

# Serum Amyloid-A bei Katzen mit renaler Azotämie

von Laura Degenhardt

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Serum Amyloid-A bei Katzen mit renaler Azotämie

von Laura Degenhardt  
aus Herne

München 2024

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Priv.-Doz., Dr. Roswitha Dorsch

Mitbetreuung durch:

Dr. René Dörfelt

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

**Berichterstatter:** Priv.-Doz. Dr. Roswitha Dorsch

**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. Britta Dobenecker

Tag der Promotion: 06.07.2024

Für meine Familie

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>II. LITERATURÜBERSICHT</b> .....	<b>9</b>
1. Nierenerkrankungen der Katze.....	9
1.1. Akute Nierenschädigung .....	9
1.1.1. Ätiologie.....	9
1.1.2. Pathophysiologie .....	10
1.1.3. Anamnese und klinische Symptome .....	11
1.1.4. Diagnostik und Grading .....	12
1.2. Chronische Nierenerkrankung.....	13
1.2.1. Pathophysiologie .....	14
1.2.2. Anamnese und klinische Symptome .....	14
1.2.3. Diagnostik und Staging .....	15
1.3. Akut auf chronische Nierenerkrankung .....	16
1.4. Differenzierung zwischen akuter Nierenschädigung und chronischer Nierenerkrankung.....	17
1.4.1. Anamnese .....	17
1.4.2. Klinische Untersuchung .....	18
1.4.3. Blutparameter .....	18
1.4.3.1. Blutbild mit Differenzialblutbild.....	18
1.4.3.2. Serumchemie .....	19
1.4.3.2.1. Kreatinin.....	20
1.4.3.2.2. Harnstoff.....	20
1.4.3.2.3. Harnstoff/Kreatinin-Verhältnis .....	21
1.4.3.2.4. Symmetrisches Dimethylarginin .....	21
1.4.3.2.5. Kalium.....	21
1.4.3.2.6. Kalzium und Phosphat .....	23
1.4.4. Urinanalyse.....	25
1.4.4.1. Urinspezifisches Gewicht.....	25
1.4.4.2. Glukosurie .....	26
1.4.4.3. Zylinder im Urinsediment .....	26
1.4.5. Bildgebung .....	27
1.4.5.1. Röntgenaufnahmen des Abdomens .....	27
1.4.5.2. Sonographie der Nieren.....	28
1.4.5.3. Sonographie der Nebenschilddrüse .....	30

---

2.	Akute-Phase-Reaktion.....	30
2.1.	Ablauf der Akute-Phase- Reaktion .....	30
2.2.	Akute-Phase-Proteine der Katze .....	31
2.2.1.	Alpha-1 saures Glykoprotein .....	32
2.2.2.	Haptoglobin.....	32
2.2.3.	Serum Amyloid-A.....	33
2.2.3.1.	Synthese und Aufbau .....	33
2.2.3.2.	Nachweismethoden .....	34
2.2.3.3.	Konzentration von Serum Amyloid-A bei verschiedenen Erkrankungen..	35
2.2.3.4.	Serum Amyloid-A bei Katzen mit renaler Azotämie.....	39
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>42</b>
<b>IV.D</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>52</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>64</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>66</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>
<b>VIII.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>85</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

AaCNE	Akut auf chronische Nierenerkrankung	HDL	High-density lipoprotein
AGP	Alpha-1 saures Glykoprotein	H/K-V	Harnstoff/Kreatinin-Verhältnis
AKI	Acute kidney injury	iCa	Ionisiertes Kalzium
ANS	Akute Nierenschädigung	IL	Interleukin
AoC	Acute on chronic	i. m.	Intramuskulär
APP	Akute-Phase-Protein	IRIS	International Renal Interest Society
APR	Akute-Phase-Reaktion	kDa	Kilodalton
ATP	Adenosintriphosphat	LPS	Lipopolysaccharid
CKD	Chronic kidney disease	NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
CNE	Chronische Nierenerkrankung	NSD	Nebenschilddrüsen
CNE-MBD	CNE-Mineral-Bone-Disorder	PTH	Parathormon
DKA	Diabetische Ketoazidose	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
E. coli	<i>Escherichia coli</i>	SAA	Serum Amyloid-A
FA	Familiäre Amyloidose	SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
FGF-23	Fibroblast growth factor 23 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23)	sELISA	Sandwich-ELISA
FIP	Feline infektiöse Peritonitis	tCa	Totals Kalzium
FLUTD	Feline lower urinary tract disease	TIA	Turbidimetrischer Immunassay
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
		UP/C	Urin-Protein/Kreatinin-Ratio
		USG	Urinspezifisches Gewicht
		z. B.	Zum Beispiel



## I. EINLEITUNG

Nephropathien gehören zu den häufigsten Erkrankungen der Katze. Diese können in akute Nierenschädigungen (ANS) und chronische Nierenerkrankungen (CNE) klassifiziert werden. Akute Prozesse zusätzlich zu einer bestehenden CNE sind ebenfalls möglich und werden als „akut auf chronische Nierenerkrankung“ (AaCNE) bezeichnet. Die Diagnose von Nephropathien und die Differenzierung in akute und chronische Krankheitsprozesse erfolgt anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung, der Blut- und Urinuntersuchung sowie der ultrasonographischen Untersuchung der Nieren. Die International Renal Interest Society (IRIS) hat Richtlinien zur Diagnosestellung, Kategorisierung, Klassifizierung in Schweregrade und zur Therapie von Hunden und Katzen mit ANS und CNE veröffentlicht. Trotzdem kann die Differenzierung von ANS, CNE und AaCNE mit bisherigen diagnostischen Möglichkeiten schwierig sein. Ein verlässlicher Marker zur Unterscheidung von akuten, meist tubulären, und chronischen, meist tubulointerstitiellen Prozessen wäre für eine bessere Einschätzung der Nephropathie und der Prognose für den Patienten hilfreich.

Serum Amyloid-A (SAA) ist ein „Akute-Phase-Protein“ (APP). Die Synthese in der Leber findet nach Stimulation durch Entzündungsmediatoren, wie z. B. Interleukinen (IL) statt. Die Konzentration des felines SAA kann um das Vielfache der normalen Konzentration ansteigen. Deshalb wird SAA bei der Katze auch als Haupt-„Akute-Phase-Protein“ bezeichnet. Mehrere Studien belegen, dass bei vielen systemischen Erkrankungen, wie z. B. Neoplasien, Endokrinopathien und auch bei Nephropathien, erhöhte SAA-Konzentrationen im Blut zu messen sind (SASAKI et al., 2003; TAMAMOTO et al., 2008; YUKI et al., 2020).

Die vorliegende Studie untersuchte die SAA-Konzentrationen von Katzen mit ANS IRIS-Grad 3 – 5 und CNE IRIS-Stage 3 und 4 um zu evaluieren, ob dieser Parameter sich zur Differenzierung von akuten und chronischen Nephropathien eignet. Die Hypothese hierzu war, dass es bei Katzen mit ANS aufgrund der damit verbundenen akuten Entzündungsreaktion zu deutlich höheren SAA-Konzentrationen im Blut kommen könnte als bei Katzen mit CNE. Außerdem wurden die prognostische Aussagekraft von SAA sowie Korrelationen zwischen der SAA-Konzentration und verschiedenen klinischen und labordiagnostischen Parametern untersucht.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Nierenerkrankungen der Katze

Die Nephropathie ist eine häufig diagnostizierte Erkrankung im tiermedizinischen Alltag. Vor allem Katzen > 12 Jahren sind häufig betroffen. Die Prävalenz von Nephropathien bei geriatrischen Katzen schwankt von 35 – 81 % (BROWN et al., 2016). Die Niere ist zuständig für die Exkretion harnpflichtiger Substanzen, für die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Blutdruckes und über die Bildung von Erythropoetin ist sie auch Teil der Hämatopoese. Die Reduktion der Nierenfunktion hat somit schwerwiegende Folgen für den Organismus, die auch zum Tod führen können. Die Einteilung von Nephropathien in akute oder chronische Prozesse stellt trotz intensiver Suche nach neuen Parametern und Biomarkern eine medizinische Herausforderung dar. Erschwerend hinzu kommt, dass eine stabile chronische Erkrankung eine akute Verschlechterung erfahren kann. Dies wird dann als „akut auf chronische Nierenerkrankung“ bezeichnet und weist in der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der labordiagnostischen Parameter typische Merkmale einer akuten und einer chronischen Nephropathie auf. Im Folgenden werden die drei Krankheitsgruppen näher erläutert.

#### 1.1. Akute Nierenschädigung

Eine akute Nierenschädigung ist die abrupte Reduktion der Nierenfunktion mit einhergehenden Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR), der Urinproduktion und der tubulären Funktionen (MONAGHAN et al., 2012a). Daraus folgen Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, Säure-Basen-Imbalancen und renale Azotämie (WORWAG und LANGSTON, 2008; MONAGHAN et al., 2012a). Die Ausprägung der Nierenschädigung kann von mild bis zum fulminanten, anurischen Nierenversagen reichen.

##### 1.1.1. Ätiologie

Die Ätiologien für akute Nierenschädigungen sind vielfältig. Es kommen toxische, ischämische, obstruktive, neoplastische und infektiöse Ursachen in Frage (MONAGHAN et al., 2012a). Allerdings wird in nur ca. einem Drittel der Fälle der Auslöser identifiziert (MONAGHAN et al., 2012a). In einer Meta-Analyse verschiedener Studien und Fallberichte konnten deutlich mehr Fälle mit nicht-

infektiöser als mit infektiöser Ursache nachvollzogen werden (LEGATTI et al., 2018). Die Aufnahme von nephrotoxischen Substanzen ist mit > 50 % der häufigste Auslöser einer ANS bei Katzen (WORWAG und LANGSTON, 2008). Mögliche Toxine sind z. B. Lilien, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) oder Ethylenglykol (ROSS, 2022). Hypotensive Zustände, verursacht durch eine Anästhesie oder eine Hypovolämie durch Schock oder Blutungen, können zur renalen Ischämie und damit zu einem akuten Nierenschaden führen. Dies wurde bei 13 % der Katzen in der Studie um Worwag et al. (2008) festgestellt (WORWAG und LANGSTON, 2008). Obstruktionen der harnableitenden Wege führen zu einer kompensatorischen Reduktion der GFR. Persistiert die Obstruktion, kommt es im Nierenparenchym schlussendlich zu Fibrose und Apoptose. Urolithen, Blutkoagel, Mukuspfropfen, Strikturen, und Tumoren, die das Lumen der ableitenden Harnwege verlegen, oder diese von außen komprimieren, können die Harnwege partiell oder vollständig obstruieren (MONAGHAN et al., 2012a). Auch primäre renale Neoplasien, wie z. B. Lymphome oder Adenokarzinome, Sepsis oder bakterielle Pyelonephritiden sind als Auslöser einer ANS bekannt (MONAGHAN et al., 2012a).

### **1.1.2. Pathophysiologie**

Pathophysiologisch lässt sich die ANS in vier Stadien unterteilen (MONAGHAN et al., 2012a). Die klinisch asymptomatische Initiationsphase ist gekennzeichnet durch die Einwirkung des primären Insults auf die Niere (MONAGHAN et al., 2012a). Die durch Hypoxämie verursachte Depletion von Adenosintriphosphat (ATP) ist der Ausgangspunkt für zahlreiche Konsequenzen auf zellulärer Ebene, welche letztendlich zur Reduktion der GFR führen (DEVARAJAN, 2006). Es entstehen Sauerstoffradikale, die in Kombination mit einer erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration die Tubuluszellen schädigen und eine Entzündungsreaktion induzieren (DEVARAJAN, 2006; MONAGHAN et al., 2012a). Der Verlust der Zellpolarität führt zu Elektrolytimbalancen. An der Macula Densa im distalen Tubuluslumen kommt es zu einer abnormalen Natriumkonzentration, die wiederum, über das tubulo-glomeruläre Feedback, eine Vasokonstriktion in den afferenten Arteriolen auslöst. Die Desquamation der Zellen von der Basalmembran führt zur Obstruktion der Tubuli (MONAGHAN et al., 2012a). Folglich kommt es zum Rückstau von Ultrafiltrat in das peritubuläre Interstitium und zum glomerulären Gegendruck, was eine weitere Reduktion der GFR verursacht

(DEVARAJAN, 2006). In der Initiationsphase ist eine komplette Erholung möglich (MONAGHAN et al., 2012a).

Die Extensionsphase wird dominiert von Ischämie, Hypoxämie, Zelluntergang und der daraus resultierenden Entzündungsreaktion (SUTTON et al., 2002). Hypoxische und ischämische Zellschäden der Tubuluszellen und im kapillären Endothel initiieren die Entzündungskaskade und eine gesteigerte Reaktion der Gefäße auf vasokonstriktive Substanzen (MONAGHAN et al., 2012a). Vasokonstriktion und Kongestion führen wiederum zu Ischämie (MONAGHAN et al., 2012a). In diesem Stadium treten klinische Symptome auf und es sind Auffälligkeiten der Serumchemie feststellbar.

In der dritten Phase sind voranschreitender Zelluntergang, aber auch Regeneration des Parenchyms vorherrschend. Die GFR stabilisiert sich im Nadir (MONAGHAN et al., 2012a). Je nach Ausmaß der Schädigung der Tubuluszellen und der Basalmembran kann es in der vierten Phase, der Regenerationsphase, zur Erholung des Nierenparenchyms kommen, die GFR normalisiert sich. Einsetzende Polyurie kann als Beginn der Regenerationsphase angesehen werden. Es kann mehrere Monate dauern, bis die Regeneration des Parenchyms abgeschlossen ist. Häufig ist eine vollständige Regeneration des Nierenparenchyms unmöglich. In ca. 28 % der Katzen bleibt ein chronischer Nierenschaden zurück, der durch eine persistierende Azotämie, nach Überleben der akuten Erkrankung, gekennzeichnet ist (WORWAG und LANGSTON, 2008). Die Mortalität ist mit 47 – 64 % beschrieben (WORWAG und LANGSTON, 2008; LEE et al., 2012; LEGATTI et al., 2018). Hinsichtlich der Ätiologie gab es keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität von infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen (LEGATTI et al., 2018).

### **1.1.3. Anamnese und klinische Symptome**

Die Anamnese bietet die Möglichkeit, frühzeitig den Auslöser der ANS zu bestimmen. Der Kontakt zu nephrotoxischen Substanzen und die Gabe von Medikamenten wie z. B. NSAIDs, Diuretika oder bestimmter Antibiotika (z. B. Aminoglykoside) sollte erfragt werden (ROSS, 2022). Eingriffe unter allgemeiner Anästhesie sind risikobehaftet für hypotensive Zustände und können alleinig oder in Kombination mit der perioperativen Analgesie zu Nierenschädigung führen.

Die klinischen Symptome sind unspezifisch und akut und beinhalten gastrointestinale Symptome, wie Anorexie, Vomitus und Diarrhoe. Polyurie/Polydipsie oder Anurie/Oligurie kommen ebenfalls vor (ROSS, 2022).

Dehydratation, vergrößerte, schmerzhafte Nieren, Tachykardie oder Bradykardie können bei der klinischen Untersuchung auffallen (LANGSTON, 2016).

#### 1.1.4. Diagnostik und Grading

Diagnostische Maßnahmen bei der Verdachtsdiagnose ANS umfassen, neben einer detaillierten Anamnese, die klinische Untersuchung, Labordiagnostik in Form von Blutbild, Serumchemie, Urinanalyse und Blutgasanalyse zur Untersuchung des Säuren-Basen-Status, sowie bildgebende Verfahren (sonographische Untersuchung des Harntraktes und röntgenologische Untersuchung des Abdomens) (ROSS, 2022). Typische labordiagnostische Auffälligkeiten sind: renale Azotämie, Hyperphosphatämie, Hypo-/Hyperkaliämie, metabolische Azidose, Anämie, Isosthenurie, Glukosurie bei Normoglykämie und Zylinder im Urinsediment (LANGSTON, 2016). Typische sonographische Auffälligkeiten bei ANS sind eine hyperechogene Nierenrinde bei normaler Nierengröße oder Renomegalie sowie perirenale Flüssigkeitsansammlungen. Die Größe der Harnblase, mit dem Wissen über den Zeitpunkt des letzten Urinabsatzes, kann auf eine bestehende Anurie oder eine Obstruktion der Harnwege hindeuten (LANGSTON, 2016).

Zur besseren Einschätzung des Schweregrads und der Prognose bei Patienten mit ANS hat die IRIS ein Grading-System erarbeitet. Der Patient wird unter Berücksichtigung seiner Kreatininkonzentration in einen von fünf Graden eingeteilt (Tabelle-1). Im Hinblick auf bestehende Oligurie/Anurie und die Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie wird der Patient weiter in „Subgrades“ eingestuft (IRIS, 2016). Die Anwendung des Systems ermöglicht auch die Identifikation von ANS ohne Vorliegen einer Azotämie.

Tabelle-1: Kriterien zur Einteilung der IRIS-Grade bei akuter Nierenschädigung (IRIS, 2016)

<b>IRIS-Grade</b>	<b>Kreatininkonzentration</b>	<b>Klinische Beschreibung</b>
<b>Grad 1</b>	< 1,6 mg/dl (< 140 µmol/l)	Nicht-azotämische ANS - Dokumentierte ANS (anamnestische, klinische, labordiagnostische, bildgebende Hinweise auf ANS)

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressiver Anstieg der Kreatininkonzentration <math>\geq 0,3</math> mg/dl (<math>\geq 26,4 \mu\text{mol/l}</math>) innerhalb von 48 h</li> <li>- Oligurie (<math>&lt; 1</math> ml/kg/h) oder Anurie über 6 h</li> </ul>
<b>Grad 2</b>	1,7 – 2,5 mg/dl (141 – 220 $\mu\text{mol/l}$ )	<p>Milde ANS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dokumentierte ANS, stabile oder progressive Azotämie</li> <li>- Progressiver Anstieg der Kreatininkonzentration <math>\geq 0,3</math> mg/dl (<math>\geq 26,4 \mu\text{mol/l}</math>) innerhalb von 48 h</li> <li>- Oligurie (<math>&lt; 1</math> ml/kg/h) oder Anurie über 6 h</li> </ul>
<b>Grad 3</b>	2,6 – 5,0 mg/dl (221 – 439 $\mu\text{mol/l}$ )	<p>Moderate bis schwere ANS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dokumentierte ANS und zunehmende Schwere der Azotämie und des funktionellen Nierenversagens</li> </ul>
<b>Grad 4</b>	5,1 – 10,0 mg/dl (440 – 880 $\mu\text{mol/l}$ )	
<b>Grad 5</b>	$> 10,0$ mg/dl ( $> 880 \mu\text{mol/l}$ )	

### 1.2. Chronische Nierenerkrankung

Eine chronische Nierenerkrankung ist definiert als strukturelle Veränderung oder funktionelle Beeinträchtigung einer oder beider Nieren, die über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten besteht. Der Verlust der Nierenfunktion ist irreversibel und progressiv, kann im Krankheitsverlauf aber stabile Phasen aufweisen (BARTGES, 2012). So ist bei etwa der Hälfte der Katzen im IRIS-Stage 2 und 3 innerhalb eines Jahres eine Progression der Erkrankung, definiert als Anstieg des Kreatinins um 25 %, zu beobachten, während bei der anderen Hälfte der Katzen die Erkrankung stabil bleibt (CHAKRABARTI et al., 2012).

Die generelle Prävalenz wird bei Katzen von 1 – 3 % bis 50 % angegeben (BROWN et al., 2016). Obwohl eine CNE eher als eine Erkrankung älterer Katzen angesehen

wird, können jüngere Katzen ebenso betroffen sein. In den letzten Jahrzehnten scheint die Prävalenz von CNE in der Katzenpopulation zu steigen (REYNOLDS und LEFEBVRE, 2013). Marino et al. (2014) untersuchten die Prävalenz von CNE bei 100 zufällig ausgewählten Katzen aus vier verschiedenen Altersgruppen (MARINO et al., 2014). Dabei betrug die insgesamt Prävalenz 50 % und stieg bei Katzen mit einem Alter > 15 Jahren auf 80,9 % an (MARINO et al., 2014).

Die Ätiologie der CNE ist multifaktoriell, und die genaue Ursache für die Entstehung bleibt häufig unbekannt (BROWN et al., 2016). Primäre renale Erkrankungen (Amyloidose, polyzystische Nierenerkrankung, Neoplasie), Futtermittel mit einer hohen Konzentration löslicher Phosphate, Alter, endokrinologische und kardiologische Erkrankungen, mehrere kleine akute Niereninsulte, Infektionen und ischämische Insulte werden als mögliche Initiationsfaktoren diskutiert (BROWN et al., 2016; COWGILL et al., 2016; DOBENECKER et al., 2018).

### **1.2.1. Pathophysiologie**

In der Initiationsphase kommt es durch einen oder mehrere Insulte zur ersten renalen Schädigung. Entzündungszellen infiltrieren das Niereninterstitium und produzieren Zytokine, die die Fibrogenese anregen. Kollagen und Fibronectin werden eingelagert (REYNOLDS und LEFEBVRE, 2013). Es kommt zur tubulointerstitiellen Nephritis, Fibrose, Funktionsverlust in Form von Nephronverlust und Verminderung der GFR (REYNOLDS und LEFEBVRE, 2013; BROWN et al., 2016). Zu den maladaptiven funktionellen Veränderungen gehören die Steigerung der GFR in den verbliebenen Nephronen, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), glomeruläre Hypertension und die Erhöhung des glomerulären Volumens (REYNOLDS und LEFEBVRE, 2013). Ein Prozess, der den strukturellen Veränderungen bei der Progression zugrunde liegt, ist die Transformation von epithelialen zu mesenchymalen Zellen (LAWSON et al., 2015).

### **1.2.2. Anamnese und klinische Symptome**

Die am häufigsten beobachteten Symptome bei CNE sind Polyurie/Polydipsie, Gewichtsverlust, verminderte Futteraufnahme und Vomitus (ELLIOTT und BARBER, 1998). Während in frühen Stadien der Erkrankung keine oder nur milde

Symptome zu beobachten sind, treten bei fortgeschrittener Erkrankung häufig gastrointestinale Symptome und Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie, Dehydratation und schlechtes Fellkleid auf. Bei der Palpation des Abdomens können kleine Nieren mit unregelmäßiger Oberfläche festgestellt werden (ELLIOTT und BARBER, 1998). Blasse Schleimhäute als Hinweis auf eine Anämie, Ulzerationen der Maulmukosa und Erblindung durch Hypertension sind ebenfalls möglich (SYME und JEPSON, 2016).

### 1.2.3. Diagnostik und Staging

Um die Diagnose CNE stellen zu können, sind neben den Informationen aus der Anamnese und den Befunden der klinischen Untersuchung, labordiagnostische Untersuchungen und die sonographische Untersuchung der Nieren unverzichtbar (SPARKES et al., 2016). Typische Laborbefunde bei CNE sind renale Azotämie, erhöhtes symmetrisches Dimethylarginin (SDMA) und reduziertes Vermögen der Nieren, den Harn zu konzentrieren. Häufig liegt eine Isostenurie vor. Sonographisch stellen sich die Nieren typischerweise mit folgenden Veränderungen dar: reduzierte Nierengröße, irreguläre Kontur, hyperechogener Kortex, reduzierte kortikomedulläre Differenzierung (WIDMER et al., 2004).

Als Leitlinien zur Diagnose und zur Einschätzung des Schweregrades der CNE stehen die IRIS-Guidelines zur Verfügung. Nach sicherer Diagnose der CNE erfolgt, basierend auf wiederholten Messungen von Kreatinin und SDMA im Abstand von mehreren Wochen, beim stabilen, gut hydrierten Patienten das Staging (Tabelle-2). Proteinurie, angegeben durch das Urin-Protein/Kreatinin-Ratio (UP/C), und das Vorliegen einer Hypertension bestimmen die „Substages“ (Tabelle-3 und Tabelle-4). Die Therapieempfehlungen richten sich nach dem jeweiligen IRIS-Stage und den klinischen und labordiagnostischen Befunden des einzelnen Patienten.

Tabelle-2: Einteilung der IRIS-Stages anhand der Kreatinin- und SDMA-Konzentration (IRIS, 2023)

IRIS-Stage	Kreatininkonzentration	SDMA-Konzentration
<b>Stage 1</b>	< 1,6 mg/dl (< 140 µmol/l)	< 18 µg/dl
<b>Stage 2</b>	1,6 – 2,8 mg/dl (140 – 250 µmol/l)	18 – 25 µg/dl



<b>Stage 3</b>	2,9 – 5,0 mg/dl (251 – 440 µmol/l)	26 – 38 µg/dl
<b>Stage 4</b>	> 5,0 mg/dl (> 440 µmol/l)	> 38 µg/dl

Tabelle-3: Einteilung des Schweregrades der Proteinurie (IRIS, 2023)

UP/C	Substage
< 0,2	Nicht-proteinurisch
0,2 – 0,4	grenzwertig proteinurisch
> 0,4	proteinurisch

Tabelle-4: Einteilung des Schweregrades der Hypertension (IRIS, 2023)

Systolischer Blutdruck (mmHg)	Substage	Risiko für Endorganschädigung
< 140	Normotensiv	Minimal
140 – 159	Prähypertensiv	Niedrig
160 – 179	Hypertensiv	Moderat
> 180	Hochgradig hypertensiv	Hoch

### 1.3. Akut auf chronische Nierenerkrankung

Eine zusätzliche akute Nierenschädigung bei Patienten mit zuvor bestehender CNE wird als AaCNE bezeichnet. Chen et al. (2020) beschreiben in einer retrospektiven Studie Ätiologien, klinische und labordiagnostische Befunde und die Prognose von 100 Katzen mit diagnostizierter AaCNE. Anorexie, Lethargie, Gewichtsverlust und Vomitus waren die häufigsten Symptome. Nur bei 34 % der Katzen konnte eine Ursache der akuten Verschlechterung der Nierenfunktion identifiziert werden. Dies waren Harnwegsobstruktionen, Pyelonephritis, kardiorenales Syndrom, Proteinverlustnephropathie, polyzystische Nierenerkrankung, infizierte Nierenzysten, und renale Ischämie. Renale Ischämie wurde als Ätiologie in Betracht gezogen, wenn eine Behandlung mit Furosemid oder NSAIDs stattfand oder die AaCNE nach einer Anästhesie oder einem Trauma (z. B. Autounfall) auftrat. Pankreatitis war eine häufige Komorbidität (54 %). Die häufigsten

labordiagnostischen Veränderungen waren Anämie, Azotämie, Hyperphosphatämie und metabolische Azidose. Die häufigsten Auffälligkeiten in der Urinuntersuchung waren Pyurie, Proteinurie, Hämaturie und Bakteriurie (CHEN et al., 2020). In dieser Studie wurden 58 % der Katzen in die häusliche Pflege entlassen, während 42 % in der Klinik verstarben oder euthanasiert wurden (CHEN et al., 2020). Die mediane Überlebenszeit nach der Entlassung betrug 66 Tage (CHEN et al., 2020).

#### **1.4. Differenzierung zwischen akuter Nierenschädigung und chronischer Nierenerkrankung**

Eine möglichst frühe Differenzierung der Nierenerkrankung in ANS und CNE ist für das weitere Management, die Therapie und für die Einschätzung der Prognose enorm wichtig. Häufig gelingt dies mit der Anamneseerhebung, in vielen Fällen muss eine Kombination aus anamnestischen Informationen, labordiagnostischen Parametern, Bildgebung in Form von Ultraschall und Röntgen und einer Urinanalyse hinzugezogen werden.

##### **1.4.1. Anamnese**

Durch die Erhebung einer exakten Anamnese besteht die Möglichkeit, frühzeitig ein akutes von einem chronischen Geschehen zu differenzieren. Je nach Aufmerksamkeit des Patientenbesitzers ergibt sich bei einer CNE eine längere, sich progressiv verschlechternde Krankheitsgeschichte. Symptome wie Polyurie und Polydipsie, Hypo-/Anorexie, Vomitus, Gewichtsverlust und urämischer Foetor ex ore werden beschrieben (DIBARTOLA et al., 1987; ELLIOTT und BARBER, 1998). Typischerweise müssen die Symptome über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten bestehen, um sie als chronisches Geschehen klassifizieren zu können (BARTGES, 2012).

Im Gegensatz dazu ist eine ANS durch eine kurze Krankheitsdauer von wenigen Tagen, meist unter einer Woche, mit akutem Beginn von unspezifischen Symptomen geprägt (LANGSTON, 2016). Hyporexie, Vomitus, Diarrhoe und Apathie sowie Polyurie bis hin zur Oligurie/Anurie können beobachtet werden, sind im Gegensatz zur CNE aber schwerwiegender. Vorhergegangene Anästhesien oder Ingestion von potentiell nierenschädigenden Substanzen und Medikamenten, wie z. B. NSAIDs, Lilien und Ethylenglykol, weisen auf eine ANS hin (ROSS, 2022).

Katzen mit AaCNE zeigen eine Kombination aus akuten und chronischen Symptomen. In der bereits erwähnten Studie von Chen et al. (2020) waren die häufigsten klinischen Symptome Anorexie (85 %), Lethargie (60 %), Gewichtsverlust (39 %) und Erbrechen (27 %), wobei Gewichtsverlust charakteristisch für ein chronisches Geschehen ist (BOYD et al., 2008; CHEN et al., 2020).

#### **1.4.2. Klinische Untersuchung**

Die Befunde der klinischen Untersuchung hängen vom Krankheitsgrad ab und können in Intensität und Auftreten variieren. Die Beurteilung des Habitus und des Pflegezustandes des Patienten kann auf die Chronizität der bestehenden Erkrankungen hindeuten. Kachexie, stumpfes oder sprödes Fell weisen auf einen chronisch kranken Habitus hin, der bei Patienten mit ANS fehlt (ELLIOTT und BARBER, 1998).

Dehydratation, verursacht durch Polyurie oder gastrointestinale Verluste, wird bei CNE und ANS beobachtet (ELLIOTT und BARBER, 1998; LANGSTON, 2016). Periphere Ödeme treten bei anurischer ANS mit Hyperhydratation oder bei hochgradiger Eiweißverlustnephropathie auf (LANGSTON, 2016).

Blasse Schleimhäute können auf eine Anämie hinweisen, die häufiger in Verbindung mit einer fortgeschrittenen CNE zu beobachten ist (ELLIOTT und BARBER, 1998).

Die Palpation der Nieren ermöglicht eine Beurteilung der Nierengröße, -oberfläche und die Beurteilung der Schmerzhaftigkeit. Kleine Nieren mit irregulärer Oberfläche sprechen für eine CNE, während bei einer ANS die Nieren vergrößert und druckdolent sein können (ELLIOTT und BARBER, 1998; MONAGHAN et al., 2012b).

#### **1.4.3. Blutparameter**

Zur besseren Einordnung der Azotämie als akut oder chronisch können die Befunde des Blutbilds und der Serumchemie, insbesondere der Elektrolyte, hilfreich sein. Allerdings bestehen hierbei auch viele Überlappungen zwischen CNE und ANS.

##### **1.4.3.1. Blutbild mit Differenzialblutbild**

Dreißig bis 65 % aller Katzen mit CNE entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine normochrome normozytäre aregenerative Anämie (DIBARTOLA et al., 1987; ELLIOTT und BARBER, 1998). Während nur 5 % der Katzen mit IRIS-Stage 2

anämisch sind, steigt der Anteil auf 18 % im IRIS-Stage 3 und 53 % im IRIS-Stage 4 (KING et al., 2007; CHALHOUB et al., 2012). Die Hauptursache der Anämie ist die nachlassende Erythropoetinproduktion der Niere (ERSLEV und BESARAB, 1997). Aber auch eine Verkürzung der Lebenszeit der Erythrozyten durch die Urämie (ERSLEV und BESARAB, 1995) und die Anämie der chronischen Entzündung tragen dazu bei (STENVINKEL, 2001). Weiterhin können urämische Toxine zu einer Thrombozytendysfunktion führen, die sich in gastrointestinalen oder mukokutanen Blutungen ohne Hinweis auf Ulzerationen oder Blutungen aus chirurgischen Wunden äußern kann (CHALHOUB et al., 2011). Häufige Blutentnahmen bei Patienten mit bestehender Anämie können diese verschlechtern (CHALHOUB et al., 2011).

Bei ANS sind Anämien weniger häufig, oft regenerativ und meist bedingt durch gastrointestinale Blutungen. Der initiale durchschnittliche Hämatokrit bei 32 Katzen mit intrinsischem Nierenversagen unbekannter Ätiologie und 15 Katzen mit Meloxicam-induzierter ANS lag bei 37 +/- 7,5 % (16 – 48 %; Referenzbereich 29 – 45 %) (WORWAG und LANGSTON, 2008) und 38 % (26 – 52 %) und damit im Referenzbereich (WUN et al., 2023).

#### **1.4.3.2. Serumchemie**

Die Bestimmung der Nierenwerte Kreatinin, Harnstoff und SDMA ist essenziell zur Beurteilung der Nierenfunktion. Azotämie ist definiert als der Anstieg stickstoffhaltiger Substanzen im Blut, gemessen über Harnstoff oder die Markersubstanz Kreatinin (PALM, 2016). Eine Azotämie kann prärenal, renal und postrenal bedingt sein. Ein erhöhter Katabolismus durch Fieberzustände, gastrointestinale Blutung oder die Fütterung von proteinreicher Diät führen zu einem absolut vermehrten Anfall von Harnstoff und damit zur prärenalen Azotämie, ohne Absinken der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (PALM, 2016). Prärenale Azotämie mit reduzierter GFR ist verursacht durch Dehydratation, Hypoperfusion oder verminderte Herzauswurfleistung. Das Harnstoff-Kreatinin-Verhältnis (H/K-V) ist häufig erhöht, da es durch die vermehrte Reabsorption von Harnstoff aus den Nephronen zur Wiederherstellung der Euvolämie kommt (PALM, 2016). Obstruktionen und Leckage der harnableitenden Wege zählen zu den Ursachen einer postrenalen Azotämie. Intrinsische, renale Ursachen für eine Azotämie werden in ANS und CNE eingeteilt (PALM, 2016).

Verschiebungen im Elektrolythaushalt sind bei Katzen mit Nierenerkrankung häufig und können zur Differenzierung zwischen CNE oder ANS hilfreich sein. Aufgrund der vielen Überschneidungen von Elektrolytverschiebungen bei CNE und ANS sind Veränderungen nicht spezifisch und müssen im Zusammenhang mit der Anamnese, dem klinischen Bild und anderen Laborveränderungen beurteilt werden.

#### **1.4.3.2.1. Kreatinin**

Kreatinin ist das Abbauprodukt von Phosphokreatin im Muskel und wird in einer konstanten Rate renal ausgeschieden (PALM, 2016). Dementsprechend kann dadurch die GFR abgeschätzt werden. Allerdings ist Kreatinin kein sensitiver Marker der GFR, da die GFR um ca. 75 % reduziert sein muss, bis eine Erhöhung der Kreatininkonzentration über dem Referenzbereich vorliegt (BROWN et al., 1997; POLZIN, 2016). Da die vorhandene Muskelmasse die Kreatininkonzentration im Blut beeinflusst, besteht bei kachektischen Tieren die Gefahr, dass trotz reduzierter GFR die Kreatininkonzentration im Referenzbereich bleibt (POLZIN, 2016). Die Beziehung zwischen Kreatinin und GFR ist nicht linear (SYME und JEPSON, 2016). Anfänglich führt eine starke Reduktion der GFR zu minimaler Veränderung des Serumkreatinins. Im späteren Stadium verläuft der Anstieg des Serumkreatinins linear zum Abfall der GFR. Die Kreatininkonzentration differenziert nicht zwischen ANS und CNE (SYME und JEPSON, 2016).

#### **1.4.3.2.2. Harnstoff**

Harnstoff ist das Endprodukt des Aminosäuremetabolismus. Produktion und Ausscheidung von Harnstoff geschehen nicht in konstanter Geschwindigkeit. Harnstoff wird im Tubulussystem reabsorbiert (PALM, 2016). Viele Faktoren beeinflussen die Harnstoffkonzentration, und eine Erhöhung ist nicht immer auf eine verminderte renale Ausscheidung zurückzuführen, da auch die orale Proteinaufnahme, gastrointestinale Blutungen und Dehydratation zu einem Anstieg des Harnstoffs führen können (POLZIN, 2016). Harnstoff scheint eine bessere Aussagekraft als Kreatinin in Bezug auf die Menge der vorhandenen urämischen Toxine zu haben und korreliert mit den Symptomen des Patienten (POLZIN, 2016), differenziert aber nicht zwischen ANS und CNE.

#### **1.4.3.2.3. Harnstoff/Kreatinin-Verhältnis**

Finco et al. (1976) verglichen das H/K-V von 111 Katzen und Hunden mit prärenal, postrenal und renal Azotämie. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen akuter und chronischer Azotämie in den drei Gruppen festgestellt werden (FINCO und DUNCAN, 1976). Das H/K-V kann infolge von vermehrter Reabsorption von Harnstoff über das Tubulussystem oder das Peritoneum erhöht sein, während es infolge von Flüssigkeitstherapie erniedrigt sein kann (DIBARTOLA und WESTROPP, 2023).

#### **1.4.3.2.4. Symmetrisches Dimethylarginin**

Symmetrisches Dimethylarginin ist ein Nebenprodukt des Argininmetabolismus. Es wird zu > 90 % renal eliminiert und die Konzentration im Blut korreliert mit der GFR und der Serumkonzentration von Kreatinin (KIELSTEIN et al., 2006). Im Jahr 2014 wurde die Beziehung zwischen erhöhtem SDMA und reduzierter GFR und damit reduzierter Nierenfunktion bei Katzen nachgewiesen (BRAFF et al., 2014). Ein Anstieg der SDMA-Konzentration konnte bei 17/21 Katzen durchschnittlich 17 Monate vor einem Anstieg der Kreatininkonzentration auf Werte oberhalb des Referenzintervalls nachgewiesen werden, was eine frühere Diagnose von CNE ermöglicht (HALL et al., 2014). SDMA wird, im Gegensatz zu Kreatinin, nicht durch die Muskelmasse beeinflusst (HALL et al., 2015).

Zur Differenzierung zwischen ANS und CNE ist SDMA nicht hilfreich. In einer retrospektiven Studie betrug die mediane SDMA-Konzentration (Referenzbereich  $\leq 14 \mu\text{g/dl}$ ) bei 22 Katzen mit ANS  $36 \mu\text{g/dl}$ , bei 13 Katzen mit AaCNE  $33 \mu\text{g/dl}$  und bei 19 Katzen mit CNE  $25 \mu\text{g/dl}$  (LOANE et al., 2022). Es bestand zwar ein signifikanter Unterschied in den SDMA-Konzentrationen zwischen Katzen mit AaCNE und CNE ( $P = 0,003$ ), aber nicht zwischen Katzen mit ANS und AaCNE und Katzen mit ANS und CNE (LOANE et al., 2022).

#### **1.4.3.2.5. Kalium**

Durch eine verringerte Futteraufnahme, vermehrte Kaliurese und Aktivierung des RAAS durch Dehydratation oder Hyponatriämie kann es bei Katzen mit CNE zu einer Hypokaliämie kommen (BURANAKARL et al., 2004; REYNOLDS und LEFEBVRE, 2013). Sie ist bei 18 – 30 % der Katzen mit CNE zu beobachten (DIBARTOLA et al., 1987; ELLIOTT und BARBER, 1998; REYNOLDS und LEFEBVRE, 2013). In einer Studie aus dem Jahr 1998 betrug die mittlere

Kaliumkonzentration von 15 Katzen mit stabiler CNE  $4,08 \pm 0,8$  mmol/l, wovon 20 % der Katzen eine erniedrigte Kaliumkonzentration (Referenzbereich 3,5 – 5,5 mmol/l) aufwiesen (ELLIOTT und BARBER, 1998). In derselben Studie betrug die Kaliumkonzentration bei 23 Katzen mit CNE im Endstadium  $4,86 \pm$  mmol/l, wovon 9 % eine Hypokaliämie aufwiesen (ELLIOTT und BARBER, 1998). King et al. (2007) maß die Kaliumkonzentration bei Katzen mit IRIS-Stage 2 – 4 (KING et al., 2007). Die Kaliumkonzentrationen (Referenzbereich: 3,5 – 5,5 mmol/l) waren wie folgt: IRIS-Stage 2  $4,2 \pm 0,7$  mmol/l, IRIS-Stage 3  $4,4 \pm 0,7$  mmol/l, IRIS-Stage 4  $4,7 \pm 0,6$  mmol/l. Dabei waren 16,7 % der Katzen im IRIS-Stage 2, 7,7 % der Katzen im IRIS-Stage 3 und 0 % der Katzen im IRIS-Stage 4 von einer Hypokaliämie betroffen (KING et al., 2007).

Eine CNE-assoziierte Hyperkaliämie ist mit einer Prävalenz von 5,8 % selten und eher bei oligurischem Nierenversagen im Endstadium anzutreffen (KING et al., 2006; KING et al., 2007; REYNOLDS und LEFEBVRE, 2013). So waren von einer Hyperkaliämie nur 7 % der Katzen mit stabiler CNE betroffen. Der Anteil der betroffenen Katzen erhöhte sich bei einer CNE im Endstadium auf 22 % (ELLIOTT und BARBER, 1998). Die Häufigkeit der Hyperkaliämie steigt mit der Höhe des IRIS-Stage (KING et al., 2007). In der Studie von King et al. (2007) waren 4,6 % der Katzen im IRIS-Stage 2, 6,2 % der Katzen im IRIS-Stage 3 und 12,5 % der Katzen im IRIS-Stage 4 von einer Hyperkaliämie betroffen. (KING et al., 2007).

Im Gegensatz dazu wird eine Hyperkaliämie bei Patienten mit ANS häufiger beobachtet (GRAUER, 1998) und wird durch Oligurie/Anurie oder postrenale Ursachen, wie z. B. Obstruktion oder Traumata des Harnsystems, verursacht. Die mittlere Kaliumkonzentration bei 32 Katzen mit ANS ergab zum Zeitpunkt der Vorstellung einen Wert von  $6,4 \pm 1,6$  mmol/l (4,0 – 9,5 mmol/l). Katzen, die die ANS nicht überlebten, wiesen dabei mit  $7,0 \pm 2,0$  mmol/l (3,6 – 10,8 mmol/l) eine höhere Kaliumkonzentration auf als überlebende Katzen mit  $4,7 \pm 0,6$  mmol/l (3,3 – 5,7 mmol/l) (WORWAG und LANGSTON, 2008).

Die mediane Kaliumkonzentration war bei Katzen mit AaCNE im Referenzbereich (4,3 mmol/l, Referenzbereich: 3,6 – 4,9 mmol/l). Es wurde nicht angegeben, wie viele Katzen außerhalb des Referenzbereiches lagen (CHEN et al., 2020).

Das Vorliegen einer Hyperkaliämie kann auf eine bestehende ANS hindeuten. Trotzdem müssen die Befunde aus der Anamnese und der Sonographie beachten

werden, um eine sichere Differenzierung zur AaCNE und zur CNE im Endstadium zu gewährleisten.

#### 1.4.3.2.6. Kalzium und Phosphat

Die Kalziumkonzentration wird über die Hormone Parathormon (PTH) und Calcitriol reguliert (PARKER et al., 2015). Calcitriol fördert die intestinale Kalziumabsorption, während PTH die Reabsorption aus den Tubuli und die osteoklastische Resorption aus den Knochen fördert (PARKER et al., 2015). Es muss zwischen ionisierter (iCa) und totaler Kalziumkonzentration (tCa) unterschieden werden (POLZIN, 2016).

Die Kalziumkonzentration liegt bei vielen Katzen mit CNE im Referenzbereich. So stellten Schenck und Chew (2010) bei 102 Katzen mit CNE bei 69,6 % der Katzen ein normales tCa und bei 60,8 % der Katzen ein normales iCa fest (SCHENCK und CHEW, 2010). In derselben Studie waren ein erhöhtes tCa bei 19,6 % und ein erhöhtes iCa bei 29,4 % der Katzen und ein erniedrigtes tCa bei 10,9 % und ein erniedrigtes iCa bei 9,8 % der Katzen zu sehen (SCHENCK und CHEW, 2010). In einer anderen Studie lagen bei 73 Katzen die Messwerte für das tCa und bei 47 Katzen die Messwerte für das iCa vor (BARBER und ELLIOTT, 1998). Diese Katzen wurden entweder als stabile CNE, als urämische CNE oder als CNE im Endstadium klassifiziert. Ein erhöhtes tCa wiesen 1/13 (8 %) der Katzen mit stabiler CNE und 7/22 (32 %) der Katzen mit CNE im Endstadium auf. Erniedrigt war das tCa bei keiner der 13 Katzen mit stabiler CNE, aber bei 5/22 (23 %) der Katzen mit CNE im Endstadium (BARBER und ELLIOTT, 1998). Bei allen neun Katzen mit stabiler CNE lag das iCa im Referenzbereich (1,18 – 1,34 mmol/l). Von den 16 Katzen mit CNE im Endstadium wurde bei 1/16 (6 %) ein erhöhtes iCa und bei 9/16 (56 %) ein erniedrigtes iCa nachgewiesen (BARBER und ELLIOTT, 1998). Auch bei Katzen mit ANS liegen die Kalziumkonzentrationen mit  $9,0 \pm 1,6$  mg/dl (5,6 – 11,7 mg/dl) häufig im Referenzbereich (7,5 – 10,8 mg/dl) (WORWAG und LANGSTON, 2008). Intoxikationen mit Vitamin D können eine Hyperkalzämie-induzierte ANS auslösen, während Intoxikationen mit Ethylenglykol zu erniedrigten Kalziumkonzentrationen führen können (ROSS, 2022).

Die tCa-Konzentration bei 100 Katzen mit AaCNE war 9,7 mg/dl (6,5 – 12,0 mg/dl) und damit im Referenzbereich (9,0 – 10,9 mg/dl) (CHEN et al., 2020). Aufgrund der großen Variabilität der Kalziumkonzentration und des großen Anteils an Katzen



mit Kalziumkonzentrationen im Referenzbereich ist Kalzium nur selten hilfreich für die Differenzierung zwischen ANS und CNE.

Phosphat wird frei filtriert und im proximalen Tubulus reabsorbiert (POLZIN, 2016). Durch das Absinken der GFR bei normaler enteraler Phosphataufnahme kommt es unweigerlich zur Phosphatretention. Im Anfangsstadium der CNE halten Kompensationsmechanismen den Blutphosphatspiegel im Normbereich (POLZIN, 2016). Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (FGF-23) mit seinem Ko-Rezeptor  $\alpha$ -Klotho und PTH reduzieren die Reabsorption von Phosphat im proximalen Tubulus und, über die Hemmung der Calcitriol-Synthese, auch die intestinale Absorption. Fällt die GFR unter 20 %, versagt der Kompensationsmechanismus und Phosphat steigt proportional zur Verminderung der Nierenfunktion an (POLZIN, 2016).

King et al. (2007) konnten in ihrer Studie zeigen, dass mit steigendem IRIS-Stage die Phosphatkonzentration ebenfalls anstieg (KING et al., 2007). Die mittlere Phosphatkonzentration war im IRIS-Stage 2 mit  $4,3 \pm 1,1$  mg/dl und im IRIS-Stage 3 mit  $5,3 \pm 1,7$  mg/dl noch im Referenzbereich (2,8 – 6,8 mg/dl) und erst im IRIS-Stage 4 mit  $9,3 \pm 3,1$  mg/dl erhöht (KING et al., 2007). Ein Anstieg der Phosphatkonzentration um 1 mg/dl war außerdem mit einem 43 % höheren Risiko für die Progression der Erkrankung assoziiert. (CHAKRABARTI et al., 2012).

Durch den abrupten Abfall der GFR bei einer ANS kann keine Kompensation für die Erhöhung des Phosphatspiegels stattfinden. Der Blutphosphatspiegel steigt, ähnlich dem Blutkreatinin, erheblich an. Dementsprechend ist ein hohes Phosphat/Kreatinin-Verhältnis suggestiv für eine ANS (SEGEV, 2022). Die mittlere Phosphatkonzentration betrug bei Katzen mit ANS  $12,4 \pm 6,5$  mg/dl (2,2 – 31,0 mg/dl, Referenzbereich: 3,0 – 7,0 mg/dl) (WORWAG und LANGSTON, 2008). Chen et al. (2022) maßen ähnliche mittlere Phosphatkonzentration bei Katzen mit AaCNE mit 13,1 mg/dl (4,1 – 24,9 mg/dl, Referenzbereich 3,2 – 6,3 mg/dl) (CHEN et al., 2020).

Die Folgen der dekompenzierten Kalzium-Phosphat-Homöostase, ausgelöst durch die CNE, und die damit verbundenen klinischen Symptome, werden unter dem Begriff CNE-Mineral-Bone-Disorder (CNE-MBD) zusammengefasst (TANG et al., 2021). Über die Phosphatretention und damit verbundene Inhibition der Calcitriolsynthese durch FGF- 23 (TANG et al., 2021) kommt es zur Hypokalzämie und zum Kalzium/Phosphat-Missverhältnis. Die erhöhte Freisetzung von PTH führt, bei langfristiger, chronischer Stimulation, zur Hyperplasie der

Nebenschilddrüse (FOSTER, 2016). PTH stimuliert die Osteoklasten-Aktivität, welche Kalzium, aber auch Phosphat aus den Knochen freisetzen (FOSTER, 2016). Die Läsionen, die durch die hohe Knochenresorption entstehen, werden unter dem Begriff renale Osteodystrophie zusammengefasst. Kalzifikationen der Weichteile und Gefäße kommen ebenfalls vor (FOSTER, 2016).

Bei Hunden sind vor allem die Kieferknochen betroffen (DAVIS, 2015). Bei Katzen konnten ebenfalls eine verminderte mineralische Dichte und eine poröse Kortikalis in der femoralen Diaphyse festgestellt werden (SHIPOV et al., 2014).

#### **1.4.4. Urinanalyse**

Die Urinanalyse ist unerlässlich für die Diagnose einer Nierenerkrankung und kann zudem Hinweise darauf geben, ob eine vorliegende Nierenerkrankung eher akuter oder chronischer Natur ist. Zu einer vollständigen Urinanalyse gehören die Bestimmung des urinspezifischen Gewichts (USG), die chemische Untersuchung mittels Teststreifen und die Beurteilung des Sediments. Bei Vorliegen eines entzündlichen Urinsediments und bei unbekannter Ätiologie einer ANS sollte eine bakteriologische Urinuntersuchung durchgeführt werden.

##### **1.4.4.1. Urinspezifisches Gewicht**

Das USG misst die spezifische Dichte des Urins und kann somit die renale Konzentrationsfähigkeit widerspiegeln. Es ist unverzichtbar für die Diagnose einer Nierenerkrankung. Für die Messung wird mit einem Refraktometer der Brechungsindex des Urins bestimmt, der durch Temperatur und die Anzahl, die Größe und die Art von Soluten im Urin beeinflusst wird (GRAHAM, 2016). Physiologische Werte können in einem Bereich von 1.001 – > 1.075 liegen. Dementsprechend muss das USG immer in Kombination mit dem Hydratationsstatus, der Flüssigkeitszufuhr, Medikamentengaben wie z. B. Diuretika oder Kortikosteroiden, dem Elektrolythaushalt, der Anwesenheit von Glukose und Protein im Urin und den Nierenwerten interpretiert werden (GRAHAM, 2016). Das USG ist wichtig für die Differenzierung von prärenal und renaler Azotämie. Liegt das USG > 1.035, wird von einer adäquaten renalen Konzentrationsfähigkeit der Niere ausgegangen. Bei gleichzeitig vorliegender Azotämie wird diese als prärenale Azotämie klassifiziert. Bei renaler Azotämie liegt typischerweise eine eingeschränkte Fähigkeit zur Konzentrierung des Urins vor und das USG ist < 1.035, oft liegt es im isostenurischen Bereich (1.008 –

1.012). Ein geringer Anteil der Katzen mit CNE hat trotz bestehender CNE eine erhaltene Konzentrationsfähigkeit der Nieren und ein USG von  $> 1.035$  (ADAMS et al., 1993). Sowohl bei CNE als auch bei ANS ist die Konzentrationsfähigkeit der Nieren beeinträchtigt, so dass das USG nicht hilfreich zur Differenzierung ist.

#### **1.4.4.2. Glukosurie**

Im physiologischen Zustand und bei Vorliegen einer Normoglykämie wird Glukose im Glomerulum filtriert, im proximalen Tubulussystem via Co-Transport mit Natrium reabsorbiert und ist im Urin nicht nachweisbar (GRAHAM, 2016). Bei einer Dysfunktion des proximalen Tubulussystems oder einem Tubulusschaden kommt es zu einer Glukosurie trotz Normoglykämie (SYME und JEPSON, 2016). Eine Glukosurie ist bei einer CNE nicht zu erwarten (PAEPE et al., 2014), sondern eher als Folge einer ANS. So wurde eine Glukosurie im Rahmen eines erworbenen Fanconi-Syndroms nach der Gabe von Chlorambucil bei vier Katzen beschrieben (REINERT und FELDMAN, 2016). Auch bei Katzen mit Lilienintoxikation und durch eine Pyelonephritis kann es zur Glukosurie kommen (BRADY und JANOVITZ, 2000; LANGSTON, 2002; RUMBEIHA et al., 2004). In einer retrospektiven Studie lag bei 15/84 Katzen mit AaCNE eine Glukosurie vor (PAEPE et al., 2014; CHEN et al., 2020). Die Glukosurie kann als spezifischer Marker einer akuten Tubulusschädigung angesehen werden, ist aber nicht sensitiv, und der Ausschluss einer ANS oder AaCNE ist bei nicht vorhandener Glukosurie nicht möglich.

#### **1.4.4.3. Zylinder im Urinsediment**

Harnzylinder entstehen im Tubulussystem der Niere und werden in den Urin ausgeschieden. Aufgrund der Beschaffenheit des Zylinders kann auf eine mögliche Pathogenese rückgeschlossen werden.

Zelluläre Zylinder wie Epithelzylinder und granulierte Zylinder enthalten renale Tubuluszellen in unterschiedlichen Stadien des Verfalls (GRAHAM, 2016). Das Auftreten von Epithelzylindern im Urin weist auf eine Tubulusnekrose hin, während granulierte Zylinder eher eine Aussage über die Dauer des Schadens geben (GRAHAM, 2016). Granulierte Zylinder können außerdem in geringer Anzahl auch bei gesunden Tieren nachgewiesen werden (YADAV et al., 2020). Wachszylinder werden häufig bei Tieren mit chronischer Nierenerkrankung nachgewiesen (GRAHAM, 2016).

Granulierte und hyaline Zylinder wurden bei 28/89 Hunden mit ANS nachgewiesen (VADEN et al., 1997). Granulierte Zylinder waren ebenfalls im Urin einer Katze mit Lilienintoxikation vorzufinden (BRADY und JANOVITZ, 2000). Weitere Studien oder Fallberichte existieren hinsichtlich des Vorkommens von Zylindern bei ANS und CNE, nach Wissen der Autorin, nicht. Chen et al. (2020) wiesen bei nur 3/87 Katzen mit AaCNE Zylinder im Urinsediment nach. Es war nicht angegeben, um welche Zylinder es sich handelte (CHEN et al., 2020). Somit sind Zylinder zur Differenzierung zwischen ANS, CNE und AaCNE kein zuverlässiger Parameter.

#### **1.4.5. Bildgebung**

Für die diagnostische Bildgebung der Nieren stehen verschiedene Modalitäten zur Verfügung. Am häufigsten werden Röntgenbilder des Abdomens angefertigt und Ultraschalluntersuchungen durchgeführt.

##### **1.4.5.1. Röntgenaufnahmen des Abdomens**

Eine röntgenologische Untersuchung der Nieren gibt Auskunft über die Größe, die Form, die Kontur, die Lokalisierung und die Anzahl der Nieren.

Die Nieren sind in der Nähe des dritten Lendenwirbels positioniert, wobei die rechte Niere etwas links-kraniel anzutreffen ist. Zur Beurteilung der Nierengröße in der ventro-dorsalen Röntgenaufnahme wird das Verhältnis der Niere zur Länge des zweiten Lendenwirbels bestimmt und liegt zwischen 2,4 – 3,0 (CHEW et al., 2011). Die Studie von Lee et al. (1982) veröffentlichte die Nierengröße in der lateralen Röntgenaufnahme und gab das Verhältnis zwischen der Länge der Nieren und des zweiten Lendenwirbels mit  $2,71 \pm 0,26$  an; Größenverhältnisse in der ventro-dorsalen Aufnahme waren nicht verfügbar (LEE, 1982).

Abnormalitäten in der Form, der Kontur und der Größe können auf die Ätiologie hinweisen. Kleine Nieren werden mit CNE assoziiert. In einer Studie wurden die Nierenlänge und das Verhältnis der Niere zum zweiten Lendenwirbel (K/L2) von Katzen mit CNE mit gesunden Kontrollkatzen verglichen (JATURANRATSAMEE, 2022). Die mittlere Nierenlänge bei Katzen mit CNE betrug  $3,53 \pm 0,21$  cm, das K/L2-Verhältnis betrug  $1,89 \pm 0,13$  cm und war damit signifikant kleiner im Vergleich zu gesunden Katzen mit einer Nierenlänge von  $4,52 \pm 0,45$  cm und einem K/L2-Verhältnis von  $2,66 \pm 0,22$  (JATURANRATSAMEE, 2022). Vergrößerte Nieren können auf eine ANS,

Neoplasie, Hydronephrose oder polyzystische Nierenerkrankung hindeuten (CHEW et al., 2011). Studien, die die Nierenlänge oder das K/L2-Verhältnis bei ANS und AaCNE beschreiben, sind nicht existent. Umfangsvermehrungen, wie z. B. Zysten oder Neoplasien verursachen Unregelmäßigkeiten in Kontur und Form (CHEW et al., 2011). Radiologisch unauffällige Nieren garantieren keine normale Nierenfunktion (CHEW et al., 2011). Weiterhin besteht die Möglichkeit, röntgendichte Urolithen in den harnableitenden Wegen darzustellen und somit eine Diagnose hinsichtlich postrenaler Azotämie zu stellen (RIVERS und JOHNSTON, 1996; CHEW et al., 2011). Eine Beurteilung des Nierenparenchyms oder, wie schon genannt, der Nierenfunktion ist nicht möglich (RIVERS und JOHNSTON, 1996).

#### **1.4.5.2. Sonographie der Nieren**

Die sonographische Untersuchung der Nieren wird zur weiteren Abklärung der Azotämie genutzt, um akute von chronischen Prozessen zu differenzieren und um Hinweise auf die Ätiologie zu erhalten. Es werden die Nierengröße, -kontur und die Binnenarchitektur des Organs sowie die Echogenität beurteilt.

In der Literatur wird die Niere der Katze mit einer Größe von 3,0 – 4,5 cm beschrieben (WALTER et al., 1987; PARK et al., 2008; DEBRUYN et al., 2012), wobei auch eine Nierengröße von bis zu 5 cm bei gesunden Katzen gemessen werden konnte (DEBRUYN et al., 2013a). Die Nierengröße korreliert positiv mit dem Körpergewicht und dem männlichen Geschlecht (DEBRUYN et al., 2013a). Walter et al. (1987), Park et al. (2008) und DebruyN et al. (2013) gaben in ihren jeweiligen Studien die Breite von Kortex und Medulla wie folgt an: 0,82 +/- 0,14 cm und 0,59 +/- 0,06 cm (WALTER et al., 1987); 0,47 +/- 0,08 cm und 0,5 +/- 0,07 (PARK et al., 2008), 0,73 ± 0,15 und 0,87 ± 0,19 (DEBRUYN et al., 2013a). Rassenunterschiede waren nachvollziehbar, waren aber im Vergleich der drei Rassen (Sphynx, Britisch Kurzhaar und Ragdoll) ohne signifikanten Unterschied (DEBRUYN et al., 2013b).

Physiologisch zeigt die Niere eine glatte Kontur. Der Nierenkortex stellt sich hypo- bis isoechogen, im Vergleich zu Leber und Milz, dar (DEBRUYN et al., 2012). Akkumulieren Fettvakuolen in den proximalen Tubulusepithelzellen, führt dies zu einer erhöhten kortikalen Echogenität ohne Anzeichen einer Nierenerkrankung (YEAGER und ANDERSON, 1989; DEBRUYN et al., 2012). Die Medulla ist hypo- bis anechogen (DEBRUYN et al., 2012). Der kortikomedulläre Übergang ist deshalb klar abgrenzbar (DEBRUYN et al., 2012). Kalziumablagerungen im

Bereich des kortikomedullären Überganges führen zu einem hyperechogenen Band, dem sogenannten „medullary rim sign“, welches bei gesunden und erkrankten Nieren zu finden sein kann (YEAGER und ANDERSON, 1989). Das Nierenbecken ist gewöhnlich nicht nachvollziehbar. Eine geringgradige Pyelektasie kann bei intravenöser Flüssigkeitstherapie bestehen (DEBRUYN et al., 2012).

Typische Merkmale einer chronischen Nierenerkrankung sind die geringe Größe und irreguläre Kontur der Nieren, hyperechogene Kortizes sowie die reduzierte kortikomedulläre Differenzierung (WIDMER et al., 2004). Erkrankungen, wie z. B. renale Lymphome und Amyloidose, Hydronephrose und die polyzystische Nierenerkrankung, führen, trotz Chronizität, zu einer Nephromegalie. Nephromegalie gilt als typischer Befund einer akuten Nierenschädigung und konnte bei 68,9 % der untersuchten Katzen mit einer Größe von 4,5 cm (2,7 – 5,4 cm) nachgewiesen werden (COLE et al., 2019). Die Architektur des Nierenparenchyms bleibt, im Gegensatz zur CNE, erhalten.

Unspezifische Befunde, die bei chronischen und akuten Prozessen vorzufinden sind, erschweren die Differenzierung. Hyperechogene Kortizes können bei CNE und bei ANS vorliegen (WALTER et al., 1988; COLE et al., 2019). Die Zunahme der medullären Echogenität bedingt die schlechte kortikomedulläre Abgrenzbarkeit bei CNE, kann jedoch auch bei Ethylenglykointoxikation nachgewiesen werden (DEBRUYN et al., 2012; COLE et al., 2019). Cole et al. (2019) wiesen bei 57,8 % der Katzen (26/45) mit ANS eine Pyelektasie mit median 2,5 mm (0,5 – 15 mm) nach, davon litten 26,9 % an Ureterolithen, Nephrolithen oder beidem. (COLE et al., 2019). Pyelektasie konnte auch bei Katzen mit CNE in sagittaler (0,25 mm; 0,0 – 8,3 mm) und transversaler (0,65 mm; 0,0 – 7,5 mm) Bildebene festgestellt werden (QUIMBY et al., 2017). Auch nierengesunde Katzen können eine geringgradige Pyelektasie uni- und/oder bilateral aufweisen (D'ANJOU et al., 2011; QUIMBY et al., 2017). Perirenale Flüssigkeit kann bei Hunden und Katzen mit ANS verschiedener Ätiologie nachgewiesen werden (HOLLOWAY und O'BRIEN, 2007; COLE et al., 2019).

Zusammengefasst müssen sonographische Befunde der Harnwege in Kombination mit der Anamnese und den weiteren Ergebnissen der Diagnostik interpretiert werden, um zwischen CNE und ANS differenzieren zu können.

### **1.4.5.3. Sonographie der Nebenschilddrüse**

Aufgrund der Maladaptation und damit einhergehender Hyperplasie der Nebenschilddrüsen (NSD) bei CNE ist es möglich, diese sonographisch darzustellen. Vor allem bei Hunden kann dies zur Differenzierung von chronischen und akuten Nierenerkrankungen hilfreich sein. Reusch et al. (2000) zeigten, dass die NSD bei Hunden mit CNE signifikant größer waren (median 5,7 mm) als bei gesunden Kontrollhunden (median 3,3 mm;  $P < 0,001$ ) und Hunden mit ANS (median 2,7 mm;  $P = 0,003$ ) (REUSCH et al., 2000). Weiterhin waren die NSD bei Hunden mit CNE anechogen und deutlich vom Schilddrüsengewebe abgrenzbar. Im Gegensatz dazu zeigten die NSD bei Hunden mit ANS keine sonographischen Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollhunden (REUSCH et al., 2000).

Die NSD sind bei gesunden Katzen sonographisch häufig nicht darstellbar (WOODS et al., 2018). Es existieren keine Studien zur sonographischen Untersuchung der NSD bei Katzen mit CNE und ANS.

## **2. Akute-Phase-Reaktion**

Die Akute-Phase-Reaktion (APR) ist Teil der durch das angeborene Immunsystem ausgelösten Immunantwort auf einen pathogenen Stimulus. Die APR umfasst eine Vielzahl pathophysiologischer Mechanismen. Vermittelt wird die APR durch proinflammatorische Zytokine. Ziel der APR ist es, die Homöostase aufrecht zu erhalten und Heilung zu vermitteln (CRAY et al., 2009). Dabei kommt es zu Ausprägung von Fieber, Leukozytose und Bildung von mehr als 200 APPs (PALTRINIERI, 2008; CRAY et al., 2009).

### **2.1. Ablauf der Akute-Phase- Reaktion**

Die APR wird durch einen pathogenen Stimulus auf das Gewebe, der infektiös, entzündlich oder traumatisch sein kann, ausgelöst. Gewebsmakrophagen und Monozyten initiieren daraufhin die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (BAUMANN und GAULDIE, 1994).

Lokal stimulieren IL-1 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) Fibroblasten und Endothelzellen und lösen somit eine zweite Welle der Zytokinausschüttung aus. Diese wirkt durch IL-8 chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten und mononukleäre Zellen (BAUMANN und GAULDIE, 1994). Gleichzeitig werden Integrine und Adhäsionsmoleküle, stimuliert von IL-1 und TNF- $\alpha$ , von den Endothelzellen exprimiert, die die Migration der angelockten Granulozyten in das

betroffene Gewebe veranlassen (CRAY et al., 2009). Die Dilatation der postkapillären Venolen mit einhergehendem Gewebsödem und Extravasation von Erythrozyten führt zu den typischen Entzündungsanzeichen: Schwellung und Rötung (CRAY et al., 2009). Systemisch beeinflussen IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  das Nervensystem, die endokrinen Drüsen und die Leber und etablieren somit eine protektive Immunantwort des Körpers (JENSEN und WHITEHEAD, 1998; PALTRINIERI, 2008; ROSSI, 2023). Im Hypothalamus bewirken zirkulierendes IL-1 und aus Adipozyten stammendes Leptin die Ausprägung von Fieber (PALTRINIERI, 2008). Die Ausprägung der typischen Krankheitssymptome wird ebenfalls über den Hypothalamus und die Hypophyse gesteuert und beinhaltet neben Fieber auch Lethargie, Anorexie, Adipsie und einen verminderten Sexualtrieb (PALTRINIERI, 2008). Die Entstehung der Leukozytose läuft biphasisch ab. Die Kortisol-abhängige Freisetzung von Leukozyten aus dem marginalen Pool bewirkt einen schnellen Anstieg im zentralen (strömenden) Leukozytenpool (PALTRINIERI, 2008). Das Verhältnis zwischen zirkulierenden Leukozyten und marginalem Pool beträgt bei Katzen 1:3 (PALTRINIERI, 2008). Dementsprechend ist die Kortisol-induzierte Freilassung von Leukozyten enorm wichtig. Die längerfristige Synthese der Leukozyten, induziert von IL-1 und TNF- $\alpha$ , findet im Knochenmark statt und wird durch Kortisol und Zytokine beschleunigt (PALTRINIERI, 2008).

## **2.2. Akute-Phase-Proteine der Katze**

Die Einteilung der APP definiert sich über die Richtung und Höhe der Konzentrationsänderung. Als positive APP werden jene bezeichnet, die einen Konzentrationsanstieg erfahren (PALTRINIERI, 2008). Je nach Höhe des Konzentrationsanstieges werden die APP in major, moderat und minor eingeteilt (CERON et al., 2005). Die Konzentration von major und moderaten APP kann dabei um das 10 – 100-fache bzw. 2 – 10-fache ansteigen (CERON et al., 2005). Negative APP, wie z. B. Albumin, sind dagegen durch einen Konzentrationsabfall gekennzeichnet (PALTRINIERI, 2008). Die positiven APP, die bei der Katze diagnostisch genutzt werden, sind die moderaten APP Alpha-1 saures Glykoprotein (AGP) und Haptoglobin, sowie das major APP SAA (ROSSI, 2023).



### 2.2.1. Alpha-1 saures Glykoprotein

AGP, ein Protein aus der Lipocalin-Familie, ist eines der beiden Haupt-APP der Katze. Das Molekulargewicht des humanen AGP beträgt ca. 41 – 43 kDa (FOURNIER et al., 2000). Die Hauptfunktionen von AGP sind die Immunmodulation und die Bindung von Medikamenten und Stoffen wie z. B. Propranolol, Heparin, Serotonin, Histamin und Melatonin (FOURNIER et al., 2000). Dabei hilft AGP durch seine erhöhte Konzentration, die totale Plasmabindung eines Stoffes oder Medikamentes aufrecht zu erhalten, wenn in pathologischen Zuständen die Konzentrationen anderer Transportproteine, wie z. B. Albumin, sinken (FOURNIER et al., 2000). Die antiinflammatorische Wirkung von AGP ist geprägt durch die reduzierte Ansprechbarkeit der neutrophilen Granulozyten, die Hemmung von Thrombozytenaggregation und Lymphozytenproliferation und die Modulation der Zytokinproduktion durch Leukozyten. (PALTRINIERI, 2008). Weiterhin bindet AGP an Lipopolysaccharid (LPS) und neutralisiert diese (MOORE et al., 1997). Konzentrationsanstiege von AGP nach induzierter Entzündung mittels intramuskulärer Injektion von LPS und Motoröl konnten von Kajikawa et al. (1999) gemessen werden (KAJIKAWA et al., 1999). In dieser Studie bestand eine Korrelation ( $r = 0,644$ ) zwischen den Konzentrationen von SAA und AGP (KAJIKAWA et al., 1999). Auch bei Katzen mit Neoplasien, wie z. B. Lymphomen, Karzinomen und Sarkomen, wurden höhere AGP-Konzentrationen als bei gesunden Katzen nachgewiesen (SELTING et al., 2000; CORREA et al., 2001). Bei Katzen mit feliner infektiöser Peritonitis (FIP) sind sowohl im Serum als auch in der Ergussflüssigkeit höhere Konzentrationen von AGP vorhanden (DUTHIE et al., 1997; GIORDANO et al., 2004; HAZUCHOVA et al., 2017), wobei diese höher waren als bei anderen Erkrankungen wie z. B. subklinischer Infektion mit felinem enteralem Coronavirus, Sarkomen, Toxoplasmose, bakteriellen Infektionen, feliner Panleukopenie und Cholangiohepatitis (PALTRINIERI et al., 2007).

### 2.2.2. Haptoglobin

Haptoglobin ist ein 125 kDa großes, positives APP und gehört zu den  $\alpha$ 2-Globulinen (PETERSEN et al., 2004). Bei der Katze zeigt es nach einem entzündlichen oder infektiösen Stimulus einen moderaten Anstieg von bis zum 10-fachen der Ausgangskonzentration (PETERSEN et al., 2004). Über Komplexbildung mit freiem Hämoglobin besitzt Haptoglobin protektive

Eigenschaften vor oxidativer Gewebsschädigung. Die dadurch bedingte reduzierte Verfügbarkeit von Eisen kann bakterizid wirken (MURATA et al., 2004; CERON et al., 2005). Haptoglobin inhibiert außerdem die Chemotaxis von Granulozyten und die Phagozytose (ROSSBACHER et al., 1999).

Einer Studie zufolge zeigen kranke Katzen mit 3,6 mg/ml eine signifikant höhere mediane Konzentration von Haptoglobin als gesunde Katzen mit einem Median von 1,8 mg/ml (KANN et al., 2012). Es gab in dieser Studie keine nähere Definition der vorgenommenen Einteilung in „krank“ oder „gesund“ als die An- oder Abwesenheit von klinischen Symptomen (KANN et al., 2012). Erhöhte Konzentrationen wurden auch bei entzündlichen Prozessen und postoperativ (KAJIKAWA et al., 1999; VILHENA et al., 2018a), sowie bei infektiösen Erkrankungen wie FIP, Hepatozoonose, Babesiose, und Hämoplasmose festgestellt (GIORDANO et al., 2004; HAZUCHOVA et al., 2017; VILHENA et al., 2017; VILHENA et al., 2018b).

### **2.2.3. Serum Amyloid-A**

SAA gehört zur Gruppe der positiven APP. Als Vorläufermolekül des Amyloid-A (ERIKSEN und BENDITT, 1980) spielt es eine Rolle in der Entstehung von Amyloidosen (TAPE et al., 1988). Diagnostisch wird SAA als sensitiver, aber unspezifischer Marker für entzündliche Prozesse genutzt.

Über die Jahre hinweg konnten nach und nach die verschiedenen Funktionen von SAA während einer entzündlichen Reaktion festgestellt werden. Dazu gehören die Reduktion von bakteriellen Endotoxinen durch Komplexbildung von high-density Lipoproteinen (HDL) mit LPS (BAUMBERGER et al., 1991), sowie der Schutz vor LPS-induzierten Gewebsschäden (CHENG et al., 2018). SAA wirkt bei der Chemotaxis von Entzündungszellen mit (XU et al., 1995). Über mehrere Mechanismen greift SAA regulierend in die Entzündungsreaktion ein und moduliert die Immunantwort (GATT et al., 1998; HE et al., 2006; TAMAMOTO et al., 2013a).

#### **2.2.3.1. Synthese und Aufbau**

Die Ausschüttung von IL-1, IL-6, und TNF- $\alpha$  moduliert die Synthese von SAA in der Leber (CERON et al., 2005). TNF- $\alpha$  mobilisiert durch proteolytische Vorgänge Aminosäuren aus der Muskelmasse, während IL-1 die SAA-Synthese stimuliert und IL-6 die Abgabe von SAA ins Blut erleichtert (CECILIANI et al., 2002).

Glukokortikoide, ebenfalls stimuliert durch IL-1, wirken sowohl verstärkend auf die hepatische APR als auch negativ rückkoppelnd auf die Bildung von TNF- $\alpha$  und IL-1 (JENSEN und WHITEHEAD, 1998).

Komplexiert mit HDL (BENDITT und ERIKSEN, 1977; ERIKSEN und BENDITT, 1980) bildet SAA ein hydrophobes Apolipoprotein. SAA hat ein Molekulargewicht von 15 kDa (CERON et al., 2005) und gilt als Vorläufermolekül von Amyloid-A (TAPE et al., 1988), welches zur Entstehung von Amyloidosen beiträgt. Im Jahr 1989 wurde erstmals die primäre Struktur von Amyloid-A der Katze charakterisiert und mit dem humanen Amyloid-A verglichen. Dabei zeigte sich eine hohe strukturelle Übereinstimmung der beiden Proteine, wobei das Protein der Katze, bestehend aus 93 Aminosäuren, länger ist als das humane Amyloid-A mit 76 Aminosäuren (KLUVE-BECKERMAN et al., 1989). Dabei muss beachtet werden, dass das durch Kluge-Beckerman et al. (1989) isolierte Amyloid-A von einer Abessinierkatze mit Nierenversagen stammte, bei denen eine Rasseprädisposition für renale Amyloidose besteht (CHEW et al., 1982). Johnson et al. (1989) verglichen die Aminosäuresequenzen zwischen Abessinierkatzen und Katzen anderer Rassen mit niedriger Amyloidoseinzidenz und konnten an drei Positionen Unterschiede in der Aminosäuresequenz feststellen (JOHNSON et al., 1989).

Der Abbau von SAA erfolgt in der Leber (BAUSSERMAN et al., 1987) und im Zytoplasma von Makrophagen (KINKLEY et al., 2006; TAMAMOTO et al., 2012). Die Abbaukapazität der Leber kann jedoch während der frühen und auch der späten Phase einer Entzündungsreaktion absinken (GOLLAHER und BAUSSERMAN, 1990). Dexamethason kann die Inkorporation von SAA in Makrophagen hemmen (TAMAMOTO et al., 2012).

#### **2.2.3.2. Nachweismethoden**

Zur Messung von SAA haben sich die turbidimetrische Latexagglutination und der Sandwich-ELISA (sELISA) etabliert. Im Jahr 1991 wurde der erste sELISA zur Messung von humanem SAA konzipiert, der ohne vorherige Denaturierung des Probenmaterials auskommt. Dadurch und unter Zuhilfenahme von monoklonalen Antikörpern von Ratten konnten reproduzierbare Werte gemessen werden (MCDONALD et al., 1991). Zur Messung von felinem SAA kann ebenfalls ein sELISA genutzt werden. Kajikawa et al. (1996) entwickelten 1996 einen sELISA, um eine sensitivere und reproduzierbarere Methode als die bisher genutzte radiale

Immunodiffusion zu haben (DIBARTOLA et al., 1989; KAJIKAWA et al., 1996). Bei den genutzten Antikörpern handelt es sich um polyklonale anti-canine-SAA-Antikörper (KAJIKAWA et al., 1996).

Eine weitere Methode zur Messung von SAA ist die turbidimetrische Latexagglutination. Dabei werden Latexpartikel mit Antikörpern oder Antigenen beschichtet. Durch die Zugabe des Probenmaterials kommt es zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen und Agglutination. Die Beurteilung kann entweder visuell oder durch Turbidimetrie erfolgen. Hansen et al. (2006) und Tamamoto et al. (2008) validierten ein kommerzielles Testkit zur Messung von humanem SAA für Katzen (HANSEN et al., 2006; TAMAMOTO et al., 2008). Die SAA-Konzentration von gesunden Katzen war, je nach Studie, von vergleichbarer Konzentration (SASAKI et al., 2003; HANSEN et al., 2006) oder von etwas geringerer Konzentration (KAJIKAWA et al., 1999; GIORDANO et al., 2004; HANSEN et al., 2006). Die Unterschiede wurden der unterschiedlichen Methodik und uneinheitlich genutzten Materialien der ELISAs zugeschrieben (HANSEN et al., 2006). Auch in weiteren Studien wurde der turbidimetrische Immunoassay (TIA) zur Messung von SAA verwendet (TAMAMOTO et al., 2009; SILVESTRE-FERREIRA et al., 2017; VILHENA et al., 2017; YUKI et al., 2020).

Untersuchungen hinsichtlich der Stabilität des SAA-Moleküls wurden beim Pferd und auch beim Rind durchgeführt (HILLSTRÖM et al., 2010; TÓTHOVÁ et al., 2012). Die Ergebnisse beider Studien sind kontrovers. Hillström et al. (2010) maßen das equine SAA aus drei Serumpools, die aus den Sera von sechs verschiedenen Pferden präpariert wurden. Die Lagerung erfolgte bei 4 °C und 22 °C über einen Zeitraum von 17 Tagen, wobei keine signifikanten Veränderungen der SAA-Konzentration feststellbar waren (HILLSTRÖM et al., 2010). Eine Studie bei Rindern dagegen zeigte, dass es bei Lagerung über 21 Tage bei –18 °C zu einem signifikanten Abfall der SAA-Konzentration von initial 30,3 µg/ml auf 13,94 µg/ml kam (TÓTHOVÁ et al., 2012). Aktuell gibt es keine Studien zur Stabilität des felines SAA bei mehrtägiger Lagerung.

### **2.2.3.3. Konzentration von Serum Amyloid-A bei verschiedenen Erkrankungen**

SAA ist bei klinisch gesunden Katzen nur in geringer Konzentration im Blut nachzuweisen. Nach einer experimentellen Induktion eines entzündlichen Reizes wurde in einer Studie von Kajikawa et al. (1999) der Konzentrationsanstieg von

SAA während der APR im Blut gemessen. Dazu wurde Katzen *Escherichia coli* (*E.coli*) LPS oder Terpentinöl intramuskulär (i. m.) injiziert. Die SAA-Konzentration stieg innerhalb von 24 – 36 h um das 2 – 4-fache des Ausgangswertes an und fiel danach wieder ab (KAJIKAWA et al., 1999). Nach einer Operation aufgrund einer Harnwegsobstruktion wurde bei Katzen ebenfalls ein SAA-Anstieg um das 2 – 3-fache ab dem ersten postoperativen Tag verzeichnet (KAJIKAWA et al., 1999). Eine andere Studie zeigte bei Katzen mit diversen Erkrankungen bis zu 55-fach höhere SAA-Konzentrationen als bei gesunden Katzen (SASAKI et al., 2003). Genaue Zahlenwerte der SAA-Konzentration sind in Tabelle-5 zusammengefasst.

Eine Erhöhung der SAA-Konzentration bei Katzen ist nicht nur bei entzündlichen Prozessen nachzuweisen. Auch bei diversen anderen Erkrankungen wurden höhere SAA-Konzentrationen als bei gesunden Katzen festgestellt (KAJIKAWA et al., 1999; SASAKI et al., 2003; GIORDANO et al., 2004; TAMAMOTO et al., 2008; KANN et al., 2012; JAVARD et al., 2017; SILVESTRE-FERREIRA et al., 2017; TROÏA et al., 2017; VILHENA et al., 2017; TUNA und ULUTAS, 2022). Tabelle-5 zeigt eine Aufstellung der Studien zu SAA bei gesunden Katzen und Katzen mit verschiedenen Erkrankungen. Auffällig ist, dass die medianen Konzentrationen innerhalb der einzelnen Erkrankungsgruppen und Studien erheblich voneinander abweichen, und die Spannweite ebenfalls sehr breit ist. Weiterhin wird der Referenzbereich von SAA in den einzelnen Studien durch die Messung von SAA bei gesunden Katzen definiert und ist unterschiedlich. Sasaki et al. (2003) diskutierten, dass die gemessenen Konzentrationsunterschiede durch unterschiedliche Testverfahren zu Stande kommen könnten (SASAKI et al., 2003). Die Vergleichbarkeit der Studien ist dementsprechend eingeschränkt.

Tabelle-5: Serum Amyloid-A Konzentration bei verschiedenen Erkrankungen und bei klinisch gesunden Katzen.

<b>Erkrankung</b>	<b>SAA-Konzentration in MW ± SD oder Median (Spanne)</b>	<b>Testmethode</b>	<b>Referenz</b>
(Gastro-) Enteritis	40,2 ± 82,7 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)

	2,4 mg/l (0,0 – 29,0 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
	0,3 µg/ml (0,0 – 29,0 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
	3,3 µg/ml (2,1 – 14,7 µg/ml)	sELISA	(TUNA und ULUTAS, 2022)
Diabetes mellitus	7,9 ± 4,4 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)
	14,9 mg/l (0,0 – 80,6 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
	0,0 µg/ml (0,0 – 0,8 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
	3,4 µg/ml (1,6 – 24,0 µg/ml)	sELISA	(TUNA und ULUTAS, 2022)
FIP	82,9 ± 50,2 µg/ml	sELISA	(GIORDANO et al., 2004)
	29,4 mg/l (0,2 – 88,3 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
	98,5 µg/ml (1,3 – 163,4 µg/ml)	TIA	(HAZUCHOVA et al., 2017)
	143,9 µg/ml (69,8 – 147,5 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
Feline lower urinary tract disease	28,0 ± 62,6 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)
	0,0 µg/ml (0,0 – 53,8 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
	1,9 µg/ml (0,4 – 30,2 µg/ml)	sELISA	(TUNA und ULUTAS, 2022)
Hyperthyreose	16,5 mg/l (0,1 – 64,2 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
	0,0 µg/ml (0,0 – 20,4 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
Infektion	47,2 ± 86,4 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)

Dirofilaria immitis	30,2 mg/l (0,0 – 121,0 mg/l)	TIA	(SILVESTRE-FERREIRA et al., 2017)
Hepatozoon felis	64,2 µg/ml (19,3 – 94,3 µg/ml)	TIA	(VILHENA et al., 2017)
Ketoazidose	4,1 µg/ml (0,3 – 60,5 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
Hepatopathie	13,9 ± 31,3 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)
	12,0 µg/ml (0,0 – 123,5 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
	3,4 µg/ml (0,6 – 28,2 µg/ml)	sELISA	(TUNA und ULUTAS, 2022)
Lymphom	13,7 mg/l (0,0 – 61,6 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
Neoplasie	16,6 ± 28,4 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)
	7,2 µg/ml (0,6 – 54,9 µg/ml)	sELISA	(TUNA und ULUTAS, 2022)
Pankreatitis	56,9 mg/l (23,2 – 88,9 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
	3,9 µg/ml (0,0 – 138,1 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
Pyometra	63,6 µg/ml (0,4 – 92,2 µg/ml)	TIA	(VILHENA et al., 2018a)
	154,8 µg/ml (0,1 – 182,4 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
Sepsis	173,0 mg/l (1,0 – 265,0 mg/l)	TIA	(TROÏA et al., 2017)
Trauma	28,0 mg/l (1,0 – 258,0 mg/l)	TIA	(TROÏA et al., 2017)
	123,9 µg/ml (18,8 – 152,3 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)

	61,6 ± 97,5 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)
klinisch gesunde Katzen	16,6 ± 11,4 µg/ml	sELISA	(KAJIKAWA et al., 1999)
	0,6 ± 1,06 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)
	10,21 ± 8,32 µg/ml	sELISA	(GIORDANO et al., 2004)
	0,14 mg/l (0,0 – 0,9 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
	1,2 µg/ml (0,1 – 12,7 µg/ml)	sELISA	(KANN et al., 2012)
	4,3 ± 1,2 µg/ml	sELISA	(JAVARD et al., 2017)
	0,3 mg/l (0,0 – 0,6 mg/l)	TIA	(SILVESTRE- FERREIRA et al., 2017)
	4,0 mg/l (1,0 – 9,0 mg/l)	TIA	(TROÏA et al., 2017)
	0,38 µg/ml (0,38 – 0,40 µg/ml)	TIA	(VILHENA et al., 2017)
	0,0 µg/ml (0,0 – 0,004 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
	1,4 µg/ml (0,9 – 1,9 µg/ml)	sELISA	(TUNA und ULUTAS, 2022)

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

#### 2.2.3.4. Serum Amyloid-A bei Katzen mit renaler Azotämie

Bei Katzen mit renaler Azotämie wurde in mehreren Studien ebenfalls eine erhöhte Konzentration von SAA festgestellt. Im Jahre 2003 zeigte die Studie von Sasaki et al. (2003), dass Katzen im Nierenversagen höhere SAA-Konzentrationen (30,98 ± 55,67 µg/ml) aufwiesen als gesunde Katzen (0,6 ± 1,06 µg/ml) (SASAKI et al., 2003). Auch Tamamoto et al. (2008) zeigten, dass elf Katzen mit CNE eine signifikant höhere mittlere SAA-Konzentration mit 8,7 mg/l (0 – 40,7 mg/l) hatten als 26 gesunde Katzen mit einer mittleren SAA-Konzentration von 0,14 mg/l (0,0



– 0,9 mg/l). Der Referenzbereich von SAA wurde in dieser Studie mit < 0,82 mg/l angegeben (TAMAMOTO et al., 2008). In einer weiteren Studie, die Katzen mit verschiedenen Erkrankungen untersuchte, zeigten 6/8 Katzen mit Nierenversagen ebenfalls erhöhte SAA-Konzentrationen (TAMAMOTO et al., 2013b). Javard et al. (2017) verglich die SAA-Konzentration gesunder Katzen mit der von Katzen mit CNE im IRIS-Stage 2 – 4. Katzen mit CNE zeigten eine mittlere SAA-Konzentration von  $8,1 \pm 6,5 \mu\text{g/ml}$  und hatten damit signifikant höhere Werte als die gesunden Katzen mit einer durchschnittlichen SAA-Konzentration von  $4,3 \pm 1,2 \mu\text{g/ml}$ . Zwischen den einzelnen IRIS-Stages gab es keinen signifikanten Unterschied (JAVARD et al., 2017). Yuki et al. (2020) untersuchten SAA bei Katzen mit CNE mit einer Matched-Pair-Kontrollgruppe. Auch hier wurden signifikant höhere SAA-Konzentrationen bei Katzen mit CNE gemessen (YUKI et al., 2020). In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2022 wurden bei Katzen mit Nierenerkrankung ebenfalls signifikant höhere SAA-Konzentrationen als bei gesunden Katzen festgestellt (TUNA und ULUTAS, 2022).

Tabelle-6: Serum Amyloid-A Konzentration bei Katzen mit renaler Azotämie und bei klinisch gesunden Katzen

<b>Erkrankung</b>	<b>SAA-Konzentration in MW <math>\pm</math> SD oder Median (Spanne)</b>	<b>Testmethode</b>	<b>Referenz</b>
Renale Azotämie	$30,98 \pm 55,67 \mu\text{g/ml}$	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)
	8,7 mg/l (0 – 40,7 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
	Keine Angabe	TIA	(TAMAMOTO et al., 2013b)
	$8,1 \pm 6,5 \mu\text{g/ml}$	sELISA	(JAVARD et al., 2017)
	0,03 $\mu\text{g/ml}$ (0,0 – 5,9 $\mu\text{g/ml}$ )	TIA	(YUKI et al., 2020)
	4,21 $\mu\text{g/ml}$ (2,64 – 63,19 $\mu\text{g/ml}$ )	sELISA	(TUNA und ULUTAS, 2022)

klinische gesunde Katzen	0,6 ± 1,06 µg/ml	Direkter ELISA	(SASAKI et al., 2003)
	0,14 mg/l (0,0 – 0,9 mg/l)	TIA	(TAMAMOTO et al., 2008)
	4,3 ± 1,2 µg/ml	sELISA	(JAVARD et al., 2017)
	0,0 µg/ml (0,0 – 0,004 µg/ml)	TIA	(YUKI et al., 2020)
	1,4 µg/ml (0,9 – 1,9 µg/ml)	sELISA	(TUNA und ULUTAS, 2022)

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

### **III. PUBLIKATION**

#### **Serum amyloid A in cats with renal azotemia**

**Laura Degenhardt**

**Roswitha Dorsch**, PD Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA  
(Internal Medicine)

**Katrin Hartmann**, Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA  
(Internal Medicine)

**René Dörfelt**, Dr. med. vet., Dipl. ECVA, Dipl. ECVECC

Clinic of Small Animal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, Faculty  
of Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

**Veterinary World**, veröffentlicht

DOI: 10.14202/vetworld.2023.1673-1681

## Serum amyloid A in cats with renal azotemia

Laura Degenhardt, Roswitha Dorsch , Katrin Hartmann , and René Dörfelt 

LMU Small Animal Clinic, Center for Clinical Veterinary Medicine, LMU München, Veterinärstraße 13, 80539, Munich, Germany.

**Corresponding author:** René Dörfelt, e-mail: [r.doerfelt@lmu.de](mailto:r.doerfelt@lmu.de)

**Co-authors:** LD: [laura.degen91@gmx.de](mailto:laura.degen91@gmx.de), RoD: [r.dorsch@medizinische-kleintierklinik.de](mailto:r.dorsch@medizinische-kleintierklinik.de), KH: [Hartmann@lmu.de](mailto:Hartmann@lmu.de)

**Received:** 16-04-2023, **Accepted:** 18-07-2023, **Published online:** 19-08-2023

**doi:** [www.doi.org/10.14202/vetworld.2023.1673-1681](https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.1673-1681) **How to cite this article:** Degenhardt L, Dorsch R, Hartmann K, and Dörfelt R (2023) Serum amyloid A in cats with renal azotemia, *Veterinary World*, 16(8): 1673–1681.

### Abstract

**Background and Aim:** The concentration of the feline acute-phase protein serum amyloid A (SAA) increases in cats with acute inflammatory diseases. However, it is unclear whether SAA concentration increases in cats with azotemic kidney disease or whether it can aid in differentiating acute kidney injury (AKI) from chronic kidney disease (CKD). Similarly, whether SAA concentration can be used as a prognostic marker is also unclear. Therefore, this study aimed to evaluate the SAA concentrations in cats with azotemic kidney disease and determine whether SAA concentrations can be used to differentiate between AKI, CKD, and “acute on CKD” (AoC). In addition, we evaluated whether SAA concentration could serve as a prognostic parameter. Moreover, we determined the correlations between SAA concentration and temperature; creatinine, urea, and albumin concentrations; leukocyte count; and urine protein/creatinine (UP/C).

**Materials and Methods:** Forty-eight client-owned azotemic cats (creatinine >250 µmol/L) were included in this prospective study. Cats with pre- and post-renal azotemia were excluded from the study. The causes of azotemia were differentiated into AKI, CKD, and AoC. The SAA concentrations were analyzed through turbidimetric immunoassay at the time of admission. Data were analyzed using the Mann–Whitney U, Kruskal–Wallis, Chi-Square, Fisher’s exact, and Spearman correlation tests.  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** Serum amyloid A concentration increased in 5/12 cats with AKI, 7/22 cats with CKD, and 9/14 cats with AoC ( $p = 0.234$ ). The median SAA concentration in cats with AKI, CKD, and AoC whose SAA concentration was  $\geq 5$  mg/L was 174 mg/L (10–281 mg/L), 125 mg/L (6–269 mg/L), and 143 mg/L (7–316 mg/L), respectively ( $p = 0.697$ ), with no significant differences observed between the groups. The median SAA concentration did not differ significantly between survivors (125 mg/L, 10–316 mg/L) and non-survivors (149 mg/L, 6–281 mg/L;  $p = 0.915$ ) with SAA concentration  $\geq 5$  mg/L.

**Conclusion:** Serum amyloid A concentration increased in 44% of the cats with azotemia. However, it cannot be used to differentiate AKI from CKD or as a prognostic marker. Serum amyloid A concentration was correlated with neutrophil count, albumin concentration, and UP/C, and the presence of comorbidities may influence SAA concentration.

**Keywords:** acute kidney injury, acute-phase protein, chronic kidney disease, International Renal Interest Society grading, uremia.

### Introduction

Feline serum amyloid A (SAA), a major acute-phase protein (APP), is an apolipoprotein complexed with high-density lipoproteins. Serum amyloid A is produced in the liver in response to pathogenic stimuli [1, 2]. Serum amyloid A synthesis is modulated by macrophages through the release of cytokines, such as interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Glucocorticoids can also enhance the synthesis of SAA [2, 3]. In cats, SAA reaches its peak concentration, up to 10–50 times the reference range, 24–48 h after exposure to a pathogenic stimulus. In addition, the concentration remains high throughout the duration of inflammation [1, 2, 4]. Serum amyloid A has an immunomodulatory activity, and it can decrease

inflammatory cell damage and oxidize cholesterol by acting as an oxygen radical scavenger [2, 5].

Serum amyloid A is a known prognostic marker for many feline diseases where the increase in its concentration is a decisive factor [6]. In addition, it can also be used for monitoring the response to treatment in cats with pancreatitis and feline infectious peritonitis [7, 8].

An increase in the concentration of SAA has also been observed in non-inflammatory diseases, such as renal diseases, neoplasia, and diabetes mellitus [9–12]. Chronic kidney disease (CKD) is defined as a structural and/or functional impairment of one or both kidneys for  $\geq 3$  months [13]. A previous study by Kongtasai *et al.* [14] reported that CKD prevalence in cats ranges from 2% to 4%, increasing to 40% in cats over 10 years. Serum amyloid A concentration increases mildly in cats with CKD. However, no significant differences are observed between the SAA concentrations of patients with the International Renal Interest Society (IRIS) CKD stages 2–4 [15].

An abrupt decline in renal function leading to a decrease in the glomerular filtration rate and

Copyright: Degenhardt, *et al.* Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.



urine production is defined as acute kidney injury (AKI) [16]. AKI can be caused by insults, such as infections, drugs, toxins, and ischemia [16]. Legatti *et al.* [17] reported a mortality rate of 53.1% in cats with AKI in their meta-analysis. An acute decrease in renal function in formerly stable CKD is defined as “acute on CKD” (AoC), and its long-term survival of AoC is guarded, with a median survival time of 66 days [18].

Chronic kidney disease and AKI can be differentiated based on the history, physical examination findings, laboratory blood and urine values, and ultrasonographic appearance of the kidneys. Therefore, the IRIS has developed guidelines to assist in the diagnosis, staging, and treatment of CKD and AKI. Chen *et al.* [18] reported in their study that the clinical presentation of AoC resembled that of AKI; thus, differentiating between AoC and AKI is difficult. Thus, as there are no reliable parameters that can assist in differentiating between AKI, CKD, and AoC, differentiating between AKI, CKD, and AoC remains challenging.

This study aimed to investigate SAA concentrations in cats with azotemic kidney disease with CKD IRIS stages 3–4 and AKI IRIS grades 3–5 and to determine whether SAA concentration can be used to differentiate between AKI, CKD, and AoC. Furthermore, we also evaluated whether SAA concentration can be used as a prognostic parameter. In addition, we determined the correlations of SAA with temperature; creatinine, urea, and albumin concentrations; leukocyte count; and urine protein/creatinine (UP/C).

## Materials and Methods

### Ethical approval

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Center for Clinical Veterinary Medicine (number: 68–19–05–2016), LMU Munich.

### Study period and location

This study was conducted from July 2017 to January 2019 at the Center for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich.

### Study design

The prospective study included 48 client-owned cats who presented to the Emergency Department of the Center for Clinical Veterinary Medicine with serum creatinine concentrations  $>250 \mu\text{mol/L}$ . Cats with pre- and post-renal azotemia were excluded from the study. Cats who had received prior treatment and those with comorbidities were not excluded from this study because cats are often brought to the study center for a second opinion. The history was obtained at the presentation, and a full physical examination was performed. All cats were hospitalized for further diagnostic examinations and treatment.

Abdominal ultrasonography (Logiq P6, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, United Kingdom) was performed by a Diplomat ECVIM-CA. The complete blood count, including platelet counts

(Sysmex XT-2000i; Sysmex Corporation, Kobe, Japan), serum chemistry (COBAS INTEGRA 400 plus; F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland), and blood gas analysis (RAPIDPoint 450; Siemens AG, Berlin, Germany), was performed at presentation. In addition, urinalysis, including urine specific gravity, urine stick analysis (Combur 5 Sticks; F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland), urine sediment, and UP/C ratio (COBAS INTEGRA 400 plus; F. Hoffmann-La Roche AG) was performed.

Cats with pre- or post-renal azotemia were excluded based on the history and results of urinalysis and ultrasonography. Cats with a urine specific gravity of  $>1.035$  were categorized as having pre-renal azotemia. In contrast, those with urethral obstruction, ureteral obstruction with pyelectasia of  $>3.5 \text{ mm}$ , or ureteral distension of  $>1 \text{ mm}$  observed during sonography were categorized as having post-renal azotemia [19, 20]. International Renal Interest Society staging/grading was performed using the results of history, physical examination, serum creatinine concentrations, other laboratory values, urinalysis, and sonography. The cats were subsequently classified into the AKI, CKD, or AoC groups (Figure-1). Patient survival until discharge was recorded, and patients who died or were euthanized during the study period were classified as non-survivors.

### Samples

Blood samples were collected at the presentation for further analysis, and the samples were frozen at  $-18^\circ\text{C}$  and sent for SAA analysis to a commercial laboratory within the same week. Serum amyloid A concentrations were measured using a turbidimetric immunoassay (LZ-SAA Standard Q; product code: G-SZ75; Eiken Chemical Co., LTD., Tokyo, Japan) with an assay linearity of 5–500 mg/L and a reference value  $<5 \text{ mg/L}$ , analyzed with a chemistry analyzer (AU 5800; Beckman Coulter Inc., Brea, USA). The test kit was based on the principle of a latex agglutination reaction. The latex particles were sensitized with anti-human SAA rabbit polyclonal and anti-human SAA mouse antibodies, with the change in turbidity corresponding to the SAA concentration. The LZ-SAA test kit was validated by Hansen *et al.* [21] and verified by Tamamoto *et al.* [22].

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using commercial software (Prism Windows 5; GraphPad Software, San Diego, California). Normality was analyzed using the D’Agostino and Pearson normality tests. Parametric and normally distributed data were presented as mean  $\pm$  standard deviation, whereas non-parametric and non-normally distributed data were presented as medians and ranges.

The Mann–Whitney U and Chi-square tests were used to analyze the differences between the SAA concentrations of survivors and non-survivors as well as for the intragroup comparison of the SAA



concentration in the AKI, CKD, and AoC groups with respect to comorbidities. The differences between the SAA concentrations in the AKI, CKD, and AoC groups were analyzed using the Kruskal–Wallis and Chi-square tests. Fisher’s exact test was used to analyze the association between gender and SAA. Moreover, the correlations between SAA and temperature; creatinine, urea, and albumin concentrations; leukocyte, neutrophil, and band neutrophil counts; and UP/C were analyzed using the Spearman correlation test.  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant.

**Results**

**Study population**

The mean age and mean body weight of the 48 cats included in the study were  $11.9 \pm 5.5$  years and  $3.9 \pm 1.4$  kg, respectively. Gender distribution was as follows: 20/48 neutered males, 18/48 spayed females, 5/48 intact males, and 5/48 intact females. Most cats were domestic shorthair cats (40/48). The other breeds included Persian (3/48), Ragdoll, Bengal, Birman, Siamese, and British shorthairs (1 cat each).

Twelve cats were diagnosed with AKI, 22 cats were diagnosed with CKD, and 14 cats were diagnosed with AoC (Table-1). The cause of AKI and AoC was identified in 18 cats (intoxication/drugs 10; neoplasia 4; and pyelonephritis 4), whereas it remained unknown in eight cats (Table-2). The presence of comorbidities was also documented for all cats (Table-3).

**Serum amyloid A concentration in cats with azotemic kidney disease**

All cats had a median SAA concentration of  $<5$  mg/L ( $<5$ –316 mg/L). An increase in the SAA

concentration was observed ( $\geq 5$  mg/L) in 21 cats, whereas it remained below the detection limit ( $<5$  mg/L) in 27 cats. The median detectable SAA ( $\geq 5$  mg/L) concentration for all 21 cats was 143 mg/L (6–316 mg/L).

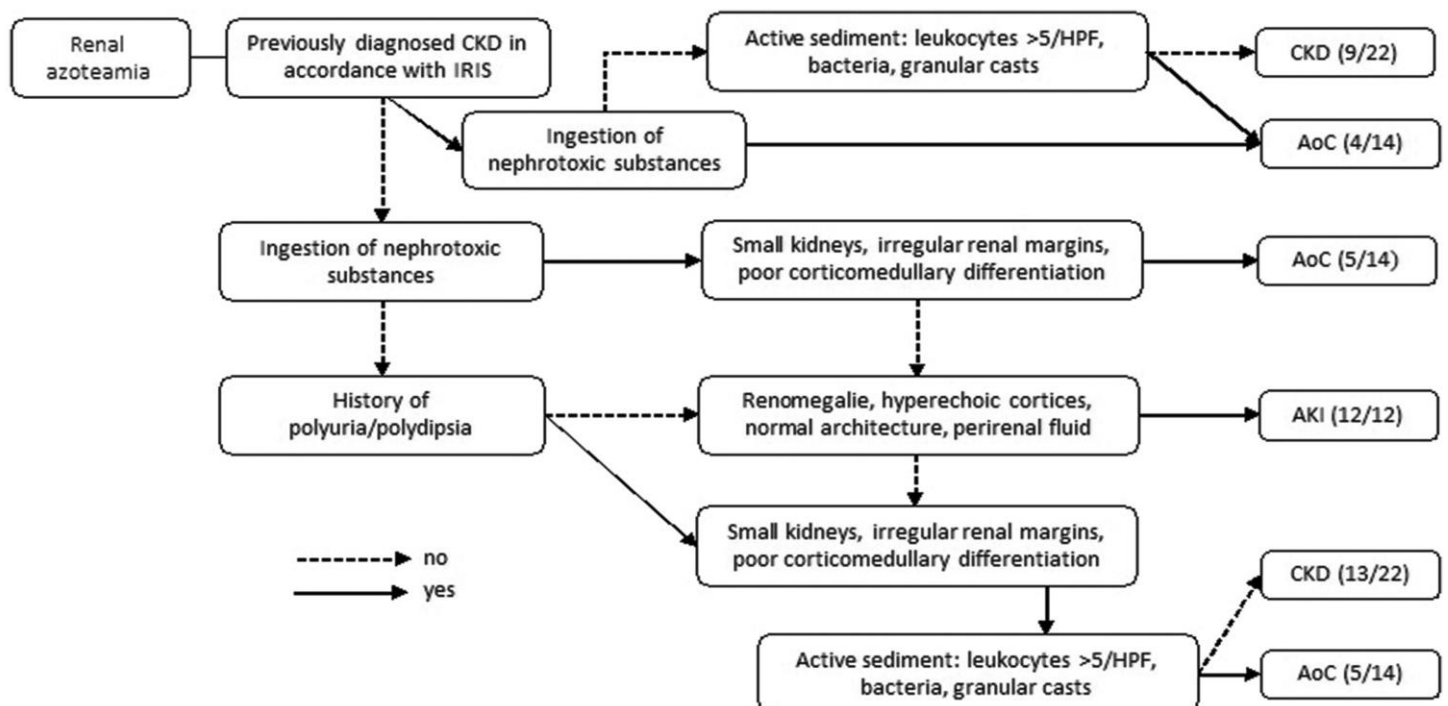
The median SAA concentrations were  $<5$  mg/L ( $<5$ –281 mg/L),  $<5$  mg/L ( $<5$ –269 mg/L), and 66 mg/L ( $<5$ –316 mg/L) in cats with AKI, CKD, and AoC, respectively ( $p = 0.167$ ). The concentrations increased in 5/12, 7/22, and 9/14 cats with AKI, CKD, and AoC, respectively ( $p = 0.234$ ; Table-1). The median SAA concentration in cats with AKI, CKD, and AoC whose SAA was  $\geq 5$  mg/L was 174 mg/L (10–281 mg/L), 125 mg/L (6–269 mg/L), and 143 mg/L (7–316 mg/L), respectively ( $p = 0.697$ ; Figure-2).

**Intragroup comparison of SAA concentration for comorbidities**

There was no significant difference between the median SAA concentration of cats with and without comorbidities in the AKI ( $p = 1.000$ ) and AoC ( $p = 0.613$ ) groups. However, a significant difference in the median SAA concentration was observed in the CKD group ( $p = 0.033$ ). The median SAA concentration of cats with and without comorbidities in group CKD was  $<5$  mg/L ( $<5$ –269 mg/L) and  $<5$  mg/L ( $<5$  mg/L– $<5$  mg/L), respectively.

**Serum amyloid A as a prognostic parameter**

The median SAA concentration in the 27 surviving cats was 7 mg/L ( $<5$ –281 mg/L), whereas that in the 21 non-survivors was  $<5$  mg/L ( $<5$ –316 mg/L). The SAA concentration was increased in 9/27 surviving and 12/21 non-surviving cats; however, 18/27



**Figure-1:** Flow chart for the classification of AKI, CKD and AoC in cats. SAA=Serum amyloid A, AKI=Acute kidney injury, CKD=Chronic kidney disease, AoC=Acute on chronic kidney disease, HPF=High-power field, IRIS=International Renal Interest Society.



**Table-1:** Number of cats with azotemic kidney disease with normal versus increased SAA concentration.

	All	AKI	CKD	AoC	Survivors	Non-survivors
Total	48	12	22	14	27	21
SAA <5 mg/L	27	7	15	5	18	9
SAA ≥5 mg/L	21	5	7	9	9	12

There was no significant difference between the SAA concentration of the AKI, CKD, and AoC groups ( $p = 0.234$ ). There was no significant difference between the SAA concentration of the survivors and non-survivors ( $p = 0.144$ ). SAA=Serum amyloid A, AKI=Acute kidney injury, CKD=Chronic kidney disease, AoC=Acute on chronic kidney disease

**Table-2:** IRIS grade and cause of azotemia in 18 cats with AKI and AoC.

Total	IRIS grade (2016)			Cause of azotemia				
	3	4	5	Neo	Intox	Pyelonephritis	Drugs	Unknown
AKI								
12	2	6	4	1	1	-	5	5
AoC								
14	6	4	4	3	1	4	3	3

IRIS=International Renal Interest Society, AKI=Acute kidney injury, AoC=Acute on chronic kidney disease, Neo=Neoplasia, Intox=Intoxication

surviving and 9/21 non-surviving cats had SAA concentrations <5 mg/L ( $p = 0.144$ ; Table-1). The median SAA concentration of survivors (125 mg/L, 10–316 mg/L) and non-survivors (149 mg/L, 6–281 mg/L;  $p = 0.915$ ; Figure-2) whose SAA was ≥5 mg/L did not differ significantly.

Increased SAA concentrations were observed in 5/10, 1/7, and 4/5 cats with intoxication/drug use, renal neoplasia, and pyelonephritis, respectively ( $p = 0.437$ ). In addition, female cats were significantly more likely to have increased SAA concentrations (14/23) than male cats (7/25;  $p = 0.041$ ).

No correlation was observed between SAA concentration and temperature, creatinine and urea levels, and white blood cell and band neutrophil counts. However, a significant correlation was observed between SAA concentration and neutrophil count ( $r = 0.314$ ;  $p = 0.032$ ), albumin concentration ( $r = -0.354$ ;  $p = 0.015$ ), and UP/C ( $r = 0.548$ ;  $p < 0.001$ ; Table-4).

## Discussion

This study aimed to investigate the SAA concentration in cats with azotemic kidney disease with CKD IRIS stages 3 and 4 and AKI IRIS grades 3–5. In addition, this study also evaluated whether SAA concentration can be used for differentiating between AKI, CKD, and AoC.

Serum amyloid A concentration increased in 21/48 cats (44%), including 42% of the cats with AKI, 32% with CKD, and 64% with AoC, with no significant differences among the three groups. It is well known that chronic inflammation is associated with elevated concentrations of proinflammatory cytokines, such as IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$ , in humans with end-stage renal failure [23, 24]. Similarly, the progressive interstitial inflammation in CKD, inflammatory reaction triggered by renal tubular cell injury, ischemia in AKI, and reduced renal excretion of proinflammatory

cytokines due to impaired renal function may increase the concentration of circulating acute APPs, such as SAA, in cats [25–27]. However, an increase in SAA concentration was not a consistent finding in this study. Among the 48 cats, 23 had received antimicrobial or anti-inflammatory therapy, such as steroids or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), before presentation, which could have reduced the inflammation and SAA concentration. The Center for Clinical Veterinary Medicine acts as a referral center. Consequently, many cats presenting to the center for a second opinion had already received treatment from the primary veterinarian. Furthermore, NSAIDs can potentially induce AKI; therefore, their effect could not be excluded. Antibiotic treatment would influence the SAA concentration only if the elevation was caused by a bacterial infection. However, several antibiotics, such as penicillins, cephalosporins, and aminoglycosides, are known to cause AKI [16]. Thus, their nephrotoxic side effect could not be ruled out. Only three cats received corticosteroids in this study. However, the SAA concentration was >100 mg/L in only two of these cats, indicating that the influence of corticosteroids on the SAA concentration was negligible.

The duration of inflammation before presentation may also have played a crucial role in detecting SAA concentration using a single measurement. For instance, Kajikawa *et al.* [1] induced inflammation in cats through the intramuscular injection of turpentine oil and lipopolysaccharides (LPS) from *Escherichia coli* and reported that the SAA concentration peaked 24–48 h after the injection and decreased over the next 36–120 h. Thus, it can be hypothesized that presentation later in the disease and anti-inflammatory therapy could have resulted in a lower SAA concentration.

The cause of AKI/AoC was identified in 18 cats; ten had elevated SAA concentrations among these cats. One cat suffered from lily intoxication, three had received meloxicam, and one had received ibuprofen

**Table-3:** Signalment, comorbidities, survival, and selected clinicopathological data of 48 azotemic cats.

Number	Age (years)	Gender	SAA (mg/L)	Creatinine (µmol/L)	WBC counts (G/L)	Neutrophil count (G/L)	Cause of azotemia	AKI/CKD/AoC	Comorbidity	Survival
1	12	F	315.5	972	9.2	6.6	Drugs	AoC	None	Yes
2	0	F	281.4	762	10.9	8.2	Drugs	AKI	None	No
3	14	M	268.6	511	17.7	15.2	Unknown	CKD	HHS	No
4	0	F	246.4	539	20.4	18.9	Drugs	AKI	Polynuropathy	Yes
5	12	F	242.5	1395	25.3	24.8	Neoplasia	AoC	Pyometra	No
6	13	F	212.7	274	5.8	2.8	Unknown	CKD	Perforated intestinal foreign body, pancreatitis	No
7	18	F	180.9	501	28.2	24.9	Pyelonephritis	AoC	Pancreatitis	Yes
8	12	F	173.6	484	15.7	15.1	Unknown	AKI	Dermal lesions	No
9	17	F	160.0	367	21.4	18.3	Pyelonephritis	AoC	Hyperthyroidism	Yes
10	11	M	153.3	255	5.2	3.4	Unknown	CKD	DKA	No
11	18	F	143.3	852	16.8	15.7	Unknown	AoC	None	No
12	4	M	124.6	310	17.5	Nd	Unknown	CKD	Diarrhea	Yes
13	11	M	124.6	2460	21.7	20.9	Drugs	AKI	None	No
14	19	F	119.9	283	18.1	15.2	Pyelonephritis	AoC	Neoplasia urinary bladder	Yes
15	19	F	118.0	282	26.8	22.2	Pyelonephritis	AoC	Pancreatitis	Yes
16	19	F	26.5	286	7.4	5.2	Unknown	CKD	Hyperthyroidism	Yes
17	9	M	14.6	978	16.3	14.7	Intoxication	AoC	None	No
18	10	M	13.3	352	10.5	10.1	Unknown	CKD	DKA	No
19	8	M	9.7	733	9.7	8.1	Unknown	AKI	Enteropathy	Yes
20	14	F	6.6	977	11.7	10.6	Unknown	AoC	Pancreatitis	No
21	12	F	5.9	342	21.9	15.2	Unknown	CKD	Epilepsy	No
22	16	M	<5.0	530	13.5	9.4	Neoplasia	AoC	Cystitis	Yes
23	8	M	<5.0	688	10.3	8.5	Neoplasia	CKD	None	Yes
24	-	F	<5.0	293	10.8	7.5	Unknown	CKD	None	Yes
25	2	M	<5.0	698	6.1	3.2	Neoplasia	CKD	None	Yes
26	19	M	<5.0	329	9.6	8.3	Unknown	CKD	Enteropathy	Yes
27	11	M	<5.0	667	7.2	6.3	Unknown	AKI	None	No
28	11	M	<5.0	1282	19.8	17.7	Unknown	CKD	Enteropathy	No
29	15	M	<5.0	394	11.0	9.6	Unknown	AoC	Peritonitis	No
30	16	M	<5.0	359	12.8	12.3	Unknown	CKD	Hyperthyroidism	No
31	4	M	<5.0	1771	11.4	7.7	Intoxication	AKI	None	No
32	12	M	<5.0	251	13.2	10.4	Neoplasia	CKD	None	Yes
33	15	F	<5.0	490	11.5	10.5	Hypoperfusion	CKD	Cardiomyopathy	No
34	9	M	<5.0	253	10.0	9.0	Drugs	AKI	Pancreatitis	Yes
35	9	F	<5.0	285	10.7	7.2	Unknown	CKD	Hepatopathy	No
36	3	M	<5.0	10221	29.8	14.2	Neoplasia	AKI	None	Yes
37	16	F	<5.0	451	16.5	14.4	Neoplasia	AoC	Pancreatitis	Yes
38	13	M	<5.0	317	16.9	12.8	Pyelonephritis	CKD	Cystitis	Yes
39	16	F	<5.0	334	14.8	11.6	Unknown	CKD	DKA	Yes
40	11	M	<5.0	345	9.0	6.2	Drugs	AoC	None	Yes
41	17	M	<5.0	358	8.7	5.5	Unknown	CKD	Cardiomyopathy	Yes
42	10	M	<5.0	958	14.5	13.0	Unknown	AKI	Cardiomyopathy	No

(Contd...)



Table-3: (Continued).

Number	Age (years)	Gender	SAA (mg/L)	Creatinine (µmol/L)	WBC counts (G/L)	Neutrophil count (G/L)	Cause of azotemia	AKI/CKD/AoC	Comorbidity	Survival
43	7	F	<5.0	778	20.6	17.9	Unknown	AKI	None	No
44	14	M	<5.0	251	9.4	7.1	Unknown	CKD	None	Yes
45	20	F	<5.0	251	10.3	6.6	Unknown	CKD	None	Yes
46	21	M	<5.0	273	11.5	9.8	Unknown	CKD	None	Yes
47	1	F	<5.0	261	17.2	13.4	Drugs	AKI	Cardiomyopathy	Yes
48	11	F	<5.0	353	9.5	6.3	Drugs	AoC	Peripheral vestibular syndrome	Yes

SAA=Serum amyloid A, WBC=White blood cell count, AKI=Acute kidney injury, CKD=CHRONIC kidney disease, AoC=Acute on chronic kidney disease, F=Female, M=Male, HHS=Hyperosmolar hyperglycemic state, DKA=Diabetic ketoacidosis, nd=No differential available

Table-4: Correlation between SAA concentration and body temperature; albumin, creatinine, and urea concentrations; leukocyte, neutrophil, and band neutrophil counts; and UP/C in 48 cats analyzed using Spearman correlation test.

Parameter	r	p
Temperature	-0.168	0.265
Alb	-0.354	0.015
Creatinine	0.188	0.200
Urea	0.179	0.224
Leukocyte counts	0.240	0.101
Neutrophil count	0.314	0.032
Band neutrophil counts	0.512	0.061
UP/C	0.548	<0.001

SAA=Serum amyloid A, UP/C=Urine protein/creatinin ratio, Alb=Albumin

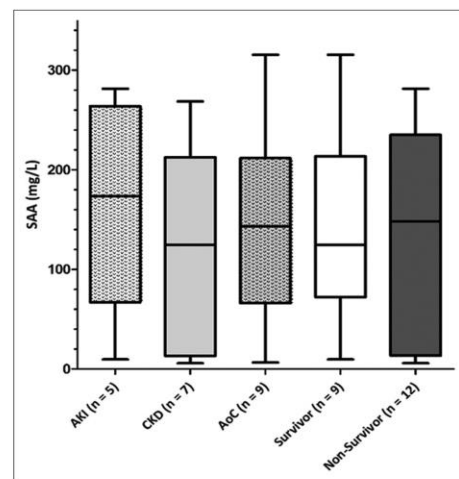


Figure-2: Median detectable SAA concentrations in 21 cats with renal azotemia. SAA=Serum amyloid A, AKI=Acute kidney injury, CKD=Chronic kidney disease, AoC=Acute on chronic kidney disease.

pre-azotemia. Lilies and NSAIDs are known to cause AKI [28–30]. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit cyclooxygenase, thereby reducing renal blood flow by interfering with the production of prostaglandins, resulting in ischemia, hypoxemia, and renal tubular cell injury [31]. Differences in dosage and/or other predisposing factors, such as hypoperfusion due to shock or anesthesia, could explain the increase in SAA concentrations in only 4/8 cats with drug-induced AKI/AoC.

Comorbidities were in 31/48 cats. Over the study period of two years, 70/89 cats with AoC and 34% of cats with CKD had comorbidities [15, 18]. Thus, the inclusion of cats without any comorbidities in an adequate number over a reasonable period was not feasible.

Sixteen of the 21 cats with increased SAA concentrations had comorbidities. Fifteen of these 21 cats had SAA concentrations >100 mg/L (118–316 mg/L). Among them, 11 cats had comorbidities, such as neoplasia, pyometra, diabetic ketoacidosis (DKA), hyperthyroidism, perforated intestinal foreign body, hyperosmolar syndrome, and polyneuropathy (Table-3), which were associated with higher SAA

concentrations in previous studies. In humans, hyperosmolar non-ketotic coma and DKA are associated with an increased risk of sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and elevation of APP C-reactive protein [32]. A case report on the consecutive monitoring of SAA in a cat with pancreatitis reported similar findings, with the cat displaying acute onset of symptoms with a concurrent increase in SAA concentration (28.3–153.5 mg/L) occurring four times [7]. Pancreatitis is a common comorbidity and cause of AKI in dogs and has been observed in 54% of cats with AoC [18, 33, 34]. Thus, the influence of pancreatitis on the development of AKI and AoC cannot be ruled out. In queens with pyometra and coexisting endometrial adenocarcinoma, the median SAA concentration was 32.3 µg/mL (0.4–83.9 µg/mL) [35]. Similarly, Tamamoto *et al.* [6] reported increased SAA concentrations in cats with neoplasia and hyperthyroidism.

Comorbidities did not significantly influence the SAA concentration in the AKI and AoC groups in the present study; however, a significant influence was observed in the CKD group. Moreover, SAA concentration did not differ between healthy cats and cats with CKD after excluding comorbidities [15]. Notably, although comorbidities may have contributed to the SAA concentration, particularly in CKD, in the present study, 5/21 cats had increased SAA concentrations without comorbidities (Table-3).

In this study, the median SAA concentration was below the detection limit (<5 mg/L) and lower than that reported in previous studies. In a previous study by Javard *et al.* [15], the mean SAA concentration in cats with CKD, including IRIS stages 2–4, was  $8.1 \pm 6.5$  µg/mL, whereas the mean SAA concentration in healthy cats was  $4.3 \pm 1.2$  µg/mL. In an azotemic subgroup of cats with various diseases, the mean SAA concentration was  $31 \pm 56$  µg/mL [9]. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and direct ELISA were used in the first and second studies, respectively [9, 15]. Kajikawa *et al.* [1] obtained an exceedingly high mean SAA concentration ( $118 \pm 4$  µg/mL) using sandwich ELISA in cats with induced inflammation through intramuscular injection of LPS. However, the median SAA concentration was not reported in this study. Other studies that used turbidimetric immunoassay reported an SAA concentration of 153.5 mg/L in a cat with pancreatitis and a median concentration of 18.1 mg/L in cats with neoplasia, inflammation, and other diseases, with a reference range of <0.9 mg/L and  $\leq 0.82$  mg/L, respectively [6, 7]. Variations in the SAA concentration are observed even in healthy control cats, with values ranging from 0.6–74.4 µg/mL [1, 9, 15, 36]. Thus, comparing the measured results is difficult due to the possible deviations caused by different test methods, as reported by Sasaki *et al.* [9], non-standardized reference limits of feline SAA, and variations in SAA concentrations in healthy cats.

The SAA concentrations of survivors and non-survivors with SAA  $\geq 5$  mg/L were similar; thus, SAA was not a useful prognostic marker in the present study population. A previous study by Yuki *et al.* [10] that included 444 cats with various diseases reported that SAA concentrations did not correlate with 30-day survival. Moreover, no correlation between SAA and prognosis could be identified in cats with lymphoma [37]. In contrast to these findings, in a previous study by Tamamoto *et al.* [6], 65 cats with various diseases and an elevated SAA concentration (>0.82 mg/L) had a shorter median survival time (72 days) compared with 110 cats with various diseases and a low SAA concentration (571 days).

This study observed a significant correlation between SAA concentration and neutrophil counts (Table-4). This finding may be attributed to cytokines that induce SAA synthesis and neutrophil release into the circulation. In addition, IL-1 and cortisol activate the marginal pool of neutrophils and induce a quick increase, whereas IL-1 and TNF- $\alpha$  simultaneously activate the bone marrow production of neutrophils [4]. A previous study by Tamamoto *et al.* [22] that evaluated SAA concentration in cats with multiple diseases reported a weak correlation between SAA, white blood cell count ( $r = 0.25$ ), and band neutrophils ( $r = 0.08$ ).

A significant negative correlation was observed between SAA and albumin levels, which can be attributed to two factors. First, hepatic synthesis of the negative APP albumin was possibly reduced to provide amino acids for the synthesis of positive APPs, for example, SAA [4]. Second, increased renal albumin loss may have also led to a negative correlation. Moreover, albumin is the main protein in the urine of healthy and sick cats. The significant correlation between SAA and UP/C indicated that UP/C is more sensitive to the detection of albumin than other proteins [38].

Kann *et al.* [39] reported a negative correlation between SAA and albumin ( $r = -0.444$ ), with no significant difference observed between the median albumin concentrations of healthy (27.2 g/L) and sick cats (29.0 g/L).

In this study, female cats were significantly more likely to have increased SAA concentrations than male cats. Previous reports on gender-related differences in SAA concentrations are controversial. For instance, Kajikawa *et al.* [1] and Yuki *et al.* [10] reported no significant difference between the SAA concentrations of either gender. In contrast, Kann *et al.* [39] reported higher SAA concentrations in female cats.

In this study, the samples were stored at  $-18^{\circ}\text{C}$  before undergoing a weekly batch analysis in the laboratory. Although stability studies of feline SAA have not been published, previous studies by Hillström *et al.* [40] and McDonald *et al.* [41] have reported that equine and human SAA concentrations remained stable at  $4^{\circ}\text{C}$  for 17 and 30 days, respectively. In contrast, bovine



SAA concentration decreased on day 14 when stored at  $-18^{\circ}\text{C}$  [42]. Therefore, storage at  $-18^{\circ}\text{C}$  should not have impacted the SAA concentration in this study.

Nevertheless, this study had some limitations. A major limitation was that SAA concentrations below the assay range of the applied method were determined as  $<5\text{ mg/L}$ . Thus, determining numerical values below the assay range often produced negative results that could not be evaluated. The LZ-SAA test kit was validated and verified in previous studies by Hansen *et al.* [21] and Tamamoto *et al.* [22]. No other test modality is available at present.

Another limitation was that the influence of concurrent diseases limited the comparability of SAA concentrations. The high prevalence of comorbidities in the present study and previous studies emphasizes the difficulty of recruiting cats without comorbidities and the requirement of a functioning biomarker that can be used even in cats with comorbidities. Imaging procedures excluded radiography (X-ray) and computed tomography (CT). Sonography was sufficient for the diagnosis of renal azotemia. X-ray and CT would not have provided any further relevant information and would have increased radiation exposure to the staff as the administration of anesthesia is considered too risky in patients with ongoing kidney damage. Finally, the diagnoses of AKI, CKD, and AoC were not confirmed through histopathological examination of the kidney tissue, which may have led to the misclassification of some cats. However, renal biopsy is an invasive procedure that cannot be performed if it does not have a sufficient therapeutic impact. Therefore, the diagnoses of AKI, CKD, and AoC were verified by board-certified internal medicine or emergency and critical care clinicians.

### Conclusion

Although SAA concentration increased in 44% of the azotemic cats, it cannot be used to differentiate between AKI, CKD, and AoC or as a prognostic marker. The reference range of the test kit limited the comparability of SAA concentration between the groups. Serum amyloid A concentration correlated with neutrophil count, albumin concentration, and UP/C but not with creatinine levels. Further studies are necessary to evaluate SAA concentration in cats without the possible contribution of comorbidities.

### Authors' Contributions

LD, RD, RoD, KH: Planned and designed the experiment. LD and RD: Recorded and analyzed the samples and wrote the paper. RoD and KH: Edited the manuscript. All authors have read, reviewed, and approved the final manuscript.

### Acknowledgments

The authors are thankful to the LMU Small Animal Clinic for providing the necessary facilities for the study. The authors did not receive any funds for this study.

### Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Publisher's Note

Veterinary World remains neutral with regard to jurisdictional claims in published institutional affiliation.

### References

- Kajikawa, T., Furuta, A., Onishi, T., Tajima, T. and 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. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 68(1): 91–98.
- Rossi, G. (2023) Acute phase proteins in cats: Diagnostic and prognostic role, future directions, and analytical challenges. *Vet. Clin. Pathol.*, 52 (Suppl 1): 37–49.
- Jensen, L.E. and Whitehead, A.S. (1998) Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem. J.*, 334 (Pt 3)(Pt 3): 489–503.
- Paltrinieri, S. (2008) The feline acute phase reaction. *Vet. J.*, 177(1): 26–35.
- Cheng, N., Liang, Y., Du, X. and Ye, R.D. (2018) Serum amyloid A promotes LPS clearance and suppresses LPS-induced inflammation and tissue injury. *EMBO Rep.*, 19(10): e45517.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Takahashi, M., Nakashima, K., Fujino, Y. and Tsujimoto, H. (2013) Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 25(3): 428–432.
- Tamamoto, T., Ohno, K., Ohmi, A., Seki, I. and Tsujimoto, H. (2009) Time-course monitoring of serum amyloid A in a cat with pancreatitis. *Vet. Clin. Pathol.*, 38(1): 83–86.
- Krentz, D., Zenger, K., Alberer, M., Felten, S., Bergmann, M., Dorsch, R., Matiassek, K., Kolberg, L., Hofmann-Lehmann, R., Meli, M.L., Spiri, A.M., Horak, J., Weber, S., Holicki, C.M., Groschup, M.H., Zablotzki, Y., Lescrinier, E., Koletzko, B., von Both, U. and Hartmann, K. (2021) Curing cats with feline infectious peritonitis with an oral multi-component drug containing GS-441524. *Viruses*, 13(11): 2228.
- Sasaki, K., Ma, Z., Khatlani, T.S., Okuda, M., Inokuma, H. and Onishi, T. (2003) Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *J. Vet. Med. Sci.*, 65(4): 545–548.
- Yuki, M., Aoyama, R., Nakagawa, M., Hirano, T., Naitoh, E. and Kainuma, D. (2020) A clinical investigation on serum amyloid A concentration in client-owned healthy and diseased cats in a primary care animal hospital. *Vet. Sci.*, 7(2): 45.
- Tuna, G.E. and Ulutas, B. (2022) Investigation of acute-phase protein concentrations in healthy and various diseased cats. *Pol. J. Vet. Sci.*, 25(4): 589–597.
- Vilhena, H., Tvarijonaviciute, A., Cerón, J.J., Pastorinho, M.R., Martinez-Subiela, S., Pastor, J. and Silvestre-Ferreira, A.C. (2018) Acute phase proteins response in cats naturally infected by hemotropic mycoplasmas. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 56: 1–5.
- Bartges, J.W. (2012) Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 42(4): 669–692, vi.
- Kongtasai, T., Paepe, D., Meyer, E., Mortier, F., Marynissen, S., Stammeleer, L., Defauw, P. and Daminet, S. (2022) Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 36(2): 379–396.
- Javard, R., Grimes, C., Bau-Gaudreault, L. and Dunn, M.

- (2017) Acute-phase proteins and iron status in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 31(2): 457–464.
16. Ross, L. (2022) Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 52(3): 659–672.
  17. Legatti, S.A.M., El Dib, R., Legatti, E., Botan, A.G., Camargo, S.E.A., Agarwal, A., Barretti, P. and Paes, A.C. (2018) Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS One*, 13(1): e0190772.
  18. Chen, H., Dunaevich, A., Apfelbaum, N., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I. and Segev, G. (2020) Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J. Vet. Intern. Med.*, 34(4): 1496–1506.
  19. Griffin, S. (2020) Feline abdominal ultrasonography: What's normal? What's abnormal? Renal pelvis, ureters and urinary bladder. *J. Feline Med. Surg.*, 22(9): 847–865.
  20. Lemieux, C., Vachon, C., Beauchamp, G. and Dunn, M.E. (2021) Minimal renal pelvis dilation in cats diagnosed with benign ureteral obstruction by antegrade pyelography: A retrospective study of 82 cases (2012–2018). *J. Feline Med. Surg.*, 23(10): 892–899.
  21. Hansen, A.E., Schaap, M.K. and Kjølgaard-Hansen, M. (2006) Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidimetric immunoassay for determination of feline SAA concentration. *Vet. Res. Commun.*, 30(8): 863–872.
  22. Tamamoto, T., Ohno, K., Ohmi, A., Goto-Koshino, Y. and Tsujimoto, H. (2008) Verification of measurement of the feline serum amyloid A (SAA) concentration by human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application. *J. Vet. Med. Sci.*, 70(11): 1247–1252.
  23. Herbelin, A., Ureña, P., Nguyen, A.T., Zingraff, J. and Descamps-Latscha, B. (1991) Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 39(5): 954–960.
  24. Pereira, B.J., Shapiro, L., King, A.J., Falagas, M.E., Strom, J.A. and Dinarello, C.A. (1994) Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 45(3): 890–896.
  25. Sutton, T.A., Fisher, C.J. and Molitoris, B.A. (2002) Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.*, 62(5): 1539–1549.
  26. McLeland, S.M., Cianciolo, R.E., Duncan, C.G. and Quimby, J.M. (2015) A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Vet. Pathol.*, 52(3): 524–534.
  27. Bemelmans, M.H., Gouma, D.J. and Buurman, W.A. (1993) Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J. Immunol.*, 150(5): 2007–2017.
  28. Langston, C.E. (2002) Acute renal failure caused by lily ingestion in six cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 220(1): 49–52, 36.
  29. Richardson, J.A. (2000) Management of acetaminophen and ibuprofen toxicoses in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 10(4): 285–291.
  30. Wun, M.K., Leister, E., King, T., Korman, R. and Malik, R. (2023) Acute kidney injury in 18 cats after subcutaneous meloxicam and an update on non-steroidal anti-inflammatory drug usage in feline patients in Australia. *Aust. Vet. J.*, 101(3): 90–98.
  31. McLean, M.K. and Khan, S.A. (2018) Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats: An update. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 48(6): 969–984.
  32. Gogos, C.A., Giali, S., Paliogianni, F., Dimitracopoulos, G., Bassaris, H.P. and Vagenakis, A.G. (2001) Interleukin-6 and C-reactive protein as early markers of sepsis in patients with diabetic ketoacidosis or hyperosmosis. *Diabetologia*, 44(8): 1011–1014.
  33. Takada, K., Palm, C.A., Epstein, S.E. and Cowgill, L.D. (2018) Assessment of canine pancreas-specific lipase and outcomes in dogs with hemodialysis-dependent acute kidney injury. *J. Vet. Intern. Med.*, 32(2): 722–726.
  34. Satake, K., Kanazawa, G., Hiura, A., Nishiwaki, H., Ha, S.S., Chung, Y.S., Umeyama, K. and Yukimura, T. (1991) Renal function in experimentally induced acute pancreatitis in dogs: How it is affected by the nephrotoxic substance in pancreatic exudate from ascitic fluid. *Jpn. J. Surg.*, 21(1): 88–95.
  35. Vilhena, H., Figueiredo, M., Cerón, J.J., Pastor, J., Miranda, S., Craveiro, H., Pires, M.A., Tecles, F., Rubio, C.P., Dabrowski, R., Duarte, S., Silvestre-Ferreira, A.C. and Tvarijonavičiute, A. (2018) Acute-phase proteins and antioxidant responses in queens with pyometra. *Theriogenology*, 115: 30–37.
  36. DiBartola, S.P., Reiter, J.A., Cornacoff, J.B., Kociba, G.J. and Benson, M.D. (1989) Serum amyloid A protein concentration measured by radial immunodiffusion in Abyssinian and non-Abyssinian cats. *Am. J. Vet. Res.*, 50(8): 1414–1417.
  37. Schiavo, L., Odatzoglou, P., Hare, C., Williams, T.L. and Dobson, J.M. (2022) Serum amyloid A and other clinicopathological variables in cats with intermediate- and large-cell lymphoma. *J. Feline Med. Surg.*, 24(12): e603–e610.
  38. Lyon, S.D., Sanderson, M.W., Vaden, S.L., Lappin, M.R., Jensen, W.A. and Grauer, G.F. (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. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 236(8): 874–879.
  39. Kann, R.K.C., Seddon, J.M., Henning, J. and Meers, J. (2012) Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Res. Vet. Sci.*, 93(2): 649–654.
  40. Hillström, A., Tvedten, H. and Lilliehöök, I. (2010) Evaluation of an in-clinic serum amyloid A (SAA) assay and assessment of the effects of storage on SAA samples. *Acta Vet. Scand.*, 52(1): 8.
  41. McDonald, T.L., Weber, A. and Smith, J.W. (1991) A monoclonal antibody sandwich immunoassay for serum amyloid A (SAA) protein. *J. Immunol. Methods*, 144(2): 149–155.
  42. Tóthová, C., Nagy, O., Seidel, H. and Kováč, G. (2012) The effect of storage temperature and time on the concentrations of bovine serum amyloid a and its mammary associated isoform. *Vet. Med. Int.*, 2012: 861458.

\*\*\*\*\*



## IV. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Studie war es, die SAA-Konzentration von Katzen mit renaler Azotämie (CNE IRIS-Stage 3 und 4, sowie ANS IRIS-Grade 3 – 5) zu untersuchen, um festzustellen, ob der Parameter zur Differenzierung zwischen akuten, chronischen und akut auf chronischen Nephropathien geeignet ist. Zudem wurde untersucht, ob die Höhe der SAA-Konzentration prognostische Aussagekraft hat.

Die SAA-Konzentration war bei 44 % der Katzen (21/48) erhöht. Darunter waren 42 % der Katzen mit ANS, 32 % der Katzen mit CNE und 64 % der Katzen mit AaCNE, wobei zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bestand.

Verschiedene inflammatorische Prozesse in der Pathogenese von CNE und ANS könnten zu einer SAA-Erhöhung führen. Histologisch ist eine CNE bei Katzen charakterisiert durch eine tubulointerstitielle Entzündung, vornehmlich mit lympho- und plasmazellulären Infiltraten, und einer interstitiellen Fibrose (MCLELAND et al., 2015). In der Humanmedizin konnte bei Patienten mit Nierenversagen im Endstadium eine erhöhte Konzentration der Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  festgestellt werden, die vermutlich durch die bestehende Urämie oder eine reduzierte renale Clearance der Zytokine induziert wird (HERBELIN et al., 1991; PEREIRA et al., 1994). Die durch Ischämie und Tubuluszellschaden ausgelöste entzündliche Reaktion und reduzierte renale Ausscheidung der Zytokine bedingen insgesamt einen Anstieg der Zytokine bei ANS (BEMELMANS et al., 1993; SUTTON et al., 2002). Es ist möglich, dass die beschriebenen chronischen und akuten Entzündungsprozesse über eine vermehrte Zytokinausschüttung und reduzierte Zytokinausscheidung bei Katzen mit CNE und ANS auch eine Konzentrationserhöhung von SAA bewirken. Eine erhöhte SAA-Konzentration konnte allerdings nicht bei allen untersuchten Katzen der vorliegenden Studie festgestellt werden.

Mögliche Gründe dafür wären, dass die Studie Katzen mit variierender Krankheitsdauer und unterschiedlicher Vorbehandlung einschloss. Von den 48 Katzen waren 23 Katzen mit einer antiinflammatorischen Therapie, bestehend aus NSAIDs oder Kortikosteroiden, und/oder einer antimikrobiellen Therapie vorbehandelt. Eine damit einhergehende Reduktion der Inflammation und Einflussnahme auf die SAA-Synthese wäre möglich.

Zwölf Katzen hatten NSAIDs erhalten, zehn dieser Katzen Meloxicam, eine Katze Ibuprofen und eine Katze ein unbekanntes Präparat. Die Verabreichung war 1 – 4 Tage vor Vorstellung erfolgt. Eine Katze hatte Meloxicam über 2,5 Wochen in einer Dosierung von 0,9 mg/kg erhalten, die deutlich über der empfohlenen Dosis von 0,1 mg/kg liegt. Eine Katze hatte Ibuprofen in einer Dosierung von 31 mg/kg erhalten, wobei es weder eine Dosisempfehlung für die Katze noch ein für die Katze zugelassenes Präparat gibt. Die entzündungshemmende Wirkung von Meloxicam beruht auf einer Hemmung der Cyclooxygenase-2 und bewirkt dadurch eine reduzierte Prostaglandin- und Eicosanoidsynthese (MCLEAN und KHAN, 2018). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Meloxicam die Leukozytenmigration hemmt (HOFBAUER et al., 1999). Die zur SAA-Synthese benötigten Interleukine werden hauptsächlich von Makrophagen, aber auch von neutrophilen Granulozyten ausgeschüttet (PALTRINIERI, 2008). Dementsprechend wäre eine reduzierte SAA-Synthese als Folge der Gabe von Meloxicam möglich. In der vorliegenden Studie wiesen jeweils sechs Katzen eine erniedrigte und sechs Katzen eine erhöhte SAA-Konzentration auf. Die beiden Katzen, die Ibuprofen oder überdosiert Meloxicam erhalten hatten, zeigten deutlich erhöhte SAA-Konzentrationen von 281,43 mg/dl und 315,48 mg/dl. Ibuprofen in einer Dosierung von 8 mg/kg verursacht bei Hunden gastrointestinale Ulzerationen (DUNAYER, 2004). Nach einmal täglicher subkutaner Injektion von Meloxicam in einer Dosierung von 0,6 mg/kg über drei Tage konnten bei Katzen Ulzerationen im Duodenum nachgewiesen werden (SATO et al., 2013). Die Hemmung der Prostaglandinsynthese führt zu einem reduzierten Gehalt an Muzin und Bikarbonat in der Mukusschicht, sodass die Magenmukosa vulnerabler für Säure-induzierte Schäden ist (MCLEAN und KHAN, 2018). Weiterhin liegen NSAIDs in der Magensäure mehrheitlich nicht-ionisiert und lipophil vor. Nach Übertritt in die Epithelzelle des Magens ionisiert das NSAID und kann die Zellwand nicht mehr durchschreiten und führt zur Schädigung der Magenschleimhaut (MCLEAN und KHAN, 2018). Katzen sind aufgrund ihrer verminderten Glukuronidierungsfähigkeit empfindlicher gegenüber NSAIDs als Hunde (MCLEAN und KHAN, 2018). Die Entwicklung gastrointestinaler Ulzerationen nach Gabe von Ibuprofen und überdosiertem Meloxicam ist sehr wahrscheinlich. Es ist möglich, dass es durch die lokale Entzündungsreaktionen von Ulzerationen ebenfalls zu einer Erhöhung der SAA-Konzentration kam. Meloxicam kann auch bei Verabreichung in normaler Dosierung zu gastrointestinalen Unverträglichkeiten

bei Katzen führen. Inwieweit es dort ebenfalls zu ausgeprägten Schleimhautschädigungen kommt, die zu einer SAA-Erhöhung führen können, kann nicht evaluiert werden.

Eine antibiotische Therapie erhielten 16 Katzen, darunter neun Katzen mit erniedrigter und sieben Katzen mit erhöhter SAA-Konzentration. Beta-Laktam Antibiotika kamen bei zwölf Katzen zum Einsatz. Ein Einfluss auf die SAA-Konzentration durch Antibiotika sollte nur bestehen, wenn die SAA-Erhöhung durch eine bakterielle Infektion bedingt ist. Eine bakterielle Pyelonephritis lag bei vier Katzen vor, von denen drei Katzen zuvor ein Beta-Laktam Antibiotikum und eine Katze Marbofloxacin erhielten. Eine erhöhte SAA-Konzentration wurde bei allen vier Katzen gemessen. Die Wirksamkeit der verabreichten Antibiotika wurde über ein Antibiogramm bestätigt. Da die Therapie erst einen Tag vor der SAA-Messung begonnen wurde, ist eine normale SAA-Konzentration nicht zu erwarten. Aktuell wird eine Therapiedauer von 7 – 14 Tagen empfohlen (WEESE et al., 2019). Eine wiederholte Messung der SAA-Konzentration nach erfolgreicher Therapie war nicht Teil dieser Studie. Von den verbliebenen drei Katzen mit erhöhter SAA-Konzentration und antibiotischer Vorbehandlung zeigten zwei Katzen Komorbiditäten (Enteropathie und Neoplasie der Harnblase), die ebenfalls eine Erhöhung der SAA-Konzentration verursachen könnten. Die dritte Katze war von einer Lilienintoxikation betroffen. Ein Einfluss des Antibiotikums auf die SAA-Konzentration ist bei diesen drei Katzen, ohne Hinweis auf eine bakterielle Genese, unwahrscheinlich.

Drei Katzen erhielten Kortikosteroide in unbekannter Dosierung. Bei einer Katze wurde ein Präparat mit unbekanntem Wirkstoff und einer angegebenen Wirkdauer von 2 – 3 Tagen injiziert. Eine Katze erhielt, aufgrund einer chronischen Enteropathie, alle 3 – 4 Wochen ein Depotpräparat. Bei diesen beiden Katzen handelt es sich um Patienten mit nachgewiesener Pyelonephritis, die beide erhöhte SAA-Konzentrationen im Serum aufwiesen. Von der dritten Katze sind weder der Behandlungszeitraum noch die Dosierung oder das Kortisonpräparat bekannt. Als Ursache wurde eine neoplastische Genese vermutet, das SAA war bei dieser Katze im Referenzbereich. Kortison scheint somit die SAA-Konzentration nicht so zu beeinflussen, dass bei einer bakteriellen Pyelonephritis SAA-Werte im Referenzbereich zu sehen sind. Da jedoch keine wiederholten Messungen der SAA-Konzentration stattfanden, kann das genaue Ausmaß der Steroidtherapie auf die SAA-Konzentration nicht abgeschätzt werden.

Die Krankheitsdauer vor der Probenentnahme, sowie die nur einmalige Messung der SAA-Konzentration im Krankheitsverlauf in der vorliegenden Studie, könnten die gemessenen SAA-Konzentrationen maßgeblich beeinflusst haben. Kajikawa et al. (1999) zeigten den Konzentrationsverlauf von SAA nach induzierter Entzündung via i. m. Injektion von *E.coli*-LPS oder Terpentinöl. Die maximale SAA-Konzentration wurde nach 24 – 48 h gemessen, danach fiel sie innerhalb von 36 – 120 h wieder in den Referenzbereich ab (KAJIKAWA et al., 1999). Mit einer Einzelmessung können Konzentrationsanstiege oder -abfälle nicht erfasst werden. Hypothetisch könnte eine vorausgegangene antiinflammatorische Therapie in Kombination mit einer längeren oder kürzeren Krankheitsdauer zu niedrigeren SAA-Konzentrationen führen und somit die vorliegenden Ergebnisse erklären.

Die Ursache der Erkrankung konnte bei 18/26 Katzen mit ANS und AaCNE ermittelt werden. Von den zwölf Katzen, die NSAIDs erhielten, wurde dies bei acht Katzen als Auslöser der ANS oder AaCNE betrachtet. Drei der acht Katzen waren zuvor bei einem anderen Tierarzt auch anästhesiert worden. Das Anästhesiemanagement war unbekannt. Weiterhin wurde eine Lilienintoxikation bei zwei Katzen, eine Pyelonephritis bei vier Katzen und eine Neoplasie bei vier Katzen beobachtet. Bei acht Katzen blieb die Ursache unbekannt. Auch bei Worwag et al. (2008) war bei ungefähr einem Drittel der Katzen die Ursache der ANS unbekannt (WORWAG und LANGSTON, 2008). Eine genaue Anamnese dient dem Ein- und Ausschluss möglicher Ätiologien, wie z. B. einer Toxinaufnahme oder vorhergegangener ischämischer Insulte, ist aber abhängig vom Erinnerungsvermögen und der Kooperation der Besitzer. Eine unbeobachtete Aufnahme von Toxinen kann zudem bei freilaufenden Katzen nicht ausgeschlossen werden, und im Falle einer bakteriellen Pyelonephritis kann die Urinuntersuchung nach Vorbehandlung mit einem wirksamen Antibiotikum oft keine Hinweise mehr auf eine Infektion aufweisen. All diese Aspekte können die Ermittlung der Ätiologie beim einzelnen Patienten erschweren.

Von den 18 Katzen mit bekannter Ätiologie hatten zehn Katzen eine erhöhte SAA-Konzentration. Davon hatten drei Katzen Meloxicam und eine Katze Ibuprofen erhalten, eine Katze erlitt eine Lilienintoxikation, vier Katzen hatten eine Pyelonephritis und eine Katze eine Neoplasie. Durch die Hemmung der Cyclooxygenase und dadurch verminderter Produktion von Prostaglandinen, reduzieren NSAIDs den renalen Blutfluss (VANE und BOTTING, 1998). Die



darauffolgende Ischämie kann, wenn keine adäquate Gegenregulation stattfindet, zur Schädigung der renalen Tubuluszellen und schlussendlich zur akuten Nierenschädigung führen (MCLEAN und KHAN, 2018). Dieser Effekt kann durch ein inadäquates Anästhesiemanagement mit auftretender Hypotension verstärkt werden und zur Entwicklung einer ANS beitragen (ROSS, 2022). Ist der inflammatorische Insult durch Schädigung der renalen Tubuluszellen oder, wie oben beschrieben, gastrointestinalen Ulzerationen stärker als der antiinflammatorische Effekt der NSAIDs, könnte es zu einer SAA-Erhöhung kommen.

Überaus sensibel reagieren Katzen auf Lilien der Gattungen *Lilium* und *Heimerocallis*, die bei Katzen Nierenversagen auslösen (BRADY und JANOVITZ, 2000; HADLEY et al., 2003; FITZGERALD, 2010). Der genaue Mechanismus, wie auch das Toxin und die toxische Dosis, sind unbekannt. Alle Pflanzenteile gelten als toxisch. Bei der Aufnahme von Lilien könnten die Dauer der Toxinexposition und die Menge der aufgenommenen Toxine maßgeblich die Ausprägung der ANS bestimmen. Ein erstes klinisches Symptom ist Erbrechen, welches gegebenenfalls als Dekontamination einer ansonsten längeren Toxinexposition entgegenwirkt. Der exakte Aufnahmezeitpunkt der Lilien konnte in beiden Fällen nicht ermittelt werden. Die Katzen zeigten Symptome in Form von Erbrechen 2 – 3 Tage vor der Vorstellung. Ob Pflanzenteile erbrochen wurden, war nicht bekannt. Beide Katzen wurden als IRIS-Grad 5 kategorisiert und hatten keine Komorbiditäten. Aber nur eine Katze hatte eine erhöhte SAA-Konzentration. Leider kann nicht schlussendlich ermittelt werden, warum es nur bei einer Katze zur Erhöhung der SAA-Konzentration kam. Ein detaillierter Vergleich in Bezug auf den Aufnahmezeitpunkt, welcher Teil der Lilie aufgenommen wurde, oder das Allgemeinbefinden vor und nach der Aufnahme war im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

Komorbiditäten wurden bei 31/48 (65 %) Katzen festgestellt. Auch in anderen Studien war die Rate der Komorbiditäten von Katzen mit renaler Azotämie hoch. So ergaben zwei Studien, dass 70/89 (79 %) Katzen mit AaCNE und 13/38 (34 %) der Katzen mit CNE, die über einen Studienzeitraum von zwei Jahren eingeschlossen wurden, Komorbiditäten aufwiesen (JAVARD et al., 2017; CHEN et al., 2020). Eine ausreichend große Studienpopulation ohne Komorbiditäten in einer älteren Katzenpopulation in einem annehmbaren Studienzeitraum

einzuschließen, ist kaum realisierbar. In der vorliegenden Studie waren 16/21 Katzen mit einer erhöhten SAA-Konzentration von Komorbiditäten betroffen. Davon zeigten elf Katzen Komorbiditäten, die in früheren Studien in Verbindung mit einer erhöhten SAA-Konzentration gebracht wurden, wie z. B. Hyperthyreose, Pankreatitis, diabetische Ketoazidose (DKA), Neoplasie und ein perforierter gastrointestinaler Fremdkörper. Tamamoto et al. (2009) bestimmten über einen Zeitraum von 831 Tagen wiederholt die SAA-Konzentration bei einer Katze mit rezidivierender Pankreatitis. Die SAA-Konzentration war zu Beginn der Erkrankung erhöht und fiel unter Therapie und Verbesserung der klinischen Symptomatik innerhalb von fünf Tagen ab (TAMAMOTO et al., 2009). Pankreatitis gilt als eine häufige Komorbidität aber auch als Ursache von ANS bei Hunden und konnte auch bei 54 % der Katzen mit AaCNE festgestellt werden (SATAKE et al., 1991; TAKADA et al., 2018; CHEN et al., 2020). Es muss in Erwägung gezogen werden, dass eine Pankreatitis in der vorliegenden Studie zur Entstehung einer ANS und AaCNE beigetragen haben könnte. Somit darf die Pankreatitis nicht als alleinige Komorbidität gewertet werden.

Mehrere Studien verglichen die SAA-Konzentrationen bei Katzen mit Hyperthyreose und Diabetes mellitus mit den SAA-Konzentrationen gesunder Katzen und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen (SASAKI et al., 2003; TAMAMOTO et al., 2008; YUKI et al., 2020; TUNA und ULUTAS, 2022). Yuki et al. (2020) fanden bei Katzen mit Diabetes mellitus und Hyperthyreose im Vergleich zu gesunden Katzen keinen signifikanten Unterschied in der medianen SAA-Konzentration (Median 0 µg/ml in beiden Gruppen) (YUKI et al., 2020). In anderen Studien lagen dagegen bei Katzen mit Diabetes mellitus deutlich höhere mittlere und mediane SAA-Konzentrationen von  $7,85 \pm 4,37$  µg/ml (SASAKI et al., 2003), 14,9 mg/l (0,0 – 80,6 mg/l) (TAMAMOTO et al., 2008) und 3,42 µg/ml (1,6 – 13,84 µg/ml) (TUNA und ULUTAS, 2022) vor. Auch bei Katzen mit Hyperthyreose wurde in einer anderen Studie eine deutlich höhere mediane SAA-Konzentration von 16,5 mg/l (0,1 – 64,2 mg/l) festgestellt (TAMAMOTO et al., 2008). Dementsprechend lässt sich nicht vollends erschließen, ob und wie stark die SAA-Konzentration in der vorliegenden Studie vom gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Hyperthyreose beeinflusst wurde.

In der Humanmedizin ist die DKA mit einem erhöhten Risiko für Sepsis und dem Auftreten eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms und damit einhergehender Erhöhung des APP C-reaktives Protein assoziiert (GOGOS et al.,

2001). Auch bei Katzen mit DKA ist im Vergleich zu gesunden Katzen eine erhöhte mediane SAA-Konzentration von 4,1 µg/ml (0,0 – 5,9 µg/ml) beschrieben (YUKI et al., 2020). Bei Katzen mit Infektionsgeschehen, Nierenversagen, Trauma und Pyometra sind ebenfalls Erhöhungen der SAA-Konzentration nachgewiesen (SASAKI et al., 2003; TAMAMOTO et al., 2008; YUKI et al., 2020; TUNA und ULUTAS, 2022). In der vorliegenden Studie zeigte ein Vergleich der SAA-Konzentrationen zwischen Katzen mit und ohne Komorbidität innerhalb der Gruppen, dass sich diese bei Katzen mit ANS und AaCNE nicht signifikant unterschieden. In der Gruppe der Katzen mit CNE war ein signifikanter Unterschied mit erhöhten SAA-Werten bei bestehender Komorbidität vorhanden ( $P = 0,033$ ). Die Studie von Javard et al. (2017) evaluierte die SAA-Konzentration von gesunden Katzen im Vergleich zu Katzen mit CNE, sowohl mit als auch nach Ausschluss von Komorbiditäten (JAVARD et al., 2017). Nach Ausschluss der Komorbiditäten konnte der zuvor bestandene signifikante Unterschied der SAA-Konzentration im Vergleich zu gesunden Katzen nicht mehr nachvollzogen werden. (JAVARD et al., 2017). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass Komorbiditäten, vor allem in der Gruppe CNE, Einfluss auf die SAA-Konzentration genommen haben.

Fünf von 21 Katzen ohne Komorbiditäten zeigten allerdings ebenfalls eine erhöhte SAA-Konzentration. Bei den fünf Katzen mit erhöhter SAA-Konzentration ohne Komorbiditäten handelt es sich um drei Katzen mit AaCNE und zwei Katzen mit ANS. Ursächlich für den akuten Nierenschaden waren die Verabreichung von Ibuprofen durch den Besitzer, eine Überdosierung mit Meloxicam und die Behandlung mit Meloxicam in empfohlener Dosis in Kombination mit einer Anästhesie und eine Lilienintoxikation. Bei einer Katze blieb die Ursache unbekannt. Das Auftreten von gastrointestinalen Ulzerationen nach Gabe eines NSAIDs als Ursache der Erhöhung der SAA-Konzentration wurde bereits in einem vorherigen Abschnitt diskutiert.

In der vorliegenden Studie war die turbidimetrisch gemessene mediane SAA-Konzentration von Katzen mit CNE ( $< 5$  mg/l,  $< 5 - 269$  mg/l) vergleichbar mit der SAA-Konzentration aus anderen Studien, die einen TIA als Messmethode wählten. Yuki et al. (2020) maßen mittels TIA bei Katzen mit CNE mediane Konzentrationen von 0,03 µg/ml (0 – 5,9 µg/ml) (YUKI et al., 2020). Tamamoto et al. (2008) ermittelten bei Katzen mit CNE mediane SAA-Konzentrationen von 8,7 mg/l (0 – 40,7 mg/l) und bei Katzen mit polyzystischer Nierenerkrankung 5,5 mg/l

(0,5 – 14,9 mg/l) (TAMAMOTO et al., 2008). Ebenfalls vergleichbar mit der vorliegenden Studie sind die mittels sELISA gemessenen medianen SAA-Konzentration von 4,21 µg/ml (2,64 – 63,19 µg/ml) bei Katzen mit Nierenerkrankung aus der Studie von Tuna et al. (2022) (TUNA und ULUTAS, 2022). Weitere Studien, die die SAA-Konzentration von Katzen mit renaler Azotämie mittels ELISA evaluierten, gaben den Mittelwert der SAA-Konzentrationen an (SASAKI et al., 2003; TAMAMOTO et al., 2009; TAMAMOTO et al., 2013b; JAVARD et al., 2017). Eine Ermittlung des Mittelwertes war in der vorliegenden Studie nicht möglich, so dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit diesen Untersuchungen nicht möglich ist. In der Studie von Javard et al. (2017) betragen die mittleren mittels sELISA gemessenen SAA-Konzentrationen bei Katzen mit CNE IRIS-Stage 2 – 4  $8,1 \pm 6,5$  µg/ml und bei gesunden Katzen  $4,3 \pm 1,2$  µg/ml (JAVARD et al., 2017). Eine weitere Studie ermittelte mittels direkten ELISA bei azotämischen Katzen eine mittlere SAA-Konzentration von  $31 \pm 56$  µg/ml (SASAKI et al., 2003). Messunterschiede in der SAA-Konzentration, abhängig von der Testmodalität, sind bekannt. Die mittels ELISA ermittelten Messwerte korrelieren zwar mit den Messwerten des TIA, sind aber deutlich höher (TAMAMOTO et al., 2008). Ein möglicher Grund dafür könnte eine höhere Sensitivität des ELISA im Vergleich zum TIA sein (TAMAMOTO et al., 2008).

Auffällig ist die hohe Variation der SAA-Konzentrationen in den genannten Studien, sowohl bei gesunden Katzen als auch bei Katzen mit gleichen Erkrankungen. Unterschiede in der SAA-Konzentration aufgrund der genutzten Testmethode und unterschiedliche Antikörperbeschichtungen der Tests (SASAKI et al., 2003), nicht standardisierten Referenzintervallen, Angabe von Mittelwerten oder medianen Messwerten und stark variierende SAA-Konzentrationen bei gesunden und erkrankten Katzen machen einen Vergleich zwischen den Studien schwierig. Unterschiede in der SAA-Konzentration trotz gleicher Testmethodik waren in den Studien von Yuki et al. (2020) und Tamamoto et al. (2008) bei Katzen mit Hyperthyreose und Diabetes mellitus sehen (TAMAMOTO et al., 2008; YUKI et al., 2020). Die Test-Kits wurden jedoch von unterschiedlichen Firmen hergestellt. Ein Vergleich der SAA-Konzentration sollte deshalb nur bei Katzen mit gleicher Erkrankung, mit gleicher Testmethodik und den Test-Kits desselben Herstellers stattfinden.

Eine weitere Überlegung hinsichtlich der variierenden SAA-Konzentrationen gesunder Katzen ist, inwieweit Stress die Erhöhung von SAA fördert. Im Vergleich zu gesunden Katzen zeigten Katzen, die eine Injektion zur induzierten Inflammation bekommen sollten, schon vor Verabreichung der Injektion eine 1,5 – 8-mal höhere SAA-Konzentration (KAJIKAWA et al., 1999). Begründet wurde dies mit der höheren endogenen Glukokortikoid-Konzentration, da diese Katzen vor Studienbeginn in kleinen Käfigen gehalten wurden (KAJIKAWA et al., 1999).

In der vorliegenden Studie wurde kein signifikanter Unterschied in der SAA-Konzentration zwischen Katzen, die während der Hospitalisierung verstarben und Katzen, die bis zur Entlassung überlebten, festgestellt. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann SAA nicht als prognostischer Marker bei azotämischen Katzen genutzt werden. Eine Studie, die den prognostischen Wert von SAA bei Katzen mit CNE IRIS-Stage 1 – 4 evaluierte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass keine Korrelation zwischen SAA und Überlebenszeit besteht, und SAA bei dieser Erkrankung nicht als prognostischer Parameter herangezogen werden kann (JAVARD et al., 2017). Im Gegensatz dazu, stehen die Ergebnisse der Studien von Tamamoto et al. (2013) und Yuki et al. (2020) (TAMAMOTO et al., 2013b; YUKI et al., 2020). In der Analyse von Tamamoto et al. (2013) wurde eine erhöhte SAA-Konzentration ( $> 0,82$  mg/l) mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit in Verbindung gebracht (TAMAMOTO et al., 2013b). Katzen mit einer niedrigeren SAA-Konzentration ( $< 1,2$  µg/ml) überlebten in der Studie von Yuki et al. (2020) signifikant häufiger mehr als 30 Tage als Katzen mit einer höheren SAA-Konzentration ( $> 1,2$  µg/ml). Der Unterschied war bei 180 Tagen nicht mehr feststellbar (YUKI et al., 2020). Im Unterschied zur vorliegenden Studie, die nur Katzen mit renaler Azotämie einschloss, und der Studie von Javard et al. (2017), die nur Katzen mit CNE einschloss, evaluierten die Studien von Tamamoto et al. (2013) und Yuki et al. (2020) die prognostische Aussagekraft von SAA bei Katzen mit vielen verschiedenen Erkrankungen, die jeweils für sich mit einer sehr unterschiedlichen Prognose verbunden sind (TAMAMOTO et al., 2013b; YUKI et al., 2020). Darunter waren Katzen mit Gastroenteritis, Kardiomyopathie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphom, FIP, DKA und auch CNE. Über den Schweregrad und die Chronizität der Erkrankungen und den IRIS-Stage wurden keine Angaben gemacht. Die Korrelation der SAA-Konzentration zur Prognose wurde nicht für jede Erkrankung einzeln evaluiert. So zeigten z. B. Infektionen der

oberen Atemwege im Medianen eine SAA-Konzentration von 141,4  $\mu\text{g/ml}$  und Pneumonien eine mediane SAA-Konzentration von 134,4  $\mu\text{g/ml}$  (YUKI et al., 2020). Es ist aber davon auszugehen, dass eine Infektion der oberen Atemwege, im Gegensatz zur Pneumonie, eine bessere Prognose aufweist. Es ist fraglich, wie gut die prognostische Aussagekraft von SAA ist, wenn Erkrankungen unterschiedlichen Schweregrades zusammen evaluiert werden. Vielmehr sollte für jede Erkrankung im Einzelnen überprüft werden, ob SAA als prognostischer Marker fungieren kann.

In der vorliegenden Studie besteht eine signifikante Korrelation zwischen der SAA-Konzentration und der Anzahl der neutrophilen Granulozyten. Zytokine sind bei der Synthese von SAA und auch bei der Freisetzung von neutrophilen Granulozyten involviert. Wie bereits erwähnt, sind IL-1 und TNF- $\alpha$  ausschlaggebend für die SAA-Synthese (CERON et al., 2005). Weiterhin stimuliert TNF- $\alpha$  die Synthese von neutrophilen Granulozyten im Knochenmark. IL-1, in Kombination mit Kortisol, sorgt für eine schnelle Freilassung von neutrophilen Granulozyten aus dem marginalen Pool in den Blutkreislauf (PALTRINIERI, 2008). Tamamoto et al. (2008) fanden ebenfalls eine schwache Korrelation zwischen der SAA-Konzentration und der Leukozytenzahl ( $r = 0,25$ ) sowie der Zahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten ( $r = 0,08$ ) (TAMAMOTO et al., 2008).

Für die signifikante, negative Korrelation zwischen der SAA- und Albuminkonzentration kommen zwei Theorien in Betracht. Zum einen stellt die reduzierte hepatische Synthese des negativen APP Albumin Aminosäuren zur Synthese von positiven APP, z. B. SAA, zur Verfügung (PALTRINIERI, 2008). Zum anderen ist ein erhöhter renaler Verlust von Albumin möglich. Albumin ist das Hauptprotein im Urin von kranken und gesunden Katzen. Die Theorie des renalen Verlustes von Albumin wird durch die signifikante Korrelation der SAA-Konzentration mit dem UP/C unterstützt. Die Studie von Kann et al. (2012) zeigte ebenfalls eine negative Korrelation zwischen SAA und Albumin ( $r = -0,444$ ).

In der vorliegenden Studie hatten signifikant mehr weibliche Katzen eine erhöhte SAA-Konzentration als männliche Katzen. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass Frauen eine stärkere Immunantwort ausbilden als Männer (SHEPHERD et al., 2020). Die geschlechterspezifische Immunantwort wird durch die Sexualhormone, aber auch durch die Chromosomen bestimmt (FLANAGAN, 2014). Das X-Chromosom beinhaltet Gene für Toll-like Rezeptoren, Zytokinrezeptoren und Gene

zur Aktivierung von T- und B-Lymphozyten (FLANAGAN, 2014). Rezeptoren für das Sexualhormon Östrogen sind auf den Zellen des angeborenen Immunsystems zu finden (SHEPHERD et al., 2020). Aktuell sind die genauen molekularen Mechanismen nicht vollständig geklärt (SHEPHERD et al., 2020). In Bezug auf die vorliegende Studie wäre die stärkere Immunantwort bei weiblichen Individuen eine Erklärung dafür, dass mehr weibliche Tiere eine erhöhte SAA-Konzentration haben. Ob der sexuelle Dimorphismus des Immunsystems auf die Tiermedizin, gerade im Hinblick auf kastrierte Tiere, übertragbar ist, müsste in zukünftigen Studien evaluiert werden.

Die Studienlage zur Lagerungsstabilität von SAA ist uneinheitlich. Die Konzentration des equinen SAA, gemessen mittels turbidimetrischer Latexagglutination, blieb für 17 Tage bei 4 °C stabil, während die Konzentration von bovinem SAA, gemessen mittels sELISA, nach 14 und 21 Tagen bei –18 °C abnahm (HILLSTRÖM et al., 2010; TÓTHOVÁ et al., 2012). Unterschiede in der DNA-Sequenz des SAA-Moleküls bei Säugetieren und unterschiedliche Messmethoden könnten die uneinheitlichen Studienergebnisse erklären. Eine Beurteilung zur Stabilität des felines SAA gibt es momentan nicht, und damit bleibt es fraglich, ob in der vorliegenden Studie die kurzzeitige Lagerung der Proben bei –18 °C über mehrere Tage einen Einfluss auf die gemessene SAA-Konzentration hatte. Die Produktinformationen des angewandten Test-Kits (LZ-SAA Standard Q „Eiken“) empfehlen das Einfrieren der Proben bei –20 °C, falls eine längere Lagerung notwendig ist.

Die Hauptlimitation der Studie war die Angabe der SAA-Messwerte mit < 5 mg/l, wenn sie unter dem angegebenen Testbereich von 5 – 500 mg/l lagen. Eine Angabe des exakten numerischen Wertes ergab häufig Negativzahlen, die nicht ausgewertet werden konnten. Das Testverfahren wurde in vorigen Studien validiert und verifiziert (HANSEN et al., 2006; TAMAMOTO et al., 2008). Eine alternative Testmodalität war zum Zeitpunkt der Studie nicht vorhanden.

Der Einfluss von Komorbiditäten limitiert die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der SAA-Konzentration. Die hohe Prävalenz von Komorbiditäten in der vorliegenden und in früheren Studien unterstreicht zum einen die Schwierigkeit, Katzen ohne Komorbiditäten einzuschließen, und zum anderen die Notwendigkeit zur Detektion eines Biomarkers, der nicht durch Komorbiditäten beeinflussbar ist.



Für die Aufnahme in die Studie war eine Ultraschalluntersuchung als bildgebendes Verfahren ausreichend. Weitere bildgebende Verfahren wie Röntgenaufnahmen oder computertomografische Untersuchungen hätten keine weiteren relevanten Informationen geliefert. Dementsprechend wurde aufgrund des Strahlenschutzes darauf verzichtet. Eine Allgemeinanästhesie zur Verminderung der Strahlenexposition gegenüber den Mitarbeitenden ist bei Patienten mit Nierenschädigung zu riskant.

Aufgrund der Invasivität einer Biopsieentnahme und des geringen therapeutischen Nutzens wurde keine histopathologische Untersuchung der Nieren zur Diagnosestellung von ANS, CNE und AaCNE durchgeführt. Dadurch sind Missklassifikationen nicht auszuschließen. Die Diagnose wurde durch einen Spezialisten des European College of Veterinary Internal Medicine (ECVIM) oder Emergency and Critical Care (ECVECC) anhand aller vorliegenden Befunde gestellt.



## V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die SAA-Konzentration von Katzen mit renaler Azotämie (CNE IRIS-Stage 2 – 4, ANS IRIS-Grad 3 – 5), hinsichtlich des Nutzens als Differenzierungsparameter zwischen chronischer und akuter Nephropathie und die prognostische Aussagekraft dieses APP zu untersuchen. Zudem wurde die Korrelation von SAA mit verschiedenen klinischen und labordiagnostischen Parametern ermittelt. Unsere Hypothese war, dass SAA bei azotämischen Katzen erhöht sein würde, und diese Erhöhung bei Katzen mit akuter Nephropathie besonders ausgeprägt ist.

In die Studie eingeschlossen wurden 48 Katzen mit renaler Azotämie, die basierend auf Vorbericht, klinischer Untersuchung, Laborparametern und sonographischer Untersuchung des Harntraktes in eine der drei Kategorien CNE, ANS und AaCNE eingeteilt wurden. Die SAA-Konzentration im Serum zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik wurde mittels turbidimetrischer Latexagglutination bestimmt.

Bei 22/48 Katzen wurde eine CNE diagnostiziert, bei 12/48 eine ANS und bei 14/48 eine AaCNE. Das mittlere Alter betrug  $11,9 \pm 5,5$  Jahre. Europäisch-Kurzhaar-Katzen waren überrepräsentiert. Die mediane SAA-Konzentration war  $< 5$  mg/l, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar war ( $P = 0,167$ ). Bei 21/48 Katzen war die SAA-Konzentration erhöht ( $\geq 5$  mg/l) mit einer medianen Konzentration von 174 mg/l (10 – 281 mg/l). Auch bei den Katzen mit messbaren SAA-Konzentrationen war kein signifikanter Unterschied in der SAA-Konzentration zwischen ANS, CNE und AaCNE zu detektieren ( $P = 0,697$ ). Von 27 Katzen, die bis zur Entlassung überlebten, hatten neun erhöhte SAA-Werte. Von 21 Katzen, die eingeschlüpfert wurden oder starben, hatten 12 erhöhte SAA-Werte. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der SAA-Konzentration ( $P = 0,915$ ). Komorbiditäten beeinflussten in der Gruppe der Katzen mit CNE signifikant die SAA-Konzentration. Weibliche Katzen hatten zudem signifikant häufiger als männliche Katzen eine erhöhte SAA-Konzentration ( $P = 0,041$ ). Zwischen der Anzahl der neutrophilen Granulozyten, der Albuminkonzentration im Serum, dem UP/C und der SAA-Konzentration bestand eine signifikante Korrelation.

In dieser Studie war SAA nur bei 44 % der azotämischen Katzen erhöht. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie eignet sich SAA nicht als Differenzierungsparameter zwischen akuter und chronischer Nephropathie. Auch als prognostischer Marker scheint SAA nicht geeignet zu sein. Komorbiditäten nehmen bei Katzen mit hoher Wahrscheinlichkeit großen Einfluss auf die SAA-Konzentration. Weitere Studien sind notwendig, um den Nutzen von SAA bei Katzen mit renaler Azotämie zu klären.

## VI. SUMMARY

This study aimed to investigate the SAA concentration in cats with azotaemic kidney disease and to determine whether SAA concentration can be used to differentiate acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD) and 'acute on chronic' kidney disease (AoC). It was also evaluated whether SAA concentration could be used as a prognostic parameter. Finally, the correlations of SAA with various clinicopathological parameters were determined. We hypothesized that SAA increases in cats with azotaemic kidney disease, especially in cats with acute kidney injury.

The study included 48 client-owned cats with renal azotemia. Depending on history, clinical examination, and results of blood- and urinalysis, as well as sonography, cats were classified into the AKI, CKD, and AoC groups using IRIS guidelines. The SAA concentrations were measured via turbidimetric latexagglutination.

Twelve cats were diagnosed with AKI, 22 cats were diagnosed with CKD, and 14 cats were diagnosed with AoC. The mean age was  $11.9 \pm 5.5$  years. Domestic shorthair cats were overrepresented. The median SAA concentration was  $< 5$  mg/l, with no significant difference between AKI, CKD, and AoC ( $P = 0.167$ ). The SAA concentration was increased ( $\geq 5$  mg/l) in 21 cats with a median concentration of 174 mg/l (10 – 281 mg/l). There was no significant difference in the detectable SAA concentration ( $\geq 5$  mg/l) between AKI, CKD, and AoC ( $P = 0.697$ ). In total, 27 cats survived, and 21 cats died or were euthanized. 9/27 surviving and 12/21 non-surviving cats had an elevated SAA concentration. There was no significant difference in the SAA concentration ( $\geq 5$ mg/l) between survivors and non-survivors ( $P = 0.915$ ). Comorbidities did have a significant influence on the CKD group. Female cats were significantly more likely to have an elevated SAA concentration ( $P = 0.041$ ). A significant correlation was found between SAA concentration and neutrophil count, albumin, and UP/C.

SAA was increased in 44 % of cats with azotemic kidney disease. SAA cannot be used to differentiate AKI, CKD, and AoC or be used as a prognostic marker. Comorbidities most likely contributed to the level of SAA concentration. Further studies are necessary to evaluate the use of SAA in azotaemic kidney disease.

**VII. LITERATURVERZEICHNIS**

Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD. Effects of dietary protein and calorie restriction in clinically normal cats and in cats with surgically induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1653-62.

Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 108-16.

Bartges JW. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2012; 42: 669-92, vi.

Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.

Baumberger C, Ulevitch RJ, Dayer JM. Modulation of endotoxic activity of lipopolysaccharide by high-density lipoprotein. *Pathobiology* 1991; 59: 378-83.

Bausserman LL, Saritelli AL, Van Zuiden P, Gollaher CJ, Herbert PN. Degradation of serum amyloid A by isolated perfused rat liver. *J Biol Chem* 1987; 262: 1583-9.

Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150: 2007-17.

Benditt EP, Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74: 4025-8.

Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1111-7.

Brady MA, Janovitz EB. Nephrotoxicosis in a cat following ingestion of Asiatic hybrid lily (*Lilium* sp). *J Vet Diagn Invest* 2000; 12: 566-8.

Braff J, Obare E, Yerramilli M, Elliott J, Yerramilli M. Relationship between serum symmetric dimethylarginine concentration and glomerular filtration rate in cats. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1699-701.

Brown CA, Elliott J, Schmiedt CW, Brown SA. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogenesis. *Vet Pathol* 2016; 53: 309-26.

Brown SA, Crowell WA, Brown CA, Barsanti JA, Finco DR. Pathophysiology and management of progressive renal disease. *Vet J* 1997; 154: 93-109.

Buranakarl C, Mathur S, Brown SA. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *Am J Vet Res* 2004; 65: 620-7.

Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett* 2002; 9: 211-23.

Ceron JJ, Eckersall PD, Martínez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol* 2005; 34: 85-99.

Chakrabarti S, Syme HM, Elliott J. Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 275-81.

Chalhoub S, Langston C, Eatroff A. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 629-40.

- Chalhoub S, Langston CE, Farrelly J. The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 363-9.
- Chen H, Dunaevich A, Apfelbaum N, Kuzi S, Mazaki-Tovi M, Aroch I, Segev G. Acute on chronic kidney disease in cats: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med* 2020; 34: 1496-506.
- Cheng N, Liang Y, Du X, Ye RD. Serum amyloid A promotes LPS clearance and suppresses LPS-induced inflammation and tissue injury. *EMBO Rep* 2018; 19
- Chew DJ, DiBartola SP, Boyce JT, Gasper PW. Renal amyloidosis in related Abyssinian cats. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 139-42.
- Chew DJ, DiBartola SP, Schenck P. *Clinical Evaluation of the Urinary Tract In: Canine and Feline Nephrology and Urology Second edn* St. Louis, MO: Elsevier Saunders 2011: 32-62.
- Cole LP, Mantis P, Humm K. Ultrasonographic findings in cats with acute kidney injury: a retrospective study. *J Feline Med Surg* 2019; 21: 475-80.
- Correa SS, Mauldin GN, Mauldin GE, Mooney SC. Serum alpha 1-acid glycoprotein concentration in cats with lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 37: 153-8.
- Cowgill LD, Polzin DJ, Elliott J, Nabity MB, Segev G, Grauer GF, Brown S, Langston C, van Dongen AM. Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury? *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016; 46: 995-1013.
- Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: a review. *Comp Med* 2009; 59: 517-26.

D'Anjou MA, Bédard A, Dunn ME. Clinical significance of renal pelvic dilatation on ultrasound in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: 88-94.

Davis EM. Oral Manifestations of Chronic Kidney Disease and Renal Secondary Hyperparathyroidism: A Comparative Review. *J Vet Dent* 2015; 32: 87-98.

Debruyne K, Haers H, Combes A, Paepe D, Peremans K, Vanderperren K, Saunders JH. Ultrasonography of the feline kidney: Technique, anatomy and changes associated with disease. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 794-803.

Debruyne K, Paepe D, Daminet S, Combes A, Duchateau L, Peremans K, Saunders JH. Renal dimensions at ultrasonography in healthy Ragdoll cats with normal kidney morphology: correlation with age, gender and bodyweight. *J Feline Med Surg* 2013a; 15: 1046-51.

Debruyne K, Paepe D, Daminet S, Combes A, Duchateau L, Peremans K, Saunders JH. Comparison of renal ultrasonographic measurements between healthy cats of three cat breeds: Ragdoll, British Shorthair and Sphynx. *J Feline Med Surg* 2013b; 15: 478-82.

Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1503-20.

DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, Tarr MJ. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 1196-202.

DiBartola SP, Reiter JA, Cornacoff JB, Kociba GJ, Benson MD. Serum amyloid A protein concentration measured by radial immunodiffusion in Abyssinian and non-Abyssinian cats. *Am J Vet Res* 1989; 50: 1414-7.

DiBartola SP, Westropp JL. Erkrankungen der Harnwege. In: *Innere Medizin der Kleintiere*, Sechste edn. Nelson RW, Couto CG, eds.: Elsevier 2023: 638-53.

Dobenecker B, Webel A, Reese S, Kienzle E. Effect of a high phosphorus diet on indicators of renal health in cats. *J Feline Med Surg* 2018; 20: 339-43.

Dunayer EJVM-BSTE-. Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets. 2004; 99: 580-6.

Duthie S, Eckersall PD, Addie DD, Lawrence CE, Jarrett O. Value of alpha 1-acid glycoprotein in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *Vet Rec* 1997; 141: 299-303.

Elliott J, Barber PJ. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 78-85.

Eriksen N, Benditt EP. Isolation and characterization of the amyloid-related apoprotein (SAA) from human high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 6860-4.

Erslev AJ, Besarab A. The rate and control of baseline red cell production in hematologically stable patients with uremia. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 283-6.

Erslev AJ, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622-30.

Finco DR, Duncan JR. Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: a study of 111 cases and a review of related literature. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 168: 593-601.

Fitzgerald KT. Lily toxicity in the cat. *Top Companion Anim Med* 2010; 25: 213-7.

Flanagan KL. Sexual dimorphism in biomedical research: a call to analyse by sex. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014; 108: 385-7.



Foster JD. Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016; 46: 1131-49.

Fournier T, Medjoubi NN, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482: 157-71.

Gatt ME, Urieli-Shoval S, Preciado-Patt L, Fridkin M, Calco S, Azar Y, Matzner Y. Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 414-20.

Giordano A, Spagnolo V, Colombo A, Paltrinieri S. Changes in some acute phase protein and immunoglobulin concentrations in cats affected by feline infectious peritonitis or exposed to feline coronavirus infection. *Vet J* 2004; 167: 38-44.

Gogos CA, Giali S, Paliogianni F, Dimitracopoulos G, Bassaris HP, Vagenakis AG. Interleukin-6 and C-reactive protein as early markers of sepsis in patients with diabetic ketoacidosis or hyperosmosis. *Diabetologia* 2001; 44: 1011-4.

Gollaher CJ, Bausserman LL. Hepatic catabolism of serum amyloid A during an acute phase response and chronic inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 194: 245-50.

Graham PA. Urinalysis. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Eighth edn. Ettinger SJ, Feldman EC, Côtè E, eds. St. Louis, MO: Elsevier 2016: 283-8.

Grauer GF. Fluid therapy in acute and chronic renal failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28: 609-22.

Hadley RM, Richardson JA, Gwaltney-Brant SM. A retrospective study of daylily toxicosis in cats. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45: 38-9.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function

biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1676-83.

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Melendez LD, Jewell DE. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 808-14.

Hansen AE, Schaap MK, Kjelgaard-Hansen M. Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidimetric immunoassay for determination of feline SAA concentration. *Vet Res Commun* 2006; 30: 863-72.

Hazuchova K, Held S, Neiger R. Usefulness of acute phase proteins in differentiating between feline infectious peritonitis and other diseases in cats with body cavity effusions. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 809-16.

He R, Shepard LW, Chen J, Pan ZK, Ye RD. Serum amyloid A is an endogenous ligand that differentially induces IL-12 and IL-23. *J Immunol* 2006; 177: 4072-9.

Herbelin A, Ureña P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 39: 954-60.

Hillström A, Tvedten H, Lilliehöök I. Evaluation of an in-clinic Serum Amyloid A (SAA) assay and assessment of the effects of storage on SAA samples. *Acta Vet Scand* 2010; 52: 8.

Hofbauer R, Moser D, Kapiotis S, Frass M. Meloxicam effect on leukocyte migration under shear stress: a new perfused triple chamber (Hofbauer chamber) assay simulating an in vitro vascular wall. *J Investig Med* 1999; 47: 57-65.

Holloway A, O'Brien R. Perirenal effusion in dogs and cats with acute renal failure. *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48: 574-9.

IRIS. Grading of acute kidney injury (2016). 2016: [http://www.iris-kidney.com/pdf/4\\_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf).

IRIS. IRIS Staging of CKD (modified in 2023). 2023: [http://www.iris-kidney.com/education/pdf/2\\_IRIS\\_Staging\\_of\\_CKD\\_2023.pdf](http://www.iris-kidney.com/education/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf).

Jaturanratsamee KJBoRE. Radiographic kidney length-to-second lumbar vertebral length (K/L2) ratio in chronic kidney disease cats. 2022; 52: 101-3.

Javard R, Grimes C, Bau-Gaudreault L, Dunn M. Acute-Phase Proteins and Iron Status in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 457-64.

Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998; 334 ( Pt 3): 489-503.

Johnson KH, Sletten K, Werdin RE, Westermark GT, O'Brien TD, Westermark P. Amino acid sequence variations in protein AA of cats with high and low incidences of AA amyloidosis. *Comp Biochem Physiol B* 1989; 94: 765-8.

Kajikawa T, Furuta A, Onishi T, Sugii S. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of feline serum amyloid A protein by use of immunological cross-reactivity of polyclonal anti-canine serum amyloid A protein antibody. *J Vet Med Sci* 1996; 58: 1141-3.

Kajikawa T, Furuta A, Onishi T, Tajima T, Sugii S. 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. *Vet Immunol Immunopathol* 1999; 68: 91-8.

Kann RK, Seddon JM, Henning J, Meers J. Acute phase proteins in healthy and sick cats. *Res Vet Sci* 2012; 93: 649-54.

- Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2446-51.
- King JN, Gunn-Moore DA, Tasker S, Gleadhill A, Strehlau G. Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1054-64.
- King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, Strehlau G. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 906-16.
- Kinkley SM, Bagshaw WL, Tam SP, Kisilevsky R. The path of murine serum amyloid A through peritoneal macrophages. *Amyloid* 2006; 13: 123-34.
- Kluve-Beckerman B, Dwulet FE, DiBartola SP, Benson MD. Primary structures of dog and cat amyloid A proteins: comparison to human AA. *Comp Biochem Physiol B* 1989; 94: 175-83.
- Langston CE. Acute renal failure caused by lily ingestion in six cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 49-52, 36.
- Langston CE. Acute Kidney Injury In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* Eighth edn. Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, eds. St. Louis, MO: Elsevier 2016: 1919-34.
- Lawson J, Elliott J, Wheeler-Jones C, Syme H, Jepson R. Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: known mediators and mechanisms of injury. *Vet J* 2015; 203: 18-26.
- Lee R, Leowijuk C. Normal parameters in abdominal radiology of the dog and cat. *J Small Anim Pract.* 1982; 23: 251-69.

Lee YJ, Chan JP, Hsu WL, Lin KW, Chang CC. Prognostic factors and a prognostic index for cats with acute kidney injury. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 500-5.

Legatti SAM, El Dib R, Legatti E, Botan AG, Camargo SEA, Agarwal A, Barretti P, Paes AC. Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS One* 2018; 13: e0190772.

Loane SC, Thomson JM, Williams TL, McCallum KE. Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2022; 36: 1669-76.

Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 465-72.

McDonald TL, Weber A, Smith JW. A monoclonal antibody sandwich immunoassay for serum amyloid A (SAA) protein. *J Immunol Methods* 1991; 144: 149-55.

McLean MK, Khan SA. Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2018; 48: 969-84.

McLeland SM, Cianciolo RE, Duncan CG, Quimby JM. A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Vet Pathol* 2015; 52: 524-34.

Monaghan K, Nolan B, Labato M. Feline acute kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. *J Feline Med Surg* 2012a; 14: 775-84.

- Monaghan K, Nolan B, Labato M. Feline acute kidney injury: 2. Approach to diagnosis, treatment and prognosis. *J Feline Med Surg* 2012b; 14: 785-93.
- Moore DF, Rosenfeld MR, Gribbon PM, Winlove CP, Tsai CM. Alpha-1-acid (AAG, orosomucoid) glycoprotein: interaction with bacterial lipopolysaccharide and protection from sepsis. *Inflammation* 1997; 21: 69-82.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J* 2004; 168: 28-40.
- Paepe D, Ghys LFE, Smets P, Lefebvre HP, Croubels S, Daminet S. Routine kidney variables, glomerular filtration rate and urinary cystatin C in cats with diabetes mellitus, cats with chronic kidney disease and healthy cats. *J Feline Med Surg* 2014; 17: 880-8.
- Palm CA. Blood Urea Nitrogen and Creatinine. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Eighth edn. Ettinger SJ, Feldman EC, Côtè E, eds. St. Louis, MO Elsevier 2016: 250-2.
- Paltrinieri S, Giordano A, Tranquillo V, Guazzetti S. Critical assessment of the diagnostic value of feline alpha1-acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach. *J Vet Diagn Invest* 2007; 19: 266-72.
- Paltrinieri S. The feline acute phase reaction. *Vet J* 2008; 177: 26-35.
- Park IC, Lee HS, Kim JT, Nam SJ, Choi R, Oh KS, Son CH, Hyun C. Ultrasonographic evaluation of renal dimension and resistive index in clinically healthy Korean domestic short-hair cats. *J Vet Sci* 2008; 9: 415-9.
- Parker VJ, Gilor C, Chew DJ. Feline hyperparathyroidism: pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 427-39.

Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 890-6.

Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res* 2004; 35: 163-87.

Polzin DJ. Chronic Kidney Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Eighth edn. Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, eds. St. Louis, MO: Elsevier 2016: 1938-59.

Quimby JM, Dowers K, Herndon AK, Randall EK. Renal pelvic and ureteral ultrasonographic characteristics of cats with chronic kidney disease in comparison with normal cats, and cats with pyelonephritis or ureteral obstruction. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 784-90.

Reinert NC, Feldman DG. Acquired Fanconi syndrome in four cats treated with chlorambucil. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 1034-40.

Reusch CE, Tomsa K, Zimmer C, Hoerauf A, Nett C, Unterer S, Glaus TM, Schlittner E, Pospischil A. Ultrasonography of the parathyroid glands as an aid in differentiation of acute and chronic renal failure in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1849-52.

Reynolds BS, Lefebvre HP. Feline CKD: Pathophysiology and risk factors--what do we know? *J Feline Med Surg* 2013; 15 Suppl 1: 3-14.

Rivers BJ, Johnston GR. Diagnostic imaging strategies in small animal nephrology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 1505-17.

Ross L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2022; 52: 659-72.

Rossbacher J, Wagner L, Pasternack MS. Inhibitory effect of haptoglobin on granulocyte chemotaxis, phagocytosis and bactericidal activity. *Scand J Immunol* 1999; 50: 399-404.

Rossi G. Acute phase proteins in cats: Diagnostic and prognostic role, future directions, and analytical challenges. *Vet Clin Pathol* 2023; 52 Suppl 1: 37-49.

Rumbeiha WK, Francis JA, Fitzgerald SD, Nair MG, Holan K, Bugyei KA, Simmons H. A comprehensive study of Easter lily poisoning in cats. *J Vet Diagn Invest* 2004; 16: 527-41.

Sasaki K, Ma Z, Khatlani TS, Okuda M, Inokuma H, Onishi T. Evaluation of feline serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 545-8.

Satake K, Kanazawa G, Hiura A, Nishiwaki H, Ha SS, Chung YS, Umeyama K, Yukimura T. Renal function in experimentally induced acute pancreatitis in dogs: how it is affected by the nephrotoxic substance in pancreatic exudate from ascitic fluid. *Jpn J Surg* 1991; 21: 88-95.

Satoh H, Amagase K, Ebara S, Akiba Y, Takeuchi K. Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 both play an important role in the protection of the duodenal mucosa in cats. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344: 189-95.

Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. *Can J Vet Res* 2010; 74: 209-13.

Segev G. Differentiation between Acute kidney injury and chronic kidney disease (updated 2022). 2022: [http://www.iris-kidney.com/education/education/differentiation\\_acute\\_kidney\\_injury\\_chronic\\_kidney\\_disease.html](http://www.iris-kidney.com/education/education/differentiation_acute_kidney_injury_chronic_kidney_disease.html).



Selting KA, Ogilvie GK, Lana SE, Fettman MJ, Mitchener KL, Hansen RA, Richardson KL, Walton JA, Scherk MA. Serum alpha 1-acid glycoprotein concentrations in healthy and tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 503-6.

Shepherd R, Cheung AS, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Front Immunol* 2020; 11: 604000.

Shipov A, Segev G, Meltzer H, Milrad M, Brenner O, Atkins A, Shahar R. The effect of naturally occurring chronic kidney disease on the micro-structural and mechanical properties of bone. *PLoS One* 2014; 9: e110057.

Silvestre-Ferreira AC, Vieira L, Vilhena H, Cerón JJ, Tvarijonaviciute A, Montoya-Alonso JA, Carretón E, Pastor J. Serum acute phase proteins in *Dirofilaria immitis* and *Wolbachia* seropositive cats. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 693-6.

Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, Langston C, Lefebvre HP, White J, Quimby J. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 219-39.

Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 7: 36-40.

Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1539-49.

Syme HM, Jepson R. Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Eighth edn. Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, eds. St. Louis, MO: Elsevier 2016: 1905-18.

Takada K, Palm CA, Epstein SE, Cowgill LD. Assessment of Canine Pancreas-Specific Lipase and Outcomes in Dogs with Hemodialysis-Dependent Acute Kidney Injury. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 722-6.

Tamamoto T, Ohno K, Ohmi A, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H. Verification of measurement of the feline serum amyloid A (SAA) concentration by human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application. *J Vet Med Sci* 2008; 70: 1247-52.

Tamamoto T, Ohno K, Ohmi A, Seki I, Tsujimoto H. Time-course monitoring of serum amyloid A in a cat with pancreatitis. *Vet Clin Pathol* 2009; 38: 83-6.

Tamamoto T, Ohno K, Goto-Koshino Y, Fujino Y, Tsujimoto H. Serum amyloid A uptake by feline peripheral macrophages. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 150: 47-52.

Tamamoto T, Ohno K, Goto-Koshino Y, Tsujimoto H. Feline serum amyloid A protein as an endogenous Toll-like receptor 4 agonist. *Vet Immunol Immunopathol* 2013a; 155: 190-6.

Tamamoto T, Ohno K, Takahashi M, Nakashima K, Fujino Y, Tsujimoto H. Serum amyloid A as a prognostic marker in cats with various diseases. *J Vet Diagn Invest* 2013b; 25: 428-32.

Tang PK, Geddes RF, Jepson RE, Elliott J. A feline-focused review of chronic kidney disease-mineral and bone disorders - Part 1: Physiology of calcium handling. *Vet J* 2021; 275: 105719.

Tape C, Tan R, Nesheim M, Kisilevsky R. Direct evidence for circulating apoSAA as the precursor of tissue AA amyloid deposits. *Scand J Immunol* 1988; 28: 317-24.

- Tóthová C, Nagy O, Seidel H, Kováč G. The effect of storage temperature and time on the concentrations of bovine serum amyloid a and its mammary associated isoform. *Vet Med Int* 2012; 2012: 861458.
- Troìa R, Gruarin M, Foglia A, Agnoli C, Dondi F, Giunti M. Serum amyloid A in the diagnosis of feline sepsis. *J Vet Diagn Invest* 2017; 29: 856-9.
- Tuna GE, Ulutas B. Investigation of acute-phase protein concentrations in healthy and various diseased cats. *Pol J Vet Sci* 2022; 25: 589-97.
- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A Retrospective Case-Control of Acute Renal Failure in 99 Dogs. 1997; 11: 58-64.
- Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 2: S78-87.
- Vilhena H, Tvarijonavičiute A, Cerón JJ, Vieira L, Pastor J, Silvestre-Ferreira AC. Acute phase proteins response in cats naturally infected with *Hepatozoon felis* and *Babesia vogeli*. *Vet Clin Pathol* 2017; 46: 72-6.
- Vilhena H, Figueiredo M, Cerón JJ, Pastor J, Miranda S, Craveiro H, Pires MA, Tecles F, Rubio CP, Dabrowski R, Duarte S, Silvestre-Ferreira AC, Tvarijonavičiute A. Acute phase proteins and antioxidant responses in queens with pyometra. *Theriogenology* 2018a; 115: 30-7.
- Vilhena H, Tvarijonavičiute A, Cerón JJ, Pastorinho MR, Martinez-Subiela S, Pastor J, Silvestre-Ferreira AC. Acute phase proteins response in cats naturally infected by hemotropic mycoplasmas. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2018b; 56: 1-5.
- Walter PA, Feeney DA, Johnston GR, Fletcher TF. Feline renal ultrasonography: quantitative analyses of imaged anatomy. *Am J Vet Res* 1987; 48: 596-9.

Walter PA, Johnston GR, Feeney DA, O'Brien TD. Applications of ultrasonography in the diagnosis of parenchymal kidney disease in cats: 24 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 92-8.

Weese JS, Blondeau J, Boothe D, Guardabassi LG, Gumley N, Papich M, Jessen LR, Lappin M, Rankin S, Westropp JL, Sykes J. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Vet J* 2019; 247: 8-25.

Widmer WR, Biller DS, Adams LG. Ultrasonography of the urinary tract in small animals. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 46-54.

Woods SJ, Palm C, Sheley M, Feldman EC, Pollard RE. Ultrasonography does not consistently detect parathyroid glands in healthy cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2018; 59: 737-43.

Worwag S, Langston CE. Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 728-32.

Wun MK, Leister E, King T, Korman R, Malik R. Acute kidney injury in 18 cats after subcutaneous meloxicam and an update on non-steroidal anti-inflammatory drug usage in feline patients in Australia. *Aust Vet J* 2023; 101: 90-8.

Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Longo DL, Anver M, Hale S, Oppenheim JJ, Wang JM. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol* 1995; 155: 1184-90.

Yadav SN, Ahmed N, Nath AJ, Mahanta D, Kalita MK. Urinalysis in dog and cat: A review. *Vet World* 2020; 13: 2133-41.

Yeager AE, Anderson WI. Study of association between histologic features and echogenicity of architecturally normal cat kidneys. *Am J Vet Res* 1989; 50: 860-3.

---

Yuki M, Aoyama R, Nakagawa M, Hirano T, Naitoh E, Kainuma D. A Clinical Investigation on Serum Amyloid A Concentration in Client-Owned Healthy and Diseased Cats in a Primary Care Animal Hospital. *Vet Sci* 2020; 7.

## VIII. DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meiner Doktormutter PD Dr. Roswitha Dorsch für die unermüdliche Hilfe, Unterstützung und Geduld während der Anfertigung dieser Arbeit bedanken. Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. René Dörfelt für die Bereitstellung dieses Themas und für die Begleitung durch die ersten eigenständigen Schritte in das Leben einer praktizierenden Tierärztin.

Ebenso gilt mein Dank der Firma ANTECH Lab Germany GmbH (früher SYNLAB.vet GmbH) und Dr. Gesine Foerster für die unkomplizierte Zusammenarbeit und Kommunikation sowie die Messung unserer Proben.

Meinen ehemaligen Kollegen aus der Medizinischen Kleintierklinik danke ich für den unglaublichen Zusammenhalt, sowohl im Notdienst, als auch im Hinblick auf die Sorgen, Nöte und Freuden, die das Verfassen einer wissenschaftlichen Arbeit mit sich bringt.

Überaus danken möchte ich meinen Eltern, durch deren Unterstützung, Zuspruch und Rat in sämtlichen Lebenslagen es überhaupt erst möglich war, zu dem Punkt zu gelangen, an dem ich jetzt stehe. Das Studium wäre ohne euch nicht möglich gewesen und folglich auch nicht diese Arbeit. Danke, dass ihr mich zu dem Menschen gemacht habt, der ich jetzt bin!

Zu guter Letzt möchte ich mich besonders bei meinem Partner bedanken. Du begleitest mich schon so lange, hast die Anfänge dieser Arbeit, alle Höhen und Tiefen mit mir ausgestanden und mir den Rücken freigehalten, wenn ich mich wieder voll auf die Arbeit oder das Schreiben konzentrieren musste. Für diese Geduld und Unterstützung bin ich zutiefst dankbar.