 34 (04): 283–296.

Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD (1992): Correlation of Urine Protein/Creatinine Ratio and Twenty-Four-Hour Urinary Protein Excretion in Normal Cats and Cats with Surgically Induced Chronic Renal Failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 6: 36–40.

Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD, Hostetter TH (1994): Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 70: 347–357.

Albasan H, Lulich JP, Osborne CA, Lekcharoensuk C, Ulrich LK, Carpenter KA (2003): Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222: 176–179.

Al-Ghazlat SA, Langston CE, Greco DS, Reine NJ, May SN, Shofer FS (2011): The prevalence of microalbuminuria and proteinuria in cats with diabetes mellitus. *Topics in Companion Animal Medicine* 26: 154–157.

Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM (1985): Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *The Journal of clinical investigation* 76: 612–619.

Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T (2001): European guidelines for urinalysis. A collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clinical Microbiology and Infection* 7: 173–178.

Bagley RS, DVM, Center, Sharon A, DVM, Lewis, Robert M., DVM, PhD, Shin, Sang, DVM, Dougherty, Susan A., DVM, Randolph, John F., DVM, and Erb, Hollis, DVM P (1991): The effect of experimental cystitis and iatrogenic blood contamination on the urine protein creatinine ratio in the dog *JVIM* 1991. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5 (2): 66–70.

Bailiff NL, Westropp JL, Nelson RW, Sykes JE, Owens SD, Kass PH (2008): Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Veterinary Clinical Pathology* 37: 317–322.

Barber P (2003): Diagnosis and management of chronic renal failure in the cat. In *Practice* 25: 306–313.

Barber PJ (2004): The Kidney. In: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (Hrsg.), *Feline medicine and therapeutics*. Blackwell Pub.; Iowa State Press 3rd ed., Oxford, UK, Ames, Iowa.

Barsanti JA, Brown J, Marks A, Reece L, Greene CE, Finco DR (1996): Relationship of lower urinary tract signs to seropositivity for feline immunodeficiency virus in cats. *J Vet Intern Med* 10: 34–38.

Barsanti JA, Finco DR (1979): Protein concentration in urine of normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* 40: 1583–1588.

Bartges J (2011): Urine culture. In: Bartges J, Polzin DJ (Hrsg.), *Nephrology and Urology of Small Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, UK.

Bayramli G, Ulutas B (2008): Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *Veterinary Clinical Pathology* 37: 312–316.

Beatrice L, Nizi F, Callegari D, Paltrinieri S, Zini E, D'Ippolito P, Zatelli A (2010): Comparison of urine protein-to-creatinine ratio in urine samples collected by cystocentesis versus free catch in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236: 1221–1224.

Beer K, Drobotz K (2016): Stabilization of the Uremic Patient. Urinary catheterization. In: Aronson LR (Hrsg.), *Small animal surgical emergencies*. John Wiley and Sons Inc, Ames, Iowa, 185–237.

Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M (2008): Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22: 1111–1117.

Braff J, Obare E, Yerramilli M, Elliott J (2014): Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 1699–1701.

Brazzell JL (2011): Hematocrit. In: Vaden SL, Knoll JS, Smith FWK, Tilley LP (Hrsg.), Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult. Canine and Feline. John Wiley & Sons 5th ed., Hoboken, 360–362.

Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD (1978): Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *The New England journal of medicine* 298: 826–833.

Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Allen T, Cowell C, Finco DR (1998): Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 131: 447–455.

Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Kang CW, Allen T, Cowell C, Finco DR (2000): Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 135: 275–286.

Brown SA, Brown CA, Jacobs G, Stiles J, Hendi RS, Wilson S (2001): Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *American Journal of Veterinary Research* 62: 375–383.

Brown SA, Brown CA (1995): Single-nephron renal ablation adaptations in cats. *American Journal of Physiology* 269 (5Pt 2): R1002-R1008.

Bugbee AC, Coleman AE, Wang A, Woolcock AD, Brown SA (2014): Telmisartan treatment of refractory proteinuria in a dog. *J Vet Intern Med* 28: 1871–1874.

Burkholder WJ, Lees GE, LeBlanc AK, Slater MR, Bauer JE, Kashtan CE, McCracken BA, Hannah SS (2004): Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med* 18: 165–175.

Ceron JJ, Eckersall PD, Martynez-Subiela S (2005): Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* 34: 85–99.

Chakrabarti S, Syme HM, Elliott J (2012): Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 26: 275–281.

Christensen EI, Birn H (2001): Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 280 (4): F562-F573.

Cortes P (1999): Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis. Clinical implications. *Nephrology Dialysis Transplantation* 14: 1351–1354.

Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, Steinbach SML (2017): Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 31: 799–804.

D'Amico G, Bazzi C (2003): Pathophysiology of proteinuria. *Kidney international* 63: 809–825.

Defauw PAM, van de Maele I, Duchateau L, Polis IE, Saunders JH, Daminet S (2011): Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *Journal of feline medicine and surgery* 13: 967–975.

DiBartola SP, Hill RL, Fechheimer NS, Powers JD (1986a): Pedigree analysis of Abyssinian cats with familial amyloidosis. *American Journal of Veterinary Research* 47: 2666–2668.

DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, Tarr MJ (1987): Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 190: 1196–1202.

DiBartola SP, Tarr MJ, Benson MD (1986b): Tissue distribution of amyloid deposits in Abyssinian cats with familial amyloidosis. *Journal of comparative pathology* 96: 387–398.

Dorsch R, Vopelius-Feldt C von, Wolf G, Mueller RS, Straubinger RK, Hartmann K (2016): Bakterielle Harnwegsinfektionen bei Katzen. Prävalenz prädisponierender Erkrankungen und bakterieller Isolate sowie Ermittlung der antimikrobiellen Resistenz gegenüber häufig eingesetzten Antibiotika. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 44: 227–236.

Duffy ME, Specht A, Hill RC (2015): Comparison between Urine Protein: Creatinine Ratios of Samples Obtained from Dogs in Home and Hospital Settings. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29: 1029–1035.

Eckersall PD, Bell R (2010): Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Veterinary journal* (London, England : 1997) 185: 23–27.

Eggertsdóttir AV, Lund HS, Krontveit R, Sørum H (2007): Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease. A clinical study of 134 cases in Norway. *Journal of feline medicine and surgery* 9: 458–465.

Elliott DA (2006): Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 36: 1377-84, viii.

Elliott J, Barber PJ (1998): Feline chronic renal failure. Clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Animal Practice* 39: 78–85.

Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ (2000): Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *The Journal of small animal practice* 41: 235–242.

Elliott J, Syme HM (2006): Editorial. Proteinuria in Chronic Kidney Disease in Cats- Prognostic Marker or Therapeutic Target? *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20: 1052–1053.

Elliott J, Watson ADJ (2014): Chronic Kidney Disease. International Renal Interest Society Staging and Management. In: Bonagura JD, Twedt DC, Kirk RW (Hrsg.), *Kirk's current veterinary therapy XV*. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.

Ferlizza E, Dondi F, Andreani G, Bucci D, Archer J, Isani G (2017): Validation of an electrophoretic method to detect albuminuria in cats. *Journal of feline medicine and surgery* 19: 860–868.

Finco DR, Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Sunvold G, Cooper TL (1998): Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *American Journal of Veterinary Research* 59: 575–582.

Fry MM (2011): Urinalysis. In: Bartges J, Polzin DJ (Hrsg.), *Nephrology and Urology of Small Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, UK, 47–57.

Fyfe JC, Hemker SL, Venta PJ, Stebbing B, Giger U (2014): Selective intestinal cobalamin malabsorption with proteinuria (Imerslund-Grasbeck syndrome) in juvenile Beagles. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 356–362.

Gäbel G, Fromm M (2015): Niere. In: Arnold W, Aschenbach JR, Aurich C, Breer H, Breves G, Bruckmaier R, Deeg C, Diener M, Einspanier A, Engelhardt Wv, Erben RG, Fromm M, Fuhrmann H, Gassmann M, Gerstberger R, Gros G, Gäbel G, Göbel T, Hammon H, Huber K, Kaske M, Kaspers B, Langhans W, Leonhard-Marek S, Lutz TA (Hrsg.), Physiologie der Haustiere 5., vollständig überarbeitete Auflage.

Gekle M (1998): Renal Proximal Tubular Albumin Reabsorption: Daily Prevention of Albuminuria. News in physiological sciences : an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society 13: 5–11.

Gerber B, Boretti FS, Kley S, Luluha P, Müller C, Sieber N, Unterer S, Wenger M, Flückiger M, Glaus T, Reusch CE (2005): Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. J Small Animal Practice 46: 571–577.

Graham PA (2017): Urinalysis. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E (Hrsg.), Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and the cat. Elsevier Eighth edition, St. Louis, Missouri, 849-865.

Grauer GF (2011a): Introduction: proteinuric renal disease. Topics in Companion Animal Medicine 26: 119–120.

Grauer GF (2011b): Proteinuria: Measurement and Interpretation. Topics in Companion Animal Medicine 26: 121–127.

Grauer GF (2014): Proteinuria/ Albuminuria: Implications for Management. In: Bonagura JD, Twedt DC, Kirk RW (Hrsg.), Kirk's current veterinary therapy XV. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 849–852.

Greven J, Knobloch R von, Lubbecke F (2007): Pharmaka mit Einfluss auf die Nieren, den Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. In: Schmidt H, Estler C-J, Allendörfer J (Hrsg.), Pharmakologie und Toxikologie. Für Studium und Praxis ; mit 281 Tabellen. Schattauer 6., vollst. überarb. und erw. Aufl., Stuttgart, 549–596.

Guyton AC, Hall JE (2006): Textbook of medical physiology. Elsevier Saunders, 11th ed., Philadelphia.

Hammermond J, Myrick C, McCrann DJ, Scott M, Bilbrough G, DeNicola DB (2015): Clinical Pathology Focused Scientific Sessions. Application of current automated

microscopy technology to qualitative identification of urine formed elements in veterinary medicine. *Veterinary Clinical Pathology* 44: E1-E18.

Haraldsson B, Sorensson J (2004): Why Do We Not All Have Proteinuria? An Update of Our Current Understanding of the Glomerular Barrier. *News in Physiological Sciences* 19: 7–10.

Harley L, Langston CE (2012): Proteinuria in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal* 53 (6): 631–638.

Hauck FH, Tanner SM, Henker J, Laass MW (2008): Imerslund-Grasbeck syndrome in a 15-year-old German girl caused by compound heterozygous mutations in CUBN. *European journal of pediatrics* 167: 671–675.

Heinamaki P, Haavisto M, Lehtimaki I, Rajala S, Mattila K (1993): Cumulative prevalence of urinary characteristics in very old people. *Zeitschrift fur Gerontologie* 26: 293–296.

Hugonnard M, Chalvet-Monfray K, Dernis J, Pouzot-Nevoret C, Barthélémy A, Vialard J, Goy-Thollot I (2013): Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease. A pilot study. *Journal of feline medicine and surgery* 15: 843–848.

IRIS (2016): International Renal Interest Society (IRIS). IRIS Staging of CKD (modified 2015). <http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf#page=8> (10.01.2017).

Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Neaton JD, Kirk CA, Allen TA, Swanson LL (2005): Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226: 393–400.

Jepson RE, Elliott J, Brodbelt D, Syme HM (2007): Effect of Control of Systolic Blood Pressure on Survival in Cats with Systemic Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 402–409.

Jepson RE, Syme HM, Vallance C, Elliott J (2008): Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, l-arginine, and nitrite/nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22: 317–324.

- Joles JA, Sanders M, Velthuisen J, Den Hertog JM, van Dijk C (1984):** Proteinuria in intact and splenectomized dogs after running and swimming. *International journal of sports medicine* 5: 311–316.
- Kajikawa T, Furuta A, Onishi T, Tajima T, Sugii S (1999):** Changes in concentrations of serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, haptoglobin, and C-reactive protein in feline sera due to induced inflammation and surgery. *Veterinary immunology and immunopathology* 68: 91–98.
- Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchison FN (1986):** Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney international* 29: 572–577.
- Kim S, Iwao H (2000):** Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacological reviews* 52: 11–34.
- King JN, Gunn-Moore DA, Tasker S, Gleadhill A, Strehlau G (2006):** Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20: 1054–1064.
- King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, Strehlau G (2007):** Prognostic Factors in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 21 (5): 906–916.
- Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, Wickstrom SL, Johnston GR, Fletcher TF, Brown PA (1991):** Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199: 211–216.
- Kuwahara Y, Ohba Y, Kitoh K, Kuwahara N, Kitagawa H (2006):** Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *J Small Animal Practice* 47: 446–450.
- Lavoie JL, Sigmund CD (2003):** Minireview. Overview of the renin-angiotensin system--an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 144: 2179–2183.
- Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GF, Vaden SL (2005a):** Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats. 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19: 377–385.

Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer, GF and Vaden, SL (2005b): Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med* 19 (3): 377–385.

Lefebvre HP (2011): Renal function testing. In: Bartges J, Polzin DJ (Hrsg.), *Nephrology and Urology of Small Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, UK, 91–96.

Lefebvre HP, Toutain PL (2004): Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 27: 265–281.

Lemberger SIK, Deeg CA, Hauck SM, Amann B, Hirmer S, Hartmann K, Dorsch R (2011): comparison of urine protein profiles in cats without urinary tract disease and cats with idiopathic cystitis bacterial urinary tract infection or urolithiasis. *American Journal of Veterinary Research* 72 (19): 1407–1415.

LeVine DN, Zhang D, Harris T, Vaden SL (2010): The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Veterinary Clinical Pathology* 39: 53–56.

Litster A, Moss S, Platell J, Trott DJ (2009): Occult bacterial lower urinary tract infections in cats-urinalysis and culture findings. *Veterinary microbiology* 136: 130–134.

Litster A, Moss SM, Honnery M, Rees B, Trott DJ (2007): Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Veterinary microbiology* 121: 182–188.

Littman MP (2011): Protein-losing nephropathy in small animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 41: 31–62.

Lyon SD, D. V.M., Sanderson MW, DVM, MS, DACVPM, Vaden SL, DVM, PhD, DACVIM (2010): Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of cats and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*: 874–879.

Mahajan S, Tiwari S, Bharani R, Bhowmik D, Ravi S, Agarwal SK, Tiwari SC (2006): Spectrum of acute renal failure and factors predicting its outcome in an intensive care unit in India. *Renal failure* 28: 119–124.

Mardell EJ, Sparkes AH (2006): Evaluation of a commercial in-house test kit for the semi-quantitative assessment of microalbuminuria in cats. *Journal of feline medicine and surgery* 8: 269–278.

Martínez-Subiela S, García-Martínez JD, Tvarijonaviciute A, Tecles F, Caldin M, Bernal LJ, Cerón JJ (2013): Urinary C reactive protein levels in dogs with leishmaniasis at different stages of renal damage. *Research in Veterinary Science* 95: 924–929.

Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P (1996): Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *The New England journal of medicine* 334: 939–945.

Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN (2007): Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of feline medicine and surgery* 9: 124–132.

McCaw DL, Knapp DW, Hewett JE (1985): Effect of collection time and exercise restriction on the prediction of urine protein excretion, using urine protein/creatinine ratio in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 46: 1665–1669.

Meyer-Lindenberg A, Wohlsein P, Trautwein G, Nolte I (1997): Urinproteinanalyse mit der Natrium-Dodecyl-Sulfat-Polyacrylamid-Gradientengel Elektrophorese (SDS-PAGE) bei gesunden und nierenkranken Katzen. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 44: 39–54.

Mizutani H, Koyama H, Watanabe T, Kitagawa H, Nakano M, Kajiwara K, King JN (2006): Evaluation of the Clinical Efficacy of Benazepril in the Treatment of Chronic Renal Insufficiency in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20: 1074–1079.

Monroe WE, Davenport DJ, Saunders GK (1989): Twenty-four hour urinary protein loss in healthy cats and the urinary protein-creatinine ratio as an estimate. *American Journal of Veterinary Research* 50: 1906–1909.

Moritz A, Schwendenwein I, Kraft W (2013): Harnapparat. In: Kraft W, Dürr UM (Hrsg.), *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Schattauer 7., vollst. aktualisierte u. erweiterte Aufl., Stuttgart, 420–486.

Mundel P, Shankland SJ (2002): Podocyte biology and response to injury. *Journal of the American Society of Nephrology*: JASN 13: 3005–3015.

Murata H, Shimada N, Yoshioka M (2004): Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis. An overview. *Veterinary journal* (London, England: 1997) 168: 28–40.

Nabity MB (2011): Urine protein and microalbuminuria. In: Bartges J, Polzin DJ (Hrsg.), *Nephrology and Urology of Small Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, UK, 58–61.

Nickel R (2013): Tumoren der Harnblase. In: Kessler M, Ammer H (Hrsg.), *Kleintieronkologie. Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hund und Katze*. Enke 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, 352–360.

Obialo CI, Okonofua EC, Nzerue MC, Tayade AS, Riley LJ (1999): Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney international* 56: 1058–1063.

Osborne CA, Lulich JP, Albasan H (2011): The ins and outs of urine collection. In: Bartges J, Polzin DJ (Hrsg.), *Nephrology and Urology of Small Animals*. John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, UK.

Ottenjann M, Weingart C, Arndt G, Kohn B (2006): Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20: 1143–1150.

Paltrinieri S (2008): The feline acute phase reaction. *Veterinary journal* (London, England: 1997) 177: 26–35.

Panboon I, Asawakarn S, Pusoonthornthum R (2017): Urine protein, urine protein to creatinine ratio and N-acetyl- β -D-glucosaminidase index in cats with idiopathic cystitis vs healthy control cats. *Journal of feline medicine and surgery* 19: 869–875.

Parker VJ, Freeman LM (2012): Focus on nutrition. Nutritional management of protein-losing nephropathy in dogs. *Compendium* (Yardley, PA) 34: E6.

Pepys MB, Hirschfield GM (2003): C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation* 111: 1805–1812.

Perico N, Codreanu I, Schieppati A, Remuzzi G (2005): Pathophysiology of disease progression in proteinuric nephropathies. *Kidney international. Supplement*: S79-82.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL (1995): Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Annals of internal medicine* 123: 754–762.

Polzin DJ (2017): Chronic Kidney Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E (Hrsg.), *Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and the cat. Elsevier Eighth edition*, St. Louis, Missouri, 4693–4734.

Raila J, Aupperle H, Raila G, Schoon H-A, Schweigert FJ (2007): Renal pathology and urinary protein excretion in a 14-month-old Bernese mountain dog with chronic renal failure. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine* 54: 131–135.

Raila J, Forterre S, Schweigert FJ (2005): Physiologic and pathophysiologic fundamentals of proteinuria - a review. *Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift* 118: 229–239.

Raila J, Neumann U, Schweigert FJ (2003): Immunochemical Localization of Megalin, Retinol-binding protein and Tamm–Horsfall Glycoprotein in the Kidneys of Dogs. *Veterinary Research Communications* 27: 125–135.

Raila J, Schweigert FJ, Kohn B (2011): C-reactive protein concentrations in serum of dogs with naturally occurring renal disease. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc* 23: 710–715.

Reine NJ, Langston CE (2005): Urinalysis interpretation: How to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 20: 2–10.

Rishniw M, Bicalho R (2015): Factors affecting urine specific gravity in apparently healthy cats presenting to first opinion practice for routine evaluation. *Journal of feline medicine and surgery* 17: 329–337.

Rizzi TE, Clinkenbeard KD, Meinkoth JH (2010): Normal Hematology of the cat. In: Weiss DJ, Wardrop KJ (Hrsg.), Schalm`s veterinary hematology. Wiley-Blackwell 6th ed., Iowa (Estados Unidos), 811–820.

Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, Lowry SR, Koehler LA, Polzin DJ (2006): Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229: 949–957.

Rossi G, Giori L, Campagnola S, Zatelli A, Zini E, Paltrinieri S (2012): Evaluation of factors that affect analytic variability of urine protein-to-creatinine ratio determination in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 73: 779–788.

Roudebush P, Polzin DJ, Ross SJ, Towell TL, Adams LG, Dru Forrester S (2009): Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence? *Journal of feline medicine and surgery* 11: 195–210.

Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G (2012): Mechanisms and treatment of CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 23: 1917–1928.

Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G (1998): Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney international* 53: 1209–1216.

Sasaki K, MA Z, Khatlani TS, Okuda M, Inokuma H, Onishi T (2003): Evaluation of Feline Serum Amyloid A (SAA) as an Inflammatory Marker. *J. Vet. Med. Sci.* 65: 545–548.

Scarpa P, Vitiello T, Riedo L, Persico M, Martino PA (2015): Research Communications of the 24th ECVIM-CA Congress. Urinary Tract Infections in Dogs and Cats: Urine Culture Versus Urinalysis. *J Vet Intern Med* 29: 423–483.

Schierok H, Pairet M, Huel N, Wienen W (2001): Effects of telmisartan on renal excretory function in conscious dogs. *The Journal of international medical research* 29: 131–139.

Schwendenwein I (2013): Serumproteine- Plasmaproteine. In: Kraft W, Dürr UM (Hrsg.), *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Schattauer 7., vollst. aktualisierte u. erweiterte Aufl., Stuttgart, 292–303.

Scott Brown (2011): Physiology of the kidneys. In: Bartges J, Polzin DJ (Hrsg.), Nephrology and Urology of Small Animals. John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, UK, 10–17.

Sent U, Gössl R, Elliott J, Syme HM, Zimmering T (2015): Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 29: 1479–1487.

Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, Langston C, Lefebvre HP, White J, Quimby J (2016): ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of feline medicine and surgery* 18: 219–239.

Spohr A, Schjoth B, Wiinberg B, Houser G, Willesen J, Rem Jessen L, Guarabassi L, Schjaerff M, Eriksen, Thomas, Frokjaer Jensen, Vibeke (2012): Antibiotikavejledning til familiedyr. SvHKS, 1. oplag, Kbh.

Steinbach S, Dahlem DP, Neiger R (2016): Urine protein: creatinine ratio (upc) and its relation to naturally occurring pyuria and plasma acute phase proteins in dogs. In: Research Communications of the 25th ECVIM-CA Congress (Hrsg.), Lissabon, pp. 382.

Swenson CL, Boisvert AM, Gibbons-Burgener SN, Kruger JM (2011): Evaluation of modified Wright-staining of dried urinary sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in cats. *Veterinary Clinical Pathology* 40: 256–264.

Swenson CL, Boisvert AM, Kruger JM, Gibbons-Burgener SN (2004): Evaluation of modified Wright-staining of urine sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224: 1282–1289.

Syme HM (2009): Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator? *Journal of feline medicine and surgery* 11: 211–218.

Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J (2006): Survival of Cats with Naturally Occurring Chronic Renal Failure Is Related to Severity of Proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20: 528–535.

Tamamoto T, Ohno K, Takahashi M, Nakashima K, Fujino Y, Tsujimoto H (2013): Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. *Journal of*

veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc 25: 428–432.

Thelle K, Christensen EI, Vorum H, Ørskov H, Birn H (2006): Characterization of proteinuria and tubular protein uptake in a new model of oral L-lysine administration in rats. *Kidney international* 69: 1333–1340.

Thurman JM, Schrier RW (2003): Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on blood pressure and the kidney. *The American Journal of Medicine* 114: 588–598.

Torre M, Foster JD (2018): Urine Microscopy to predict Urine Culture from Bacteriuria in Dogs and Cats, *IRIS Renal Week*, Davis, California.

Vaden SL (2017): Glomerular Diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E (Hrsg.), *Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and the cat*. Elsevier Eighth edition, St. Louis, Missouri, 4735–4763.

Vaden SL, Pressler BM, Lappin MR, Jensen WA (2004): Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. *Veterinary Clinical Pathology* 33 (1): 14–19.

Vaden SL, Wood PA, Ledley FD, Cornwell PE, Miller RT, Page R (1992): Cobalamin deficiency associated with methylmalonic acidemia in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200: 1101–1103.

Valenciano AC, Decker LS, Cowell RL (2010): Interpretation of Feline Leukozyte Responses. In: Weiss DJ, Wardrop KJ (Hrsg.), *Schalm`s veterinary hematology*. Wiley-Blackwell 6th ed., Iowa (Estados Unidos), 335–344.

van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, Meyer E, Croubels S, Vandermeulen E, Kooistra H, Saunders JH, Binst D, Daminet S (2009): Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domestic animal endocrinology* 36: 45–56.

Vaske HH, Schermerhorn T, Grauer GF (2016): Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *Journal of feline medicine and surgery* 18: 55–59.

Vientós-Plotts AI, Behrend EN, Welles EG, Chew DJ, Gaillard PR, Busler JN, Lee HP (2018): Effect of blood contamination on results of dipstick evaluation and urine

protein-to-urine creatinine ratio for urine samples from dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research* 79: 525–531.

Vilhena HCR, Santos RR, Sargo TJ, Lima TB, Dias SS, Pastorinho MR, Queiroga FL, Silvestre-Ferreira AC (2015): Urine protein-to-creatinine concentration ratio in samples collected by means of cystocentesis versus manual compression in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 246: 862–867.

Waller KV, Ward KM, Mahan JD, Wismatt DK (1989): Current Concepts in Proteinuria. *clinical chemistry* 35: 755–765.

Welles EG, Whatley EM, Hall AS, Wright JC (2006): Comparison of Multistix PRO dipsticks with other biochemical assays for determining urine protein (UP), urine creatinine (UC), and UP:UC ratio in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology* 35 (1): 31–36.

White JD, Stevenson M, Malik R, Snow D, Norris JM (2013): Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *Journal of feline medicine and surgery* 15: 459–465.

Whittemore JC, Miyoshi Z, Jensen WA, Radecki SV, Lappin MR (2007): Association of microalbuminuria and the urine albumin-to-creatinine ratio with systemic disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230: 1165–1169.

Windberger U, Bartholovitsch A, Plasenzotti R, Korak KJ, Heinze G (2003): Whole Blood Viscosity, Plasma Viscosity and Erythrocyte Aggregation in Nine Mammalian Species. Reference Values and Comparison of Data. *Experimental Physiology* 88: 431–440.

Worwag S, Langston CE (2008): Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232: 728–732.

Zaman Z, Fogazzi GB, Garigali G, Croci MD, Bayer G, Kráncz T (2010): Urine sediment analysis. Analytical and diagnostic performance of sediMAX - a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 411: 147–154.

Zatelli A, Paltrinieri S, Nizi F, Roura X, Zini E (2010): Evaluation of a urine dipstick test for confirmation or exclusion of proteinuria in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71: 235–240.

Zoran DL (2002): The carnivore connection to nutrition in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221: 1559–1567.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6741-0



9 783835 196741 0