

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 Harnbildung**

Im Laufe der Evolution hat sich die Niere als Kontrollorgan für die Homöostase im Körper entwickelt. Alle Substanzen, die dem Körper erhalten bleiben sollen, werden resorbiert, energetisch nicht verwertbare Endprodukte des Protein- bzw. Aminosäurenstoffwechsels sowie Wasser- und Elektrolytüberschüsse werden mit dem Endharn ausgeschieden (DEETJEN 1990).

Die Funktionseinheiten der Nieren sind die Nephrone. Diese setzen sich aus dem Glomerulus mit der Bowmanschen Kapsel, dem proximalen Konvolut, der Henleschen Schleife sowie dem distalen Konvolut zusammen und münden schließlich zu mehreren gemeinsam in einer Sammelrohrstrecke (KOCK 1990, KINDLER 1996).

Durch Ultrafiltration wird eine große Menge extrazellulärer Flüssigkeit in den Glomeruli separiert; dieser Primärharn wird im Tubulussystem weiter über Resorptions- und Sekretionsprozesse modifiziert und schließlich als Endharn über die Ureteren, die Harnblase und die Urethra ausgeschieden (DEETJEN 1990).

### **2.2 Besonderheiten der Harnbildung des Kaninchens**

Im Gegensatz zu den meisten anderen Säugern ist die Niere des Kaninchens unipapillär. Jede Kaninchenniere besteht aus ca. 200.000 Nephronen (NIETZ 1997). KOCK (1990) konnte eine negative Korrelation zwischen dem Nierengewicht und der Nierenkörperchendichte bei Kaninchen nachweisen.

Die Blutgefäßbündel in der Medulla enthalten nur Vasa recta (arterielle und venöse). Dies läßt auf eine mäßige Harnkonzentrationsfähigkeit bei den in der Labormedizin gebräuchlichen Kaninchenrassen schließen, wie sie auch die meisten anderen Säuger aufweisen (BANKIR und DE ROUFFIGNAC 1985). Bei australischen Kaninchen in

wüstenartigen Gegenden konnte eine starke Konzentrationsfähigkeit der vergleichsweise großen Nieren festgestellt werden. Kaninchen, die in alpinen Regionen Australiens leben, besitzen dagegen eine im Vergleich dazu um 25 % erniedrigte Nierenmasse. Der gravierendste Unterschied besteht jedoch in der Größe der Medulla, die bei Kaninchen in Wüstengebieten (rohfaserreiches Futter mit hohem Salzgehalt und niedrigem Proteingehalt sowie restriktive Wasserversorgung) lang ist, bei in alpinen Gegenden lebenden Kaninchen (proteinreiches Futter mit niedrigem Salzgehalt) hingegen kurz (NIETZ 1997).

Nach der Geburt nimmt die Anzahl der Glomeruli in der Kaninchenniere noch zu (wie auch bei der Ratte), während z.B. bei Mensch und Hund zum Zeitpunkt der Geburt alle Glomeruli vorliegen. Die Anzahl der Glomeruli, die gleichzeitig aktiv sind, kann sich stark verändern. Dies ist bei Amphibien und neonatalen Säugetieren bekannt, nicht jedoch bei anderen adulten Mammaliern. Selbst eine 16-fache Erhöhung der Wasserdiurese führt zu keiner nennenswerten Änderung der glomerulären Filtrationsrate, ebenso wie ein zweifach erhöhter Blutdruck kaum Auswirkungen auf den renalen Plasmafluß oder die GFR zeigt, nicht einmal bei Kaninchen mit denervierten Nieren. Dieser Grad an Autoregulation wie er bei Kaninchen vorkommt, ist bei anderen Säugern nicht bekannt (BREWER und CRUISE 1994).

Die Harnproduktion beträgt bei Kaninchen 20-250 ml/kg KGW in 24 h. Sie liegt durchschnittlich bei ca. 130 ml/kg KGW, beim Hund z.B. bei 31 ml/kg KGW (DÜRR und KRAFT 1975, BREWER und CRUISE 1994).

Die Rückresorption von Bicarbonat im renalen Tubulus ist bei Kaninchen weniger effektiv als bei anderen Säugern. Im dicken aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife fehlt das Enzym Carboanhydrase, welches für die Reaktion  $\text{HCO}_3^- \Leftrightarrow \text{CO}_2$  benötigt wird. Durch das erhöhte Angebot von Bicarbonat (u.a. durch Koprophagie) findet eine zusätzliche Alkalisierung des Harnes statt (BREWER und CRUISE 1994).

Kalzium wird von Kaninchen nicht bedarfsorientiert resorbiert. Bei höherer Aufnahme über das Futter erhöht sich die Resorption aus dem Darm ebenfalls. Das

Hauptausscheidungsorgan für Kalzium und Magnesium ist bei Kaninchen die Niere (ähnliches gilt für Hamster und Meerschweinchen) (KAMPHUES 1989). Bei anderen Haussäugetieren erfolgt die Exkretion des Kalziums hauptsächlich (85-95 %) über den Magen-Darm-Trakt (KETZ 1989).

CHEEKE und AMBERG führten 1973 eine Vergleichsuntersuchung an Ratten und Kaninchen durch. Dabei stellten sie fest, daß bei einem Futtermittel mit 10 %  $\text{CaCO}_3$ - Zusatz zu einer Ration aus Luzerne, Mais und Sojabohnenmehl Ratten 2 %, Kaninchen jedoch über 60 % der zugeführten Kalziummenge renal ausschieden.

Der Serum-Kalzium-Spiegel korreliert bei adulten Tieren in der Regel direkt mit dem Harn-Kalzium-Spiegel (BREWER und CRUISE 1994).

Durch den besonderen Kalziumstoffwechsel sind Kaninchen (geringer auch Meerschweinchen und Hamster) für die Bildung von Harnries und Harnsteinen prädestiniert. Über die Reizung der Blasenwand durch die Kristalle können sich Entzündungen der Harnwege ausbilden (THIELE und FEHR 1999).

## 2.3 Harngewinnung

Die Art der Harngewinnung ist für die weitere Untersuchung und Interpretation der Ergebnisse von entscheidender Bedeutung. Zuverlässige Ergebnisse lassen sich nur über kontrollierte Gewinnung und Verarbeitung erreichen. Grundsätzlich gilt, daß der Harn möglichst steril gewonnen und innerhalb von maximal 1,5 h untersucht werden sollte ( HEINTZ und ALTHOF 1993).

### 2.3.1 Spontanharn

Der Urin wird bei Spontanmiktion in einem sterilen Gefäß aufgefangen. Wird der Anfangsstrahl verworfen, so spricht man vom Mittelstrahlurin. Insgesamt wird der Harn in drei Fraktionen untergliedert (KRAFT und DÜRR 1997):

- Die erste Portion des Harns enthält einen hohen Anteil an Zellen aus der Harnröhre, der Scheide (bzw. Präputium) sowie dem Geschlechtsapparat.
- Die zweite Portion repräsentiert in ihrer Zusammensetzung den Gesamturin.
- Die dritte Portion zeigt sich besonders bei Blasenkrankungen verändert.

Bei Kleintieren kann sich die Aufteilung in Fraktionen und deren Gewinnung als schwierig erweisen (BARSANTI und FINCO 1979A). KRAFT und DÜRR (1997) verweisen zudem auf die häufige Kontamination der Urinprobe bei Harngewinnung durch Spontanmiktion.

THOMSEN et al. (1986) führten bakteriologische Untersuchungen an Mittelstrahlurin und Katheterharn bei Hunden durch. Als Grenze für eine signifikante Bakteriurie wurden  $10^5$  Bakterien pro ml festgelegt. Dabei fanden sie, daß auch bei den durch Mittelstrahlurin gewonnenen Proben keine falsch positive signifikante Bakteriurie diagnostiziert wurde. Im Bereich ab  $10^5$  Bakterien/ml ergaben sich also bei unterschiedlichen Gewinnungsarten übereinstimmende Ergebnisse. Lediglich im Bereich  $10^2$  Bakterien/ml wurden im Mittelstrahlurin mehr Keime nachgewiesen als

im Katheterharn.

Bei Kaninchen ist es nicht möglich Spontanharn aufzufangen. Die Tiere können in eine saubere Plastikwanne oder einen Transportkäfig gesetzt werden. Daraus wird spontan abgesetzter Harn mit einer Spritze aufgezogen. Dieser Harn ist jedoch immer stark kontaminiert (SCHALL 1995).

### **2.3.2 Harngewinnung durch Blasenkompression**

Die Uringewinnung durch Kompression der Blase ist bei weiblichen Tieren häufig leichter durchführbar als bei männlichen. Ebenso wie bei der Gewinnung von Spontanurin kommt es oft zu einer Kontamination der Probe. Durch den Druck, der beim Ausmassieren des Urins auf die Blase ausgeübt wird, kann Urin in das Nierenbecken aufsteigen und dort zu einer Kontamination führen (KRAFT und DÜRR 1997).

BIVIN (1994) weist darauf hin, daß die manuelle Entleerung der Blase eher bei sedierten Kaninchen gelingt und die Gefahr einer Rupturierung der Blase durch zu große Krafteinwirkung hoch ist. Durch starke Abwehrbewegungen besteht zudem die Gefahr eines Wirbelsäulentraumas (THIELE und FEHR 1999).

### **2.3.3 Katheterisierung der Blase**

Durch diese Methode kann Harn direkt aus der Blase gewonnen werden. Das Katheterisieren sollte atraumatisch und aseptisch verlaufen. Das Risiko einer iatrogenen Zystitis wird dennoch von vielen Autoren, vor allem bei der Hündin, als sehr hoch eingeschätzt (BIERTUEMPFEL et al. 1981, BARSANTI 1984, SUTER 1994). Deshalb wird zur Harngewinnung eher ein Auffangen von Spontanharn oder die Zystozentese empfohlen. Lediglich zur Harnröhrendurchgängigkeitsprüfung, bei Blasenlähmung und bei der Ausscheidungskontrolle gilt der Katheter als Mittel der Wahl.

Die Katheterisierung von Kaninchen ist schwierig. Anatomische Verhältnisse und Abwehrbewegungen (bei unsedierten Tieren) erschweren die Durchführung und erhöhen das Risiko einer Traumatisierung (CRUISE und BREWER 1994). Unsedierte Tiere sollten grundsätzlich nicht katheterisiert werden (THIELE und FEHR 1999).

Bei männlichen Kaninchen kann die Katheterisierung leichter durchgeführt werden als beim weiblichen Tier (BIVIN 1994). Die Verletzungsgefahr (sowohl durch die Tiere selbst als auch durch den Untersucher) ist jedoch so groß, daß diese Methode zur Harngewinnung beim Kaninchen sehr umstritten ist (THIELE und FEHR 1999).

### **2.3.4 Zystozentese**

Die Vorteile der Blasenpunktion sind die einfache Technik, die bei richtiger Durchführung risikoarm ist, der steril gewonnene Harn und die fehlende iatrogene Kontamination der Blase. Ein mögliches Problem stellt die iatrogene Hämaturie dar. Voraussetzung für diese Technik ist entweder eine gefüllte Blase oder eine Punktion unter Ultraschallkontrolle. Bei vielen Tieren läßt sich die Zystozentese ohne Sedation durchführen (SUTER 1994, KRAFT 1996, MADER 1997). BIVIN (1994) rät dagegen bei Kaninchen zu einer leichten Sedation, da der Eingriff in Rückenlage durchgeführt wird und die kräftigen Hinterläufe nur schwer kontrollierbar sind. Bei Kaninchen kann eine übervolle Blase, ebenso wie bei Katzen, durch Punktion rupturieren (SCHALL 1995).

## 2.4 Harnanalyse

Durch Harnuntersuchungen können in erster Linie Erkenntnisse in der Frühdiagnostik, dem Verlauf und der Therapiekontrolle bei Erkrankungen der Niere und der harnableitenden Wege gewonnen werden. Auch für extrarenale Erkrankungen lassen sich häufig Hinweise finden, so z.B. bei Nachweis von Glukose, Ketonkörpern oder Gallenfarbstoffen im Urin (HEINTZ und ALTHOF 1993, KRAFT und DÜRR 1997).

Eine vollständige Harnanalyse besteht aus makroskopischer, physikalischer, chemischer und mikroskopischer Untersuchung.

HEINTZ und ALTHOF (1993) halten die mikroskopische Sedimentuntersuchung für unersetzlich. Sie bietet eine Vielzahl diagnostischer Möglichkeiten bei vergleichsweise einfachem Verfahren, welches in der Hauptsache Erfahrung zur Einordnung der Befunde benötigt.

Schnelltests (z.B. der Combur<sup>9</sup>-Test<sup>®</sup>) offerieren eine rasche und einfache Möglichkeit zur Routinediagnostik für den praktizierenden Tierarzt.

COLOMBO und RICHTERICH (1977) verweisen auf die drei wichtigsten Fehlerquellen bei allen einfachen Harnuntersuchungen (Labor und Schnelltests).

- Diurese-Fehler: er entsteht dadurch, daß nicht Ausscheidungen pro Zeiteinheit gemessen werden, sondern Konzentrationen. Dies liegt in der Natur der Schnelltests, die per definitionem eine Sammlung des Urins über längere Zeit ausschließen. Durch eine ansteigende Diurese erniedrigt sich die Konzentration bestimmter Stoffe, so daß bei zwei Messungen einmal ein pathologischer und dann ein physiologischer Wert gemessen werden kann.
- Specimen-Fehler: er entsteht durch das Stehenlassen der Urinprobe. Bei Aufbewahrung der Probe kommt es zu einer Alkalisierung durch Harnstoffspaltung, zu bakterieller Kontamination und zur Ausfällung störender Salze. Glukose vermindert sich ebenfalls.
- Mangelnde Spezifität: bei unspezifischen Nachweismethoden, bei störanfälligen Methoden und durch die Möglichkeit der Verfälschung des Ergebnisses infolge anderer Metaboliten.

## **2.4.1 Makroskopische Untersuchung**

### **2.4.1.1 Farbe**

Die Farbe des Urins ist tierartsspezifisch. Der Harn von Hunden und Katzen ist blaßgelb bis braungelb, während Wiederkäuer und Schweine einen gelben bis grünlichgelben Harn produzieren. Physiologischer Kaninchenurin besitzt eine hellgelbe bis rotbraune Färbung. Für die Farbunterschiede sind u.a. Porphyrine verantwortlich, die mit dem Futter aufgenommen und über den Urin ausgeschieden werden (BREWER und CRUISE 1994). Somit bestimmt die Futterzusammensetzung entscheidend die Harnfarbe. Wasseraufnahme und -verlust, sowie die Verweildauer in der Blase sind weitere wichtige Bezugspunkte der Harnfärbung. Eine intensivere Farbe entsteht bei höherer Konzentration des Urins (BAUMGARTNER und KRUIK 1983), da die Ausscheidungsrate von Urochromen (Porphyrine, Bilirubin etc.) relativ konstant ist und sich die Intensität umgekehrt proportional zum Harnvolumen verhält (OSBORNE et al. 1972). Die großen Unterschiede der möglichen (physiologischen) Harnfarbe bei Pflanzenfressern lassen kaum diagnostische Schlüsse zu (ANDE 1932). Die Anwesenheit bestimmter Substanzen läßt sich im frischen Harn jedoch vermuten.

Eine Rotfärbung des Urins kann durch Hämoglobinurie, Myoglobinurie oder Hämaturie bedingt sein. Durch renale Exkretion von Gallenfarbstoffen kann sich der Harn blaugrün oder bräunlich darstellen (BAUMGARTNER und KRUIK 1983). Andere Verfärbungen können durch Medikamentengabe hervorgerufen werden.

### **2.4.1.2 Transparenz**

Kaninchenurin ist, wie auch der von Hamstern und Pferden, normalerweise trübe (MCLAUGHLIN und FISH 1994). Fleischfresserurin ist klar, wie auch der von Wiederkäuern und Schweinen. Trübungen können durch Beimengungen von Epithelzellen, Eiweiß, Erythrozyten, Leukozyten, Schleim und Bakterien entstehen.



### 2.4.1.3 Geruch

KRAFT und DÜRR (1997) bezeichnen den normalen Geruch von Hundeurin als „fleischbrüh-knoblauchartig“, den von Wiederkäuern als aromatisch. Katzenurin hat einen stechenden Geruch. Die Geruchsqualität von Kaninchenurin wurde bisher nicht beschrieben. Ein ammoniakalisch-stechender Geruch kann bei Harnblasenentzündung durch Bakterienurease (Bildung von Ammoniak) oder durch langes Stehenlassen der Probe vor der Untersuchung auftreten (KRAFT und DÜRR 1997). Bei Diabetes mellitus entsteht ein honigartiger Geruch. Durch Nahrungsbestandteile (Spargel) oder Medikamente kann der Geruch ebenfalls beeinträchtigt werden. Allgemein ist die Aussagekraft der Geruchsbeurteilung als mäßig einzustufen (KRAFT und DÜRR 1997).

### 2.4.1.4 Viskosität

Der Harn gesunder Tiere weist eine dünnflüssige Konsistenz auf. Ausnahmen sind das Pferd mit einer schleimig-fadenziehenden, der Hamster mit einer cremigen Konsistenz des Harns, und das Kaninchen mit einer wechselnden Viskosität (wässrig bis dickflüssig), abhängig von den kristallinen Anteilen im Endharn.

Bei infektiösen Erkrankungen des Harnapparates kann sich durch den Gehalt an Entzündungsprodukten der Charakter des Urins zu schleimig-fadenziehend verändern (ALT 1988, KRAFT 1996).

## **2.4.2 Physikalische Untersuchungen**

### **2.4.2.1 Spezifisches Gewicht (Dichte)**

Das spezifische Gewicht wird durch die Menge an gelösten Substanzen im Urin bestimmt. Der Anteil an gelösten Substanzen ist ein Maß für die Konzentrationsfähigkeit des Tubulussystems und damit für die Funktionstüchtigkeit der Nierentubuli und der Sammelrohre (KRAFT und DÜRR 1997). Das spezifische Gewicht gibt jedoch nur einen Annäherungswert an die Anzahl der tatsächlich gelösten Substanzen, da nach DUNCAN und PRASSE (1976) neben der Anzahl auch die Größe und das Gewicht der Moleküle eine Rolle spielen. Bei gesunden Tieren verhält sich das spezifische Gewicht umgekehrt proportional zur Harnmenge. Auf Grund der hohen Variabilität der Wasserrückresorption durch die Niere haben Nahrungs- und Wasseraufnahme, Wasserausscheidung und körperliche Belastung einen bestimmenden Einfluß auf das spezifische Gewicht.

#### **Untersuchungsmethoden:**

Die Messungen werden entweder mit einem Urometer (Senkspindel, Aräometer), einem Refraktometer oder mit Hilfe von Teststreifen durchgeführt. Die Senkspindel besteht aus einem Glaskörper, der so weit in die Flüssigkeit (Harn) einsinkt, bis sein Eigengewicht erreicht ist. Für diese Untersuchung sind größere Urinmengen nötig. Die Abhängigkeit dieser Methode von der Proben temperatur, auf die das Urometer geeicht wurde (i.d.R. 20-25°C), ist ein weiterer Nachteil. COLOMBO und RICHTERICH (1977) sehen die Urometrie als unzuverlässiges Verfahren an, vor allem bei einer gleichzeitig bestehenden Proteinurie oder Glukosurie. In beiden Fällen ist mit einer Erhöhung der Werte zu rechnen.

Für die Dichtemessung mit dem Refraktometer werden nur wenige Tropfen Harn benötigt. Mit einer Pipette werden 1-2 Tropfen auf die Meßplatte verbracht, das Refraktometer gegen Licht gehalten und der Wert an der Skala abgelesen. Der Brechungsindex erhöht sich bei einer größeren Anzahl gelöster Teilchen. Die Methode ist praktikabel und kostengünstig, benötigt einen geringen Zeitaufwand und weist eine gute Meßgenauigkeit auf (HENDRIKS et al. 1978, SINGH et al. 1993).

Zu hohe Werte, die durch Trübung oder Gehalte an Hämoglobin und Myoglobin auftreten können, sind nach PLONAIT (1980) zu vernachlässigen, da bei Konzentrationsfähigkeitsstörungen eher klarer Urin vorherrscht.

Die chemische Messung des spezifischen Gewichts mit Hilfe von Teststreifen basiert auf dem Nachweis von Ionen. Diese werden durch Farbveränderungen eines Indikatorpapiers sichtbar gemacht. Das Vorliegen von Glukose oder Harnstoff hat keinen Einfluß auf das Testergebnis, bei Proteinwerten über 100 mg/dl erhöht sich das Ergebnis. Untersuchungen von ADAMS (1983) ergaben eine Abhängigkeit des Teststreifens vom pH-Wert des Urins. Bei pH-Werten unter 6 erhöht sich das spezifische Gewicht, bei Werten über 7 verringert es sich. Dies mindert die Aussagekraft der Methode beträchtlich. LEIDINGER (1999) hält die Bestimmung des spezifischen Gewichts mit dieser Methode bei Tieren für ungeeignet.

KRAFT und DÜRR (1997) halten eine einmalige Untersuchung des spezifischen Gewichts nur im Falle eines Wertes, der über der angenommenen tierartspezifischen Mindestkonzentrationsfähigkeit liegt, für ausreichend. Diese Mindestkonzentrationsfähigkeit wird durch eine Nierenfunktionsprüfung bestimmt (Hund > 1,029, Katze > 1,034, Pferd > 1,024, Rind, Schaf, Ziege, Schwein > 1,019).

MITRUKA und RAWNSLEY (1981) ermittelten für das spezifische Gewicht bei Kaninchen den Bereich 1,003-1,036, mit einem Durchschnitt bei 1,015. KIENZLE (1991) gibt dagegen Werte von 1,010-1,080 an. Als Referenzbereich für das spezifische Gewicht bei Hunden wird 1,001-1,065, bei Katzen 1,001-1,080 genannt (KRAFT und DÜRR 1997). Für die Ratte liegen die Werte zwischen 1,040 und 1,070 (BAKER et al. 1979).

### **Erniedrigung des Spezifischen Gewichts:**

Eine **Hyposthenurie** liegt vor, wenn der Urin ein niedrigeres spezifisches Gewicht als das Plasma aufweist. Dies kann sowohl ein Merkmal für die ausreichende Verdünnungsleistung der Nieren sein, als auch einen Hinweis auf eine krankhafte Veränderung darstellen (LEIDINGER 1999). Bei der **Isosthenurie** besitzen Harn und Plasma das gleiche spezifische Gewicht. Dies kann ebenfalls (kurzfristig) physiologisch sein (z.B. nach Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen, Infusionen, Kortikosteroidgabe und Diuretikagabe), bei längerem Vorliegen läßt es auf eine

ungenügende Anzahl funktionstüchtiger Nephrone schließen. Eine Isosthenurie, bedingt durch eine Nephropathie entsteht allerdings erst, nachdem 2/3 der Nephrone beider Nieren ausgefallen sind (DUNCAN und PRASSE 1976).

Pathologische Erniedrigungen des SG können z.B. bei chronischer Nephropathie, Pyometra, Diabetes insipidus, chronischer Hepatopathie, Morbus Cushing, Cushing-Syndrom und akutem Nierenversagen in der polyurischen Phase beobachtet werden.

### **Erhöhung des spezifischen Gewichts:**

Bei der **Hypersthenurie** hat der Urin ein höheres spezifisches Gewicht als das Plasma. Sie entsteht bei funktionierendem Adiuretin-System mit einer genügend großen Anzahl an funktionierenden Nephronen. Hohe Außentemperaturen, Hecheln, schwere Arbeit und verminderte Wasseraufnahme können zu einer Erhöhung des SG führen. Pathologische Erhöhungen sind z.B. bei Diabetes mellitus, Fieber, Proteinurie, primärer renaler Glukosurie, Schockzuständen, oligurischer Phase der akuten Nephritis oder Dehydratation zu finden (OSBORNE et al. 1995, KRAFT und DÜRR 1997).

Sobald das SG Abweichungen aufweist, sollte die Ursache ermittelt werden. Dabei darf das SG nicht isoliert betrachtet werden, sondern muß immer im Zusammenhang mit der Anamnese und der Untersuchung des Patienten stehen. Auch das Vorliegen anderer gelöster Teilchen im Urin (Glukose, Protein) ist in Abhängigkeit vom spezifischen Gewicht zu sehen, um den Schweregrad der Abweichung (Proteinurie etc.) beurteilen zu können (OSBORNE et al. 1972, KRAFT und DÜRR 1997).

### **2.4.2.2 Osmolarität/Osmolalität**

Bei der Messung der Osmolarität bzw. der Osmolalität wird das Verhältnis aller osmotisch wirksamen gelösten Teilchen zum Lösungsmittel (1 kg Wasser = Osmolalität, 1 Liter Lösung = Osmolarität) bestimmt.

### **Untersuchungsmethoden:**

Die Untersuchungsmethode ist die Kryoskopie, welche auf dem Prinzip basiert, daß mit steigender Anzahl gelöster Partikel der Gefrierpunkt der Flüssigkeit gesenkt

wird. Obwohl die Osmolarität/Osmolalität für genauer als das spezifische Gewicht erachtet wird, ist die Messung für die Routine-Urindiagnostik nicht geeignet, da der technische Aufwand zu hoch ist (WALTER 1978, DAVIS und ZENSER 1993).

### **2.4.3 Chemische Harnuntersuchung**

#### **2.4.3.1 Leukozyten**

Im Harn werden in aller Regel neutrophile Granulozyten angesprochen (selten Lymphozyten, Monozyten oder eosinophile Granulozyten), da sie als charakteristisch bei Entzündungen der Niere und der ableitenden Harnwege angesehen werden.

OSBORNE et al. (1972), sowie DÜRR und KRAFT (1975) halten das temporäre Auftreten von geringgradigen Leukozytenzahlen im Harn für physiologisch. Liegen mehr als zehn Leukozyten pro Mikroliter Urin vor, spricht man von einer Leukozyturie. Sind die Leukozyten im Harn so zahlreich, daß der Urin gelblich getrübt ist, liegt eine Pyurie vor. Die Leukozyturie ist Hauptsymptom der akuten oder chronischen Pyelonephritis. Gleichzeitig sind Leukozytenzylinder im Harn nachweisbar (HEINTZ und ALTHOF 1993). Alle entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege (Prostatitis, Zystitis etc.) müssen aber ebenfalls in Betracht gezogen werden (KRAFT und DÜRR 1997, KINDLER 1996).

#### **Untersuchungsmethoden:**

Leukozyten können entweder mit Harnteststreifen oder durch mikroskopische Untersuchung nachgewiesen werden.

Mikroskopisch wird üblicherweise die Sediment-Gesichtsfeldmethode angewendet. Für exaktere Ergebnisse dient das Kammerzählverfahren, welches jedoch deutlich aufwendiger in der Durchführung ist. Beide Methoden sind abhängig von verschiedenen, schwer abschätzbaren Einflüssen, wie Dauer und Temperatur der Harnlagerung, Harn-pH, Färbetechnik und der Identifizierung durch den Untersucher. In der Humanmedizin wird deshalb als Screeningmethode die Verwendung von Harnmehrfachteststreifen bevorzugt. Das Leukozytentestfeld im

Combur<sup>9</sup>-Test<sup>®</sup> der Firma Boehringer ist eine Weiterentwicklung des Cytur-Test<sup>®</sup>. Hierbei wird eine intrazelluläre Esteraseaktivität ausgenutzt, die ausschließlich bei Histozyten und neutrophilen Granulozyten vorkommt. Dabei werden auch Enzyme von bereits lysierten Leukozyten erfaßt. Aus einem Indoxyl-Carbonsäureester wird durch die Leukozyten-Esterase Indoxyl freigesetzt, welches mit einem Diazoniumsalz zu einem violetten Farbstoff gekoppelt wird (PETERSEN 1985, SCHMIDL und VON FORSTNER 1985, BOEGE et al. 1993, HEINTZ und ALTHOF 1993).

### **Falsch negative Ergebnisse:**

KRAFT und MADSEN (1979) überprüften die Anwendbarkeit von Teststreifen beim Hund und stellten dabei eine höhere Unempfindlichkeit des Tests bei dieser Spezies fest. HOLAN et al. (1997) wandten einen vergleichbaren Test zur Diagnose der felines Pyurie an. Dabei ermittelten sie eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von lediglich 34 %. (Zum Vergleich: bei Menschen Sensitivität 69-96 %, Spezifität 69-98 %; bei Hunden Spezifität von 93,2 % und Sensitivität von 46 % (KUSUMI et al. 1981).

PETERSEN (1985) untersuchte die Zuverlässigkeit der Leukozytenteststreifen bei Screeningverfahren in Sauenherden und fand dabei eine Verschiebung der Empfindlichkeit von 10-25 Leuko/ $\mu$ l bei Menschen und auf 150-200 Leuko/ $\mu$ l beim Schwein. Auch DOLL (1980) ermittelte eine nur mäßige Anwendbarkeit bei Rindern durch eine niedrigere Empfindlichkeit. Für das Kaninchen gibt es noch keine Erfahrungen mit den Leukozytentestfeldern.

### **Falsch positive Ergebnisse:**

Ein falsch positives Ergebnis kann durch erhöhte Lysis der Leukozytenzellen (alkalischer Harn, Bakteriurie, hypotoner Harn und längere Lagerung der Probe bei 37°C), relativen Anstieg der Leukozyten - Esterase verglichen mit der humanen Esterase oder durch Kreuzreaktionen mit anderen Esterasen/Oxidantien entstehen. Auch ein erhöhter Proteingehalt kann zu einem falschen Ergebnis führen (HOLAN et al. 1997).

Der Leukozytennachweis mit Teststreifen ist bei verschiedenen Tierarten als eher unsichere Diagnostik anzusehen, zumindest was die Zuordnung zu einem Testfeld betrifft, und sollte im Zweifelsfall durch eine mikroskopische Sedimentuntersuchung verifiziert werden (PETERSEN 1985, KRAFT und MADSEN 1979).

### 2.4.3.2 pH-Wert

Der pH-Wert ist eine sehr variable Größe, die von unterschiedlichen Einflüssen abhängt. Die Nieren sind in der Lage, je nach Säure-Basen Haushalt des Organismus, den pH-Wert des Urins anzugleichen (Mensch: pH-Wert 4-8 möglich). Der Wert kann, je nach Ernährung, Tageszeit und Abstand zur letzten Fütterung, beim gesunden Individuum beträchtlich schwanken.

Bei allen Tierarten ist es möglich, den pH-Wert durch die Fütterung stark zu beeinflussen. Dabei gilt, daß bei einer Ernährung mit tierischem Eiweiß ein saurer Harn produziert wird, während Pflanzenfresser einen alkalischen Harn aufweisen. Die mit dem Futter aufgenommenen Anionen und Kationen sind neben den aufgenommenen Puffersubstanzen wichtig für die Harnreaktion. Kurz nach der Futtermittelaufnahme läßt sich der sogenannte physiologische „alkaline tide“ feststellen, welcher als kompensatorische Maßnahme des Organismus für den inneren Wasserstoffionenverlust bei der Säuresekretion des Magens zu verstehen ist (COLOMBO und RICHTERICH 1977, KRAFT und DÜRR 1997).

Pathologische Ursachen, die zu einer Alkalisierung führen, können respiratorische Alkalose, Erbrechen von Mageninhalt, bakterielle Zystitis (mit Beteiligung von ammoniakbildenden Bakterien), Harnverhaltung etc. sein.

Eine Azidierung des Urins kann folgende pathologische Ursachen haben: Hypoxämie, respiratorische und metabolische Azidosen (Hungerzustände, Fieber, Durchfall, parenteraler Proteinabbau), Äthylenglykolvergiftung, Medikamente wie z.B. Vitamin C oder Ammoniumchlorid etc. (COLOMBO und RICHTERICH 1977, KRAFT und DÜRR 1997).

CHEW und DIBARTOLA (1986) geben für den Hund die Spannweite von pH 5,0-7,5 an. KRAFT und DÜRR (1997) haben folgende Referenzbereiche für Pflanzenfresser aufgeführt: Pferd 7,6-9,0; Rind 7,0-8,0; Schaf 7,5-8,5; Ziege 7,5-8,5.

Für das Kaninchen gibt QUESENBERRY (1994) einen physiologischen pH-Wert von 8,2 an. MITRUKA und RAWNSLEY (1981) legen einen Referenzbereich von 7,6-8,8 fest.

### **Untersuchungsmethoden:**

Der pH-Wert wird mit einem Teststreifen gemessen, der einen pH-empfindlichen Farbstoff beinhaltet. Es werden verschiedene Indikatorpapiere angeboten, deren Genauigkeit von 0,3-1 pH-Einheit reicht. Für wissenschaftliche Untersuchungen wird auch ein elektrisches pH-Meter verwendet. Dieses ist sehr genau, aber auch sehr kostspielig und deshalb für die Routineuntersuchung in der Praxis nicht geeignet. Sowohl BARLOUGH et al. (1981) als auch RICK (1977) halten die Verwendung von Indikatorpapier für ausreichend.

### **Falsche alkalische Ergebnisse:**

Eine Alkalisierung kann stattfinden, wenn der Urin längere Zeit bei Zimmertemperatur aufbewahrt wird und sich der Harnstoff zu Ammoniak zersetzt. Aus diesem Grund sollte nur frischer Harn zur Untersuchung verwendet werden (COLOMBO und RICHTERICH 1977, KRAFT und DÜRR 1997).

Die medikamentelle bzw. fütterungsabhängige Azidierung bzw. Alkalisierung des Urins kann bei verschiedenen Erkrankungen (z.B. Urolithiasis) sinnvoll sein.

### **2.4.3.2 Eiweiß**

Der glomeruläre Filter ist physiologischerweise nur für wenige Proteine (abhängig von Größe, Ladung, Form und Bindungseigenschaften des Moleküls) durchgängig. Im Ultrafiltrat erscheinen darum nur niedermolekulare Proteine. Im proximalen Tubulus werden diese zu 90 % rückresorbiert. Beträgt die Ausscheidungsrate mehr als 100 mg Eiweiß/24 h, so liegt eine Proteinurie vor. Eine Proteinurie besteht auch, wenn das Muster der ausgeschiedenen Proteine vom physiologischen Muster abweicht (ALT 1988, DEETJEN 1990).

Proteine im Harn sind Plasmaproteine, renale Proteine oder postrenale Proteine. Von den Plasmaproteinen werden kleinere Moleküle glomerulär filtriert und tubulär



weitgehend rückresorbiert. Die Barriere im Glomerulum hält die größeren Moleküle zurück. Ein renales Protein ist z.B. das Tamm-Horsefall-Protein, welches im aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife produziert wird. Postrenale Proteine sind z.B. die von den Epithelien der ableitenden Harnwege sezernierten Antikörper bei Blasenerkrankungen (ALT 1988, SQUIRES 1994).

### **Physiologische Proteinurie:**

Eine geringe Ausscheidung von Proteinen wird als physiologisch angesehen. Eine „physiologische Proteinurie“ ist als die Ausscheidung von Eiweiß im Urin gesunder Tiere definiert. Bei gesunden Hunden und Katzen sind Proteinausscheidungen von weniger als 30 mg/kg/d als normal zu betrachten (SQUIRES, 1994). MCLAUGHLIN und FISH (1994) halten gelegentliche Spuren von Protein im Harn von Kaninchen für physiologisch. Große Ausmaße kann die physiologische Proteinurie z.B. bei der geschlechtsabhängigen Proteinurie männlicher Ratten und Mäuse annehmen. Soll bei diesen Spezies eine pathologische Proteinurie nachgewiesen werden, müssen oft weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden (ALT 1988, KRAFT und DÜRR 1997). Bei Menschen entsteht die sogenannte „benigne reversible Proteinurie“ bei übermäßiger Anstrengung (Arbeit, Sport) wahrscheinlich aus einer gesteigerten physiologischen Proteinurie heraus. Auch Streß oder Kälte können zu einer erhöhten Proteinausscheidung führen (DEETJEN 1990, KINDLER 1996). Bei Tieren liegen über die funktionelle Proteinurie bisher kaum Untersuchungen vor.

### **Pathologische Proteinurien:**

SQUIRES (1994) teilt die pathologischen Proteinurien in drei verschiedene Kategorien ein. **Präglomeruläre Proteinurien** werden durch intravaskuläre Hämolyse, multiple Myelome und Rhabdomyolyse ausgelöst. In der Untersuchung findet sich in der Regel ein Eiweißgehalt von ca. 30 mg/dl. Für die **glomeruläre Proteinurie** kommen als Ursachen verschiedene Formen der Glomerulonephritis und die renale Amyloidose des Hundes in Frage. Die Konzentration der Proteine im Harn beträgt bei der glomerulären Proteinurie ca. 300-2000 mg/dl. Die **postglomeruläre Proteinurie** kann durch tubuläre Dysfunktion, Nephritiden unterschiedlicher Genese, entzündlich bedingte Eiweißfreisetzung und Produktion von Immunglobulinen

(lokal) bei Harnwegsinfektionen sowie durch Blutungen unterschiedlicher Ursache im Bereich der ableitenden Harnwege entstehen. Bei der postglomerulären Proteinurie gibt SQUIRES (1994) die größte Schwankungsbreite an vorliegendem Eiweiß (30-2000 mg/dl) an. Ausnahme ist hierbei die tubuläre Dysfunktion, hier liegt im allgemeinen eine Konzentration von ca. 100 mg/dl Eiweiß vor. Häufig ist die Unterscheidung der verschiedenen Proteinurien ohne weitere Untersuchungen nicht möglich.

### **Untersuchungsmethoden:**

Als klassische, quantitative Untersuchungsmethoden sind die Untersuchungen nach Kjeldahl und die Biuret-Reaktion bekannt. Wegen des hohen zeitlichen Aufwandes sind diese Methoden auf spezielle Fragestellungen beschränkt. Als eine Methode der Wahl eignet sich nach COLOMBO und RICHTERICH (1977) die Sulfosalizylprobe. Für die Unterscheidung von glomerulären und tubulären Erkrankungen hat sich die Differenzierung der Proteine nach dem Molekulargewicht mit Hilfe der Elektrophorese bewährt. In der Praxis werden in der Regel Teststreifen für den Proteinnachweis verwendet. Diese basieren auf dem erstmals 1909 von Sørensen entdeckten Eiweißfehler von Indikatoren. Je nach Herstellerfirma werden unterschiedliche Indikatoren für die Teststreifen verwendet; häufig findet das Reagenz Tetrabromphenolblau Anwendung. Diese Teststreifen weisen fast ausschließlich Albumin nach, andere Proteine wie z.B. Mucoproteine und Paraglobuline haben eine geringere Bindungsfähigkeit an die Farbstoff-Anionen. Bence-Jonessche Eiweißkörper werden nicht erfaßt. Die Empfindlichkeit der Tests beginnt meist bei 25-30 mg/dl. Nach Angaben der Herstellerfirma liegt die praktische Empfindlichkeit für den Combur<sup>9</sup>-Test<sup>®</sup> bei 6 mg Albumin/dl.

### **Falsch positive Ergebnisse:**

Falsch positive Ergebnisse können durch Rückstände von Desinfektionsmitteln oder bei stark alkalischem Urin vorkommen (ROCHE DIAGNOSTICS 1999). Die Herstellerfirmen geben dabei unterschiedliche Werte im Bereich pH 8-9 an.

### 2.4.3.3 Nitrit

In physiologischem Urin kommt Nitrit nicht vor. Durch die Anwesenheit bestimmter harnpathogener Keime (z.B. Escherichia coli) kann Nitrat zu Nitrit reduziert werden. Bedingung dafür ist eine nitratreiche Nahrung (Nitrat wird dem Körper nur über pflanzliche Nahrung zugeführt), eine signifikante Keimzahl sowie eine genügend lange Verweildauer des Urins in der Blase (4-8h). Der Nitritnachweis kann als indirekter Nachweis einer Harnwegsinfektion gesehen werden (ROCHE DIAGNOSTICS 1999), umgekehrt ist jedoch der negative Ausgang einer Nitrituntersuchung kein Beweis für eine Infektionsfreiheit.

#### **Untersuchungsmethoden:**

Die Teststreifenmethode basiert auf einer Modifikation der Griesschen Probe. Dabei wird über eine Kopplungsreaktion ein roter Azo-Farbstoff gebildet. Positive Ergebnisse werden durch eine rosa-rote Verfärbung des Testfeldes angezeigt. Quantitative Aussagen sind nicht möglich (ROCHE DIAGNOSTICS 1999).

#### **Falsch negative Ergebnisse:**

Falsch negative Ergebnisse können nach Einnahme größerer Mengen Ascorbinsäure, bei Einnahme von Antibiotika, bei nitratarmer Nahrung sowie bei starker Diurese beobachtet werden (KRAFT und DÜRR 1997).

#### **Falsch positive Ergebnisse:**

Falsch positive Ergebnisse können bei längerer Lagerung mit in vitro-Wachstum von Bakterien entstehen. Medikamente und Farbstoffe (z.B. Pyridium, rote Rüben) können ebenfalls zu einer Rotfärbung des Testfeldes führen.

Bei einem positiven Testergebnis sollte sich auf jeden Fall eine mikrobiologische Untersuchung anschließen (KRAFT und DÜRR 1997).

#### **2.4.3.4 Ketonkörper**

Ketonkörper sind das Produkt eines übermäßigen Fettsäureabbaus. Dazu gehören Azetessigsäure, Azeton und  $\beta$ -Hydroxybuttersäure, sowie beim Rind das Isopropanol.

Eine Ketonurie kann z.B. durch Diabetes mellitus, Hungerzustände und Fieber ausgelöst werden (KRAFT und DÜRR 1997).

##### **Untersuchungsmethoden:**

Mit Hilfe der Teststreifen, die auf der Legalschen Probe basieren, lassen sich nur Azeton und Azetessigsäure nachweisen, da  $\beta$ -Hydroxybuttersäure nicht mit Natriumnitroprussid reagiert. Eine violette Verfärbung des Testfeldes zeigt eine positive Reaktion an (ROCHE DIAGNOSTICS 1999).

##### **Falsch positive Ergebnisse:**

Falsch positive Ergebnisse können durch Verwendung von Phenosulfophthalein- oder Bromsulfophthaleinhaltigen Medikamenten entstehen.

##### **Falsch negative Ergebnisse:**

Durch längeres Stehenlassen der Probe können sich falsch negative Ergebnisse ausprägen, da sich Azetessigsäure in Azeton (schlechter nachweisbar und flüchtig) oder  $\beta$ -Hydroxybuttersäure verwandelt (COLOMBO und RICHTERICH 1977).

#### **2.4.3.5 Bilirubin**

Aus Biliverdin (aus dem Erythrozytenabbau) entsteht freies (unkonjugiertes) Bilirubin. An Albumin gebunden erreicht dieses die Leber und wird dort zu konjugiertem Bilirubin glukuronidiert. Wenn sich mehr als 2 mg/dl (Angaben für den Menschen) im Blut befinden, entsteht eine Bilirubinurie (DEETJEN 1990).

Gesunde Haustiere weisen für gewöhnlich ein negatives Testergebnis auf. Eine Ausnahme bildet der Hund. Durch die niedrige Nierenschwelle dieser Spezies für Bilirubin ist dessen Auftreten im Harn nicht ungewöhnlich (KRAFT und DÜRR

1997).

Pathologische Bilirubinurien können u.a. durch Obstruktion der Gallengänge und hepatozellulären und cholestatischen Ikterus hervorgerufen werden (KRAFT und DÜRR 1997).

**Untersuchungsmethoden:**

Über die Verbindung des konjugierten Bilirubins mit einem Diazoniumsalz entsteht auf dem Testfeld eine rosa-violette Färbung (ROCHE DIAGNOSTICS 1999).

**Falsch negative Ergebnisse:**

Falsch negative Ergebnisse können durch Sonnenlichteinstrahlung, hohe Nitrit- oder Ascorbinsäuregehalte ausgelöst werden (OSBORNE et al. 1972, LEIDINGER 1999).

#### **2.4.3.6 Urobilinogen**

Konjugiertes Bilirubin wird über Zwischenschritte im Darm zu Urobilinogen reduziert. Ungefähr 20% des Bilirubins werden über den enterohepatischen Kreislauf resorbiert, der Rest wird als Urobilin und Sterkobilinogen über den Darm ausgeschieden (DEETJEN 1990).

Pathologische Urobilirubinurien können durch schwere hämolytische Prozesse und durch Hepatopathien hervorgerufen werden (COLOMBO und RICHTERICH 1977).

**Untersuchungsmethoden:**

Der Nachweis von Urobilinogen im Harn erfolgt mit Mehrfachteststreifen, die auf der Diazoreaktion des Urobilinogens basieren. Dabei entsteht aus der Kupplung von Urobilinogen mit einem stabilisierten Diazoniumsalz ein roter Azo-Farbstoff. Die Empfindlichkeit der Tests liegt bei 1 mg Urobilinogen pro 100 ml Urin. Bei einer massiven Bilirubinurie kann sich das Testfeld gelb färben (LEIDINGER 1999, HAGEMANN et al. 1999).

**Falsch negative Ergebnisse:**

Wird die Urinprobe längere Zeit im Sonnenlicht stehengelassen, wandelt sich Urobilinogen zu Urobilin, welches von der Diazoreaktion nicht erfaßt wird.

**Falsch positive Ergebnisse:**

Durch ausgeschiedene Medikamente und Farbstoffe können falsch positive Reaktionen ausgelöst werden (COLOMBO und RICHTERICH 1977, KRAFT und DÜRR 1997).

**2.4.3.7 Glukose**

Blutglukose wird in den Nierenglomerula filtriert und in den Tubuli nahezu vollständig rückresorbiert. Die physiologische Glukosurie beträgt 15-20 mg/dl. Bei Werten über 30 mg/dl besteht eine pathologische Glukosurie. Die Nierenschwelle für Glukose liegt beim Menschen üblicherweise bei 160-180 mg/dl Blut. Sie ist innerhalb der Tierarten und eventuell sogar von Individuum zu Individuum unterschiedlich. Wird diese Schwelle überschritten oder verringert sich die tubuläre Rückresorption kommt es zur Ausscheidung der Glukose im Harn (KINDLER 1996, KRAFT 1996).

Während bei Diabetes mellitus eine Glukosurie durch Hyperglykämie entsteht, kann bei tubulären Nierenerkrankungen eine Glukosurie bei Normoglykämie auftreten (sog. renale Glukosurie). Andere Ursachen können Hyperkortisolismus (spontan oder iatrogen), Gehirnerkrankungen, emotionale Glukosurie (Streßsituationen erhöhen den Blutglukosespiegel, z.B. bei Katze und Kaninchen) und Hyperpituitarismus sein (BIVIN 1994, KINDLER 1996).

**Untersuchungsmethoden:**

Als Nachweisverfahren werden Teststreifen auf enzymatischer Basis verwendet. Das grundlegende Prinzip ist die Glukoseoxidase-Peroxidase-Wasserstoffdonator Reaktion (oder seltener: die Hexokinase/Glukose-6-phosphat-dehydrogenase Reaktion), bei der letztlich durch Oxidation eines Chromogens ein Farbstoff entsteht. Die Nachweisgrenze geben die Herstellerfirmen mit ca. 40 mg/dl an (HAGEMANN et al. 1999, ROCHE DIAGNOSTICS 1999).

**Falsch positive Ergebnisse:**

Falsch positive Angaben können durch direkte Oxidierung des Chromogens entstehen, z.B. durch Rückstände von Reinigungsmitteln, die starke Oxidationsmittel

enthalten. Eine starke Diurese kann über die Verdünnung der Hemmfaktoren ebenfalls zu einer falsch positiven Beeinflussung des Tests führen. COLOMBO und RICHTERICH (1977) messen dem seltenen falsch positiven Nachweis geringe Bedeutung zu, da er bei Wiederholung i.d.R. nicht reproduzierbar ist.

**Falsch negative Ergebnisse:**

Falsch negative Resultate können durch den bakteriellen Abbau der Glukose bei längerem Stehen der Harnprobe bedingt sein; auch mangelnder Luftzutritt zum Testfeld kann die Reaktion hemmen (KRAFT und DÜRR 1997).

**2.4.3.8 Erythrozythen**

Im physiologischen Harn werden nur sehr wenige rote Blutkörperchen ausgeschieden. Bei mehr als fünf Erythrozythen/ $\mu\text{l}$  liegt eine Hämaturie vor. Bei einer Mikrohämaturie sind mehr als fünf Ery/ $\mu\text{l}$  diagnostizierbar, es ist jedoch noch keine Rotfärbung des Harns festzustellen. Bei einer Makrohämaturie ist die Rotfärbung durch Erythrozyten sichtbar; dies tritt bereits bei 0,2 ml Blut in 500 ml Harn auf. Bei Ausscheidung von Blut- oder Muskelfarbstoff spricht man von Hämoglobinurie bzw. Myoglobinurie (KINDLER 1996).

Hämaturien können, je nach Herkunft, in drei Gruppen unterteilt werden (KINDLER 1996). **Prärenale Hämaturien** werden u.a. durch hämorrhagische Diathesen multipler Genese ausgelöst. **Renale Hämaturien** können in erster Linie durch alle Formen der Glomerulonephritis, durch Pyelonephritis, Hypernephrom, Papillennekrose, Zystennieren, Nierenarterienembolie, Niereninfarkt, Nierentuberkulose und Traumen entstehen. Die **postrenale Hämaturie** hat ihren Ursprung in hämorrhagischen Zystitiden, Urolithiasis, Tumoren und Traumen der ableitenden Harnwege, Prostataerkrankungen sowie Läufigkeitserscheinungen (Hund und Katze). Kurzfristige starke körperliche Belastungen können zu einer Mikrohämaturie (auch glomerulären Ursprungs) führen.

Bei Kaninchen geben MCLAUGHLIN und FISH (1994) folgende Ursachen einer Hämaturie an: Adenokarzinom des Uterus, Uteruspolyphen, Adenomatöse Hyperplasie des Endometriums, Abort, Urozystische Polyphen, Zystitis, Urolithiasis,

Renale Infarkte, Septikämie, Pyelonephritis, DIC und Leptospirose.

Eine **Hämoglobinurie** entsteht, wenn bei einer massiven intravasalen Hämolyse multipler Genese (Infektion, Autoimmunopathien, Inkompatibilität nach Bluttransfusion etc.) die Rückresorptionskapazität der Tubuli überschritten wird.

Myoglobin kommt in der gestreiften Muskulatur vor. Eine **Myoglobinurie** kann daher nur nach Rhabdomyolyse, z.B. durch Muskeltraumen, schwere Polymyositis oder extreme Anstrengung, auftreten (DEETJEN 1990, HEINTZ und ALTHOF 1993, BREWER und CRUISE 1994, MCLAUGHLIN und FISH 1994, SQUIRES 1994, KINDLER 1996, KRAFT und DÜRR 1997).

### **Untersuchungsmethoden:**

Die für den Nachweis verwendeten Teststreifen beruhen auf der Pseudo-Peroxidase-Wirkung des Hämoglobins. Der Combur<sup>9</sup>-Test<sup>®</sup> der Firma Boehringer enthält als Peroxid Dimethylhexondihydroperoxid und als Chromogen das o-Tolidin. Es sind zwei getrennte Farbskalen für Erythrozyten und Hämoglobin angegeben. Intakte Erythrozyten werden durch gut sichtbare grüne Punkte auf der Farbskala angezeigt, freies Hämoglobin oder Myoglobin bewirken eine homogene Grünfärbung des Testbezirks. Bei Teilhämolyse können Mischbilder auf der reaktiven Zone entstehen. Ein Vorteil der Teststreifenmethode besteht darin, daß auch fragmentierte/lysierte Erythrozyten nachgewiesen werden können, während in diesem Fall die Sedimentmethode ein eher unauffälliges Ergebnis aufweisen würde (ROCHE DIAGNOSTICS 1999).

Für eine genauere Differenzierung von Hämaturie und Hämoglobinurie bzw. Myoglobinurie sollte eine Sedimentuntersuchung angeschlossen werden. Weitere klinische Untersuchungen (Hämatologie) können ebenfalls mit einbezogen werden, um eine genauere Abgrenzung zu gewährleisten (KRAFT und DÜRR 1997, LEIDINGER 1999).



#### 2.4.4 Mikroskopische Harnuntersuchung

Es bestehen unterschiedliche Meinungen darüber, ob der Untersuchungsgang mit Hilfe von Teststreifen die mikroskopische Untersuchung in der Routinediagnostik ersetzen kann. Während VALENSTEIN und KOEPKE (1984) die Untersuchung von veränderten Proben (makroskopisch bzw. durch Teststreifen nachgewiesen) für ausreichend erachten, sind DUNCAN und PRASSE (1976) der Meinung, daß die Sedimentuntersuchung zu jeder vollständigen Urinanalyse gehört.

##### **Untersuchungsmethoden:**

Gebräuchlich sind die Sedimentbetrachtung und die Untersuchung des frischen Nativharns. Die Untersuchung des Sedimentes ist für die Routineuntersuchung zu empfehlen, da sie auch die nur in geringer Zahl im Urin vorkommenden Zellen/Elemente am ehesten erkennen läßt. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, sollte die Untersuchung standardisiert werden, d.h. ein bestimmtes Harnvolumen wird über eine festgelegte Zeit und bei einer definierten Umdrehungszahl mit einer Tischzentrifuge geschleudert. Dann wird der Überstand dekantiert, das Sediment durchmischt und ein Tropfen des Sediments mit einem (immer gleich großen) Deckgläschen auf einem Objektträger bedeckt. Bei verschiedenen Vergrößerungen werden nun die Zellen/Elemente pro Gesichtsfeld überprüft. Eine Färbung ist in den meisten Fällen nicht nötig. Lediglich für den Nachweis von malignen Zellen oder Zellverbänden müssen spezielle Färbetechniken in Anspruch genommen werden (HEINTZ und ALTHOF 1993).

Das Wichtigste bei der Betrachtung des Sediments ist die Befundeinordnung. Es gibt nur wenige Befunde, die eine spezifische Erkrankung bzw. Funktionsstörung anzeigen. Darunter fallen z.B. dysmorphe Erythrozyten, Trichomonaden und breite Insuffizienzzyylinder. Die häufigsten Zellen/Elemente sind relativ unspezifisch und müssen vom Untersucher anhand der Befundkonstellation eingeordnet werden (BARLOUGH et al. 1981).

Nach KRAUS et al. (1984) finden sich im physiologischen Kaninchenharn wenige bis keine epitheliale Zellen, Zylinder oder Bakterien. Weiße oder rote Blutkörperchen sind gelegentlich vorhanden. Jungtiere weisen im Gegensatz zu

Adulten keine Kristallurie auf, bei Ihnen läßt sich jedoch häufig eine Albuminurie nachweisen.

### 2.4.4.1 Erythrozyten

Im Mikroskop erscheinen rote Blutkörperchen als schwach gelbrote, runde Scheiben mit Doppelrandkontur. Das Fokussieren von verschiedenen Sichtebenen mit der Mikrometerschraube erleichtert die Konturerkennung. Im hypotonen Urin quellen die Erythrozyten zu sogenannten „Blutschatten“ auf, während sie im hypertonen Harn zu einer Stechapfelform schrumpfen. Dismorphe Erythrozyten, d.h. deformierte oder fragmentierte Zellen, die zum Teil auch Ausziehungen besitzen, haben den glomerulären Filter passiert. Bei mehr als 80% dysmorphen Erythrozyten ist von einer glomerulären Hämaturie auszugehen. Akanthozyten sind ringförmige Erythrozyten mit zapfenförmigen Ausstülpungen (ähnlich Akanthusblättern), die z.B. bei Leberzirrhose und hämolytischen Anämien vorkommen.

Bei ca. 350-400facher Vergrößerung sind 0-2 Erythrozyten pro Gesichtsfeld als physiologisch anzusehen (HEINTZ und ALTHOF 1993).

### 2.4.4.2 Leukozyten

Leukozyten sind runde, farblose Zellen, etwas größer als Erythrozyten und kleiner als Nierenepithelzellen. Sie liegen am häufigsten als Granulozyten vor, seltener als Monozyten oder Eosinophile. 0-5 Leukozyten pro Gesichtsfeld, bei einer Vergrößerung von 350-400 sind als physiologisch zu betrachten. Sind zusammen mit den Leukozyten auch Leukozytenzylinder im Sediment feststellbar, die in der Niere entstanden sind, so besteht meist eine Pyelonephritis.

### 2.4.4.3 Epithelien

Es werden Nieren- oder Tubulusepithelien, Übergangsepithelien und Plattenepithelien unterschieden. Sie sind im normalen Urin nur selten zu finden (O'ROURKE und FELDMANN 1980).

**Plattenepithelien** sind große polygonale Zellen mit rundem, kleinem Kern. Die

Zellränder sind häufig umgeschlagen. Der Ursprung dieser Zellen ist das äußere Genitale. Sie haben kaum diagnostische Bedeutung und werden meistens als Kontamination betrachtet (HEINTZ und ALTHOF 1993).

**Übergangsepithelien** stammen aus der Region des Nierenbeckens und den abführenden Harnwegen distal der Niere bis zur Harnröhre. Sie sind kleiner als Plattenepithelien und weisen eine hohe Formvariabilität auf. Häufig sind sie oval oder länglich geformt, selten mit spitz ausgezogenen Rändern. Die Kerne sind relativ groß und rund. Bei den meisten Haussäugetieren ist das gelegentliche Auftreten dieser Zellen physiologisch. Bei vermehrtem Vorkommen muß an einen entzündlichen Prozeß im Bereich der ableitenden Harnwege gedacht werden, Kernanomalien können bei malignen Vorgängen beobachtet werden. Die Abgrenzung gegenüber Nierenepithelien kann schwierig sein (HEINTZ und ALTHOF 1993, KINDLER 1996, KRAFT und DÜRR 1997).

**Nieren- oder Tubulusepithelien** sind im Harn schwer zu erkennen. COLOMBO und RICHTERICH (1977) bezweifeln die Möglichkeit, Nierenepithelien als solche zu erkennen (außer mit histochemischen Verfahren), wenn nicht gleichzeitig Tubulusepithelzylinder bzw. fettspeichernde Tubuluszellen nachgewiesen werden können. Nierenepithelien sind etwa ein Drittel größer als Leukozyten und besitzen einen großen, runden Kern. Bei Einlagerung von Fettröpfchen im Protoplasma bezeichnet man die Tubulusepithelzellen als Fettkörnchenzellen. Als „oval fat bodies“ werden sie dann bezeichnet, wenn nur noch die äußere Kontur der Zelle erkennbar ist. Fettkörnchenzellen werden häufig bei einem nephrotischen Syndrom beobachtet (HEINTZ und ALTHOF 1993).

#### 2.4.4.4 Zylinder

Zylinder sind längliche Ausgüsse der Nierenkanälchen und können sowohl durch ihre Form als auch durch die in sie eingelagerten Bestandteile eine Aussage über den Zustand der Niere geben. Sie bilden sich hauptsächlich in den distalen Nierentubuli durch Eiweißfällung oder -eindickung. Ihre Entstehung wird durch eine Erhöhung der Urinkonzentration, sauren pH-Wert, abnorme Ionenkonzentration und Zunahme der Salzkonzentration gefördert (BOEGE et al. 1993).

**Hyaline Zylinder** bestehen aus Tamm-Horsfall-Mukoprotein und sind homogen,

transparent und farblos. In alkalischem Harn lösen sie sich leicht auf. Sie können auch bei gesunden Tieren vorkommen, vor allem nach größerer Anstrengung. Nach Gaben von stark wirksamen Diuretika sind sie ebenfalls zu finden. KINDLER (1996) vergleicht ihre diagnostische Bedeutung mit der der Proteinurie. HEINTZ und ALTHOF (1993) geben als mögliche pathologische Ursachen für das Entstehen hyaliner Zylinder stärkere Proteinurie (z.B. nephrotisches Syndrom), glomeruläre/interstitielle Nephritis oder prärenale Erkrankungen, wie z.B. fieberhafte Infekte und Herzinsuffizienz, an.

**Erythrozytenzylinder** bestehen aus zusammengeballten Erythrozyten mit einer hyalinen Grundsubstanz. Zellgrenzen können erkennbar sein; bei fortgeschrittener Degeneration der Zellen entsteht ein Blutzylinder. Erythrozytenzylinder sind nach KINDLER (1996) pathognomonisch für eine Glomerulonephritis.

**Leukozytenzylinder** sind bei über 80% aller Pyelonephritiden zu finden. Ihre Abgrenzung von zufällig zusammengelagerten Leukozyten kann, vor allem bei einer massiven Leukozyturie, schwierig sein. HEINTZ und ALTHOF (1993) empfehlen hier eine Färbung nach KAYE, modifiziert nach LAMPE.

KINDLER (1996) sieht **Epithelzylinder** als Ursprung von Wachszylindern und Granulierten Zylindern an. HEINTZ und ALTHOF (1993) beschreiben die Entstehung von Granulierten Zylindern und Wachszylindern aus Plasmaproteinen in einer hyalinen Matrix, wobei sie auch vereinzelt Übergangsformen einräumen. In der Regel besteht gleichzeitig eine Proteinurie. **Granulierte Zylinder** können leicht mit hyalinen Zylindern verwechselt werden und sind bei nahezu allen akuten oder chronischen Nierenerkrankungen zu beobachten. **Wachszylinder** sind wesentlich stärker lichtbrechend und weisen oft Einkerbungen auf. Wenn sie im Sediment gefunden werden, spricht dies für eine schwere chronische Nierenerkrankung oder den Wiedereintritt der Diurese nach Anurie.

**Epithelzylinder** können nur selten beobachtet werden, hauptsächlich nach schweren Tubulusschäden, wie z.B. durch toxische Tubulusnekrosen oder einige Zytostatika. Wenn in die Epithelzellen Fettröpfchen eingelagert sind, entstehen **Fettkörnchenzylinder**. Dabei können die Zellgrenzen ganz verschwinden. Diese Zylinder können beim nephrotischen Syndrom erscheinen.

**Zylindroide** sind bandförmige Gebilde, über deren Entstehung kaum etwas bekannt ist. Ihre Enden laufen spitz zu oder sind aufgefasert. Sie kommen sowohl bei

Nierengesunden als auch bei Nierenkranken vor. (SCHWENDENWEIN 1989, HEINTZ und ALTHOF 1993, KINDLER 1996, KRAFT und DÜRR 1997).

#### 2.4.4.5 Bakterien

Das Nierenbecken, die Harnleiter und die Harnblase sind frei von Bakterien. Eine Besiedlung erfolgt hauptsächlich auf retrogradem Weg über die Urethra (AMBERG et al. 1979). Dabei sind weibliche Tiere häufiger betroffen als männliche. Dies wird mit unterschiedlichen anatomischen Verhältnissen (Urethra kürzer und weiter, Nähe zur Analregion) begründet (SCHAAL 1992, SHAW 1992). Eine asymptomatische Bakteriurie kommt bei 5 % der weiblichen erwachsenen Bevölkerung vor und wird als nicht behandlungsbedürftig eingeschätzt (KINDLER 1996).

Der Körper besitzt verschiedene Abwehrmechanismen, um einer Keimbesiedlung des Harntraktes vorzubeugen (SENIOR 1985, NICKEL 1996). Dazu gehören:

- Das mechanische Auswaschen durch unidirektionalen Harnfluß und die frequente Entleerung der Blase.
- Eine physiologische Mischflora im Bereich des äußeren Genitaltraktes und der distalen Urethra.
- Ausgeschiedenes Tamm-Horsfall-Mukoprotein (hochmolekulares Protein, welches bisher nur im Urin gefunden wurde und mit großer Wahrscheinlichkeit in der Niere selbst sezerniert wird).
- Eine intakte Glukosaminoglykanschicht des Urothels.
- IgG und IgA sowie Oligosaccharide im Harn.
- Antibakterielle Eigenschaften des Urins.

Die Zusammenarbeit dieser Mechanismen ist notwendig, um eine bakterielle Kontamination zu verhindern. Neben dem funktionellen „washout“ spielt bei Hund und Kaninchen der Urin an sich eine wichtige Rolle. Im Gegensatz zu menschlichem Urin ist der Harn dieser Spezies ein schlechtes Wachstumsmedium für Bakterien. Den größten Einfluß haben dabei Osmolalität und pH-Wert (OSBORNE und LEES 1979). Untersuchungen von ASSCHER et al. (1966) ergaben, daß bei einem pH-Wert  $< 5$  und  $> 7,5$  das Wachstum von *Escherichia coli* gehemmt wird. Weitere

Untersuchungen von Kaninchenurin ergaben eine bakterizide Wirkung des Harns in Bezug auf zwei Escherichia coli-Stämme, wenn der pH-Wert  $< 5,0$  oder  $> 8,0$  und die Osmolalität höher 750-800 mOsm/kg war. Bakterien des gleichen Genus zeigen dabei eine artspezifische ähnliche Empfindlichkeit gegenüber pH-Wert und Osmolalität.

AKINBOADE et al. (1981) untersuchten den Harn von 100 Laborkaninchen der Rasse Kalifornier auf Bakterien. 40 der 100 klinisch gesunden Tiere wiesen eine signifikante Bakteriurie auf (Kriterium nach KASS 1957). Das Fehlen klinischer Symptome führten die Autoren auf den Gehalt an Antibiotika in der normalen Futterration zurück. Die am häufigsten nachgewiesenen Keime waren Klebsiella aerogenes und Staphylococcus pyogenes. Bei Hund, Katze und Mensch sind dagegen v.a. Escherichia coli, Staphylokokken, Streptokokken und Proteus spp. an Infektionen der Harnorgane beteiligt (SCHAAL 1992, SUTER 1994, KRAFT 1996).

Im Mikroskop können Bakterien als Kokken oder Stäbchen festgestellt werden. Sie sind im ungefärbten Präparat durch ihre Eigenbeweglichkeit von amorphen Salzen zu differenzieren (HEINTZ und ALTHOF 1993). Bei Verwendung einer Gram-Färbung entspricht bei 800facher Vergrößerung ein Bakterium pro Gesichtsfeld einer Keimzahl von  $10^5$  pro ml (SCHAAL 1992). Liegt gleichzeitig eine Leukozyturie vor, so kann von einem pathologischen Vorgang ausgegangen werden. Die Tiere weisen dabei häufig Dysurie, Hämaturie und Pollakisurie auf (OXENFORD et al. 1984).

#### **2.4.4.6 Kristalle und Urolithiasis**

Per Definition ist Kristallurie durch das Auftreten von Kristallen im Harn gekennzeichnet (OSBORNE et al. 1986). Als Kristalle werden dabei auch amorphe Festkörper angesprochen, wobei „amorph“ hier im Sinne von „ungeformt“ und nicht im Sinne des Festkörperaufbaus benutzt wird.

Der Nachweis von Kristallen im Urin ist im Vergleich zu den zellulären Bestandteilen nur in wenigen Fällen diagnostisch bedeutsam (PLONAIT 1980, HEINTZ und ALTHOF 1993). Zum Teil kann die Art der Kristalle Hinweise auf bestimmte Erkrankungen geben. OSBORNE et al. (1996) sowie WENDT et al. (1996) sehen in der Kristallurie einen Risikofaktor für die Entstehung einer Urolithiasis, da Kristalle sich nur in Harn bilden können, der mit kristallogenen

Substanzen übersättigt ist oder bis vor kurzem war. Bei gesunden Individuen werden die Kristalle allerdings in der Regel ausgeschieden, bevor sie zu Beeinträchtigungen führen können.

Der Mineralstoffgehalt des Futters hat bei Kaninchen einen starken Einfluß auf die Konzentration der kristallogenen Substanzen im Harn, ebenso wie die Wasseraufnahme des Tieres und der pH-Wert des Urins. Durch den alkalischen pH-Wert des Kaninchenurins und die Besonderheiten des Kalziumstoffwechsels bei dieser Spezies werden in physiologischem Harn oft kristalline Anteile gefunden (CARSTENSEN 1984, KRAUS et al. 1984). Es handelt sich dabei am häufigsten um Kalziumkarbonat (Calcit), Magnesiumammoniumphosphat (Tripelphosphat) und Kalziumoxalatmonohydrat (Whewellit) (FLATT und CARPENTER 1971). Eine Urinprobe sollte schnellstmöglich untersucht werden, da sich in vitro Kristalle, je nach Bedingungen, sowohl bilden als auch auflösen können.

Harnkristalle im alkalischen Urin (nach HEINTZ und ALTHOF 1993, OSBORNE et al. 1996)

- Ammoniumurat
  - gelbbraune Kügelchen, Stechapfelform.
  - löslich in Essigsäure, Salzsäure und Laugen.
- Calciumcarbonat (Calcit)
  - große gelbbraune Kugeln mit radiärer Streifung, kleine Kristalle mit ovaler, runder oder hantelähnlicher Form.
  - lösen sich in Salz- oder Essigsäure unter CO<sub>2</sub>-Bildung auf.
  - häufig mit amorphen Phosphaten vergesellschaftet.
- Kalziumoxalatmonohydrat (Whewellit)
  - kleine Kristalle mit Sanduhr- oder Spindelform.
  - löslich in Salzsäure.
- Kalziumoxalaldihydrat (Whedellit)
  - typische Briefumschlagform.
  - löslich in Salzsäure.
- Kalziumphosphat
- Magnesiumammoniumphosphat (Tripelphosphat = Struvit)
  - amorphe oder schmale lange Prismen.
  - drei- bis sechseckige Prismen, klassische „Sargdeckelform“.
  - leicht löslich in Essigsäure.
  - werden oft zusammen mit amorphen Phosphaten gefunden.
- Zystin
  - sechseckige flache Plättchen.
  - löslich in Salzsäure, Alkalien und Ammoniak.
  - stark bakterienhaltiger Harn zerstört Zystinkristalle schnell.
- Hippursäure
  - vier- bis sechseckige längliche Plättchen oder Prismen mit abgerundeten Ecken.
  - löslich in Alkohol und Äther.



Bilden sich viele Partikelchen ohne Steingefüge innerhalb der Harnwege, so spricht man von Harngries (Synonym: Harnsand) (HIENZSCH 1973).

OSBORNE und KLAUSNER (1978) bezeichnen Harnsteine als „polykristalline Konkreme, die hauptsächlich aus anorganischen Kristallen und zu einem kleinen Teil aus organischer Matrix zusammengesetzt sind.“ Diese Steine entstehen in den Hohlwegen der Niere und der ableitenden Wege und setzen sich aus mindestens einer kristallinen Hauptkomponente sowie einer hochmolekularen Nebenkomponeute zusammen (BAHNER und HEIDLAND 1991). Die Entstehung eines Steines wird in der humanmedizinischen Literatur durch drei Theorien erklärt:

1. Kristallisationstheorie: eine erhöhte renale Ausscheidung von Konkrementbildnern und/oder ein verringertes Harnvolumen führen zur Übersättigung des Urins und zur Auskristallisation von Konkrementen.
2. Matrixtheorie: zur Konkrementbildung wird ein organisches Gerüst aus Proteinen und Polysacchariden (Zelldetritus, Bakterien, Schleimsubstanzen) benötigt, an das sich Kalzium und andere Ionen binden können.
3. Inhibitortheorie/Inhibitormangeltheorie: HODKINSON stellte 1977 fest, daß im Urin ca. sechs mal mehr Kalzium und Oxalat gelöst sind als in Wasser. Obwohl der Harn eine ständig übersättigte Lösung ist, werden Kristallisationen vergleichsweise selten beobachtet. Die Inhibitortheorie geht davon aus, daß es im Harn spezifische Inhibitoren gibt (Zitrat, Magnesium, Pyrophosphat, Glykoproteine und Proteoglykane), welche sich mit den steinbildenden Molekülen zu löslichen Komplexen verbinden und so eine relative Minderung der Harnsättigung herbeiführen. Diese Modifikatoren der Kristallisation können eine unterschiedliche Wirkung auf die Bildung verschiedener Steinarten zeigen. So ist Phosphozitrat ein moderater Inhibitor in Bezug auf die Kalziumoxalatkristallisation, aber ein starker Inhibitor bei der Kalziumphosphatkristallisation. Das Tamm-Horsefall-Mukoprotein wirkt in seiner nichtpolymerisierten Form als Inhibitor, in seiner polymerisierten Form als starker Promotor des Kristallwachstums. Das Zusammenspiel aus Übersättigung, Inhibitoren und Promotoren hat einen wesentlichen Einfluß auf die Steinbildung (ROBERTSON et al. 1976, FLEISCH 1978, RYALL et al. 1981, ROBERTSON 1998, SIENER et al. 1998, SASO et al. 1998).

Bei Menschen werden zusätzlich Risikofaktoren (epidemiologische, chemische und andere) für eine erhöhte Steinbildung verantwortlich gemacht. Für einen Teil dieser Faktoren hat sich herausgestellt, daß sie eine gleichartige Wirkung bei Heimtieren besitzen. So spielen Ernährung und Flüssigkeitsaufnahme eine äußerst wichtige Rolle. Verschiedene Umweltfaktoren scheinen ebenfalls bedeutende Faktoren zu sein (u.a. Klima, Jahreszeit). Bei Katzen wird weiterhin z.B. untersucht, ob körperliche Aktivität, Streß oder die Hygiene mit Katzenstreu einen Einfluß auf die Harnsteininzidenz haben (ROBERTSON 1998).

Die Entstehung eines Harnsteines wird als multifaktorielles Geschehen eingestuft. Auf diese pathologische Biomineralisation können pathologisch-anatomische, physikalisch-chemische und metabolische Faktoren Einfluß nehmen (MCINTOSH 1978, KIENZLE 1991). Kaninchen besitzen eine besondere Disposition für die Entwicklung kalziumhaltiger Steine. Diese entsteht durch den besonderen Kalziumstoffwechsel (Hauptausscheidung über die Niere, keine Abnahme der scheinbaren Verdaulichkeit bei Erhöhung des Kalziumgehaltes im Futter, keine kompensatorische Mehraufnahme von Wasser bei erhöhter Kalziumgabe) und den alkalischen Harn. Dadurch wird das Löslichkeitsprodukt leicht überschritten und die Ausfällung von Konkrementen wahrscheinlich (KAMPHUES 1989). Die heute üblichen Haltungsbedingungen für Heimtierkaninchen verstärken dieses Problem durch sehr mineralstoffhaltiges Hauptfutter und kalziumreiche Zusatzfuttermittel.

Bei Steinanalysen wurde bei Kaninchen hauptsächlich Kalziumkarbonat nachgewiesen. Dieses präzipitiert i.d.R. nur in sehr alkalischem Harn und wurde auch bei Rindern, Ziegen und Meerschweinchen gefunden. In geringeren Anteilen fanden sich Kalziumoxalate sowie magnesium- und phosphathaltige Anteile (MANNING und BLANEY 1986, KAMPHUES 1989, MAIER und LUTTER 1989, PUMP 1993). Diese Ergebnisse stimmen mit den Aussagen von GRÜNBERG (1971) überein. Er stellte fest, daß der alkalische Urin herbivorer Tiere die Entstehung von Calcit begünstigt, dabei sollen ein Überangebot an Kationen und Bicarbonat und das Kalzium/Phosphor-Verhältnis für eine Präzipitation verantwortlich sein. GRÜNBERG (1971) geht von einer nichtentzündlichen Genese der Konkreme aus. Ob die vielfach gleichzeitig nachweisbaren Harnwegsinfektionen Ursache oder Folge der Kristallurie/Urolithiasis sind, ist unklar.

## **2.5 Erkrankungen von Nieren und Harnwegen beim Kaninchen**

Nierenerkrankungen und Erkrankungen der ableitenden Harnwege stellen bei Hund und Katze eine häufige Krankheits- und Todesursache dar (ROSS 1991).

In einer retrospektiven Studie von FEHR (1999) wurden die Vorstellungsgründe bzw. Diagnosen von in der Tierärztlichen Hochschule Hannover vorgestellten Heimtiere von August 1998 bis August 1999 ermittelt. Dabei standen Erkrankungen der Harnorgane bei Kaninchen mit 5,8 % an sechster Stelle.

### **2.5.1 Akute Niereninsuffizienz (ANI)**

Der Begriff der akuten Niereninsuffizienz wird i.d.R. für alle Formen der (akuten) Azotämie verwendet.

Es sind viele ätiologische Faktoren für die Entstehung einer ANI bei Kleintieren bekannt, die durch sogenannte Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, Trauma o.ä. verstärkt werden können (AMBERG et al. 1979).

Bei Kaninchen sind häufig akute bakterielle Nephritiden die Ursachen einer ANI. Der Vorbericht und die klinische Untersuchung sind oft unspezifisch und wenig auffällig. Die Besitzer berichten z.B. von plötzlicher Lethargie und Anorexie des Kaninchens ohne vorherige Krankheitssymptome. Die klinische Untersuchung läßt oftmals keinen besonderen Befund erkennen. Dabei muß verstärkt auf den Hydratationszustand des Tieres, die pulmonale und kardiale Funktion und die Abdomenpalpation (Größe der Harnblase etc.) geachtet werden. Wenn eine Azotämie mit Hilfe der Labordiagnostik diagnostiziert wird, ist der Verdacht einer ANI gegeben. Eine Erhöhung des Serumharnstoffs könnte jedoch auch seine Ursache in gastrointestinalen Blutungen oder in einer Dehydratation haben. Weitere wichtige Blutparameter sind Kalium, Phosphor und Kalzium. Eine begleitende deutliche Leukozytose kann bei Kaninchen häufig beobachtet werden. Der Hämatokrit und die Thrombozytenanzahl sollten ebenfalls bestimmt werden (EWRINGMANN und BELZNER 1999).

Weiterhin muß eine komplette Harnanalyse durchgeführt werden (physikalisch,

chemisch, mikroskopisch), um eine Veränderung des Harns zu erfassen. In der Literatur existieren keine Erfahrungswerte über die Veränderung des Urins speziell bei Kaninchen mit ANI. Allgemein wird in der Literatur eine Veränderung wie bei Hund und Katze genannt. PAUL-MURPHY (1997) beschreibt bei Niereninsuffizienz des Kaninchens folgende Untersuchungsergebnisse des Harns: Es besteht eine Isosthenurie, und es können eventuell Hämaturie, Proteinurie, Pyurie oder Zellkonglomerate beobachtet werden.

Wenn das Vorliegen einer ANI nicht frühzeitig erkannt wird, können sich Koagulopathien, DIC, Schwäche, Dyspnoe und komatöse Zustände ausprägen. Je länger die Erkrankung vorliegt, desto schlechter wird die Prognose.

Die Therapie besteht in der Gabe von Infusionen und einem Breitspektrumantibiotikum (HURLEY 1998, EWRINGMANN und BELZNER 1999).

### **2.5.2 Chronische Niereninsuffizienz (CNI)**

Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als eine Azotämie renalen Ursprungs, die seit mehr als zwei Wochen besteht (BROWN 1998).

Der Verlauf der Erkrankung ist progredient, da ein zunehmender Ausfall von Nephronen am Anfang noch durch die Steigerung der individuellen GFR der verbliebenen Nephronen kompensiert werden kann. Bei Überbeanspruchung der körpereigenen Kompensationsmöglichkeiten tritt eine spontane Progression ein, welche in einer terminalen Urämie mit schweren Stoffwechsellstörungen (renaler Anämie, sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus etc.) endet (BROWN 1998).

In den Anfangsstadien wird die Erkrankung (auch beim Kaninchen) kaum diagnostiziert. Es fallen lediglich bei einer Blutkontrolluntersuchung eventuell grenzwertige oder leicht erhöhte Nierenwerte als Zufallsbefund auf (BROWN 1998, EWRINGMANN und BELZNER 1999).

Bei chronisch erkrankten Tieren kann man bei der klinischen Untersuchung Abmagerung und ein ungepflegtes struppiges Fell, welches sich speckig anfühlt und

süßlich riecht, beobachten. Apathie, Inappetenz und Exsikkosen in unterschiedlichen Ausprägungsgraden können häufig bei diesen Kaninchen auftreten. Polyurie/Polydipsie werden häufig beobachtet. Die Blutuntersuchung bei fortgeschritteneren Stadien zeigt erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte. Normochrome, regenerative Anämien, Hyperkaliämien und Hyperphosphatämien können ebenfalls diagnostiziert werden (SUTER 1994, PAUL-MURPHY 1997, EWRINGMANN und BELZNER 1999).

Über Harnuntersuchungen bei Kaninchen mit CNI gibt es keine Literatur.

Ein Therapieversuch kann mit Infusionen und einem Breitspektrumantibiotikum unternommen werden.

Bei Kaninchen ist die Ursache einer CNI hauptsächlich eine Infektion mit *Encephalitozoon cuniculi*, welche eine chronisch interstitielle Nephritis hervorrufen kann. Seltener treten eitrige Pyelonephritiden oder eine Nephrolithiasis als Ursache auf (EWRINGMANN und BELZNER 1999).

EWRINGMANN (1998) stellte bei 277 untersuchten Heimtierkaninchen einen Durchseuchungsgrad von 41,5 % mit *Encephalitozoon cuniculi* fest. Dieses Mikrosporidium verursacht pathologisch nachweisbare Veränderungen hauptsächlich an Gehirn und Nieren. 16,8 % aller seropositiven Tiere dieser Studie wiesen eine klinisch manifeste Niereninsuffizienz auf. Bei klinisch gesunden, seropositiven Tieren ließen sich höhere Harnstoff- und Kreatininwerte als bei seronegativen gesunden Kaninchen nachweisen, ohne daß jedoch die Normalwerte überschritten wurden. OSBORNE et al. (1972) weisen darauf hin, daß erst bei Funktionsuntüchtigkeit von 70-75 % aller Nephrone eine Nierenfunktionsstörung mittels Harnstoff- und Kreatininwerten nachgewiesen werden kann. Von VAISSAIRE et al. (1997) wurden 669 Kaninchennieren von eingesandten Tieren aus landwirtschaftlichen Beständen untersucht. 56 % der Tiere wiesen pathologische Läsionen der Nieren auf, 60 Tiere litten unter einem „urämischen Syndrom“. Als Ursache für die Primärläsionen der Nieren wurden mikrobielle oder parasitologische Erkrankungen sowie schlechte Haltungsbedingungen und Medikamentenmißbrauch angegeben. 1992 untersuchte ABD EL-RAZEK 500 Kaninchennieren unter

histopathologischen Gesichtspunkten. Bei 21,8 % der untersuchten Nieren konnten histopathologische Veränderungen nachgewiesen werden, wobei der größte Anteil (66,99 %) auf interstitielle Nephritiden auf Grund einer *Encephalitozoon cuniculi* Infektion entfiel. HINTON (1981) untersuchte insgesamt 312 Kaninchen, davon wurden 237 tot aufgefunden oder auf Grund ihrer Erkrankung eingeschläfert, die übrigen 75 Tiere schienen klinisch gesund. Histologische Veränderungen der Niere fanden sich bei 32,5 % der erkrankten und bei 25 % der klinisch gesunden Kaninchen. Der Autor schließt aus der Studie, daß das Kaninchen unter ähnlich natürlich vorkommenden Nierenerkrankungen leidet wie andere Säugetiere.

### 2.5.3 Zystitis

Die häufigste Ursache der Zystitis bei Kaninchen ist eine retrograd aufsteigende bakterielle Infektion der Blase und der ableitenden Harnwege. Häufig sind mangelnde hygienische Haltungsbedingungen oder Diarrhoen die Ursache. Eine sekundäre Entstehung durch das Vorliegen von Blasensteinen ist ebenfalls möglich (GÖBEL 1999).

Strangurie, Pollakisurie und Hämaturie sind häufige klinische Symptome der betroffenen Tiere. Zusätzlich kann ein gestörtes Allgemeinbefinden mit Inappetenz und Apathie vorliegen. Beobachten läßt sich oftmals eine urinverklebte Anogenitalregion mit Entzündungserscheinungen der betroffenen Hautstellen. Anhand des klinischen Bildes und einer Harnuntersuchung kann eine Diagnose erhoben werden. Das Blutbild zeigt i.d.R. eine deutliche Leukozytose (EWRINGMANN und BELZNER 1999).

Bei den von AKINBOADE et al. (1981) untersuchten 40 Kaninchen mit Bakteriurie kamen als Infektionserreger folgende Keime in absteigender Reihenfolge vor:

*Klebsiella aerogenes*, *Staphylokokkus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, faekale Streptokokken, *Klebsiella aerogenes* + faekale Streptokokken, *Klebsiella aerogenes* + *Staphylokokkus epidermidis* und *Proteus mirabilis*.

Zur Therapie der Zystitis sollte ein Antibiotogramm angefertigt werden, da viele Zystitiserreger eine ungünstige Resistenzlage aufweisen (EWRINGMANN und BELZNER 1999).

### 2.5.4 Harngries, Urolithiasis, Nephrolithiasis

Harngries wird in der Literatur von verschiedenen Autoren bei Kaninchen erwähnt. Während MAYRHOFER und PFEIL (1985) das Vorhandensein von kontrastgebendem Blasengries als physiologisch einstufen, fanden sowohl PUMP (1993) als auch MAIER und LUTTER (1989) klinische Erscheinungen bei Patienten mit Blasengries, die ein operatives Eingreifen erforderten.

Die klinische Symptome erkrankter Kaninchen mit Harngries sind Strangurie, Pollakisurie, ein aufgezoogenes, schmerzhaftes Abdomen und eine urinverklebte Anogenitalregion. Eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Apathie, Anorexie) ist möglich. Diese Symptome können auch bei Vorliegen eines Blasensteines auftreten. Eine Urethraobstruktion mit folgender Anurie kann bei allen Konkrementen auftreten (QUESENBERRY 1994, EWRINGMANN und BELZNER 1999).

Bis vor wenigen Jahren wurde eine Urolithiasis bei Kaninchen als seltene Erkrankung gewertet (ROBBINS 1982, GREENE 1988, LECK 1988, WHARY und PEPPER 1994). Obwohl bekannt war, daß die Induktion von Harnsteinen im Tierversuch bei dieser Spezies einfach erfolgen konnte (TERHORST et al. 1972, SCHNEIDER 1974, RUGENDORFF und SCHNEIDER 1983, MORRIS et al. 1986), ist die Häufigkeit und Ursache der Urolithiasis bei Kaninchen erst in den letzten Jahren dokumentiert worden (BRÜHL 1989).

Eine Nephrolithiasis ist bei Kaninchen selten dokumentiert. Die klinischen Symptome hängen von dem Ausmaß der Schädigung der Niere sowie der Schmerzhaftigkeit des Krankheitsgeschehens ab. Oftmals ist die einseitige Nephrolithiasis ein Zufallsbefund bei einer abdominalen Röntgenaufnahme. Sollte eine beidseitige Nephrolithiasis mit weitreichender Schädigung beider Nieren vorliegen, so stellen sich die klinischen Symptome wie bei einer chronischen Niereninsuffizienz dar (EWRINGMANN und BELZNER 1999).

Alle Konkremeente bei Kaninchen lassen sich auf Grund ihres hohen Kalziumanteils sehr gut röntgenologisch darstellen (BRÜHL 1989).

Die Therapie von Harngries und größeren Blasensteinen besteht in einer operativen Entfernung durch Zystotomie (MAIER und LUTTER 1989, PUMP 1993). Kleinere

Blasensteine bei weiblichen Tieren können, durch Infusionen und Spasmoanalgetika gefördert, von selber abgehen, oder mit Hilfe eines Endoskopes und einer Faßzange entfernt werden (GÖBEL 1999). Urolithen im Bereich der Urethra können durch eine Urethrostomie entfernt werden. Eine Versorgung mit einem adäquaten Antibiotikum sollte in jedem Fall vorgenommen werden (MAIER und LUTTER 1989, PUMP 1993).

Über die Behandlung von Nephrolithen bei Kaninchen existiert keine praxisbezogene Literatur. Die operative Entfernung mittels Nephrotomie, wie sie bei anderen Tierarten angewendet wird, ist nicht beschrieben. Eine Auflösung der Konkremeinte ist auf Grund ihrer Zusammensetzung nicht möglich. Über den Einsatz einer extrakorporalen Schockwellenlithotripsie gibt es nur Erfahrungen im Bereich der Labortiermedizin (BHATTA et al. 1990, SEEMANN et al. 1993, MCCORMACK et al. 1996, SARICA et al. 1999).

Somit scheint die Bedeutung von Nierenerkrankungen und Erkrankungen der ableitenden Harnwege beim Kaninchen nicht geringer als bei Hund und Katze. Um bei Nephropathien möglichst frühzeitig therapeutisch eingreifen zu können, benötigt man eine differenzierte Urinanalyse.