Aus der Urologischen Abteilung
(Leiter Prof. Dr. med. J. Kaufmann)

und aus dem Zentrallabor
(Leiter Prof. Dr. med. O. Müller-Plathe)

des Allgemeinen Krankenhauses Altona in Hamburg

Die renale Zellausscheidung unter extremen Diuresebedingungen

Untersuchungen zum quantitativen Harnsediment

Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereiches Medizin der Universität Hamburg

Vorgelegt von

Christian Wolf
aus
Greifswald

Hamburg 1991

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am 25. Juni 1991

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. K. H. Hölzer
Referent: Prof. Dr. J. Kaufmann
Korreferent: Prof. Dr. H. Klosterhalfen

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Fragestellung..... 4
1.1. Die Wertigkeit der Zellzahlbestimmung im Harnsediment..... 4
1.2. Zur Entwicklung der Methode..... 6
1.3. Das Hämaturie-Modell..... 7
1.4. Aufgabenstellung..... 9

2. Experimenteller Teil..... 10
2.1. Untersuchungsgut..... 10
2.2. Materialgewinnung..... 12
2.2.1. Konzentrationsversuch..... 13
2.2.2. Verdünnungsversuch..... 13
2.2.3. Weiteres Vorgehen..... 14
2.2.4. Bedingungen der Materialgewinnung..... 15
2.3. Allgemeine Methodik..... 15
2.4. Spezielle Methodik..... 17

3. Ergebnisse 18
3.1. Meßwerte..... 18
3.2. Statistische Auswertung..... 21

4. Diskussion..... 42
4.1. Kritik der Methode..... 42
4.2. Korrelation der Zellexkretionsraten unter verschiedenen Diuresebedingungen..... 42
4.3. Korrelation von Zellkonzentration und Zellexkretion..... 45
4.4. Korrelation von Urinfluß pro Minute und Zellexkretion..... 46
4.5. Korrelation des Quotienten der Urinflüsse aus Konzentrations- und Verdünnungsversuch und dem Quotienten der Zellexkretionsraten..... 47

5. Zusammenfassung..... 48

6. Literaturverzeichnis..... 49

7. Lebenslauf und Danksagung 57

Jst der haren rot oder dick oder trüb das bedewtet das der mensch kranck ist ... Das jst von dem plut ...

Ortlof v. BAIERLAND: "Mark aller Erzneien", 13. Jh. (3)

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1. Die Wertigkeit der Zellzahlbestimmung im Harnsediment

Während die Untersuchung des Harns hinsichtlich seines Gehaltes an zellulären Blutelementen in nahezu allen Gebieten der Medizin fest als Screeningmethode etabliert ist, besitzt sie in vielen Fragestellungen der modernen Nierendiagnostik und der Verlaufskontrolle von Nierenerkrankungen oft eine Schlüsselstellung für diagnostische und therapeutische Entscheidungen.

Die mikroskopische Betrachtung des Harnsedimentes - früher die Methode der ersten Wahl - ist dabei heute i.d.R. erst der zweite Schritt der Evaluation. Als schnelle und kostengünstige Screeningmethode sind heute chemische Teststreifen weitgehend akzeptiert.

Sie sind hinsichtlich der Erythrozytenbestimmung durchaus zuverlässig. MOORE und ROBINSON (45) fanden in ihrer Studie 1988 eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 99,3 % (Untersuchung von 2000 Proben). Auch die Ergebnisse anderer Untersucher stützen die Verwendbarkeit dieser Methode (BRÜHL et al. (9), GUDER und HEIDLAND (23), MARJANI et al. (43), SOLOMON et al. (54)).

Die durchschnittliche Sensitivität verschiedener handelsüblicher Teststreifen liegt bei 3 Erythrozyten pro high-power field (400-fache Vergrößerung). Dieser

Wert stellt die allgemein akzeptierte obere Grenze der physiologischen Zellexkretion dar (BROWN (7)).

Bei der Bestimmung der Leukozytenzahlen gibt es diese Zuverlässigkeit allerdings nicht. MÖLLER (44) fand hier erhebliche Defizite.

Jeder positive Teststreifenbefund ist jedoch eine zwingende Indikation für eine mikroskopische Untersuchung des Harnsedimentes (GUDER und HEIDLAND (23)), denn Teststreifen können weder bei der Differenzierung geringgradiger Hämaturie von (noch) physiologischer Zellausscheidung noch in Fragen der Herkunft der Blutzellen bei der Entscheidung helfen.

Wie wichtig das Problem der "Grenzfall-Hämaturie" ist, verdeutlicht eine Studie von CARSON et al. (12), die in einer Gruppe von 32 Patienten mit geringgradiger Hämaturie (1 bis 8 Erythrozyten pro high-power field) immerhin 5 Patienten mit malignen Neubildungen und 2 Patienten mit schweren Erkrankungen des Nierenparenchyms fanden.

Auch KINDRACHUK und STAMEY (30) sowie FAIRLEY (16) betonen die Wichtigkeit der Bestimmung der exakten Zellzahlen bei Verdacht auf eine vorhandene Mikrohämaturie.

So sehr es aber allgemein Konsens ist, daß auch die geringgradige und asymptomatische Hämaturie der sorgfältigen und vollständigen Klärung der Ursache zum Ausschluß maligner Neubildungen bedarf, so sehr weichen jedoch die Angaben zu Methodik und Referenzbereichen des Harnsedimentes in der einschlägigen Literatur von einander ab.

Übersichten dazu finden sich bei KRECKE und SCHÜTTERLE (34), KLOSTERHALFEN et al. (31), MÖLLER (44) sowie bei CUSHNER und COPLEY (14).

Außerdem stellten unlängst CUSHNER und COPLEY (14) beim Auswerten von Fragebögen zum Harnsediment (Rücklauf von 310 US-amerikanischen Nephrologen) fest, daß 77 % ihrer Kollegen bei Männern und 87 % bei Frauen zu hohe Erythrozytenzahlen (mehr als 3 pro high-power field) zuließen. Hinzu kam, daß 53,8 % der befragten Nephrologen eine ungenügende Anzahl von Feldern auszählten.

1.2. Zur geschichtlichen Entwicklung

Bemühungen, die Bestimmung der Blutzellzahlen im Urin vergleichbar zu machen, gibt es nun schon bald seit 100 Jahren.

Nachdem POSNER (49) 1893 die mikroskopische Auszählung von Leukozyten im Nativharn anregte, bestimmte noch im gleichen Jahr HOTTINGER (26) die pro Zeiteinheit mit dem Urin ausgeschiedenen Zellen (Exkretionsrate). 1895 betonte GOLDBERG (21) die Wichtigkeit der Angabe von Ausscheidungszeit und -volumen, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen.

Allgemein bekannt wurde jedoch die Bestimmung der Exkretionsrate erst mit den Arbeiten von Thomas ADDIS (1, 2) (GADEHOLT (22)).

ADDIS (1) wies erstmals 1926 nach, daß sich auch im Urin Gesunder eine bestimmte Anzahl Blutzellen befindet.

Er bestimmte diese Zahl mit 65750 Erythrozyten und 322500 Leukozyten (einschließlich kleiner Epithelien) pro 12 Stunden. In dieser Arbeit gab er auch die Methodik der Ermittlung der Blutzellen-Exkretionsrate an, die heute unter dem Namen "Addis-Count" bekannt ist: ADDIS zentrifugierte eine 10-ml-Probe aus einem nächtlichen 12-Stunden-Sammelurin, dekantierte den Über-

stand, schwemmte das gewonnene Sediment mit einer bestimmten Menge Urin wieder auf, gab eine definierte Menge der Suspension in eine Zählkammer und zählte die Zellzahl aus.

ADDIS unterstrich die Wichtigkeit der Bestimmung der Exkretionsrate, da er annahm, daß die Zellexkretion relativ konstant sei und somit eine inverse Beziehung zwischen Zellkonzentration und Harnvolumen bestehen müsse.

1.3. Das Hämaturie-Modell

Das ist eine durchaus plausible Annahme, da es sich bei den im Urin befindlichen Blutzellen ja um das Resultat eines aktiven Exkretionsprozesses handeln muß.

Auch heute ist es noch immer unklar, auf welche Weise Blutzellen in den Urin Gesunder gelangen (RESNICK und HAMBURGER (51), DENNIS et al. (15)). Rein theoretisch handelt es sich um das Resultat einer Passage dieser Blutzellen aus dem Kapillarlumen durch die Kapillarwand hindurch in den Harntrakt.

Nach BIRCH et al. (4) sowie FAIRLEY und BIRCH (17) sind die Erythrozyten jedenfalls glomerulären Ursprungs.

Es kann sich jedoch nicht um "hinausgespülte" Zellen handeln: die Grenze für filtrierbare Teilchen liegt hinsichtlich ihrer Größe bei 40 Å bzw. 0,004 µm (BRENNER und HUMES (5)) im Glomerulum Gesunder. Erythrozyten (Durchmesser 7,2 - 7,9 µm (62)) können jedoch höchstens Lumina von 0,25 µm passieren (SCHMID-SCHÖNBEIN und WELLS (55), WEED (63), LIN et al. (39)).

FORLAND (19) nimmt eine Art Diapedese an. Diese Hypothese wird auch durch die Beobachtungen von TIEBOSCH et al. (59) zur chronisch-idiopathischen Hämaturie (dort "thin-basement-menbrane nephropathy" ge-

nannt) gestützt. Sie konnten die persistierende Mikrohämaturie eines Teiles ihres Patientenkollektives auf eine bioptisch nachweisbare Verdünnung der glomerulären Basalmembran (GBM) bei einer mittleren Stärke von 191 + 28 nm zurückführen (normal 300 - 330 nm).

Gegen die Theorie einfacher, fortlaufender Mikrotraumata (z.B. durch Bewegung) sprechen Konstanz und Rate der täglichen Erythrozytenausscheidung, der niedrige Quotient aus Erythrozyten- und Leukozytenausscheidung (RESNICK und HAMBURGER (51)) sowie auch die anatomische Beschaffenheit der Grenze zwischen glomerulärem Kapillarlumen und Harntrakt.

Bei der GBM, der einzigen geschlossenen Schicht der dreilagigen Kapillarwand, handelt es um eine höchst robuste Struktur. Es ist die dickste und elastischste Kapillarwand (300 - 330 nm) des menschlichen Körpers und ist dem höchsten Kapillardruck (45 mm Hg) ausgesetzt (LIN et al. (39), CARLSON und KENNEY (11)).

1988 konnten MAKINO et al. (42) erstmals ein Modell der Hämaturie experimentell etablieren. Nach verschiedenen Einzelbeobachtungen (MOURADIAN et al. (46), LIN et al. (39), MAKINO et al. (41)) der Passage von Blutzellen durch Lücken pathologisch veränderter GBM, gelang es MAKINO et al. (42), die Entstehung dieser Lücken durch proteolytische Leukozytenenzyme und die anschließende Passage von Erythrozyten durch die GBM bei experimentell ausgelöster Masugi-Nephritis von Kaninchen zu dokumentieren.

Dennoch bieten auch diese eindrucksvollen Untersuchungen keine schlüssige Erklärung für die Passage von Erythrozyten durch die GBM gesunder Menschen.

1.4. Aufgabenstellung

Nach der Vorstellung von ADDIS' Methode setzte sich die Zeit als Bezugsgröße mehr und mehr durch. Der "Addis-Count" erfuhr verschiedene Abwandlungen und Vereinfachungen (HAMBURGER et al. (25), KERP et al. (27), KRECKE und SCHÜTTERLE (34), RUPP (52), KLOSTERHALFEN et al. (32), WALB und FIEGEL (61)) hinsichtlich Sammelperiode, Einsatz von Nativharn, Zentrifugationsgeschwindigkeit oder Auszählungsmodus.

Jedoch gab es auch noch bis in jüngere Zeit einige Arbeiten, die die Ermittlung der Exkretionsrate für unnötig und die Angabe der Zellkonzentration für ausreichend hielten (STANSFELD und WEBB (58), BROSIG et al. (6), GADEHOLT (22)).

1968 wies GADEHOLT (22) erstmals nach, daß zwischen Konzentration und Exkretionsrate sowohl von Erythrozyten als auch von Leukozyten eine hochsignifikante Korrelation besteht. Diese Ergebnisse wurden durch Arbeiten von NENTWIG (47) und NOWSKI (48) für nichtextreme Diuresebedingungen eindrucksvoll bestätigt. Auch FAIRLEY (16) konnte diese hochsignifikante Korrelation in einer Studie feststellen.

Nach wie vor gibt es jedoch - wie oben dargelegt - keine allgemein verbindlichen Referenzbereiche für die Zellzahlen im Harnsediment.

Eine mögliche Diureseabhängigkeit des quantitativen Harnsedimentes zogen bereits 1965 KRECKE, SCHÜTTERLE und ENGERT (35) in Betracht. Auch die 1966 von KRECKE, SCHÜTTERLE und VINCENZ (36) mitgeteilten Beobachtungen der Provozierbarkeit einer pathologischen Zellausscheidung bei Patienten mit chronischen Pyelonephritiden durch Flüssigkeitsbelastung bei unmittelbar vorangehender Flüssigkeitskarenz sowie Untersuchungen

von SCHÜTZ et al. (56) zur Zellausscheidung unter Furosemid-Diurese stützen diese Vermutung.

Sowohl BROSIG et al. (6) als auch NOWSKI (48) wiesen darauf hin, daß eine exakte Sicherung des Addis-Postulates der zeitlichen Konstanz der Zellausscheidungsrate der Niere bislang immer noch ausstehe.

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die Richtigkeit dieses Postulates zu untersuchen. Es soll geklärt werden, wie sich die Zellausscheidung der Niere unter extremen Diuresebedingungen verhält.

Dazu wurden nierengesunde Probanden sowohl definierter Flüssigkeitskarenz als auch definierter Flüssigkeitsbelastung ausgesetzt.

2. EXPERIMENTELLER TEIL

2.1. Untersuchungsgut

Für die Untersuchungen wurden 14 Probanden im Alter von 23 bis 29 Jahren (10 Männer und 4 Frauen) gewonnen.

Sie wurden im Vorfeld mittels eines Fragebogens (siehe S. 10) über eventuell abgelaufene oder bestehende Nierenerkrankungen, über Entzündungen anderer Organsysteme, über die Einnahme von Medikamenten, über Erkrankungen von Herz, Leber, Schilddrüse und Nebenniere sowie über bestehenden Hypertonus befragt.

Danach wurden die Probanden einer vollständigen körperlichen Untersuchung, insbesondere hinsichtlich Zyanose, Ödemen, Dyspnoe, Ikterus, Exophthalmus, Struma sowie Dolenzen im Bereich der harnbereitenden und -ableitenden Organe unterzogen. Zum Schluß wurde ein Mittelstrahlurin gewonnen.

PROBANDENFRAGEBOGEN

Identität: Alter:

1. Hatten Sie schon einmal eine Entzündung der Harnorgane (Nieren, Harnleiter, Blase, Harnröhre)?
Ja, im Jahre . . . . Nein
hatte ich eine . . . . . .

2. Leiden Sie zur Zeit an einer entzündlichen Krankheit (z.B. Halsschmerzen, Schnupfen usw.) ?
Ja, und zwar an . . . . . Nein

3. Nehmen Sie zur Zeit Medikamente (auch "Pille" !) ein ?
Ja, und zwar folgende . . . . . Nein

4. Ist eine der folgenden Krankheiten bei Ihnen bekannt ?

	nein	früher	jetzt
Herzkrankheit			
Leberkrankheit			
Schilddrüsenerkrankung			
Nebennierenerkrankung			
Hoher Blutdruck			

Zur Untersuchung kamen nur Urine von gesund erscheinenden Probanden, die unter keinen aktuellen Erkrankungen, insbesondere Entzündungen, litten, die keine Medikamente einnahmen und keine pathologischen Urinbefunde (Erythrozyten > 1000/min, Leukozyten > 3000/min, keine Glukose und kein Eiweiß im Urin) aufwiesen.

2.2. Materialgewinnung

Es wurden zunächst die Urine von 10 Probanden untersucht, die zuerst einer Flüssigkeitskarenz und anschließend einer Flüssigkeitsbelastung ausgesetzt wurden. Bei diesem Vorgehen handelt es sich um einen modifizierten Nierenfunktionstest nach VOLHARD (60).

Die Reihenfolge von Durst- und Trinkperiode wurde bewußt so verändert, da der Erfolg des Konzentrationsversuches durch eine vorangehende Flüssigkeitsbelastung nicht unerheblich beeinflußt werden kann. Auf diese Möglichkeit wies KLOSTERHALFEN (31) hin.

2.2.1. Konzentrationsversuch

Die von VOLHARD (60) und SIEBECK (57) beschriebene Versuchsanordnung wurde nicht nur hinsichtlich der Reihenfolge von Karenz und Belastung verändert. Es wurde auch auf das portionsweise Sammeln des Urins verzichtet und am Ende des Versuchs eine dreistündige Sammelperiode durchgeführt.

Der Urin wurde insgesamt für eine Dauer von 24 Stunden aufgefangen, der Untersuchung diente die Portion der dreistündigen Sammelperiode am Versuchsende. Die Probanden hielten während der drei Stunden strenge

Bettruhe ein, um eine belastungsinduzierte Ausscheidung von Blutzellen zu vermeiden (KINCAID-SMITH (29)).

Procedere

1. Tag	10.00	Entleerung der Blase Verwerfen der gewonnenen Urinportion Beginn der Urinsammlung
	19.00	Beginn der Antidiurese (insgesamt 15 Stunden Karenz von Getränken und stark wasserhaltigen Lebensmitteln, wie Obst oder Gemüse
2. Tag	7.00	Wecken und Entleeren der Blase Weiter Flüssigkeitskarenz und Bettruhe Beginn der dreistündigen Sammelperiode
	10.00	Entleerung der Blase (Ende des Konzentrationsversuches) Untersuchung der gewonnenen 3-Stunden-Probe innerhalb von 30 min

2.2.2. Verdünnungsversuch

Der Versuchsbeginn wurde in die Nachmittagsstunden des 2. Tages gelegt, um den Probanden die Möglichkeit zu geben, ihr Flüssigkeitsdefizit auszugleichen und so Flüssigkeitsretention im Verdünnungsversuch zu vermeiden. Die Gewinnung der Untersuchungsportion erfolgte hier am Beginn der 24-Stunden-Sammelperiode. Ein Trinkstoß von 700 ml salzarmen Mineralwassers wurde als ausreichend erachtet (zu trinken innerhalb von 30 Minuten). Auch hier hielten die Probanden während der Gewinnung der Untersuchungsportion Bettruhe ein.

Procedere

2. Tag	15.00	Entleerung der Blase
		Verwerfen der gewonnenen Urinportion
		Gabe von 700 ml Mineralwasser
		Beginn der dreistündigen Sammelperiode
		Bettruhe
	15.30	Ende des Trinkstoßes
	18.00	Ende der dreistündigen Sammelperiode
		Untersuchung des gewonnenen Materials innerhalb von 30 min
3. Tag	15.00	Ende der 24-Stunden-Sammelperiode

2.2.3. Weiteres Vorgehen

Zur Gewinnung der Urine der verbliebenen vier Probanden wurde die Reihenfolge von Flüssigkeitskarenz und -belastung verändert. Der Verdünnungsversuch wurde vorangestellt.

Diese Änderung der Versuchsanordnung sollte es ermöglichen, eine eventuelle Induktion des Versuchsergebnisses durch die Reihenfolge der Diuresebedingungen zu erkennen.

KRECKE, SCHÜTTERLE und VINCENZ (36) stellten in ihrer Studie eine Provozierbarkeit einer höheren Zellausscheidung durch einen unmittelbar einer Durstperiode folgenden Trinkstoß bei Patienten mit chronischen Pyelonephritiden fest. Sie vermuteten eine Retention von Blutzellen im Exkretionsapparat der Niere während der Flüssigkeitskarenz ("Falleneffekt" oder "trapping effect") und einen "Spüleffekt" während des Trinkstoßes.

Um einen Einfluß der zirkadianen Schwankungen der Zellauscheidung der Niere (WINTER und KNAUTH (64)) zu vermeiden, wurden die Urine zur gleichen Tageszeit - wie unter 2.2.1. und 2.2.2. beschrieben - gesammelt.

2.2.4. Bedingungen der Materialgewinnung

Die Untersuchungsproben wurden im Mittelstrahlverfahren gewonnen. Der Urin wurde in einem vorher mit einer 30 %igen Formalinlösung ausgeschenkten Gefäß aufgefangen (zur Konservierung der Blutzellen).

Beim Verdünnungsversuch fielen i.d.R. mehrere Portionen während der dreistündigen Sammelperiode an. Der Urin wurde innerhalb von 30 min verarbeitet. Pro Arbeitstag kamen i.d.R. die Proben von zwei Probanden zur Untersuchung. In vier Fällen wurden die Proben einzeln bearbeitet.

2.3. Allgemeine Methodik

Zunächst wurde die Volumina der 3-Stunden-Sammelperiode in einem Meßzylinder bestimmt (Konzentrationsversuch in einem 100-ml-Meßzylinder mit 1-ml-Markierungen - 2 Messungen für Proband # 3 -, Verdünnungsversuch in einem 1000-ml-Gefäß mit 10-ml-Markierungen).

Anschließend wurden bei allen Proben semiquantitativ mittels Combur-6-Teststreifen (Fa. Boehringer, Mannheim) Leukozyten, pH-Wert, Glukose-, Nitrit-, Eiweiß- und Hämoglobingehalt bestimmt, um im unmittelbaren Vorfeld der Untersuchungen noch einmal Hinweise auf eventuelle pathologische Veränderungen zu erhalten.

Die Osmolalität der Urinproben wurde mit einem Gefrierpunkt-Osmometer (Fa. Knauer, Berlin) bestimmt und so Konzentrations- und Verdünnungsgrad der Proben geprüft.

Die Bestimmung der Zellzahlen erfolgte mit Hilfe der Mikrosediment-Methode nach v.FROREICH et al.(20). Das Mikrosediment ist ein elegantes Verfahren, die Hauptfehlerquelle bei der quantitativen Untersuchung

des Urins, nämlich die Übertragung des Sedimentes in die Zählkammer (KINDRATCHUK und STAMEY (30)), zu umgehen.

Die Gewinnung des Sedimentes erfolgt in speziellen Sedimentiergefäßen mit optisch planem, durchsichtigem Boden (Mikrosediment-Küvetten der Fa. Sass, Berlin, Abb. 1) mit Hilfe einer speziell ausgerüsteten Zentrifuge (Labofuge III der Fa. Heraeus-Christ, Osterode). Die Zentrifugationsdauer beträgt 10 min bei einer Drehzahl von 2800 U/min, entsprechend 920 g bei einem Zentrifugationsradius von 10,5 cm.

Die Auszählung erfolgte direkt durch den mit einer Netzteilung nach FUCHS-ROSENTHAL versehenen Boden der Küvette mit einem Umkehrmikroskop (Fa. Reichert, Wien).

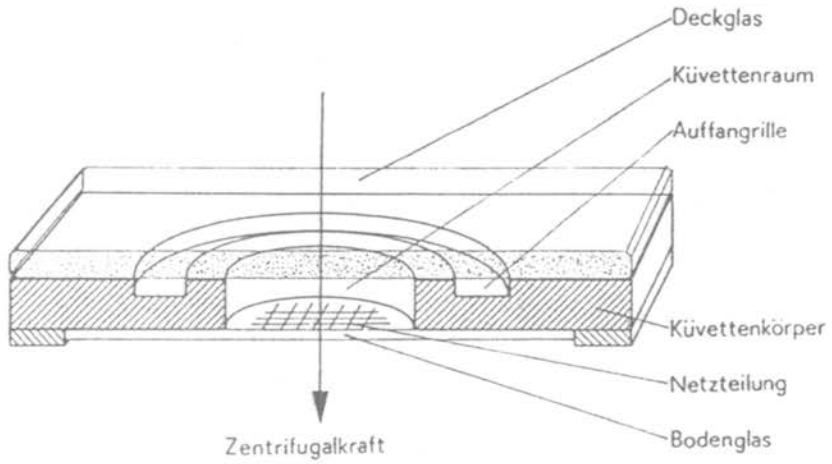


Abb. 1 MICROSEDIMENT-KÜVETTE

2.4 Spezielle Methodik

Die Zellarten wurden getrennt ausgezählt. Dabei wurden die Leukozyten gemeinsam mit kleinen Epithelzellen gezählt, da diese oft nur schwer oder gar nicht von Leukozyten ohne spezielle Färbung zu differenzieren sind (FAIRLEY (16).

Die Exkretionsrate wurde wie folgt ermittelt: die Zellzahl wurde in 10 ml durch Auszählung einer Fläche von 5 mm^2 bestimmt (Flüssigkeitssäulenhöhe in der Mikrosediment-Küvette 2 mm). Von den vorhandenen 16 mm^2 des FUCHS-ROSENTHAL-Netzes wurden dreimal 5 mm^2 (= 15 mm^2) ausgezählt.

Für jeden Urin wurden 2 Küvetten beschickt (6 Zählungen pro Zellart). Der Mittelwert aus diesen sechs Zählungen in Zellen pro ml wurde mit der Urinausscheidung in ml/min multipliziert, um so die Zellausscheidung pro min (Exkretionsrate) zu erhalten.

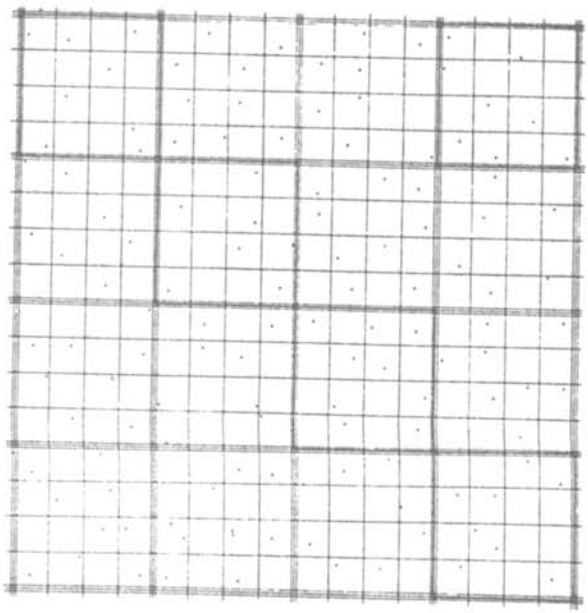


Abb. 2 FUCHS-ROSENTHAL-NETZTEILUNG

3. ERGEBNISSE

3.1. Meßwerte

Erläuterung der verwendeten Abkürzungen

KV Konzentrationsversuch
VV Verdünnungsversuch

EMK Erythrozyten pro ml (KV)
EMV Erythrozyten pro ml (VV)

EEK Erythrozytenexkretionsrate (KV) in Ery/min
EEV Erythrozytenexkretionsrate (VV) in Ery/min

LMK Leukozyten pro ml (KV)
LMV Leukozyten pro ml (VV)

LEK Leukozytenexkretionsrate (KV) in Leuko/min
LEV Leukozytenexkretionsrate (VV) in Leuko/min

VK3 3-Stunden-Volumen in ml (KV)
VV3 3-Stunden-Volumen in ml (VV)

VK24 24-Stunden-Volumen in ml (KV)
VV24 24-Stunden-Volumen in ml (VV)

OK Osmolalität in mosmol/kg (KV)
OV Osmolalität in mosmol/kg (VV)

m männlich
w weiblich

3.1.1. Erythrozyten

1. Probandengruppe

#	VP	EMK	EMV	EEK	EEV	VK3	VV3	OK	OV
		Ery/ml		Ery/min		ml		mosmol/kg	
01	CW m	416	100	134	472	58	850	925,5	216,0
02	RW m	816	266	408	1241	90	840	947,0	217,0
03	AS m	266	83	233	350	158	760	1060,0	326,5
04	NW m	533	183	166	894	56	880	1071,0	192,0
05	IW w	150	66	52	278	62	730	1022,5	186,0
06	RR m	633	133	190	532	54	720	986,0	208,5
07	BK w	366	166	197	645	97	700	969,5	221,0
08	CM m	600	150	243	691	73	830	989,5	217,5
09	MR m	183	66	82	289	81	790	1090,0	259,0
10	HS m	366	83	175	346	75	750	924,0	197,5
	$\bar{x}$	433	130	188	574	80	785	998,5	224,1
	s	212	64	98	307	31	62	60,2	41,3

2. Probandengruppe

#	VP	EMK	EMV	EEK	EEV	VK3	VV3	OK	OV
		Ery/ml		Ery/min		ml		mosmol/kg	
01	CA w	350	66	113	260	58	710	982,0	182,5
02	KK w	383	116	138	503	65	780	1080,0	198,0
03	HK m	283	83	132	355	83	770	964,5	207,0
04	HT m	383	133	199	598	95	810	937,5	192,0
	$\bar{x}$	350	99	145	429	75	767	991,0	194,9
	s	47	30	37	151	17	42	62,1	10,3

Gesamt-$\bar{x}$	409	121	176	532	79	780	996,4	215,7
Gesamt-s	182	57	86	274	27	56	58,4	37,3

3.1.2. Leukozyten

1. Probandengruppe

#	VP	LMK	LMV	LEK	LEV	VK3	VV3	OK	OV
		Leuco/ml		Leuco/min		ml		mosmol/kg	
01	CW m	1783	366	574	1728	58	850	925,5	216,0
02	RW m	900	416	450	1941	90	840	947,0	217,0
03	AS m	1283	466	1126	1967	158	760	1060,0	326,5
04	NW m	933	316	290	1545	56	889	1071,0	192,0
05	IW w	1750	512	595	2076	62	730	1022,5	186,0
06	RR m	1300	125	390	860	54	720	986,0	208,5
07	BK w	1566	316	844	1423	97	700	969,5	221,0
08	CM m	766	316	310	1457	73	830	989,5	217,5
09	MR m	583	200	262	877	81	790	1090,0	259,0
10	HS m	600	166	250	691	75	750	924,0	197,5
	$\bar{x}$	1146	320	509	1456	80	785	998,5	224,1
	s	454	127	286	499	31	62	60,2	41,3

2. Probandengruppe

#	VP	LMK	LMV	LEK	LEV	VK3	VV3	OK	OV
		Leuco/ml		Leuco/min		ml		mosmol/kg	
01	CA w	1250	300	403	1183	58	710	982,0	182,5
02	KK w	1566	283	565	1226	65	780	1080,0	198,0
03	HK m	833	233	389	997	83	770	964,5	207,0
04	HT m	1150	216	607	972	95	810	937,5	192,0
	$\bar{x}$	1200	258	491	1094	75	767	991,0	194,9
	s	302	40	111	127	17	42	62,1	10,3

Gesamt-$\bar{x}$	1162	302	504	1353	79	780	996,4	215,7
Gesamt-s	405	111	244	453	27	56	58,4	37,3

3.2. Statistische Auswertung

3.2.1. Vorbemerkung

Es wurden beide Probandengruppen zunächst getrennt ausgewertet. Dabei kommt den Ergebnissen der 2. Gruppe aufgrund der Probandenzahl nur eine geringe statistische Aussagekraft zu.

Um beide Gruppen zusammengefaßt auswerten zu können, wurden folgende Merkmale mit Hilfe des MANN-WHITNEY-U-Test auf statistische Vergleichbarkeit geprüft: Erythrozyten- und Leukozytenauscheidung pro ml, Erythrozyten- und Leukozytenexkretionsraten, 3-Stunden-Volumina und Osmolalitäten aus Konzentrations- und Verdünnungsversuch.

Der Test ergab nur für die Osmolalitäten aus den Verdünnungsversuchen einen signifikanten Unterschied (r = 0,0385). Da aber nahezu alle Osmolalitäten in den Verdünnungsversuchen den unteren Referenzwert der Blutosmolalität unterschreiten - 275-300 mosmol/l (RAVEL (49)) - und nur ein Wert (Proband # 3: 326,5 mosmol/l) über dem oberen Referenzwert liegt, kann auch in diesem Bereich eine ausreichende Vergleichbarkeit angenommen werden.

Überraschender Weise bestätigten sich die eingangs geäußerten Bedenken hinsichtlich einer Beeinflußung des Erfolges des Konzentrationsversuches durch eine vorangehende Flüssigkeitsbelastung unter diesen Versuchbedingungen nicht. Die Osmolalitäten der 2. Gruppe wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zu denen der 1. Gruppe auf.

Da es sich bei allen zu vergleichenden Parametern um Meßgrößen, d.h. um mit Fehlern behaftete Werte handelt, wurde zur Ermittlung der Regressionskoeffizienten

die Methode der standardisierten Hauptkomponente verwandt. Die dabei entstehende Kurve entspricht dem geometrischen Mittel der Regression von y auf x und von x auf y (WAKKERS et al. (62), HAECKEL (24)).

Die Steigung b wird aus dem Quotienten der beiden Standardabweichungen (s_y/s_x) und der Achsenabschnitt b mit Hilfe der Formel $a = \bar{y} - b\bar{x}$ ermittelt.

Erläuterung der verwendeten Abkürzungen:

Korrelationskoeffizient: ..... **r**
Signifikanz: ..... **p**
Regressionskoeffizient: ..... **b**
Achsenabschnitt (Konstantenterm): .... **a**

3.2.2. Erythrozyten

1. Probandengruppe (n = 10)

	EEK / EEV	EEK / EMK	EEV / EMV
r	0,7938	0,8021	0,9876
P	0,01 < P < 0,001	0,01 < P < 0,001	0,001 < P
a	- 14,64	27,23	26,88
b	3,19	2,16	0,21

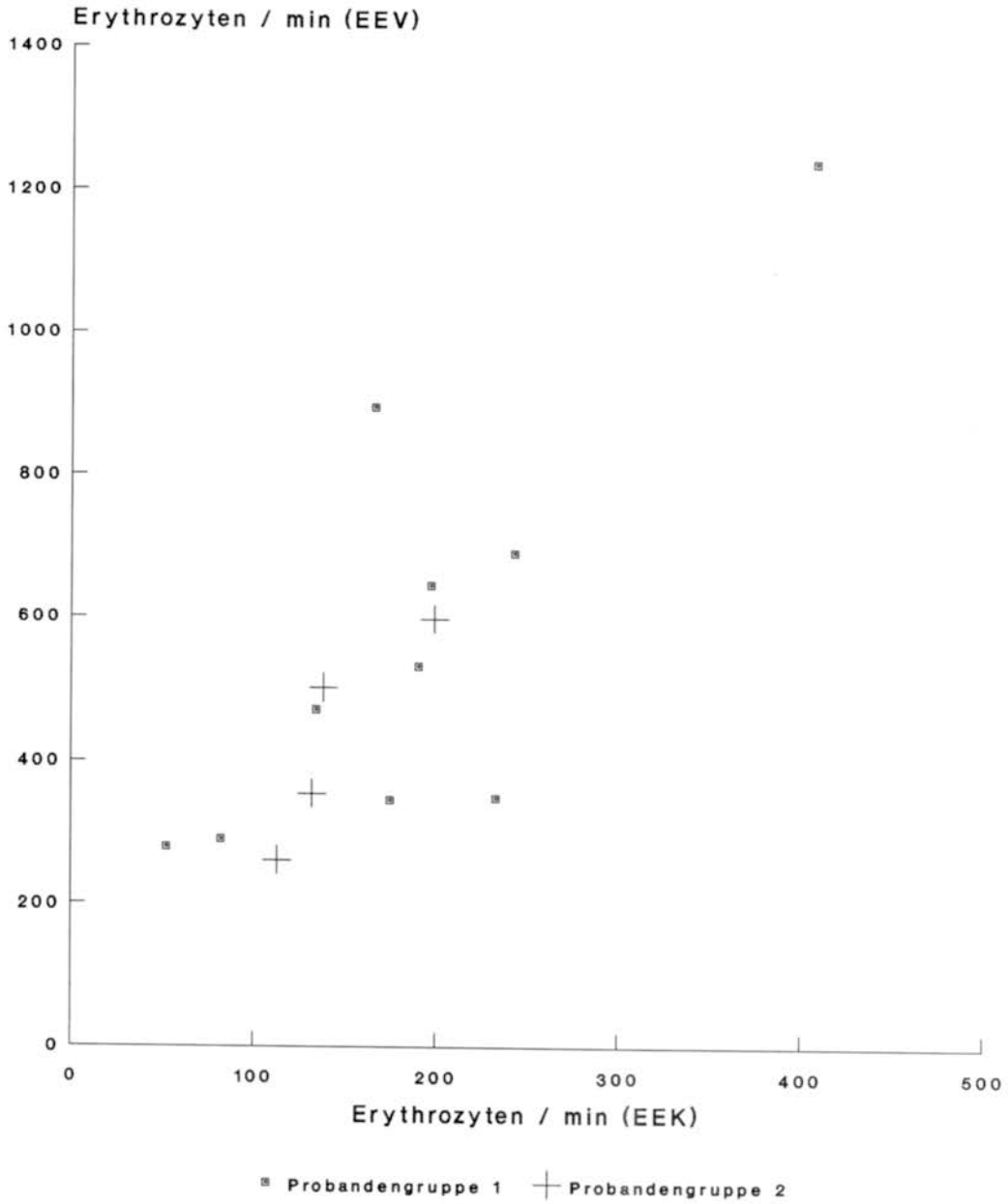
2. Probandengruppe (n = 4)

	EEK / EEV	EEK / EMK	EEV / EMV
r	0,8903	0,4601	0,9990
P	keine	keine	0,001 < P
a	- 160,04	165,48	12,62
b	3,13	1,27	0,20

Beide Probandengruppen (n = 14)

	EEK / EEV	EEK / EMK	EMV / EMV
r	0,8094	0,8001	0,9891
P	0,001 < P	0,001 < P	0,001 < P
a	- 28,43	36,85	10,71
b	3,19	2,12	0,21

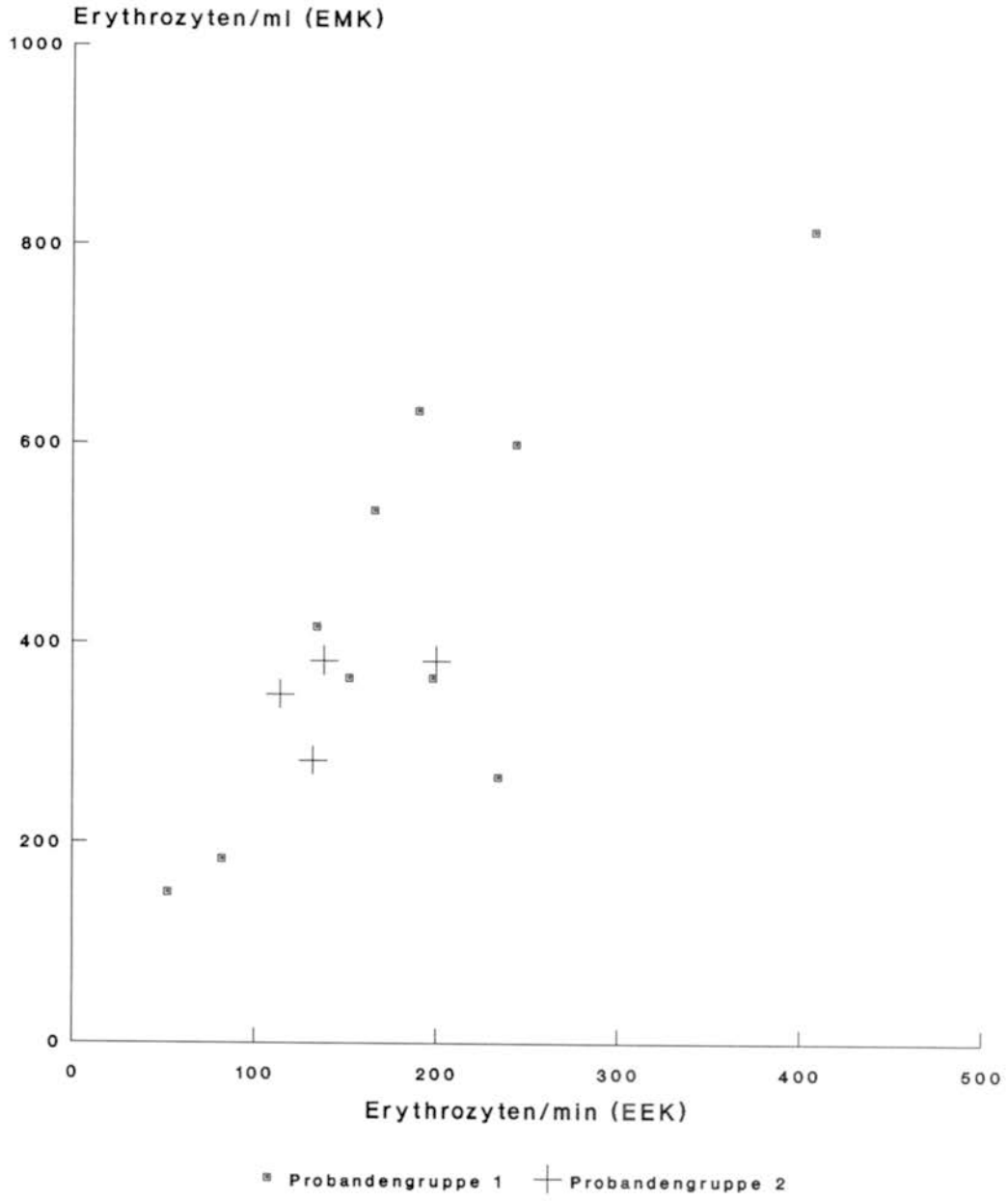
Korrelationsgraph der Erythrozytenexkretionsraten



Regressionsgleichung (n = 14): $y = 3{,}19\ x - 28{,}43$

Abb. 3

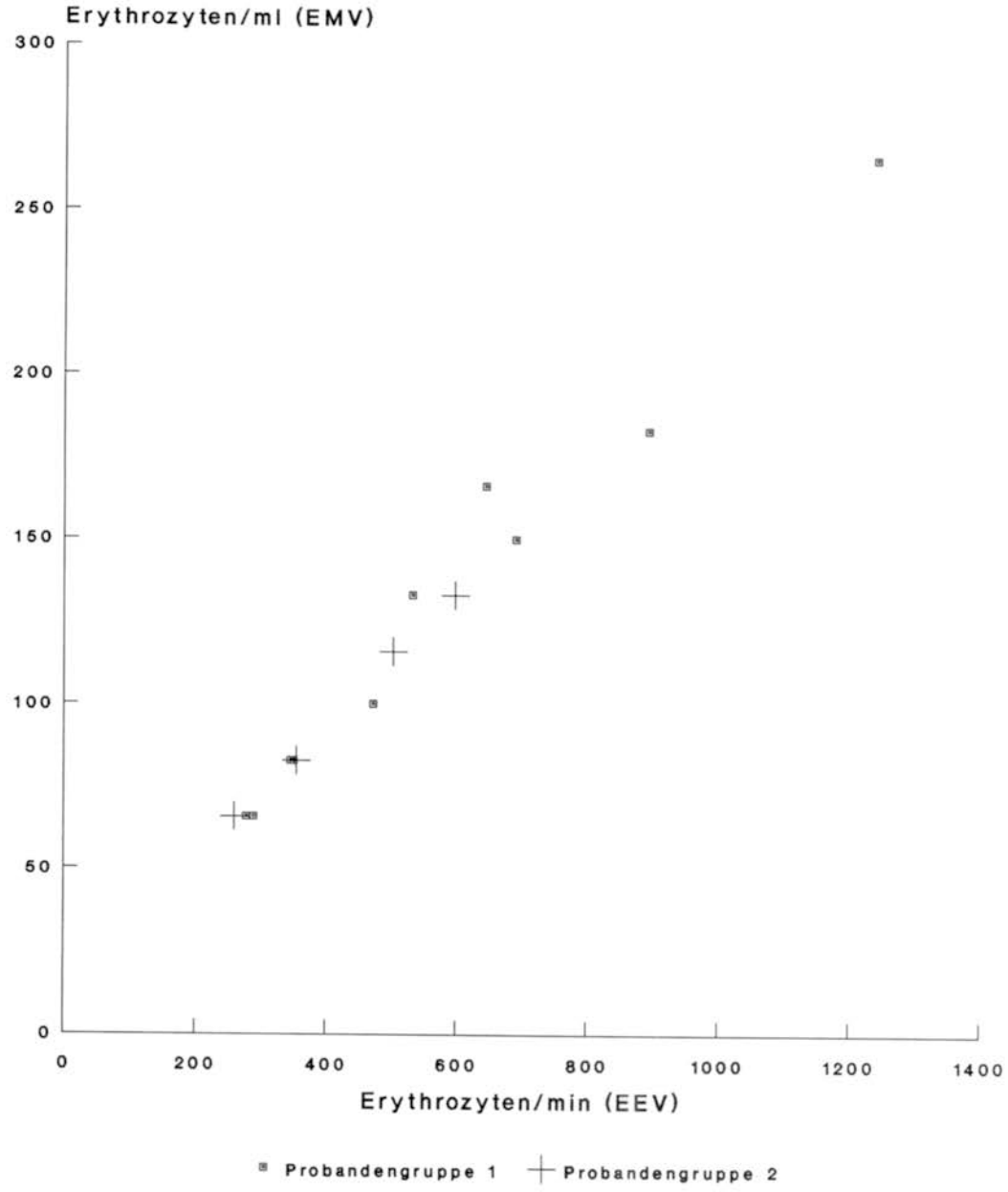
Korrelationsgraph Erythrozytenexkretionsrate (EEK) gegen Erythrozytenkonzentration (EMK) im Konzentrationsversuch



Regressionsgleichung (n = 14): y = 2,12 x + 36,85

Abb. 4

Korrelationsgraph Erythrozytenexkretionsrate (EEV) gegen Erythrozytenkonzentration (EMV) im Verd⊥nnungsversuch



Regressionsgleichung (n = 14): y = 0,21 x + 10,71

Abb. 5

3.2.2. Leukozyten

1. Probandengruppe (n = 10)

	LEK / LEV	LEK / LMK	LEV / LMV
r	0,5749	0,6132	0,9733
P	0,1 < P < 0,05	0,1 < P < 0,05	0,001 < P
a	569,53	339,10	- 51,52
b	1,74	1,59	0,25

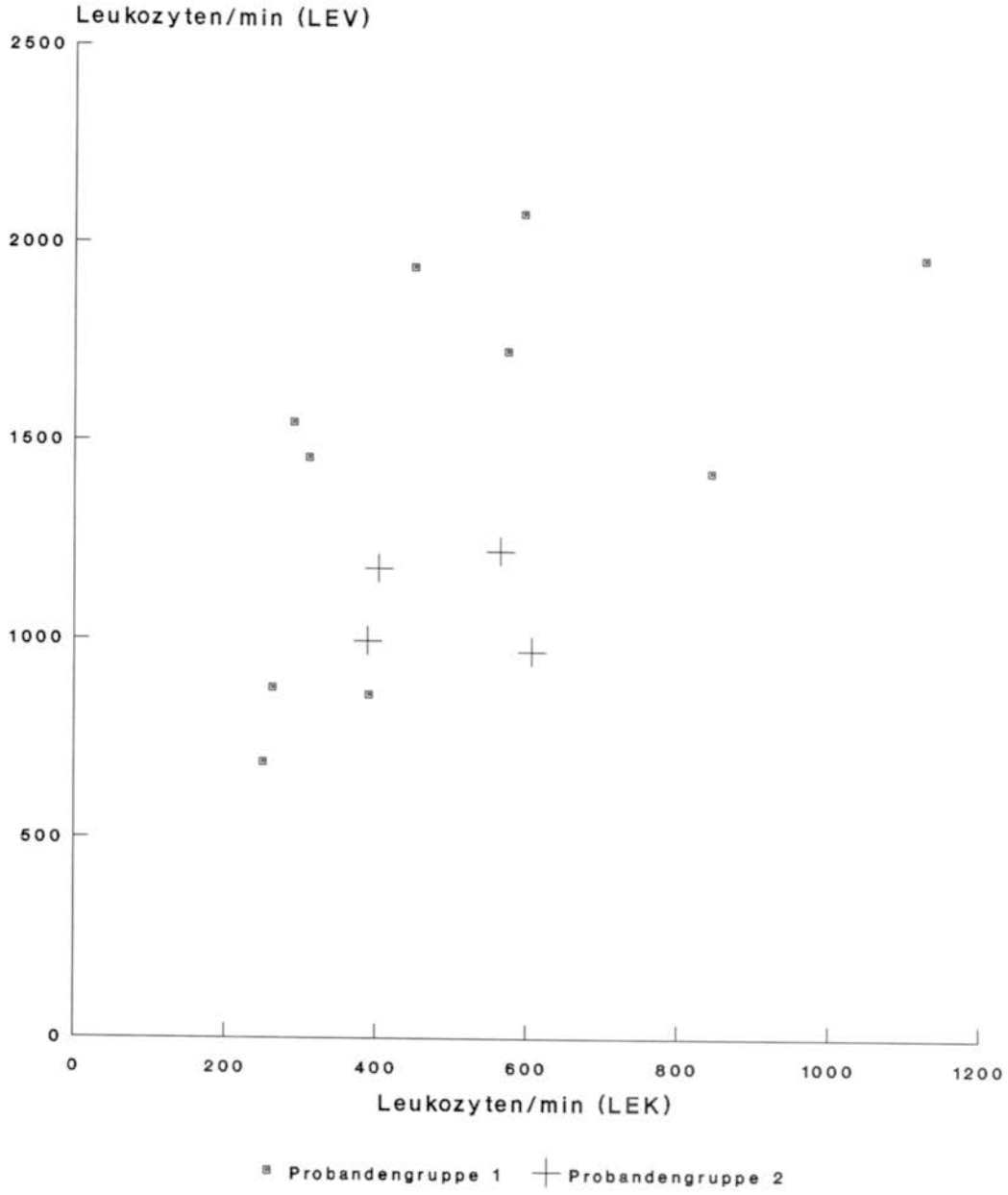
2. Probandengruppe (n = 4)

	LEK / LEV	LEK / LMK	LEV / LMV
r	0,0541	0,5392	0,9472
P	keine	keine	0,1 < P < 0,05
a	524,94	- 133,72	- 81,58
b	1,16	2,72	0,31

Beide Probandengruppen (n = 14)

	LEK / LEV	LEK / LMK	LEV / LMV
r	0,5255	0,5972	0,9677
P	0,1 < P < 0,05	0,05 < P < 0,01	0,001 < P
a	419,55	325,41	- 30,84
b	1,85	1,66	0,25

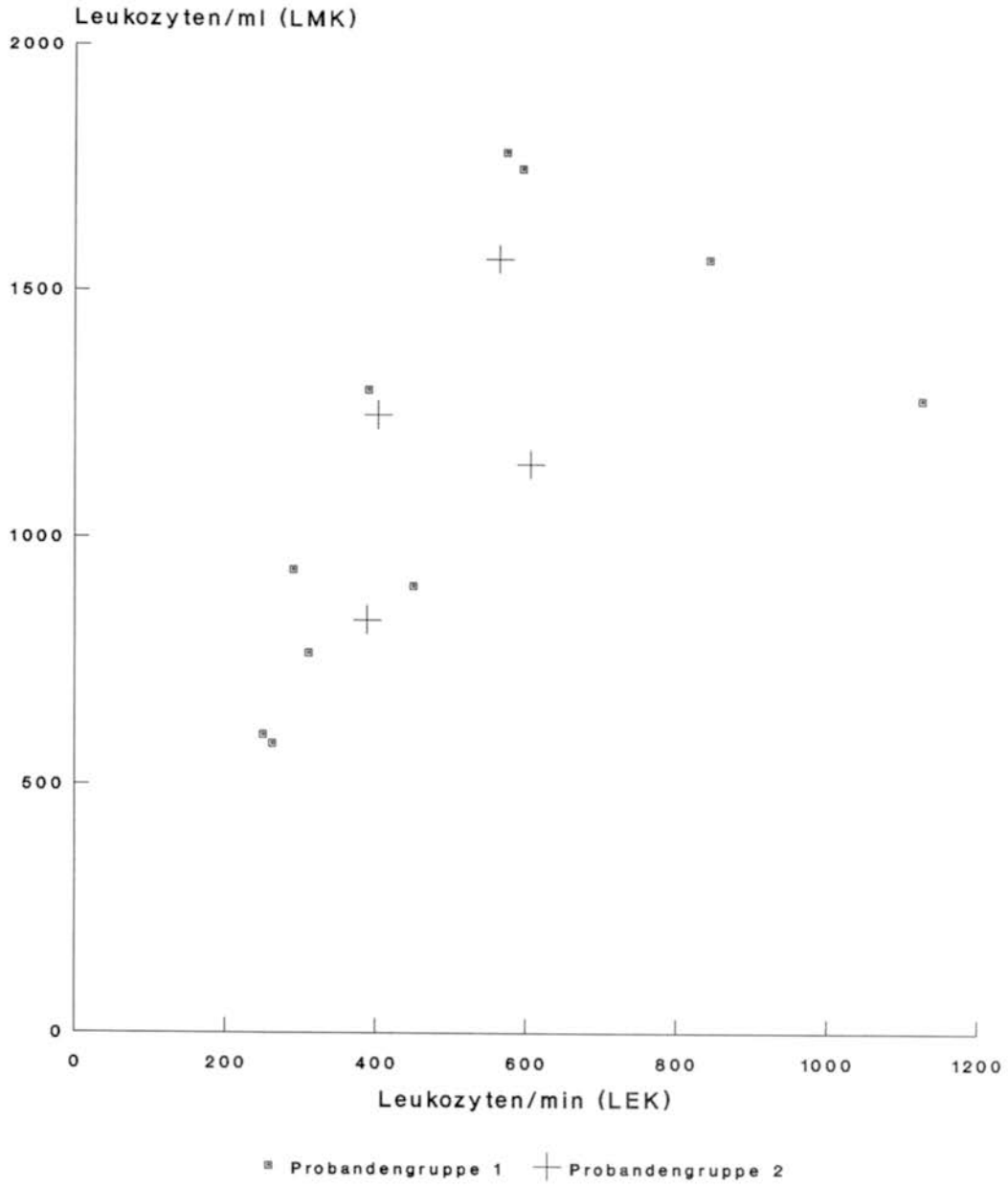
Korrelationsgraph der Leukozytenexkretionsraten



Regressionsgleichung (n = 14): $y = 1{,}85\ x + 419{,}55$

Abb. 6

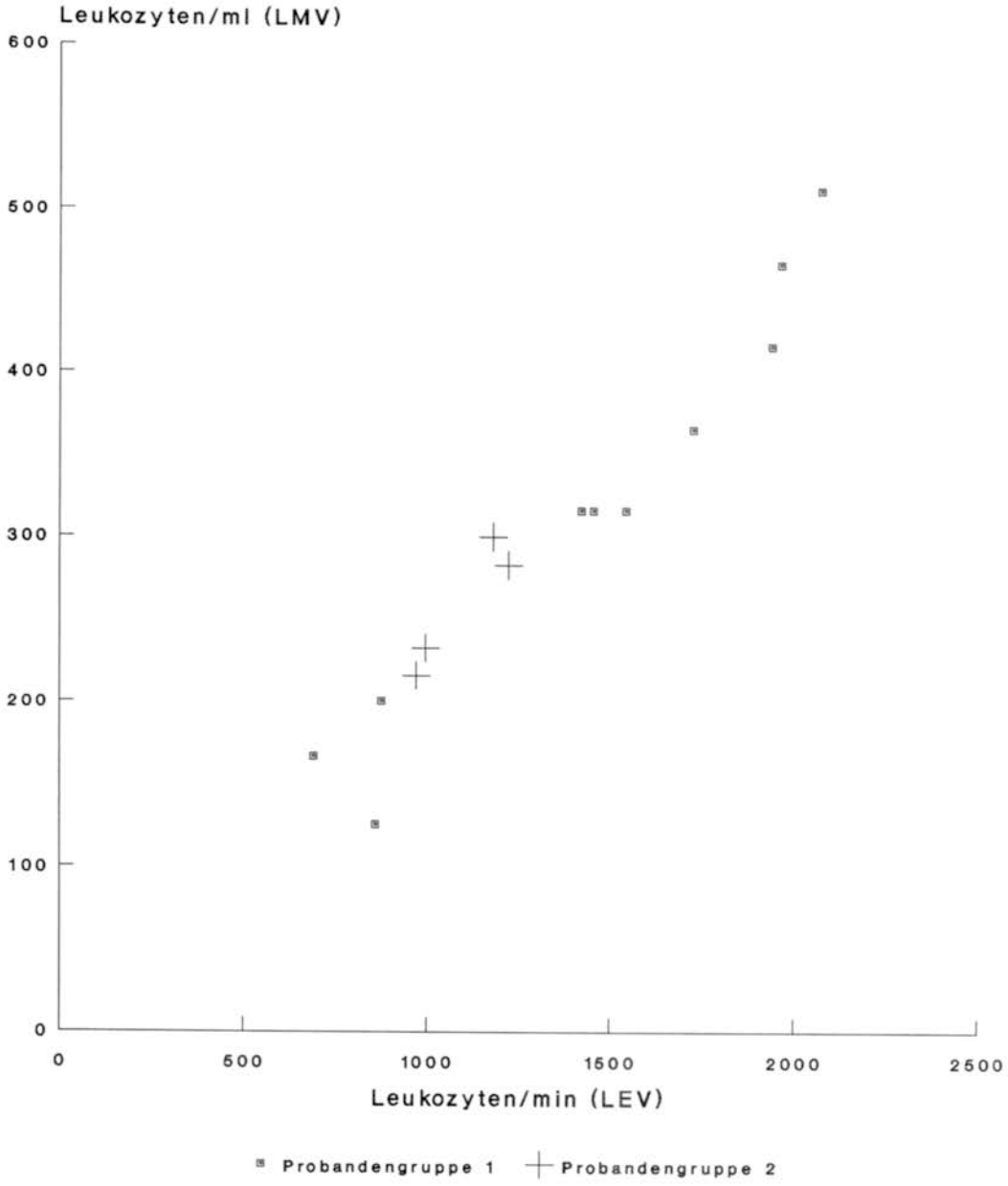
Korrelationsgraph Leukozytenexkretionsrate (LEK) gegen Leukozytenkonzentration (LMK) im Konzentrationsversuch



Regressionsgleichung (n = 14): y = 1,66 x + 325,41

Abb. 7

Korrelationsgraph Leukozytenexkretionsrate (LEV) gegen Leukozytenkonzentration (LMV) im Verdünnungsversuch

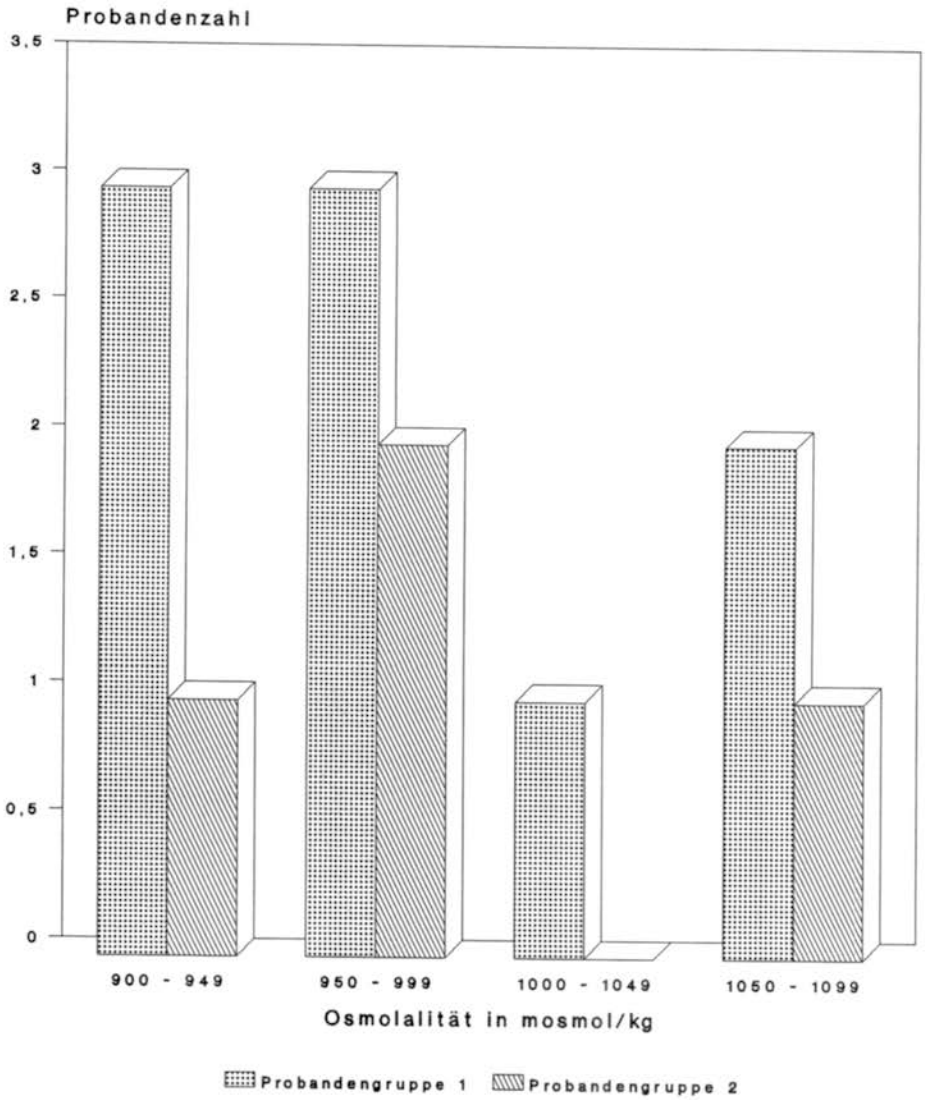


Regressionsgleichung (n = 14): $y = 0{,}25\ x - 30{,}84$

Abb. 8

3.2.3. Osmolalität

Konzentrationsversuch

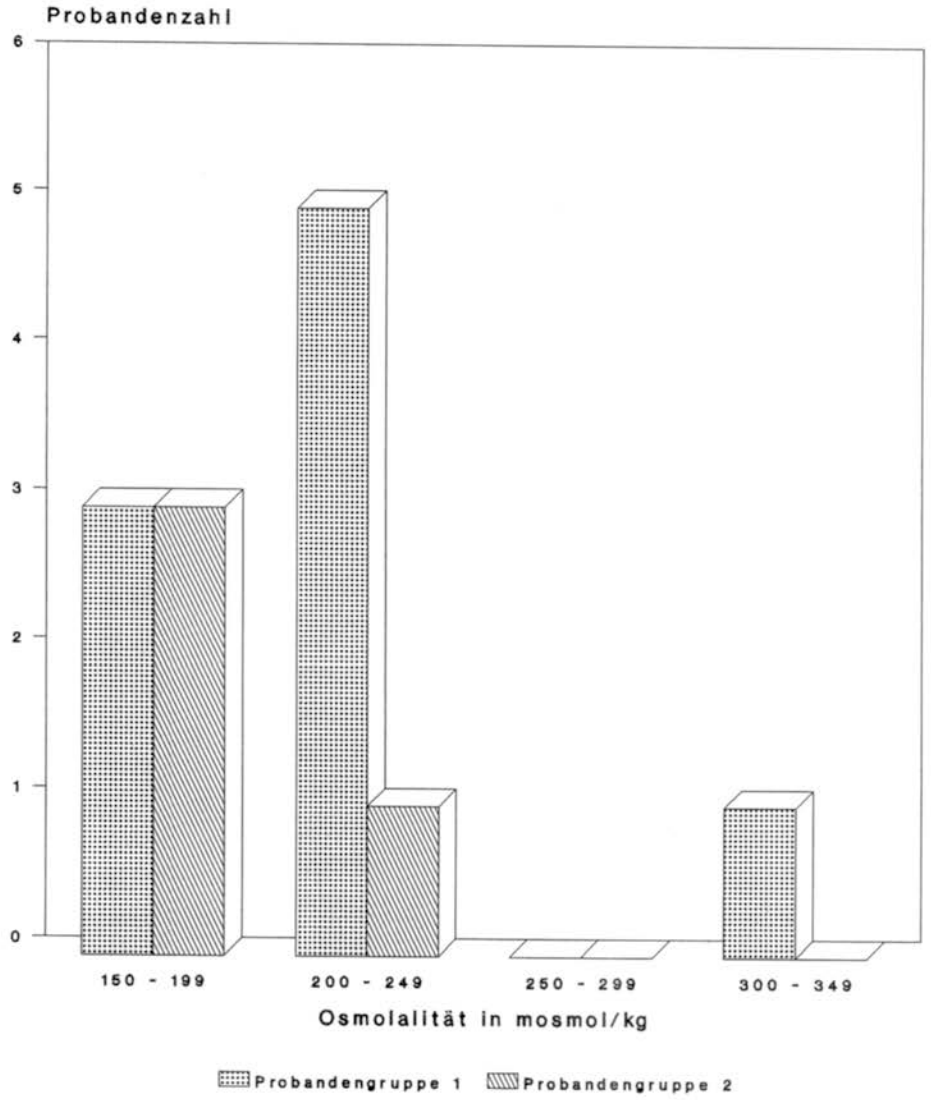


Gruppe	Mittelwert	Varianz
n = 10	998,5	60,2
n = 4	991,0	62,1
n = 14	996,3	58,4

Abb. 9

3.2.3. Osmolalität

Verdünnungsversuch

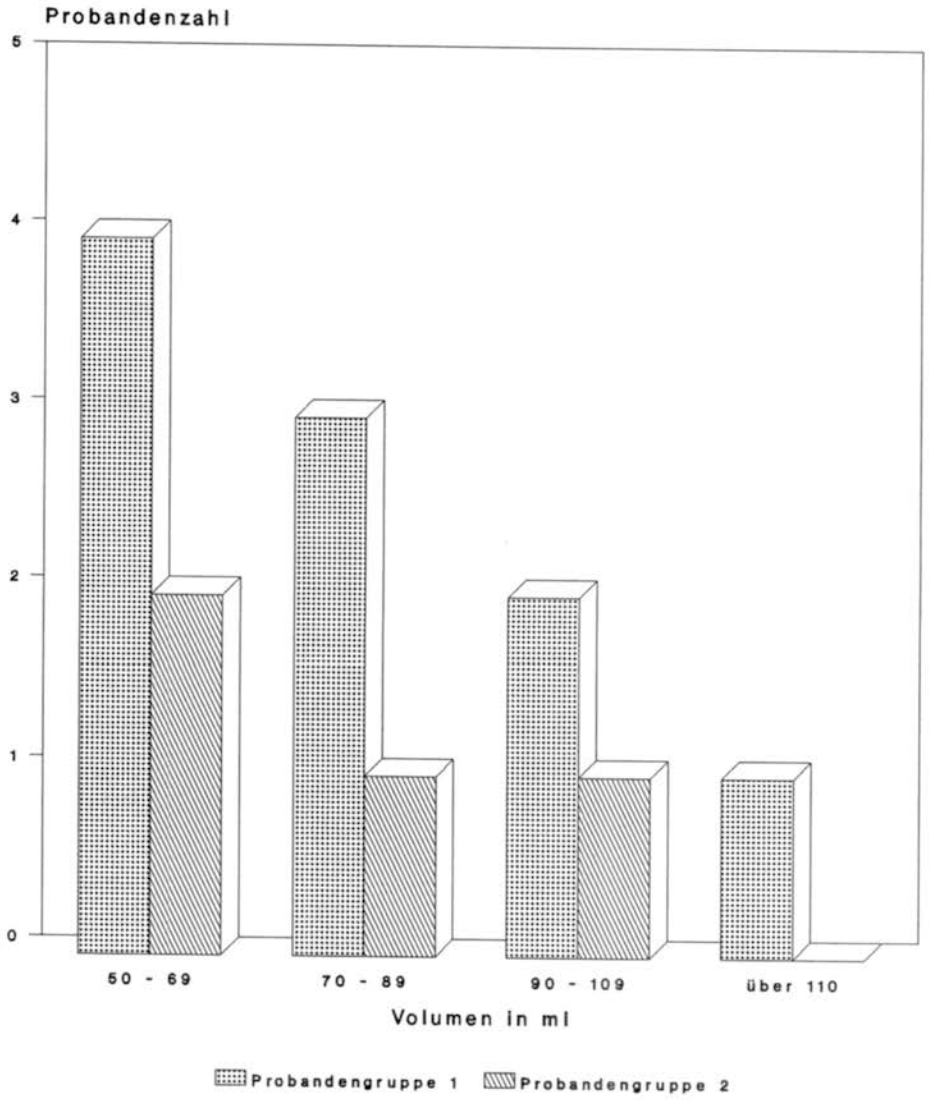


Gruppe	Mittelwert	Varianz
n = 10	224,1	41.1
n = 4	194,9	10,3
n = 14	215,7	37,1

Abb. 10

3.2.4. Volumina

Konzentrationsversuch

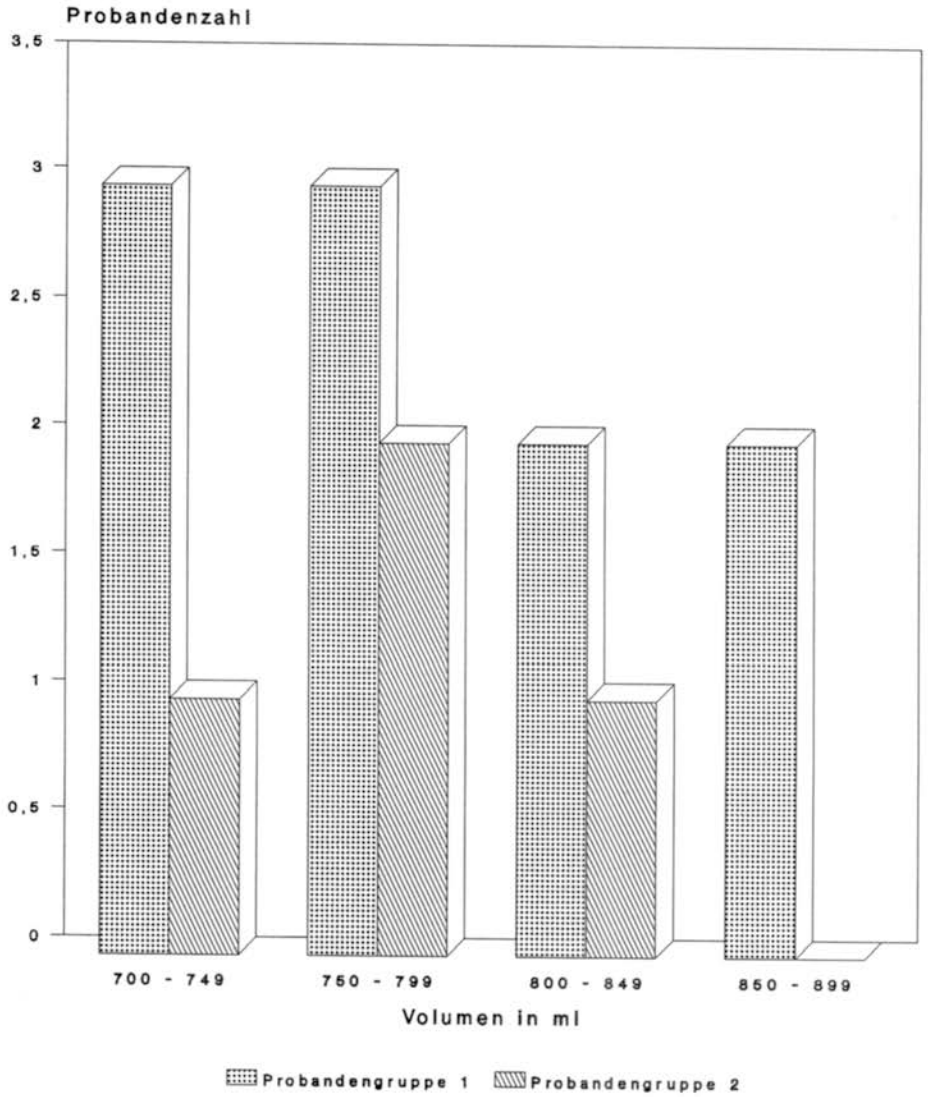


Gruppe	Mittelwert	Varianz
n = 10	80,4	30,9
n = 4	75,25	16,6
n = 14	78,9	27,1

Abb. 11

3.2.4. Volumina

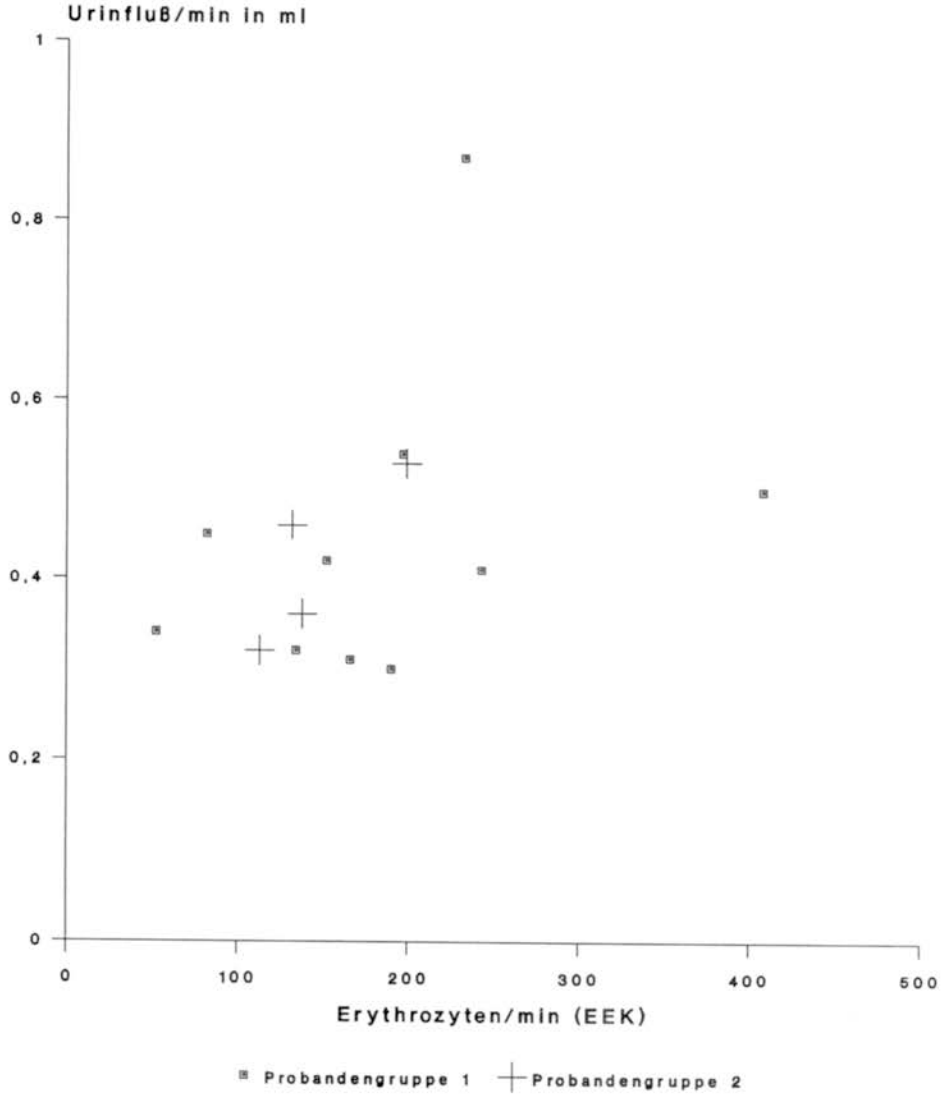
Verdünnungsversuch



Gruppe	Mittelwert	Varianz
n = 10	785,0	62,0
n = 4	767,5	41,9
n = 14	780,0	56,0

Abb. 12

3.2.5. Urinfluß pro Minute korreliert mit der Erythrozytenexkretionsrate (KV)

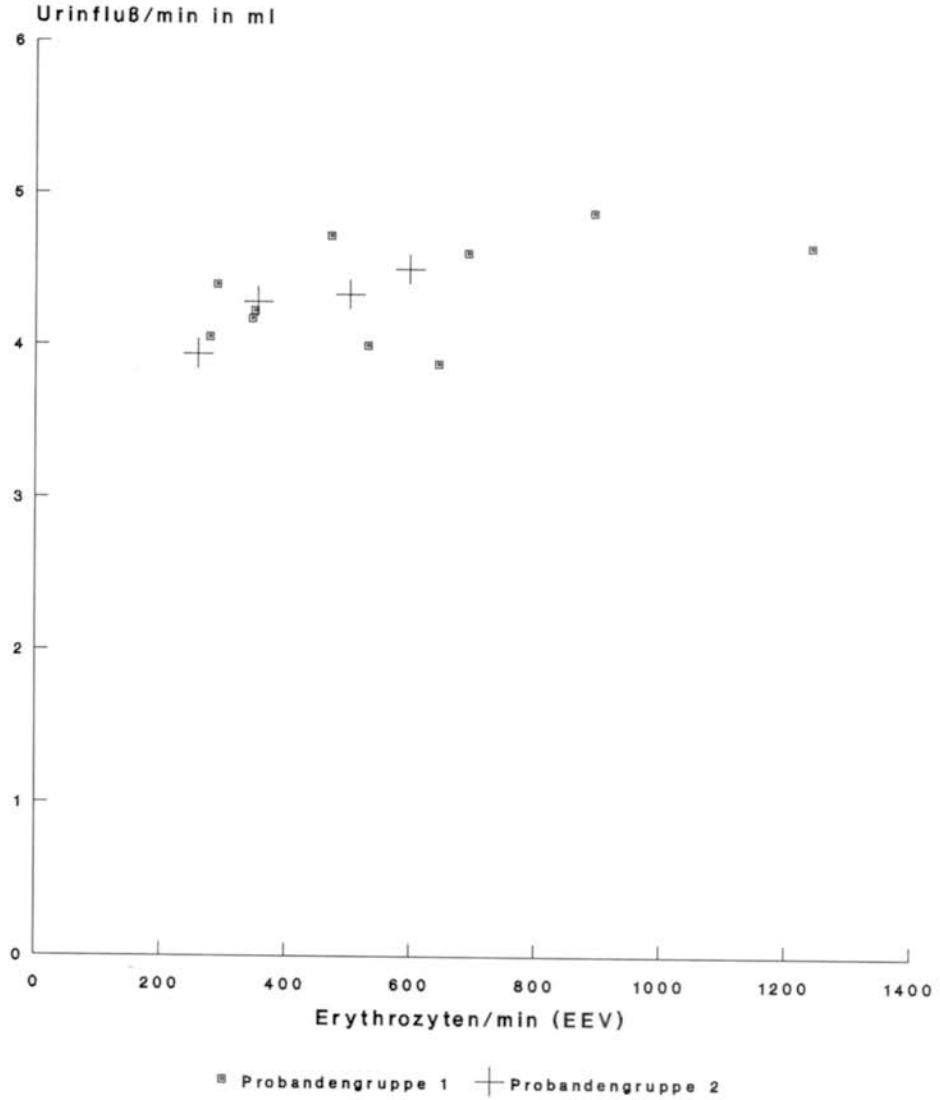


Regressionsgleichung (n = 14): $y = 0{,}0017\ x + 0{,}13$

Gruppe	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
n = 10	0,3521	keine
n = 4	0,8446	keine
n = 14	0,3223	keine

Abb. 13

3.2.5. Urinfluß pro Minute korreliert mit der Erythrozytenexkretionsrate (VV)

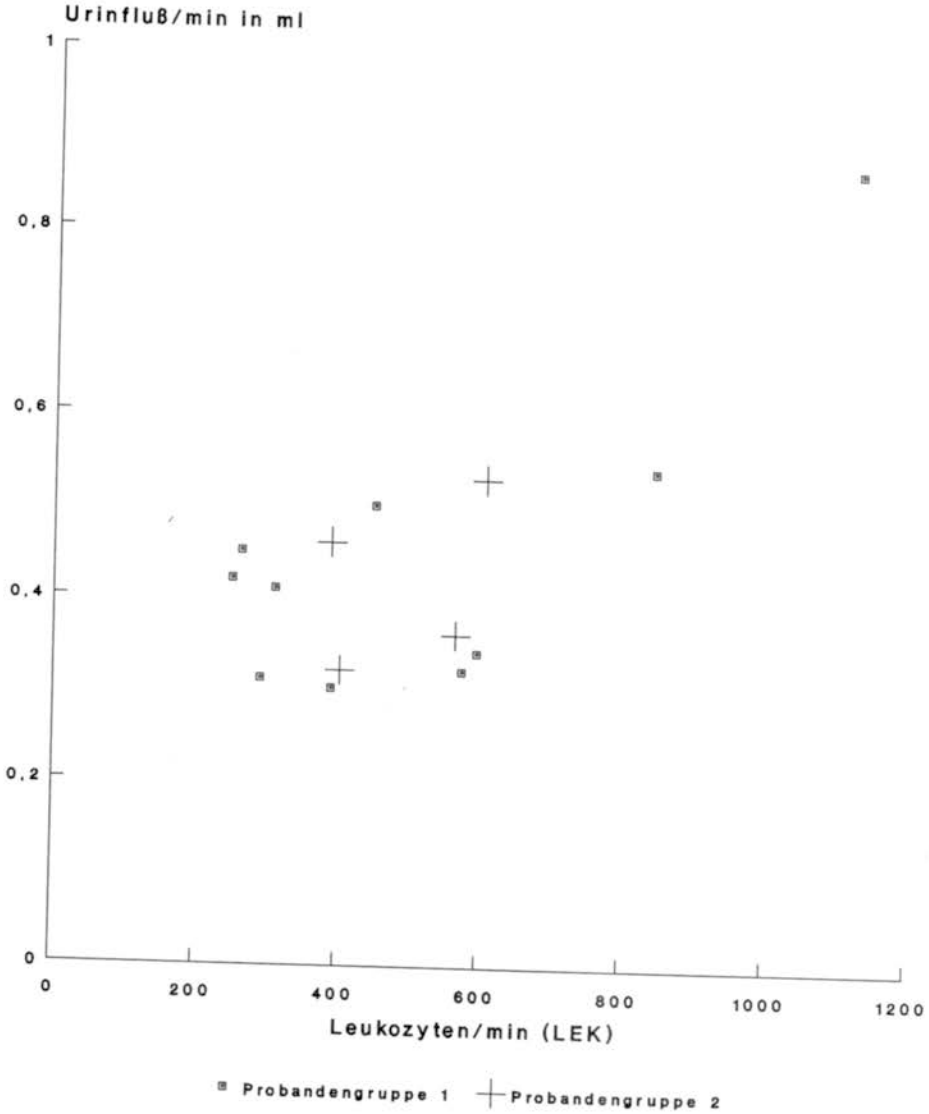


Regressionsgleichung (n = 14): $y = 0{,}0011\ x + 3{,}73$

Gruppe	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
n = 10	0,5299	keine
n = 4	0,9305	$0{,}1 < P < 0{,}05$
n = 14	0,5798	$0.05 < P < 0.01$

Abb. 14

3.2.5. Urinfluß pro Minute korreliert mit der Leukozytenexkretionsrate (KV)

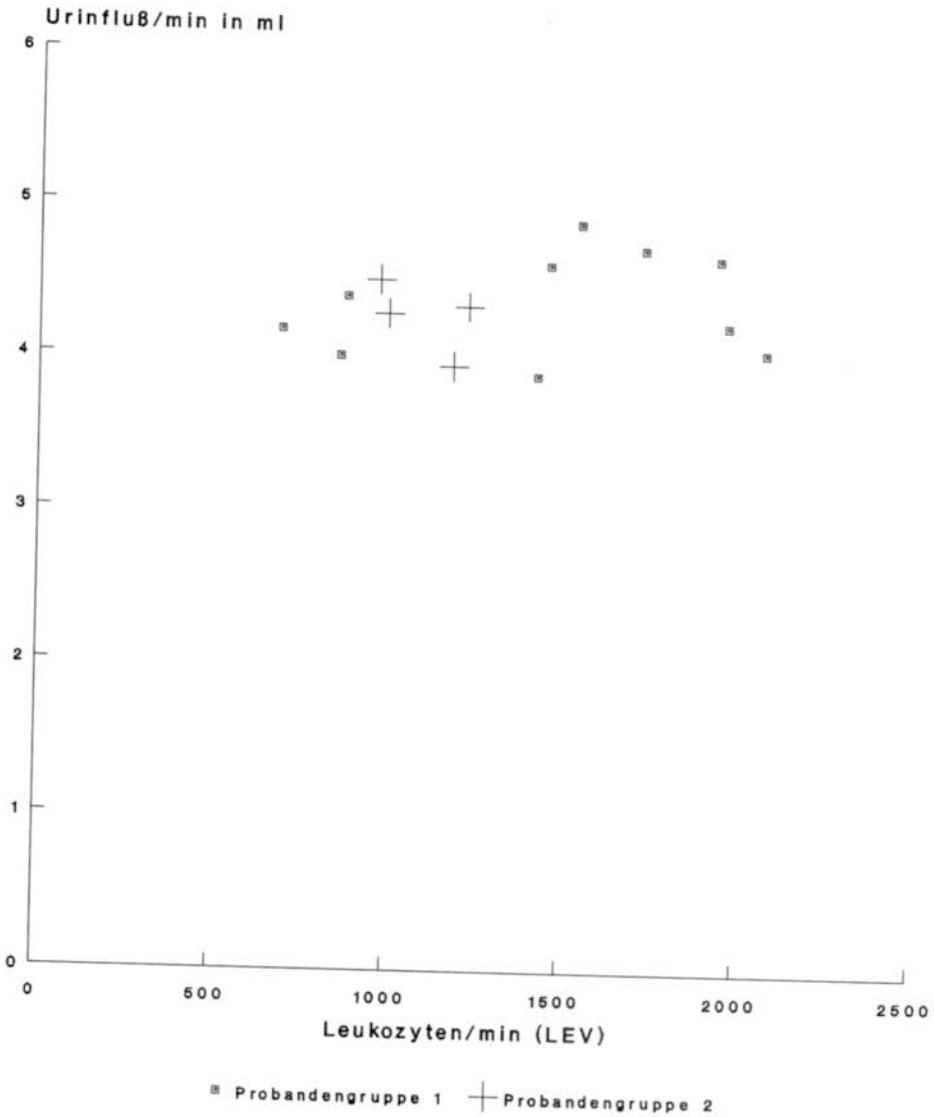


Regressionsgleichung (n = 14): $y = 0{,}00062\ x + 0{,}13$

Gruppe	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
n = 10	0,7655	0,01 < P < 0,001
n = 4	0,4027	keine
n = 14	0,7386	0,01 < P < 0,001

Abb. 15

3.2.5. Urinfluß pro Minute korreliert mit der Leukozytenexkretionsrate VV)

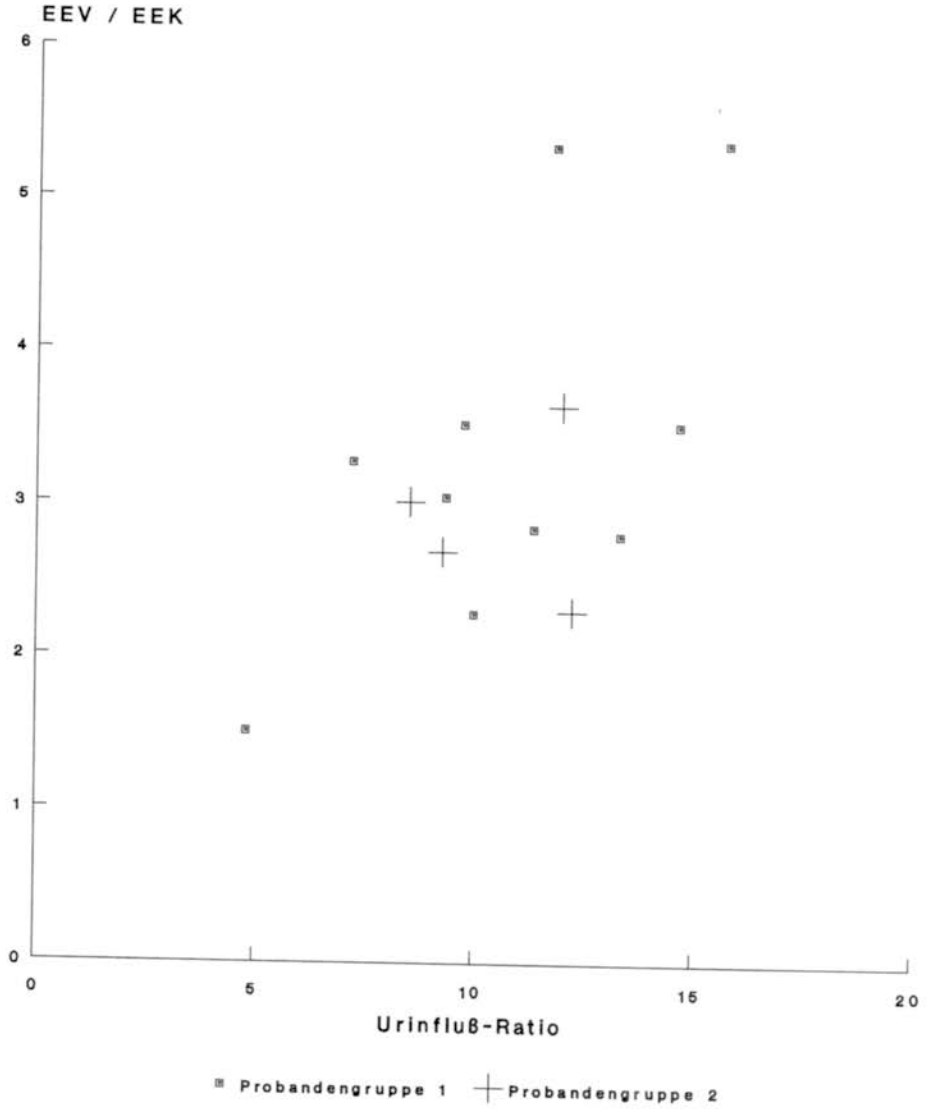


Regressionsgleichung (n = 14): y = 0,00069 + 3,4

Gruppe	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
n = 10	0,2563	keine
n = 4	- 0.5504	keine
n = 14	0.2446	keine

Abb. 16

3.2.6. Korrelation der Urinflußratio (Verdünnungsversuch/Konzentrationsversuch) und Erythrozytenexkretionsraten (EEV / EEK)

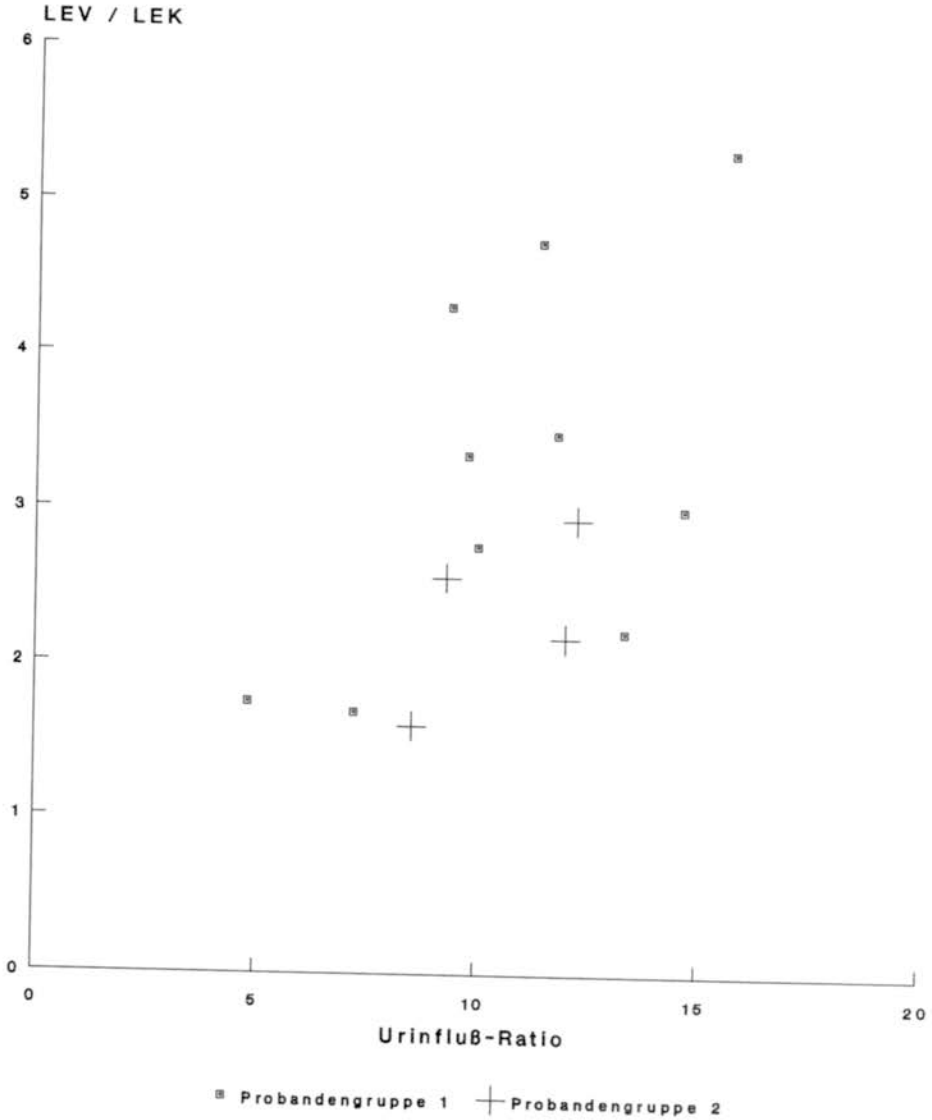


Regressionsgleichung (n = 14): $y = 0{,}22\ x + 0{,}9$

Gruppe	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
n = 10	0,6423	0,05 < P < 0,01
n = 4	0,0379	keine
n = 14	0,5895	0,05 < P < 0,01

Abb. 17

3.2.7. Korrelation der Urinflußratio (Verdünnungsversuch/Konzentrationsversuch) und Leukozytenexkretionsraten (LEV / LEK)

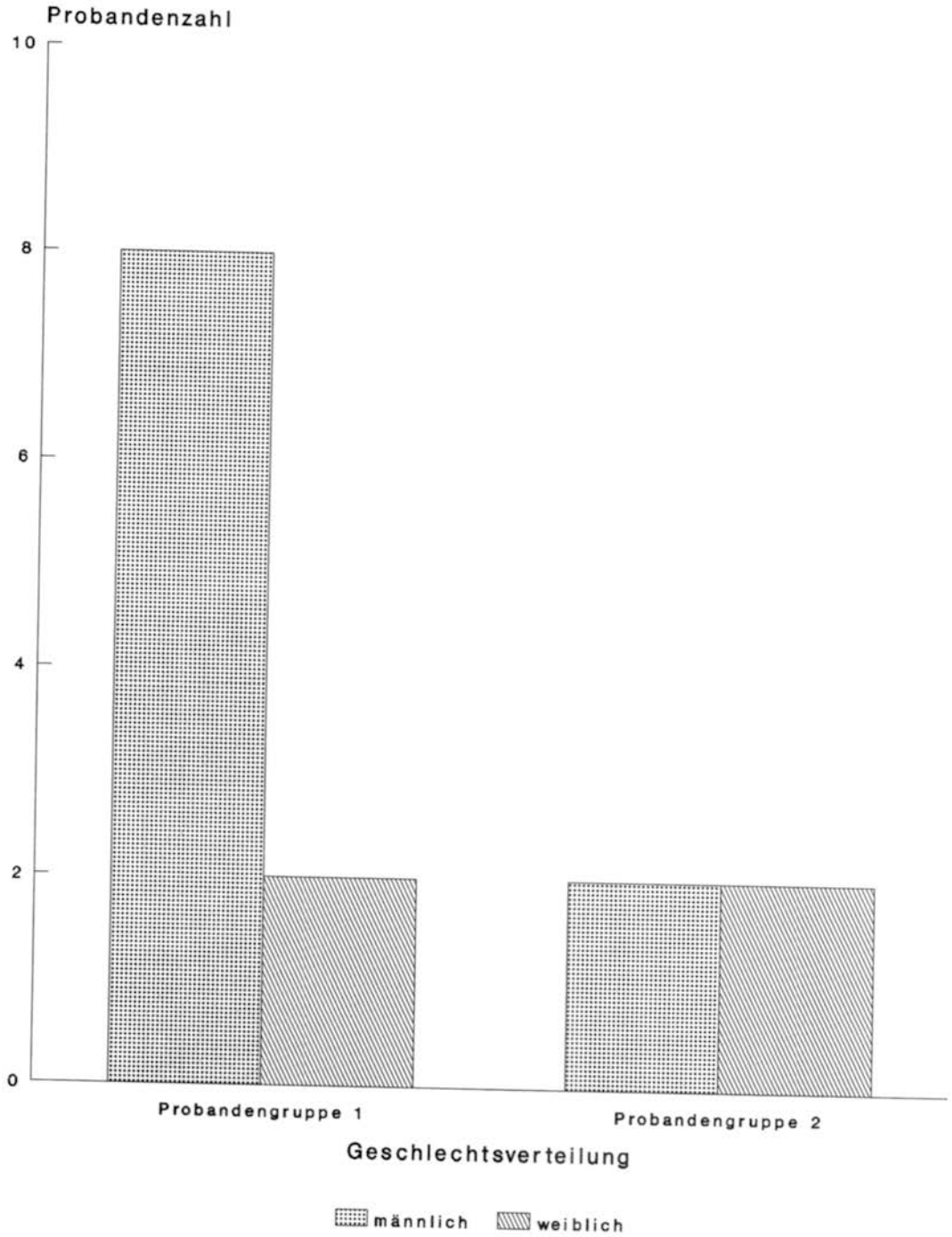


Regressionsgleichung (n = 14): $y = 0{,}39\ x - 1{,}2$

Gruppe	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
n = 10	0,5697	0,1 < P < 0,05
n = 4	0,6105	keine
n = 14	0,5453	0,05 < P < 0,01

Abb. 18

3.2.8. Geschlechtszugehörigkeit der Probanden



4. DISKUSSION

4.1. Kritik der Methode

Konzentration und Verdünnung der Untersuchungsproben wurden durch die Bestimmung der Urin-Osmolalität sowie des 3-Stunden-Volumens verifiziert. Die Osmolalität im Konzentrationsversuch erreichte einen Mittelwert von 996,3 mosmol/kg und eine Streubreite von 924,0 bis 1090,0 mosmol/kg. RAVEL (50) gab für eine 14-stündige Antidiurese einen Bereich von 800 - 1300 mosmol/kg an.

Die forcierte Diurese im Verdünnungsversuch zeigt sich in der Ausscheidung des im Trinkstoß zugeführten Volumens oder mehr im Urin (SIEBECK (57)). Die hier erzielten Volumina liegen im Bereich von 700 bis 880 ml (Mittelwert 780 ml) bei einer zugeführten Menge von 700 ml. Die Osmolalität im Verdünnungsversuch lag im Bereich von 186,0 bis 326,5 mosmol/kg (Mittelwert 215,75 mosmol/kg).

Eine Induktion des Versuchsergebnisses durch die Abfolge von eingeschränkter und forcierter Diurese konnte durch die Umkehr der Reihenfolge ausgeschloßen werden.

Die Bestimmung der Zellzahlen im Urin erfolgte mit der Mikrosediment-Methode nach von FROREICH et al. (20). Die hohe Präzision dieser Methode wurde durch NENTWIG (47) und NOWSKI (48) nachgewiesen.

4.2. Korrelation der Zellexkretionsraten unter verschiedenen Diuresebedingungen

Thomas ADDIS ging bei der Beschreibung seiner Methode der Bestimmung der Zahl der Zellen im Urin gesunder Menschen davon aus, daß die Niere - auch bei star-

ken Schwankungen des Urinvolumens - eine konstante Zellexkretion aufwiese.

Diese Annahme wurde von verschiedenen Autoren bei der Abwandlung des Addis-Counts ungeprüft übernommen. Jedoch wiesen u.a. GADEHOLT (22) und NOWSKI (48) auf die noch ausstehende Verifizierung hin.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß die Zellexkretionsraten unter verschiedenen Diuresebedingungen erheblich von einander abweichen. Die Exkretionsrate unter forcierter Diurese ist durchgängig - sowohl bei Erythrozyten und Leukozyten als auch unter veränderter Reihenfolge der beiden Diuresebedingungen - erheblich höher als unter antidiuretischen Bedingungen. Der Zunahmefaktor liegt unter den Versuchsbedingungen dieser Arbeit bei den Erythrozyten im Bereich von 1,50 bis 5,39 (Mittelwert 3,22 bei einem Variationskoeffizienten von 33,27 %). Bei der Korrelierung der Exkretionsraten beider Probandengruppen ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von r = 0,7921, somit eine Übereinstimmung im 99-%-Bereich.

Bei den Leukozyten findet man einen Zunahmefaktor im Bereich von 1,60 bis 5,33 (Mittelwert 2,99 bei einem Variationskoeffizienten von 38,46 %). Die Korrelierung der Exkretionsraten für beide Probandengruppen ergibt einen Korrelationskoeffizienten von r = 0,5537, somit eine Übereinstimmung im 95-%-Bereich.

Die Korrelierung der Zunahmefaktoren von Erythrozyten und Leukozyten der einzelnen Probanden ergab jedoch keine signifikante Korrelation (r = 0,4265).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß das Addis-Postulat der zeitlichen Konstanz der Zellexkretion der Niere zumindest unter extremen Diuresebedingungen nicht richtig ist, vielmehr nimmt die Exkretion beider Zellarten unter den Bedingungen der forcierter Diurese dieser Versuchsanordnung im Vergleich zur Antidiurese um ca. den Faktor 3 hochsignifikant zu.

Diese Ergebnisse bieten eine weitere Begründung für die starken Schwankungen der bisher in der Literatur angegebenen Referenzbereiche für die Zellzahlen im Urin neben den von KOHSE und WISSER (35), MADSEN et al. (40) sowie von CORVIN und SILVERSTEIN (13) angeführten Gründen.

Es stellt sich jetzt natürlich die Frage nach der Herkunft der zusätzlichen Zellen und nach den Mechanismen ihrer Ausscheidung. Wie jedoch schon oben dargelegt, ist es nicht bekannt, wie Blutzellen in den Urin Gesunder gelangen.

Eine Untersuchung von SCHÜTZ et al. (56) zeigte jedoch, daß unter einer sowohl durch Furosemid als auch durch Wasser ausgelösten Diurese der Anteil der dysmorphen - nach BIRCH et al. (4) glomerulären - Erythrozyten erheblich abnimmt. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die Formveränderungen der sogenannten "glomerulären" Erythrozyten nicht in den Glomerula sondern in einem distalen Teil des Nephrons stattfänden. Jedoch lassen ihre Ergebnisse auch die Überlegung zu, daß bei forcierter Diurese Erythrozyten an distalen Teilen des Nephrons zusätzlich in den Harn Eingang finden.

Auch die Ergebnisse von SCHRAMEK et al. (53), die in einer prospektiven Studie den außerordentlichen diagnostischen Wert der Erythrozytenmorphologie im Harnsediment zeigen konnten, sind nicht dazu geeignet, den glomerulären oder tubulären Ursprung der Verformung der roten Blutzellen zu klären.

Wie BIRCH et al. (4) unterstreichen, bedarf es in der Zukunft weiterer Studien über die Exkretion von Blutzellen in den Urin gesunder Menschen.

4.3. Korrelation von Zellkonzentration und Zellexkretion

Nachdem GADEHOLT (22) 1968 erstmalig zeigen konnte, daß es eine hochsignifikante Korrelation zwischen Zellkonzentration und Zellexkretion gibt, wurden diese Ergebnisse durch Arbeiten von NENTWIG (47) und NOWSKI (48) bestätigt. NOWSKI konnte in seiner Studie zeigen, daß Konzentration und Exkretion bei einem unter standardisierten Bedingungen sowie bei nichtextremen Diureseverhältnissen im Betrag gleichgesetzt werden können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit ergeben für beide Zellarten sowohl bei Antidiurese als auch bei forcierter Diurese hochsignifikante (mindestens 90-%-Bereich) Korrelationen zwischen den jeweiligen Konzentrationen und Exkretionsraten. Für extreme Diuresebedingungen ist es jedoch nicht zulässig, die Beträge dieser beiden Größen gleichzusetzen.

Diese experimentellen Ergebnisse lassen sich durch eine einfache Überlegung zum Verhältnis von Zellkonzentration (K) und Exkretionsrate (ER) bestätigen:

$$\frac{K \times V}{t} = ER$$

Volumen (V)

Zeit (t)

$$K \times \frac{V}{t} = ER$$

Da aber t unter standardisierten Versuchsbedingungen immer konstant ist, reduziert sich ER auf eine lineare Funktion von K. Proportionalität wird durch V erreicht, d.h. je größer V desto steiler der Anstieg der Kurve und vice versa. ER ist nur dann gleich K, wenn V/t = 1, d.h. auf 24 Stunden bezogen, sind nur dann die

Beträge von Zellkonzentration und Exkretionsrate numerisch gleich, wenn Ausscheidungsvolumen und Zeit (hier Minutenzahl) numerisch gleich sind, d.h. wenn der Proband genau 1440 ml am Tage (1 Tag = 1440 min) ausscheidet. Dieses Volumen entspricht etwa einer durchschnittlichen Tagesdiurese eines Erwachsenen. Da die vorgenannten Untersucher in ihren Studien i.d.R. mit gesunden, euhydrierten Probanden arbeiteten, ergab sich die o.a. numerische Gleichheit von Konzentration und Exkretion.

Unter den nicht standardisierten Bedingungen des klinischen Alltages mit den beträchtlichen inter- und intraindividuellen Schwankungen der Diurese dürfte es jedoch kaum zulässig sein, ohne die Kenntnis der ausgeschiedenen Harnmenge mit der bloßen Bestimmung der Zellkonzentration zwischen pathologischer oder physiologischer Zellauscheidung differenzieren zu wollen.

Sicherlich ist es unter den klinischen Routinebedingungen oft schwer möglich, eine zuverlässige Bestimmung der Exkretionsrate vorzunehmen.

Eine einfache und relativ zuverlässige Orientierung (FAVRE (18), KUTTER et al. (37)) hinsichtlich des spezifischen Harngewichtes (und damit indirekt zur Harnmenge) könnten die Teststreifen MD-Spezial Fa. Madaus Diagnostik (Köln) leisten. KUTTER et al. (38) fanden eine - zwar nicht lineare sondern polynomale - hochsignifikante Korrelation zwischen Diurese und spezifischem Gewicht.

So könnte bei Patienten mit konzentriertem oder dilutiertem Urin die Untersuchung unter euhydrierten Bedingungen wiederholt werden. Es ist dann, wie oben dargelegt, auch möglich, die Zellkonzentration als diagnostisches Kriterium heranzuziehen.

4.4. Korrelation von Urinfluß pro Minute und Zellexkretion

Bei der Korrelierung des Urinflusses (in ml) pro Minute mit den Zellexkretionen ergaben sich keine eindeutigen Ergebnisse. So konnten für Erythrozyten während der Antidiurese keine Korrelation, jedoch bei forcierter Diurese eine Korrelation im 95-%-Bereich ermittelt werden. Die Leukozyten zeigten im Konzentrationsversuch eine Korrelation im 99-%- Bereich, jedoch keine im Verdünnungsversuch.

4.5. Korrelation des Quotienten der Urinflüsse aus Konzentrations- und Verdünnungsversuch und dem Quotienten der Zellexkretionsraten

Die Korrelierung des relativen Anstieges des Harnflusses mit dem relativen Anstieg der Zellexkretion ergab sowohl für die Erythrozyten ($r = 0,5895$) als auch für die Leukozyten ($r = 0,5453$) eine Übereinstimmung im 95-%-Bereich.

Somit ergibt sich eine direkte Abhängigkeit des intraindividuellen relativen Anstiegs der Zellausscheidung der Niere von der relativen Zunahme des Urinflusses.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die von ADDIS (1,2) postulierte zeitliche Konstanz der Zellausscheidung der Niere besteht nicht. Vielmehr gibt es eine erhebliche Steigerung der Zellausscheidung unter forcierter Diurese. Diese höheren Zellzahlen korrelierten mit den Zellzahlen der Antidiurese unter den Bedingungen dieser Arbeit hochsignifikant (relativer Anstieg um den Faktor 3).

Im weiteren wurde eine direkte Abhängigkeit des intraindividuellen relativen Anstiegs der Zellausscheidung der Niere von der relativen Zunahme des Urinflusses sowohl für Erythrozyten als auch für Leukozyten gefunden.

Die gezeigte Abhängigkeit der Zellausscheidung der Niere von den jeweiligen Diuresebedingungen macht es erforderlich, bei der exakten Bestimmung der Zellzahlen im Urin, Ausscheidungsvolumen und -zeit anzugeben bzw. die Bestimmung unter streng standardisierten Bedingungen vorzunehmen, da anderenfalls die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse stark eingeschränkt ist.

Untersuchungen zur Bestimmung eines standardisierten diuretischen Faktors sollten folgen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 ADDIS T:
Glomerular nephritis p 6
MacMillian New York 1948

2 ADDIS T:
The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals
J Clin Invest 2:409-415, 1925-26

3 BAIERLAND O v:
Mark aller Erzneien
zitiert nach: RIHA O, FISCHER W:
Harndiagnostik bei Isaak Judaeus, Gilles de Corbeil und Ortolf von Baierland - Beobachtungen zur Bearbeitungstechnik
Sudhoffs Arch 72(2):212-224, 1988

4 BIRCH DF, FAIRLEY KF, WHITHWORTH JA, FORBES IK, FAIRLEY JK, CHESHIRE GR, RYAN GB:
Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular haematuria
Clin Nephrol 20(2):74-78, 1983

5 BRENNER BM, HUMES HD:
Mechanics of Glomerular Ultrafiltration
New Engl J Med 297:148-154, 1977

6 BROSIG W, KOLLWITZ AA, MÜNZNER H, REISMANN B:
Untersuchungen zum normalen Harnsediment des Menschen
Urologe 4:241-244, 1965

7 BROWN DC:
Hematuria - When is it cause for alarm ?
Postgrad Med 82(4):112-118, 1987

8 BRÜHL P, MÜLLER-MARIENBURG HWL, SÖKELAND J:
Beurteilung von Harnbefunden in der urologischen Diagnostik - Leukozyturie - Hämaturie - Bakteriurie
Mün Med Wschr 27:1448-1452, 1967

9 BRÜHL P, MIKOLAI D, VAHLENSIECK W:
Problemdiagnose "Leukozyturie"
Ein einfaches Verfahren zur quantitativen
Bestimmung der Harnzellkonzentration
Urologe A 18:278-283, 1979

10 BRUMFITT W:
Urinary cell counts and their value
J clin Path 18:550-555, 1965

11 CARLSON EC, KENNEY MC:
Preparation and Histoarchitecture of Ultrastructurally Pure Glomerular Basement Membrane
Renal Physiol 3:280-287, 1980

12 CARSON CC, SEGURA JW, GREENE LF:
Clinical Importance of Microhematuria
JAMA 241:149-150, 1979

13 CORVIN HL, SILVERSTEIN MD:
Microscopic Hematuria
Clin Lab Med 8:601-610, 1988

14 CUSHNER HM, COPLEY JB:
Review: Back to Basics: The Urinalysis
A Selected National Survey and Review
Am J Med Sci 297:193-196, 1989

15 DENNIS VW, KRUEGER RP, ROBINSON RR:
Hematuria, Leukocyturia, and Cylindruria
in EDELMAN CM (editor):
Paediatric kidney disease pp 312-315
Little, Brown & Co Boston 1978

16 FAIRLEY KF:
Urinalysis
in SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW (editors):
Diseases of the Kidney, 4th edition
Little, Brown & Co Boston 1988

17 FAIRLEY KF, BIRCH DF:
A simple method for identifying glomerular bleeding
Kidney Int 21:105-108, 1982

18 FAVRE H:
Evaluation de la méthode de détermination du poids spécifique des urines par une bandelette
Ann Biol Clin 43:217 1985

19 FORLAND M:
Urinalysis
in STERN JH et al (editors):
Internal Medicine, 2nd edition
Little, Brown & Co Boston 1987

20 FROREICH A, KAUFMANN J, MÜLLER-PLATHE O, HENZE D:
Das Mikrosediment. Eine neue Methode der quantitativen Bestimmung cellulärer Harnbestandteile
Urologe A 13:24-26, 1974

21 GOLDBERG B:
Zur Kenntnis der Pyurie und der Haematurie
Berl Klin 32:1071-1074, 1895

22 GADEHOLT H:
Quantitative Estimation of Cells in Urine
An Evaluation of the Addis Count
Acta med scan 183:369-374, 1968

23 GUDER WG, HEIDLAND A:
Urine Analysis - Report on the Workshop Conference of the German Society for Clinical Chemistry and the Society of Nephrology in Würzburg, October 25-26, 1985
J Clin Chem Clin Biochem 24:611-620, 1986

24 HAECKEL R:
Empfehlungen zur Anwendung statistischer Methoden beim Vergleich klinisch-chemischer Analyseverfahren
J Clin Chem Clin Biochem 20:107-100, 1982

25 HAMBURGER J, MATHÉ G, VERBIZIER J d:
Note sur une méthode de numération des éléments figurés de l'urine
Ann Biol Clin 8:627-628, 1950

26 HOTTINGER R:
Ueber quantitative Eiterbestimmungen im Harne nebst Bemerkungen ueber Centrifugiren und Sedimentiren.
Zbl med Wiss 31:255-257, 1893

27 KERP L, MERKER H, FREY J:
Über Methodik und diagnostischen Wert eines Zählverfahrens für geformte Harnbestandteile
Klin Wschr 34:1147-1151, 1956

28 KESSON AM, TALBOTT JM, GYORY AZ:
Microscopic Examination of Urine
Lancet 2:809-812, 1978

29 KINCAID-SMITH P:
Haematuria and exercise-related haematuria
Br Med J 285:1595-1596, 1982

30 KINDRACHUK RW, STAMEY TA:
Urinalysis
in WALSH PC, GITTES RF, PERLMUTTER AD, STAMEY TA (editors): Campbell's Urology Vol 1, 5th edition
WB Saunders Co Philadelphia 1984

31 KLOSTERHALFEN H:
Moderne Nierenfunktionsprüfungen in Klinik und Praxis
Urologe 1:64-71, 1962

32 KLOSTERHALFEN H, GIEBEL O, PLESSOW D:
Über den Harnsedimentbefund gesunder Männer
Dtsch Med Wschr 97:1234-1238, 1972

33 KOHSE KP, WISSER H:
Problems of quantitative urine analysis
Ann Biol clin 45:630-641, 1987

34 KRECKE HJ, SCHÜTTERLE G:
Quantitative Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Erythrozyten und Leukozyten im normalen Urin
Dtsch Arch Klin Med 207:118-139, 1961

35 KRECKE HJ, SCHÜTTERLE G, ENGERT U:
Zur Wirkung verschiedener Theophyllinverbindungen auf die Exkretionsraten von Erythrocyten und Leukocyten im Urin
Verh Dtsch Ges inn Med 71:915-920, 1965

36 KRECKE HJ, SCHÜTTERLE G, VINCENZ M:
Zur Frage der sogenannten Provokationstests in der Diagnostik chronischer Pyelonephritiden
in MERTZ DP, KLUTHE R:
Aktuelle Probleme der Klinischen Nephrologie
G Thieme Stuttgart 1967

37 KUTTER D, HOLTZMER M:
Erprobung eines Teststreifens zur Bestimmung des "spezifischen Gewichtes" des Harnes
Z med Labor Diagn 25:329, 1984

38 KUTTER D, KREMER A:
Anwendungsmöglichkeiten der Bestimmung des spezifischen Gewichts des Harnes mit Teststreifen
extracta diagnostica 3:210-213, 1989

39 LIN J, WADA H, MAEDA H, HATTORI M, TANAKA H, UENDYAMA F, SUEHIRO A, NOGUCHI K, NAGAI K:
Mechanism of hematuria in glomerular disease. An electron microscopic study in a case of diffuse membranous glomerulonephritis
Nephron 35:68-72, 1983

40 MADSEN KM, APPLEGATE CW, TISHER CC:
Phagocytosis of erythrocytes by the proximal tubule of the rat kidney
Cell Tissue Res 226:363-374, 1982

41 MAKINO H, NISHIMURA S, SODA K, TAKAOKA M, KANESHIGE T, OTA Z:
Mechanism of hematuria
I. Electron microscopic demonstration of the passage of a red blood cell through a glomerular capillary wall in rat masugi nephritis
Virchows Arch (Cell Pathol) 50:199-208, 1986

42 MAKINO H, NISHIMURA S, TAKAOKA M, OTA Z:
Mechanism of Hematuria
II. A Scanning Electron Microscopic Demonstration of the Passage of Blood Cells through a Glomerular Capillary Wall in Rabbit Masugi Nephritis
Nephron 50:142-150, 1988

43 MARJANI AJ, LUANGPHINITH S, LOO S, SCOTTOLINI A, HODGES C:
Dipstick chemical urinalysis: An accurate cost-effective screening test
J Urol 132:64-66, 1984

44 MÖLLER B:
Zur Problematik des Leukozyten-Nachweises im Urin Vergleich einer neuen chemischen Nachweismethode mit der Zählung der Leukozyten im Urinsediment
Inaug Diss Hamburg 1981

45 MOORE GP, ROBINSON M:
Do Urine Dipsticks Reliably Predict Microhematuria ? The Bloody Truth !
Ann Emerg Med 17:257-260, 1988

46 MOURADIAN JA, SHERMAN RL:
Passage of an Erythrocyte through a Glomerular-Basement-Membrane Gap
New Engl J Med 293:940-941, 1975

47 NENTWIG H:
Untersuchungen zur Ermittlung der normalen Zellausscheidungsrate im Urin gesunder Männer mit der Microsediment-Methode
Inaug Diss Hamburg 1974

48 NOWSKI A
Zur Methodik der quantitativen Zelluntersuchung im Urin; Vergleich von zeitbezogener und volumenbezogener Zellausscheidung.
Inaug Diss Hamburg 1976

49 POSNER C:
Ueber Pyurie. Vortrag vor der 65. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte, Nürnberg.
Berl Wschr 30:954, 1893

50 RAVEL R:
Clinical laboratory medicine, 5th edition
Year Book Philadelphia 1989

51 RESNICK JB, HAMBURGER RJ:
Clinical Assessment of Renal Function
in FLAMENBAUM W, HAMBURGER RJ:
Nephrology, Lippincott Philadelphia 1982

52 RUPP W:
Kritik der cytologischen Harndiagnostik
Ärztl Wschr 14:113-116, 1959

53 SCHRAMEK P, SCHUSTER FX, GEORGOPOULOS M, PORPACZY P
Value of Urinary Erythrocyte Morphology in Assessment of Symptomless Microhaematria
Lancet II:1316-1319, 1989

54 SOLOMON R, HELLER K, GUTMAN S:
Clinical Significance of Dipstick-Negative, Sediment-Positive Urines:
Two Reagent Dipsticks Compared
Clin Chem 33:418, 1987

55 SCHMID-SCHÖNBEIN H, WELLS R:
Fluid drop-like transition of erythrocytes under shear
Science 165:288-291, 1969

56 SCHUETZ E, SCHAEFER RM, HEIDBREDER E, HEIDLAND A:
Effect of Diuresis on Urinary Erythrocyte Morphology in Glomerulonephritis
Klin Wschr 63:575-577, 1985

57 SIEBECK R:
Die Beurteilung und Behandlung der Nierenkranken
JCB Mohr Tübingen 1920

58 STANSFELD JM, WEBB JKG:
Observations on pyuria in children
Arch Dis Childh 28:386-391, 1953

59 TIEBOSCH A,FREDERICK PM, VAN BREDA PJC, MOOY JMV, VAN RIE H, VAN DE WIEL T, WOLTERS J, ZEPPENFELDT E:
Thin-Basement-Menbrane Nephropathy in Adults with Persistent Hematuria
N Engl J Med 320:14-18, 1989

60 VOLHARD F:
Über die funktionelle Unterscheidung der Schrumpfnieren.
Verh Dtsch Ges inn Med 27:735-743, 1910

61 WALB D, FIEGEL P:
Mikroskopische Urinuntersuchungen
Med Welt 30:202-206, 1979

62 WAKKERS PJM, HELLENDOORN HBA, OP DE WEEGH GJ, HEER-SPINK AF
Applications of statistics in clinical chemistry. A critical evaluation of regression lines
Clin Chim Acta 64:173-184, 1975

63 WEED RI:
The importance of erythrocyte deformability
Am J Med 49:147-150, 1970

64 WINTHER KA, KNAUTH T:
Über das quantitative Harnsediment
Med Mschr 11:154-156, 1956

65 Wissenschaftliche Tabellen GEIGY, Bd. 2 (S 189), 8 Aufl, Geigy Basel 1979

Danksagung

Für ihre Hilfe bei der Entstehung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn **Prof. Dr. J. Kaufmann**, bei meinem Vater, Herrn **Dr. E. Wolf** sowie bei Herrn **Prof. Dr. H.J. Krecke**, Herrn **Prof. Dr. O. Müller-Plathe** (beide Allgemeines Krankenhaus Altona), Herrn **Prof. Dr. Berger** (Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, Institut für Biomathematik) und Herrn **Dr. Jäger** (Medizinische Univ.-Klinik Greifswald) bedanken.

Beim Zusammentragen der Literatur haben mir die Bibliothekarinnen Frau **Nancy Baxter** (Health Center Library, Waterbury, Conn.) und Frau **Judy Nicholson** (Medical Library, Rockhampton, Qld.) sehr geholfen.

Curriculum vitae

geb. am 29. Juni 1962 in Greifswald
Vater: Dr. Ernst Wolf, Dipl.-Chemiker
Mutter: Hannelore Wolf, geb. Krüger, Lehrerin

1968 - 1980	Schulzeit
1980	Abitur
1980 - 1982	Wehrdienst
1982/83	Krankenpflege-Tätigkeit
1983 - 1990	Studium der Medizin an den Universitäten Greifswald und Hamburg
1989	Mitarbeit am Medizinischen Informationssystem (Software) des F. K. Schattauer Verlages Stuttgart
1989/90	Praktisches Jahr an Lehrkrankenhäusern der Yale University School of Medicine (New Haven, Conn.), der University of Queensland Medical School(Brisbane) sowie der Universität Hamburg
1990	Ärztliche Prüfung in Hamburg Arzt im Praktikum in der Urologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Altona, Hamburg