



Masterarbeit

Entwicklung und Validierung eines Vorhersagemodells zur Diagnostik von Harnwegsinfektionen mittels UF-5000 Durchflusszytometrie

eingereicht an der

Fakultät Physikalische Technik/Informatik der

Westsächsischen Hochschule Zwickau

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Master of Science (M. Sc.)

vorgelegt von: **Sulaiman, Ali** **Geb. am: 22.01.1993**

Medizin- und Gesundheitstechnologie (Master)

- Ausgegeben von: Prof. Dr. rer. pol. Christoph Laroque
- Erstbetreuer/Zweitbetreuer: Prof. Dr. rer. pol. Christoph Laroque
Prof. Dr. Sven Hellbach
- Betreuer des Auftraggebers: Jun. Prof. Dr. Harb, Hani
- Assistenzbetreuer: Herr Rayan Suliman (Facharzt im Labormedizin)

Autorenreferat

Harnwegsinfektionen zählen zu den am häufigsten auftretenden bakteriellen Infektionen und stellen eine signifikante Herausforderung für die klinische Diagnostik dar. Die routinemäßige Anlage von Urinkulturen ist mit einem hohen zeitlichen und ressourcenintensiven Aufwand verbunden und resultiert häufig in Verzögerungen bei der Befundübermittlung. Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Validierung eines Vorhersagemodells, das eine effizientere Triage von Urinproben ermöglicht.

Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf Messdaten der Sysmex UC- 3500 und UF- 5000. Mittels ROC-Analysen wurden optimale Cut-offs für bakterielle und entzündliche Marker (Bakterienzahl, Leukozytenzahl) bestimmt.

Darüber hinaus wurde ein reduziertes Kombinationsmodell aus Teststreifendaten und UF-Parametern entwickelt. Mit einem maximalen AUC-Wert von 0,81 konnte die multiparametrischen Verfahren geringfügige Vorteil gegenüber den einzelparametrischen Methoden zeigen.

Die vorliegende Studie kommt zu dem Schluss, dass der Einsatz der Durchflusszytometrie (UF-5000) in erster Linie zu einer Reduktion des Zeitaufwands führt. Das präsentierte Konzept leistet somit einen Beitrag zur Rationalisierung der mikrobiologischen Routinediagnostik.



Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit in allen Teilen selbstständig angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, und dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form in noch keiner anderen Prüfung vorgelegen hat. Mir ist bewusst, dass ich Autor/in der vorliegenden Arbeit bin und volle Verantwortung für den Text trage.

Ich erkläre, dass ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken – dazu gehören auch Internetquellen – übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht und die entsprechenden Quellen angegeben habe.

Mir ist bewusst, dass meine Arbeit auf Plagiate überprüft werden kann. Mir ist bekannt, dass es sich bei der Abgabe eines Plagiats um ein schweres akademisches Fehlverhalten handelt und dass Täuschungen nach der für mich gültigen Prüfungsordnung geahndet werden.

Zusätzlich versichere ich, dass ich auf künstlicher Intelligenz (KI) basierende Werkzeuge nur in Absprache mit den Prüfern verwendet habe. Dabei stand meine eigene geistige Leistung im Vordergrund, und ich habe jederzeit den Prozess steuernd bearbeitet.

Diese Werkzeuge habe ich im Quellenverzeichnis in der Rubrik „Übersicht verwendeter Hilfsmittel“ mit ihrem Produktnamen und einer Übersicht des im Rahmen dieser Prüfungs-/Studienarbeit genutzten Funktionsumfangs unter Angabe der Textstelle in der Arbeit vollständig aufgeführt.

Ich versichere, dass ich keine KI-basierten Tools verwendet habe, deren Nutzung die Prüfer explizit schriftlich ausgeschlossen haben. Ich bin mir bewusst, dass die Verwendung von Texten oder anderen Inhalten und Produkten, die durch KI-basierte Tools generiert wurden, keine Garantie für deren Qualität darstellt.

Ich verantworte die Übernahme jeglicher von mir verwendeter maschinell generierter Passagen vollumfänglich selbst und trage die Verantwortung für eventuell durch die KI generierte fehlerhafte oder verzerrte Inhalte, fehlerhafte Referenzen, Verstöße gegen das Datenschutz- und Urheberrecht oder Plagiate.

Ort, Datum

Unterschrift



Vorwort

Diese Arbeit resultiert nicht nur aus wissenschaftlicher Auseinandersetzung, sondern auch aus vielfältiger Unterstützung, Ermutigung und Begleitung auf persönlicher wie akademischer Ebene.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Mutter und meinem verstorbenen Vater, für ihre Werte, Fürsorge und Unterstützung auf meinem gesamten Bildungsweg. Ebenso danke ich meinen Schwestern für ihren beständigen Rückhalt und ihr Vertrauen.

Mein aufrichtiger Dank gilt zudem meiner Ehefrau Haya, deren Geduld, Verständnis und uneingeschränkte Unterstützung mir in jeder Phase dieser Arbeit Halt gegeben haben. Ohne sie wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Rayan Suliman, dessen Idee dieser Arbeit zugrunde liegt und der mich durch seine fachliche Expertise, kontinuierliche Unterstützung und persönliche Ermutigung maßgeblich begleitet hat.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meinen akademischen Lehrern (Jun. Prof. Dr. Harb, Hani, Prof. Dr. rer. pol. Laroque, und Prof. Dr.-Ing. Hellbach), die mich während dieser Arbeit fachlich wie persönlich begleitet und gefördert haben. Ihre Expertise, ihr Vertrauen und ihre konstruktive Kritik haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ali Sulaiman

10.01.2026

Inhaltsverzeichnis

Autorenreferat.....	I
Selbstständigkeitserklärung.....	II
Vorwort.....	III
Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis.....	X
Anlagenverzeichnis.....	XIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Forschungsziele und Forschungsfragen.....	1
1.2 Vorgehensweise und Aufbau der Arbeit.....	2
2 Geschichte und Bedeutung der Urindiagnostik.....	3
3 Überblick über Urindiagnostik.....	6
3.1 Zusammensetzung des Urins.....	6
3.2 Physikalische Untersuchung des Urins.....	7
3.2.1 Farbe.....	8
3.2.2 Geruch.....	9
3.2.3 Trübung.....	9
3.2.4 Spezifisches Gewicht (Specific Gravity).....	9
3.2.5 Osmolalität.....	10
3.3 Chemische Untersuchung des Urins.....	10
3.4 Urinpartikelanalyse.....	11
3.4.1 Mikroskopische Untersuchung des Urins (Urinsediment).....	12
3.4.2 Die Durchflusszytometrie in der Urindiagnostik.....	12
4 Harnwegsinfektion (HWI) – Epidemiologie.....	13
4.1 Definition und Epidemiologie der HWI.....	13
4.2 Klassifikation der HWI.....	14

4.3	Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen	15
4.4	Spektrum häufiger Erreger	15
4.5	Diagnostik der HWI	16
4.5.1	Teststreifen (dipstick, U-Stix).....	17
4.5.2	Urinpartikelanalyse.....	17
4.5.3	Urinkultur.....	17
4.6	Therapie der HWI.....	18
4.7	Überblick über HWI-Diagnostik im Uniklinikum Dresden.....	19
5	Material und Methoden	24
5.1	Forschungsdesign	25
5.2	Datenerhebung	25
5.3	Datenanalyse	26
5.3.1	Analyse der Mikrobiologische-Daten (MiVi-Daten).....	26
5.3.2	Analyse der Klinische Chemie-Daten (IKL-Daten)	32
5.3.3	Datenverknüpfung.....	35
5.3.4	Definition und Dichotomisierung der Variablen.....	36
5.3.5	Modelling.....	38
6	Ergebnisse	40
6.1	Erregerspektrum.....	40
6.2	Analyse der Parameter in Abhängigkeit zur Zielvariable	41
6.2.1	Kulturtyp.....	41
6.2.2	Kulturart (Mono-/Multikulturen).....	44
6.2.3	Gesamtkeimzahl	47
6.2.4	Gramverhalten	50
6.2.5	Keime der vorderen Harnröhre.....	53
6.3	Modellierung.....	56
6.3.1	Modell auf Basis der Durchflusszytometrie-Parameter	56
6.3.2	Reduziertes Durchflusszytometrie Modell	58

6.3.3	Kombinationsmodell (Durchflusszytometriedaten und Streifendaten) .	59
6.3.4	Reduziertes Modell: Bakterien, Leukozyten und Nitrit.....	61
6.3.5	Reduziertes Modell: Bakterien, Leukozyten (Durchflusszytometrie) ...	63
7	Diskussion.....	65
7.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	65
7.2	Interpretation der Ergebnisse im Kontext der Forschungsfragen	66
7.3	Vergleich mit der Literatur	69
7.4	Klinische Implikationen (Take-Home-Messages).....	75
7.5	Forschungslücken (Limitationen)	75
7.6	Relevanz der Arbeit.....	75
7.7	Zukünftige Forschungsrichtungen	76
8	Übersicht verwendeter Hilfsmittel.....	78
9	Literaturverzeichnis	79
10	Anlagen.....	86

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Illustration eines mittelalterlichen Arztes, der den Urin untersucht, um Krankheiten zu diagnostizieren [4].</i>	4
<i>Abbildung 2: Eine historische Betrachtung der Urinfarbe, wie sie in Ulrich Pinders „Epiphanie medicorum“ (gest. 1519) dargestellt wird (Harnglasscheibe) [7].</i>	5
<i>Abbildung 3: Prävalenz häufiger Erreger der HWI [39].</i>	16
<i>Abbildung 4: UN-Serie [47].</i>	20
<i>Abbildung 5: U-WAM (Intelligentes Datenmanagement (Work Area Information Management System)) [49].</i>	21
<i>Abbildung 6: Matrix–Assistierte Laser–Desorption–Ionisierung (MALDI). Links: Technische Beschreibung von MALDI-TOF MS [50], Rechts: MALDI-Gerät im MIVI.</i>	22
<i>Abbildung 7: VITEK-System [51].</i>	23
<i>Abbildung 8: Ist-Zustand der Urine-Diagnose am Uniklinikum Dresden.</i>	24
<i>Abbildung 9: Soll-Zustand der Urine-Diagnose am Uniklinikum Dresden.</i>	25
<i>Abbildung 10: Prozentsatz der Proben, die aus der allgemeinen Stichprobe 'entfernt' wurden.</i>	29
<i>Abbildung 11: Verteilung von Abnahmedatum (Stunden des Tages).</i>	30
<i>Abbildung 12: Verteilung von Anforderungsdatum (Stunden des Tages).</i>	30
<i>Abbildung 13: Histogramm der Latenzzeit (≤ 24 Stunden).</i>	31
<i>Abbildung 14: Verteilung von Abnahmedatum (Stunde des Tages).</i>	33
<i>Abbildung 15: Verteilung von Anforderungsdatum (Stunde des Tages).</i>	34
<i>Abbildung 16: Histogramm der Verzögerungszeit in plausible IKL-Daten.</i>	34
<i>Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Kulturtypen.</i>	42
<i>Abbildung 18: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter zur Unterscheidung zwischen positiven Kulturen und negativen Kulturen.</i>	44
<i>Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Kulturarten.</i>	45
<i>Abbildung 20: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter zur Unterscheidung zwischen positiven Kulturen (Monokulturen) und negativen Kulturen.</i>	46
<i>Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Gesamtkeimzahl.</i>	47
<i>Abbildung 22: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter bei der Unterscheidung hoher Gesamtkeimzahlen (104–105 sowie > 105; positiv) gegenüber niedrigen Gesamtkeimzahlen (0 und < 104; negativ).</i>	49
<i>Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der Grambestimmung.</i>	50

<i>Abbildung 24: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter zur Differenzierung zwischen gramnegativen Kulturen (gram_negativ und gram_mix; positiv) und grampositiven bzw. negativen Kulturen (negativ).</i>	52
<i>Abbildung 25: Prozentuale Verteilung der KDVB-Status.</i>	53
<i>Abbildung 26: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter zur Differenzierung zwischen true-positiven Kulturen (positiv) und KDVB- sowie negativen Kulturen (negativ).</i>	55
<i>Abbildung 27: ROC-Kurven für UF-Modelle.</i>	58
<i>Abbildung 28: ROC-Kurven für Reduziertes Durchflusszytometrie Modell.</i>	59
<i>Abbildung 29: ROC-Kurven für Kombinationsmodell (Top-Parameter aus Durchflusszytometrie-Modell mit Streifenparameter).</i>	61
<i>Abbildung 30: ROC-Kurven für reduziertes Modell: Bakterien, Leukozyten (Durchflusszytometrie) und Nitrit (Streifentest).</i>	63
<i>Abbildung 31: ROC-Kurven für reduziertes Modell: Bakterien und Leukozyten (Durchflusszytometrie).</i>	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der wichtigsten Meilensteine in der Urindiagnostik bis 19.

<i>Jahrhundert.....</i>	<i>6</i>
<i>Tabelle 2: Hauptbestandteile im normalen Urin.....</i>	<i>7</i>
<i>Tabelle 3: häufigsten anormalen Urinfarben.</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 4: klinische Relevanz verschiedener Parameter des Urinteststreifens.</i>	<i>11</i>
<i>Tabelle 5: klinische Relevanz verschiedener Parameter der Urinpartikelanalyse.....</i>	<i>11</i>
<i>Tabelle 6: Digitale Mikroskopie vs. Durchflusszytometrie in der Urinanalytik.</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 7: häufige Erreger für HWI.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 8: Parameter der UC-3500 und UF-5000.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 9: Spalten der importierten Mivi-Daten.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 10: Spalten der importierten IKL-Daten.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 11: Die zehn häufigsten Erreger in Mivi-Daten.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 12: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifentest) Urin-Parameter zur Unterscheidung verschiedener Kulturtypen.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 13: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifentest) Urin-Parameter zur Unterscheidung verschiedener Kulturarten.</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 14: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifentest) Urinparameter zur Differenzierung verschiedener Gesamtkeimzahl-Kategorien.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 15: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifentest) Urinparameter zur Differenzierung verschiedener Grambestimmung-Kategorien.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 16: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifentest) Urinparameter zur Differenzierung unterschiedlicher KDVB-Status.</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regression zur Vorhersage eines positiven Bakteriennachweises.</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 18: Übersicht der Leistungskennzahlen der Studien basierend auf bakteriellen Cut-off-Werten (UFBakt, [BACT/μL]).....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 19: Übersicht der Leistungskennzahlen der Studien basierend auf leukozytären Cut-off-Werten (UFLeu, [LEU/μL]).....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 20: Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit und Modellansätze der eigenen Arbeit im Kontext publizierter Studien zur Urindurchflusszytometrie.....</i>	<i>74</i>

Abkürzungsverzeichnis

ALB: Albumin.

ANR: Anforderungsnummer.

ASB: Asymptomatische Bakteriurie.

AUC: Area Under the Curve.

BLD: Hämoglobin / Erythrozyten (Teststreifen).

CCD: ladungsgekoppeltes Gerät (charge-coupled device).

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CMOS: Komplementäres Metall-Oxid-Halbleiter (Complementary metal-oxide-semiconductor).

CRE: Kreatinin.

DT: Decision Tree (Entscheidungsbaum).

DU-10: Modul der digitalen Mikroskopie der Firma Sysmex.

HPF: High power field.

HWI: Harnwegsinfektion.

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten

IKL: Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

KBE: Koloniebildende Einheiten (Colony Forming Units).

KDVH: Keime der vorderen Harnröhre.

KET: Ketonkörper.

KIS: Krankenhausinformationssystem.

LEU: Leukozyten.

LIS: Laborinformationssystem.

LR: Likelihood Ratio.

MALDI-TOF MS: Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight Mass Spectrometry.

MIQ: Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards

MiVi: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie.

µL: Mikroliter.

MRE: Multiresistente Erreger

MRGN: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MRSA: Multi-resistente gramnegative Stäbchen

MTL: Medizinische/r Technologie/-in für Laboratoriumsanalytik

NIT: Nitrit.

NPV: Negativer prädiktiver Wert

PID: Patientenidentifikation.

PNR: Patientenummer.

PPV: Positiver prädiktiver Wert

PRO: Protein.

RBC: Red Blood Cell

ROC-Kurve: Receiver Operating Characteristic Kurve.

RTE-Zellen: Tubuläre Nierenepithelzellen

SE: Sensitivität.

SG: Spezifisches Gewicht (Specific Gravity).

SP: Spezifität.

U-BILq: Bilirubin (Teststreifenanalyse).

UC-3500: Modul der Teststreifenanalyse der Firma Sysmex.

UERYq: Erythrozyten (Teststreifenanalyse).

UFBakt: Bakterienanzahl (Durchflusszytometer).

UFERY: Erythrozytenanzahl (Durchflusszytometer).

UFHefe: Hefezellenzahl / Pilze-Zahl (Durchflusszytometer).

UFKon: Konduktivität (Durchflusszytometer).

UFLeu: Leukozytenanzahl (Durchflusszytometer).

UFPIEp: Plattenepithelien (Durchflusszytometer).

UFpaZy: Pathologische Zylinder (Durchflusszytometer).

UFSalz: Salzkristalle (Durchflusszytometer).

UFSper: Spermien (Durchflusszytometer).

UFZyl: Hyaline Zylinder (Durchflusszytometer).

UF-5000: Modul der Urin-Durchflusszytometrie der Firma Sysmex.

UGLUq: Glukose (Teststreifenanalyse).

UHBq: Hämoglobin (Teststreifenanalyse).

UKETq: Ketonkörper (Teststreifenanalyse).

ULEUq: Leukozyten (Teststreifenanalyse).

UNITq : Nitrit (Teststreifenanalyse).

UPROq: Protein (Teststreifenanalyse).

URO: Urobilinogen (Teststreifenanalyse).

UpH: pH-Wert (Teststreifenanalyse).

UUBGq: Urobilinogen (Teststreifenanalyse).

U-WAM: Work Area Information Management-System vom Sysmex.

VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken

WBC: White Blood Cell

Anlagenverzeichnis

Anlage 1: R-Skripte der Auswertungen

Anlage 2: Elektronisch verfügbare und genutzte Quellen

1 Einleitung

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten bakteriellen Infektionen und stellen weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar [1]. Sie belasten die Gesundheitssysteme erheblich und verursachen beträchtliche Kosten. Traditionell werden Harnwegsinfektionen durch mikroskopische Untersuchungen und mikrobiologische Kulturen diagnostiziert. Diese Methoden sind jedoch zeitaufwändig und erfordern spezialisiertes Personal. Angesichts der Notwendigkeit einer schnellen und präzisen Diagnose sind automatisierte Verfahren von großem Interesse.

Die Entwicklung eines multivariablen Entscheidungsunterstützungsmodells für Harnwegsinfektionen anhand Messdaten des Sysmex UF-5000 Durchflusszytometers kann die Diagnose von Harnwegsinfektionen verbessern, was zu einer präziseren und schnelleren Behandlung führt. Die Validierung und Etablierung eines solchen Modells kann zur Verbesserung der Laboreffizienz beitragen, indem unnötige mikrobiologische Diagnostik vermieden wird, wodurch Zeit, Ressourcen und Kosten eingespart werden.

1.1 Forschungsziele und Forschungsfragen

Die Ziele dieser Masterarbeit sind:

1. Evaluierung der Leistungsfähigkeit der Urinflusszytometrie (Sysmex UF-5000) zur Vorhersage verschiedener Wachstumstypen von Urinkulturen.
2. Entwicklung eines Algorithmus zur Entscheidungshilfe, wann die Durchführung einer Urinkultur am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene in Dresden (MIVI) erforderlich ist.
3. Erstellung einer umfassenden Übersicht über die aktuelle Literatur zur Diagnostik von Harnwegsinfektionen, insbesondere unter Verwendung der Durchflusszytometrie.

Die zentralen Forschungsfragen dieser Arbeit sind:

1. welche spezifischen Messdaten des Sysmex UN-Systems am stärksten mit dem Auftreten von Harnwegsinfektionen korrelieren?

2. Wie genau kann ein multivariates Modell Harnwegsinfektionen im Vergleich zu einzelner Parameter vorhersagen?
3. Und schließlich: Welche Parameterkombinationen liefern die höchste Vorhersagegenauigkeit?

Basierend auf diesen Forschungsfragen werden folgende Hypothesen aufgestellt: Erstens, dass spezifische Messdaten des Sysmex UN-Systems (Durchflusszytometrie und Streifentest), wie die Anzahl der weißen Blutkörperchen, Bakterien und Nitrit, signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Harnwegsinfektionen sind. Zweitens, dass ein auf diesen Parameter basierendes multivariates Vorhersagemodell eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Vorhersage von Harnwegsinfektionen zeigt als die einzelnen Parameter. Drittens, dass ein solches prädiktives Modell die Notwendigkeit mikrobiologischer diagnostischer Verfahren (Urinkulturen) reduzieren kann, indem es eine zuverlässige Vorhersage ermöglicht.

Diese Forschungsfragen und Hypothesen bilden die Grundlage für die Analyse und Diskussion. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen zur Verbesserung der HWI-Diagnostik beitragen.

1.2 Vorgehensweise und Aufbau der Arbeit

Die vorliegende Masterarbeit verfolgt einen retrospektiven, datenbasierten Ansatz zur Entwicklung und Bewertung eines Entscheidungsmodells für die labordiagnostische Triage von Urinproben. Die Datenanalyse basiert auf routinemäßig erhobenen Messdaten aus der Urinreststreifenanalyse (UC-3500) und der Urin-Durchflusszytometrie (UF-5000) des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKL) sowie auf mikrobiologischen Befunden aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie des Universitätsklinikums Dresden (MiVi).

Im ersten Schritt erfolgt eine strukturierte Aufbereitung und Plausibilisierung der verfügbaren Datensätze. Hierzu zählen die Bereinigung fehlerhafter oder unvollständiger Datensätze, die zeitliche Validierung der Proben sowie die patientenbezogene Verknüpfung klinisch-chemischer und mikrobiologischer Daten. Im

Anschluss erfolgt eine systematische Analyse der relevanten Urinparameter hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit dem kulturellen Wachstum.

Auf dieser Grundlage werden prädiktive Modelle entwickelt. Die diagnostische Leistungsfähigkeit der Modelle wird mithilfe von Receiver-Operating-Characteristic (ROC), Sensitivitäts-, Spezifitäts- sowie AUC-Werten (Area under the Curve) evaluiert. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Entwicklung reduzierter Modelle mit wenigen, im Laboralltag stabil verfügbaren Parametern, um eine praxisnahe Implementierung zu ermöglichen.

Der Aufbau der Arbeit ist wie folgt gegliedert:

Kapiteln 2, 3 und 4 führen in die Thematik ein und behandeln die Grundlagen der Urindiagnostik sowie der Harnwegsinfektionen. Neben der historischen Entwicklung werden epidemiologische Aspekte, diagnostische Verfahren und die aktuellen diagnostischen Abläufe am Universitätsklinikum Dresden dargestellt. Kapitel 5 beschreibt das Studiendesign, die Datenerhebung, die Datenverarbeitung sowie die angewandten statistischen Methoden und Modellierungsansätze. In Kapitel 6 werden die Ergebnisse der Parameteranalysen und der entwickelten Modelle dargestellt. Kapitel 7 diskutiert diese Ergebnisse im Kontext der bestehenden Literatur, und beleuchtet Limitationen sowie die laborpraktische Relevanz. Kapitel 7 fasst auch die zentralen Erkenntnisse zusammen und gibt einen Ausblick auf mögliche Weiterentwicklungen und Implementierungsperspektiven im diagnostischen Laborbetrieb.

2 Geschichte und Bedeutung der Urindiagnostik

Hinweise auf Urinuntersuchungen finden sich in Zeichnungen von Höhlenmenschen und in ägyptischen Hieroglyphen, z.B. im Wundenbuch, das auf Papyrus geschrieben wurde und eines der ältesten schriftlichen Dokumente medizinischer Heilverfahren darstellt [2]. Der Ausdruck „urina ut signum“ (Urin als Zeichen) beschreibt in der Medizingeschichte, wie aus einem beobachteten Anzeichen, das auf eine Krankheit hinweist, ein experimentell gewonnenes Symptom wird [3]. In den frühen

hippokratischen Schriften wurde besonders auf die Farbe des Urins und die sogenannten contenta geachtet, die als Trübung (nephele), Suspension (enaiorema) und Niederschlag (hypostasis) unterschieden wurden [3]. Bilder früherer Ärzte zeigen häufig die Untersuchung einer blasenförmigen Urinflasche (Abbildung 1). Obwohl sie nicht über die ausgefeilten Testmechanismen verfügten, die uns heute zur Verfügung stehen, konnten sie aus grundlegenden Beobachtungen wie Farbe, Trübung, Geruch, Volumen, Viskosität und sogar Süße diagnostische Informationen ableiten. Die Urinanalyse hat sich jedoch über die physikalische Untersuchung des Urins hinaus auf die chemische Analyse und mikroskopische Untersuchung des Urinsediments ausgedehnt [2].



Abbildung 1: Illustration eines mittelalterlichen Arztes, der den Urin untersucht, um Krankheiten zu diagnostizieren [4].

In byzantinischer Zeit und bis weit ins Mittelalter hinein benutzten Ärzte zur Diagnose von Krankheiten häufig Urinfarbkarten in Form von Kreisen (Harnglasscheibe). Diese Kreise waren Diagramme, die die Farbe des Urins einer bestimmten Krankheit zuordneten (Abbildung 2, S. 5) [5], [6].

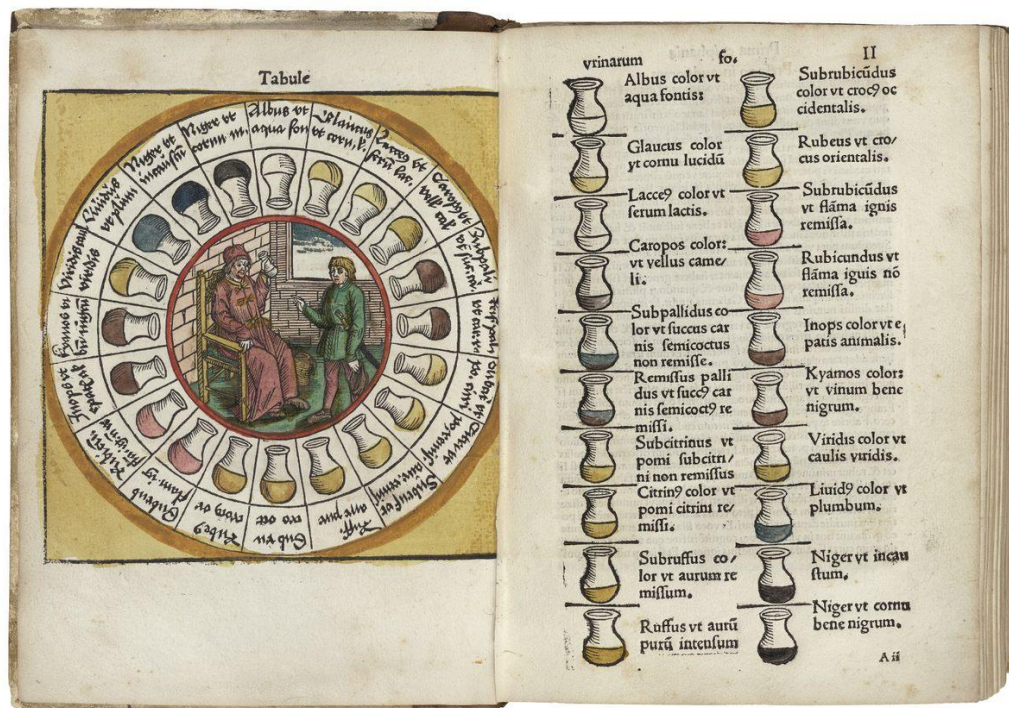


Abbildung 2: Eine historische Betrachtung der Urinfarbe, wie sie in Ulrich Pinders „Epiphanie medicorum“ (gest. 1519) dargestellt wird (Harnglasscheibe) [7].

Joan Baptista van Helmont (1579 - 1644) hat erstmals systematisch die Zusammensetzung des Urins untersucht und identifizierte durch Destillation verschiedene Salze, von denen er eines als „Meersalz“ bezeichnete [3].

Die Erfindung des Mikroskops im 17. Jahrhundert führte zur Untersuchung von Urinsedimenten und zur Entwicklung von Methoden zur Quantifizierung mikroskopischer Sedimente durch Thomas Addis [2].

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts erfolgte die erstmalige Anwendung einer Methylenblau-Färbung für die Sofortzytologie von Urinsedimenten durch Quensel (1918). Hierdurch gelang die urinzytologische Diagnostik von sieben von zwölf Papillomen und acht von 13 Harnblasenkarzinomen [8]. Der Elektroingenieur Wallace Coulter (1913 - 1998) entwickelte nach dem Zweiten Weltkrieg eine Methode zur Zählung von Teilchen in Elektrolytlösungen [9]. Diese als Coulter-Prinzip bekannte Technik wurde 1954 mit der Einführung des Coulter-Zählers Modell A weiterentwickelt. Dieser Zähler ermöglichte eine schnelle und genaue Zählung der Zellen im Blut. Das Coulter-Prinzip wurde später zur Laser-Durchflusszytometrie erweitert, um Zellpopulationen genauer charakterisieren zu können. Bei der Untersuchung von Urin

stieß die Anwendung des Coulter-Prinzips jedoch auf Schwierigkeiten, da Urin eine Vielzahl von Kristallen, Zelltrümmern und anderen Partikeln enthält [9]. Erst in den späten 1990er Jahren, fast 50 Jahre nach der Einführung der Coulter-Methode, wurden Geräte zur Identifizierung und Zählung von Partikeln im Urin entwickelt [9].

Folgendes ist tabellarische Darstellung der wichtigsten Meilensteine in der Urindiagnostik (Tabelle 1).

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der wichtigsten Meilensteine in der Urindiagnostik bis 19. Jahrhundert.

Zeitraum	Untersuchung	Person
Frühdynastikum und Antike	Farbe, Trübung [3], [6], Geruch, Volumen [2], [6], Viskosität [2], [3] und Süße [1]	unbekannt
2. Jahrhundert	Nierenfunktion	Claudius Galenus [3]
7. Jahrhundert	ausführliche Abhandlung in der Urologie „De urinis libellus“	Theophilus Protospatharios [6]
9. Jahrhundert	"De urinis": ein medizinischer Traktat	Isaak Judacus [3]
14. Jahrhundert	Umfassende Darstellung und spekulativ-theoretische Interpretation der Veränderungen der Contenta im oberen Teil des Hamglases.	Joannes Actuarius [3]
15. Jahrhundert	Bestimmung des spezifischen Gewichtes	Nicolaus von Cues [3]
Ende 15 – Anfang 16. Jahrhundert	chemische Untersuchung des Urins (Beschreibung der Scheidung des Urins in die „Elemente“ durch ein Destillationsverfahren)	Theophrastus Bombast von Hohenheim (Paracelsus)
Ende 16 - Anfang 17. Jahrhundert	systematische Untersuchung der Zusammensetzung des Urins	Joan Baptista van Helmont [3]
17. Jahrhundert	Urinsediment	Thomas Addis [2]
2. Hälfte 17. Jahrhundert	Entdeckung des Phosphors im Urin	Hennig Brand [3]
	süßer Urin bei Diabetes	Thomas Willis [3]
	Proteinnachweis im Urin	Frederik Dekkers [3]
Ende 18. Jahrhundert	ausführliche chemische Analyse des Urins	Fourcroy, Vauquelin [3]
19. Jahrhundert	quantitative chemische Analyse des Urins	Jons Jacob Berzelius [3]
	Entdeckung der Harnzylinder	Johann Franz Simon [3]
	Ammoniak-Gärung des Urins durch Bakterien	Pasteur [3]

3 Überblick über Urindiagnostik

3.1 Zusammensetzung des Urins

Urin ist eine durchsichtige, sterile, bernsteinfarbene Flüssigkeit [5], [10], die in den Nieren gebildet und über die Harnwege ausgeschieden wird [9]. Im Allgemeinen besteht Urin aus Harnstoff und anderen organischen und anorganischen Stoffen, die in Wasser gelöst sind [2], [11]. Die Zusammensetzung des Urins ist in der Regel zu 95

% Wasser und zu 5 % gelöste Stoffe [2]. Die Zusammensetzung des Urins hängt stark von den individuellen Ernährungsgewohnheiten, körperlichen Aktivität, dem Alter, dem Geschlecht, der Hormone und der Tageszeit ab [10], [11]. Die Hauptbestandteile des Urins sind in (Tabelle 2) aufgeführt.

Tabelle 2: Hauptbestandteile im normalen Urin.

Komponente	Konzentration im Urin	Kommentar
Ammonium	19,5 – 43,2 [mEq/Tag] [12]	Die Hauptkomponente der Säureausscheidung im Urin, die normalerweise etwa zwei Drittel der Netto-Säureausscheidung ausmacht [13].
Chlorid	110–250 [mEq/Tag] [14]	Abweichungen zeigen Störungen von Ernährung, Verlusten oder Tubulusfunktion [11].
Eiweiß	sehr wenig oder keine	Eiweiß im Urin kann ein frühes Anzeichen für eine Nierenerkrankung sein, noch bevor Symptome auftreten [15].
Glukose	1 – 15 [mg./100 ml] [16] sehr wenig oder keine	Hinweis auf Diabetes [11].
Harnstoff (Urea)	7 – 20 [mg/dL] [17], [18]	Produkt des Stoffwechsels von Aminosäuren [2], [18]
Harnsäure (Uric acid)	400 – 800 [mg/Tag] [18]	Abbauprodukt von Nukleinsäuren [2]
Kreatinin	< 1,4 [mg/dL] [19]	Produkt des Stoffwechsels von Kreatin in den Muskeln [2]
Kalium (Potassium)	0,9 – 1,1 [g/L] [20]	In Kombination mit Chlorid und anderen Salzen [2]
Kalzium (Calcium)	2,5 –7,5 [mmol/Tag] [14]	Kombiniert mit Chlorid, Sulfat und Phosphat [2]
Natrium (Sodium)	40 – 220 [mEq/Tag] [21]	variiert je nach Aufnahme [2]
Phosphat	15 -50 [mmol/24 Stunde]	Kombiniert mit Natrium zur Pufferung des Blutes [2]

Außerdem enthält Urin geringe Mengen an anderen Stoffen wie Hormonen [10]. Dazu kann der Urin gebildete Bestandteile wie Zellen, Zylinder, Kristalle, Schleim und Bakterien enthalten. Erhöhte Mengen dieser gebildeten Bestandteile sind häufig ein Hinweis auf eine Erkrankung [2], [11].

3.2 Physikalische Untersuchung des Urins

Die erste Untersuchung, die darauf abzielt, die Pathologie einer Urinprobe zu bestimmen, wird als makroskopische Untersuchung bezeichnet. Die physikalische Analyse umfasst Farbe, Trübung, spezifisches Gewicht, Osmolalität und Geruch [22].

3.2.1 Farbe

Die Farbe des Urins unterliegt im Tagesverlauf erheblichen Schwankungen, wobei bei der Mehrzahl der Individuen gelbliche, strohfarbene oder bernsteinfarbene Farbnuancen vorherrschend sind [5], [11].

Die Intensität der Urinfarbe hängt von der Menge und der Konzentration des Urins ab [23]. Die Urinfarbe ist für die vorläufige Beurteilung einer Urinprobe von großem Wert [24], ihre Bedeutung sollte jedoch nicht überbewertet werden [23]. Normale Farbmerkmale der Urin können pathologische Ursachen haben, während abnorme Farbabweichungen ebenso auf natürliche oder externe Pigmente zurückzuführen sein können [11], [23], [24]. Beispielsweise kann gelber oder farbloser Urin große Mengen an Glukose enthalten. Dagegen kann roter Urin, der oft Blut anzeigt, bei genetisch vorbelasteten Personen durch den Verzehr von Rüben verursacht werden [24].

Nachfolgend sind die häufigsten anormalen Urinfarben tabellarisch aufgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3: häufigsten anormalen Urinfarben.

Urinfarbe	Mögliche Ursache	Mögliche Bedeutung
Dunkelgelb/ bernsteinfarben	- Bilirubin [2], [24]	- Hepatitis-Virus [2]
Orange	- Medikamente [24], [25] - Vitaminen [25] - Krankheiten [25]	- Einnahme von Pyridium Medikamenten [2], [24], [25] (Schmerzmedikamente für Harnwegsinfektionen) - Einnahme von Vitaminen (A, B12) [25] - Leber- oder Gallenwegserkrankungen [25]
Rot/ Rosa/ Braun	- Blut im Urin [2] - Essen [2] - Medikamente [2] - Kontamination [24]	- Verzehr von Roter Bete [2], [24] - Glomeruläre Blutungen [2] - Vergrößerte Prostata [25] - Nierensteine [2] - Einnahme von Medikamenten (Rifampicin, Phenolphthalein, Phenindion und Phenothiazinen) [2], [25]
Braun/ schwarz	- Melanin [2], [24] - Homogentisinsäure [2], [24] - Anti-Malaria- Medikamente [2]	- Alkaptonurie [2] - Bösartigen Melanomen [2] - Einnahme von Anti-Malaria-Medikamenten [2] - Leber- und Nierenerkrankungen [2], [25] - Muskelverletzungen [2], [25]
Blau/ Grün	- bakterielle Infektion [24], [25] - Chlorophyllhaltig [2], [24]	- HWI [2], [24], [25] - benigne Hyperkalzämie (bei Kindern) [2], [24], [25]

	- Medikamente [2], [24], [25]	- Atemdesodorierende Mittel (Clorets), übermäßiger Gebrauch von Mundspülungen [2], [24] - Einnahme von Amitriptyline (Elavil) [2], [24], [25]
--	-------------------------------	--

3.2.2 Geruch

Der Geruch einer Urinprobe ist abhängig von der Konzentration des Urins [23], der Standzeit [2], [11], [24], und Lagerung des Urins [24], der Einnahme von Vitamintabletten [11], dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel [2] und Krankheiten. Normaler Urin hat einen charakteristischen aromatischen Geruch, der meist schwach und unauffällig ist [11], [23], [24]. Die häufigste Ursache für einen anormalen, stechenden Geruch im Urin ist Infektionen [2], [11], [23], bei denen Bakterien Ammoniak produzieren [2], [23].

3.2.3 Trübung

Das visuelle Erscheinungsbild einer frisch entnommenen "Clean-Catch" Urinprobe ist in der Regel klar. Allerdings können sowohl pathologische als auch nicht pathologische Substanzen die Klarheit des Urins beeinflussen [24]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Infektionen sowie systemischen Organerkrankungen und einer erhöhten Erythrozyten-, Leukozyten- und Bakterienzahl im Urin sowie einer reduzierten Probenklarheit [2].

3.2.4 Spezifisches Gewicht (Specific Gravity)

Das spezifische Gewicht ist definiert als die Dichte einer Lösung im Verhältnis zur Dichte eines gleichen Volumens destillierten Wassers (SG = 1000) bei gleicher Temperatur [2].

$$SG(\text{Spezifisches Gewicht}) = \frac{\text{Dichte des Urins}}{\text{Dichte eines gleichen Volumens reinen Wassers}} \quad (1)$$

Das spezifische Gewicht (SG) des Urins wird durch die Anzahl der gelösten Stoffe sowie deren Molekülgröße beeinflusst. Die Gleichung zeigt, dass das spezifische Gewicht gegen 1 (1.000) konvergiert, wenn die Dichte des Urins der Dichte von reinem Wasser entspricht. Da es dem Körper physiologisch unmöglich ist, reines Wasser (1.000) auszuscheiden, liegt der niedrigste erreichbare SG-Wert des Urins bei etwa 1.002.

Umgekehrt ist der höchste SG-Wert, den der Urin erreichen kann, der des hyperosmotischen Nierenmarks, d. h. etwa 1.040 [24].

3.2.5 Osmolalität

Die Osmolalität wird definiert als ein Maß für die Konzentration des Urins. Sie fokussiert sich auf die Gesamtzahl der im Urin gelösten Partikel, unabhängig von ihrer Größe oder Art [2]. Dies macht sie zu einem genaueren Indikator als das spezifische Gewicht (SG), das sowohl von der Anzahl als auch von der Masse der Partikel beeinflusst wird. So kann z.B. das Vorhandensein großer Moleküle wie Glukose oder Proteine die SG-Messwerte beträchtlich erhöhen, ohne dass dies einen tatsächlichen Anstieg der Urinkonzentration widerspiegelt. Daher wird die Osmolalität zur Beurteilung der Fähigkeit der Nieren, den Urin zu konzentrieren, bevorzugt [24], da sie ein klareres Bild der Gesamtpartikelkonzentration liefert und nicht von der Größe der gelösten Partikel beeinflusst wird.

Die im klinischen Labor verwendete Maßeinheit ist das Milliosmol (mOsm), da es im Umgang mit Körperflüssigkeiten nicht praktikabel ist, eine so große Maßeinheit wie das Osmol (23 g Natrium pro Kilogramm) zu verwenden [2].

Normale Urinosmolalitätswerte liegen zwischen 50 und 1200 [mOsm/kg] bei einer Zufallsprobe und über 850 [mOsm/kg] nach zwölf bis 14 Stunden ohne Flüssigkeitszufuhr [11].

3.3 Chemische Untersuchung des Urins

Urinteststreifen (Dipsticks bzw. Urinstix) werden routinemäßig für die chemische Analyse von Urin verwendet. Sie ermöglichen eine schnelle Untersuchung von Urinproben auf verschiedene Parameter wie pH-Wert, Protein, Glukose, Ketone, Blut, Bilirubin, Urobilinogen, Nitrit und Leukozytenesterase. Je nach Marke des verwendeten Teststreifens können auch das spezifische Gewicht und die Ascorbinsäure im Urin bestimmt werden [24]. Die folgende (Tabelle 4, S. 11) fasst die klinische Relevanz verschiedener Parameter des Urinteststreifens zusammen.

Tabelle 4: klinische Relevanz verschiedener Parameter des Urinteststreifens.

Parameter	Klinische Relevanz
PH	Abweichungen des Urin-pH-Werts können auf das Säure-Basen-Gleichgewicht, die Ernährung, Harnwegsinfektionen, Stoffwechselstörungen oder die Nierenfunktion hinweisen und müssen stets im klinischen Kontext interpretiert werden [2], [24].
Protein	> 150 [mg/Tag]: Proteinurie (erster Hinweis auf eine Nierenerkrankung) [24]
Glukose	Positiv: Glykosurie, Diabetes mellitus [2], [24]
Ketone	Positiv: Ketoazidose bei Diabetes mellitus [2]
Bilirubin	Positiv: Hinweis auf eine Lebererkrankung, Verschluss des Gallengangs [2]
Urobilinogen	> 1 [mg/dL]: Lebererkrankung, hämolytische Störungen [2]
Nitrit	Positiv: Hinweis auf HWI [24]

3.4 Urinpartikelanalyse

Mit der Urinpartikelanalyse sind Partikeln im Urin gemeint, die wertvolle Hinweise auf den Gesundheitszustand einer Person geben können. Zu diesen Bestandteilen gehören Zellen (z. B. rote und weiße Blutkörperchen, Epithelzellen und Spermatozoen), Kristalle, Zylinder, Bakterien und Pilzen. Das Vorhandensein und die Menge dieser Bestandteile können auf verschiedene Erkrankungen hinweisen, so kann eine hohe Anzahl roter Blutkörperchen auf eine Blutung in den Harnwegen hinweisen, während das Vorhandensein von Bakterien auf eine Harnwegsinfektion hindeuten kann.

Die folgende (Tabelle 5) fasst die klinische Relevanz verschiedener Parameter der Urinpartikelanalyse zusammen.

Tabelle 5: klinische Relevanz verschiedener Parameter der Urinpartikelanalyse.

Parameter	Klinische Relevanz	
Erythrozyten	> 3 RBCs per HPF (high power field): Hämaturie [2], [24].	
Leukozyten	> 5 WBCs per HPF: Pyurie, Infektion oder Entzündung im Urogenitalsystem [2].	
Epithelzellen	Plattenepithelzellen Zellen	Harnröhrenentzündung, Lithiasis, Katheterisierung, Kontamination durch unsachgemäße Probenahme [2].
	Transitional Zellen	Harnwegsinfektionen, Nierenkrebs, Lithiasis oder Katheterisierung [2]
	RTE-Zellen	Harnwegsinfektionen, tubulärer Nekrose [2]
Zylinder	Hyaline Zylinder	Diese Partikel werden auch bei gesunden Personen beobachtet [23], [24].
	Pathologische Zylinder	Pathologische Zylinder enthalten Partikeleinschlüsse wie tubuläre Nierenepithelzellen (Epithelzylinder), granuläre Bestandteile (granuläre Zylinder), Fetttropfchen (Fettzylinder), Leukozyten (WBC-Zylinder),

		Erythrozyten (RBC-Abdrücke) und andere. Je nach Art des Zylinders weisen diese Partikel auf pathologische Zustände der Niere hin.
Kristalle		Diese können Kalzium-Oxalat-Kristalle (Urolithiasis), Cholesterin- oder Bilirubinkristalle (Lebererkrankung) sein [2].
Bakterien		begleitet von WBCs: HWI [2].
Hefen		Kontamination, selten als Ursache für Harnwegsinfektionen [24].
Parasiten		Kontamination, vaginale Entzündung, Harnröhre und Prostata-Infektion [2].
Schleim		Vorliegen einer Entzündung der Harnwege [2]
Spermatozoen		keine klinische Bedeutung [24].
Artefakte		Kontamination [2].

3.4.1 Mikroskopische Untersuchung des Urins (Urinsediment)

Die Urinpartikelanalyse wurde in der Vergangenheit manuell unter Verwendung eines Mikroskops durchgeführt. In der modernen Urinpartikelanalyse findet die digitale Mikroskopie Anwendung. Die mikroskopische Analyse umfasst eine Vielzahl von Verfahrensvarianten, darunter die Methoden der Sedimentaufbereitung, die Menge des untersuchten Sediments, die verwendeten Visualisierungstechniken und Geräte sowie die Art und Weise der Berichterstattung der Ergebnisse.

Im Rahmen der mikroskopischen Untersuchung werden zelluläre Bestandteile wie Erythrozyten, Leukozyten und Epithelzellen sowie nicht-zelluläre Partikel wie Zylinder, Kristalle, Bakterien und Hefen beurteilt. Die Ergebnisse liefern signifikante diagnostische Hinweise bezüglich Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege.

3.4.2 Die Durchflusszytometrie in der Urindiagnostik

Bei Durchflusszytometrie werden Zellen oder andere Partikel in einer Flüssigkeit einzeln an einer Laserlichtquelle vorbeigeführt und anhand der resultierenden Lichtstreuungs- und Fluoreszenzsignale analysiert.

Mit der Durchflusszytometrie lässt sich das Urinsediment schnell und quantitativ analysieren. Typischerweise werden Leukozyten, Erythrozyten und Bakterien im Urin zuverlässig erfasst und als Zellzahl pro Volumeneinheit ausgegeben. Auch Epithelzellen aus den Harnwegen und Zylinder können detektiert werden. Darüber hinaus

identifizieren moderne Urin-Durchflusszytometer potenziell relevante Bestandteile des Urinsediments, wie etwa Kristalle, Hefezellen oder Spermien.

Die Durchflusszytometrie ist vollautomatisiert, wodurch der Zeitaufwand und die personelle Belastung deutlich reduziert werden können. Die Anzahl der Zellen wird direkt pro Mikroliter (μL) Urin bestimmt, was eine präzisere und standardisiertere Methode darstellt als die semiquantitative Beurteilung im Mikroskop.

Nachfolgend ist eine Vergleichstabelle zwischen digitaler Urinsediment-Mikroskopie und Urin-Durchflusszytometrie (Tabelle 6).

Tabelle 6: Digitale Mikroskopie vs. Durchflusszytometrie in der Urinanalytik.

Kriterium	Digitale Mikroskopie	Durchflusszytometrie
Grundprinzip	Bildbasierte Analyse von zentrifugiertem Urinsediment	Laserbasierte Analyse suspendierter Partikel im Durchfluss
Probenvorbereitung	Zentrifugation erforderlich	Keine Zentrifugation
Analysetechnik	Digitale Kamera + Bildklassifikation	Laserstreuung + Fluoreszenzdetektion
Morphologische Detailtiefe	Hoch visuelle Beurteilung möglich	Begrenzt morphologische Differenzierung indirekt
Stärken	Morphologische Detailtiefe, visuelle Validierung	Geschwindigkeit, Standardisierung, Screening-Effizienz
Schwächen	Subjektivität, zeitaufwendig	Eingeschränkte morphologische Differenzierung
Einführung in die Routine	ca. Mitte 1980er - 1990er	ca. Ende 1990er - frühe 2000er

4 Harnwegsinfektion (HWI) – Epidemiologie

4.1 Definition und Epidemiologie der HWI

Harnwegsinfektionen sind eine häufige bakterielle Erkrankung beim Menschen und machen etwa 40 % aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen aus [26]. Die Symptomatik variiert je nach Lokalisation dieser Infektionen [27], typische Symptome sind jedoch Beschwerden wie suprapubische Schmerzen, vermehrter Harndrang, häufiges Wasserlassen (Pollakisurie) und Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie) [28].

Nach dem National Ambulatory Medical Care Survey und dem National Hospital Ambulatory Medical Care Survey von 1997 waren Harnwegsinfektionen für fast sieben

Millionen Besuche in Arztpraxen, 1 Million Besuche in Notaufnahmen und 100.000 Krankenhauseinweisungen in den USA verantwortlich [29]. Anonymisierte Daten einer gesetzlichen Krankenversicherung in Bremen, Deutschland, die 38 % der versicherten Bevölkerung abdeckt, ergaben für das Jahr 2015 eine 1-Jahres-Prävalenz von Harnwegsinfektionen (HWI) von 5,8 %, wobei die Rate bei Frauen (9,2 %) höher war als bei Männern (2,5 %) [30].

Die Prävalenz von Harnwegsinfektionen nimmt mit dem Alter zu und verdoppelt sich bei Frauen über 65 Jahren im Vergleich zur weiblichen Allgemeinbevölkerung. Zu den Risikofaktoren gehören die Katheterisierung bei älteren Frauen und die verstärkte sexuelle Aktivität bei jüngeren Frauen, die eine hohe Rezidivrate innerhalb von sechs Monaten aufweisen [31]. Eine im Jahr 2014 durchgeführte Studie in England gaben 37 % der 2.424 befragten Frauen an, in ihrem Leben mindestens einen Harnwegsinfekt gehabt zu haben, 11 % berichteten von einem Harnwegsinfekt und 3 % von einem wiederkehrenden Harnwegsinfekt [32].

Wiederkehrende Harnwegsinfektionen (HWI) stellen sowohl eine individuelle als auch eine gesellschaftliche Belastung dar. Laut einer Studie in England aus dem Jahr 2002 belaufen sich die geschätzten jährlichen Kosten für ambulant erworbene Harnwegsinfektionen auf etwa 1,6 Milliarden Dollar [29].

4.2 Klassifikation der HWI

Im Allgemeinen werden Harnwegsinfektionen nach fünf Kriterien klassifiziert: Lokalisation (Zystitis / Pyelonephritis), Schweregrad (leicht / schwer), Verlauf (erstmalige HWI / rezidivierende HWI), Symptome (symptomatisch / asymptomatisch) und komplizierende Faktoren (kompliziert / unkompliziert) [29], [33].

Unter asymptomatischer Bakteriurie (ASB) versteht man die Isolierung von Bakterien aus dem Urin in signifikanten Mengen ($\geq 10^5$ koloniebildende Einheiten [KBE/mL]), die auf eine Infektion hinweisen, aber keine lokalen oder systemischen Symptome im Urogenitaltrakt verursachen [29], [34]. ASB muss von der klinisch symptomatischen Harnwegsinfektion unterschieden werden [35].

4.3 Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen

Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen umfassen

- Geschlechtsverkehr [28], [36]
- Diabetes mellitus [37]
- Frühere Harnwegsinfektionen [37]
- Verwendung von Vaginaldiaphragmen und Spermiziden zur Verhütung [28]
- Einnahme von Depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA) zur Verhütung [38]
- Einnahme von Antibiotika [36]
- Anatomische Besonderheiten oder funktionelle Einschränkungen wie vesikoureteraler Reflux, neuropathische Blase, mechanische oder funktionelle Obstruktion [1]

4.4 Spektrum häufiger Erreger

Harnwegsinfektionen werden durch gramnegative und grampositive Bakterien sowie durch bestimmte Pilze verursacht. Die am häufigsten untersuchten Harnwegsinfektionen sind *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* [39]. In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2023 wurden 1.435 positive Urinkulturen von Frauen im Alter zwischen 18 und 98 Jahren (Median: 57 Jahre) analysiert. Dabei wurde *Escherichia coli* mit einem Anteil von 75,4 % als dominierender Erreger identifiziert. Darüber hinaus wurden die folgenden Keime häufig nachgewiesen: *Klebsiella pneumoniae* (5,5 %), *Enterococcus spp.* (5,2 %), *Proteus mirabilis* (4,6 %) sowie *Streptococcus der Gruppe B / S. agalactiae* (4,8 %) (Tabelle 7) [40].

Tabelle 7: häufige Erreger für HWI.

Erreger	Relative Häufigkeit (%)
<i>Escherichia coli</i>	75.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5.5
<i>Enterococcus spp.</i>	5.2
<i>Proteus mirabilis</i>	4.6
<i>Streptococcus der Gruppe B / S.</i>	4.8

Aus einem anderen Blickwinkel wurden die Erreger von HWI nach HWI-Typen unterschieden. (Abbildung 3) zeigt die Prävalenz der häufigsten Erreger von komplizierten und unkomplizierten HWI [39].

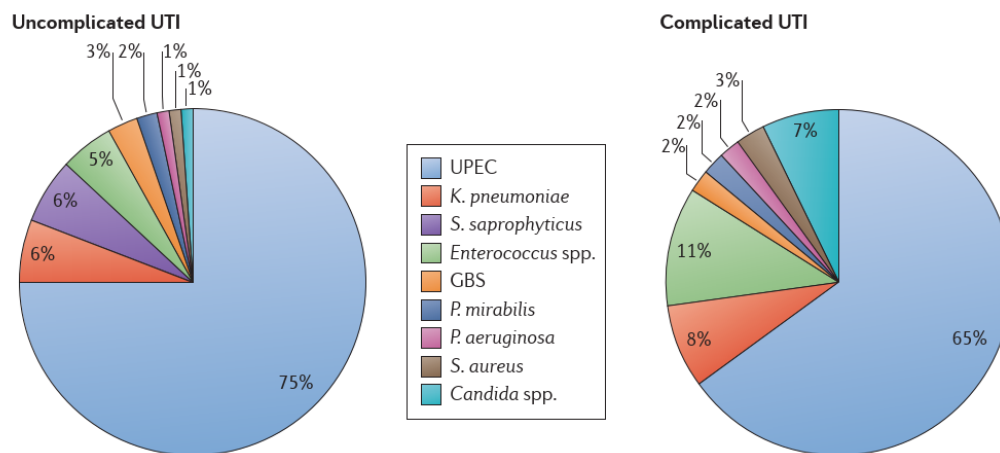


Abbildung 3: Prävalenz häufiger Erreger der HWI [39].

UPEC: Uropathogene *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *S. saprophyticus*: *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp.: *Enterococcus*-Spezies, GBS: Gruppe-B-Streptokokken, *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp.: *Candida*-Spezies.

4.5 Diagnostik der HWI

Die diagnostischen Verfahren dienen dazu, das Vorliegen einer Harnwegsinfektion zu bestätigen und gegebenenfalls die spezifischen Erreger zu identifizieren, um eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Die Diagnostik von Harnwegsinfektionen wird nach den deutschen Harnwegsinfektionen-Leitlinien [35] von verschiedenen Faktoren beeinflusst: der Wahrnehmung des Schweregrades der Erkrankung durch Arzt und Patient, den möglichen Belastungen und Risiken des diagnostischen Tests sowie den individuellen Präferenzen des Patienten, die insbesondere bei der Wahl des diagnostischen Vorgehens zu berücksichtigen sind [35].

Bei der Anwendung diagnostischer Strategien für symptomatische Patienten mit Verdacht auf Harnwegsinfektionen ist es von entscheidender Bedeutung, effektiv zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko (rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen) zu unterscheiden [41].

Im Folgenden werden die wichtigsten Methoden der Urindiagnostik im Labor, einschließlich Urinteststreifen, Urindurchflusszytometrie, Urinsedimentanalyse und Urinkultur, näher erläutert.

4.5.1 Teststreifen (dipstick, U-Stix)

Die Teststreifen sind geeignet, den klinischen Verdacht auf eine Harnwegsinfektion zu bestätigen, indem sie Leukozyturie (Leukozytenesterase), Nitritbildung, Hämaturie und Proteinurie sowie den pH-Wert im Urin mit ausreichender Sensitivität und Spezifität nachweisen [42].

Bei typischen Symptomen eines Harnwegsinfektes wie Dysurie und Pollakisurie erhöht die zusätzliche Verwendung eines Teststreifens die diagnostische Sicherheit nur geringfügig, da die Vortestwahrscheinlichkeit bereits hoch ist [43]. Bei weniger eindeutigen Symptomen kann ein positiver Teststreifen für Leukozyten und/oder Nitrit jedoch die Wahrscheinlichkeit eines Harnwegsinfekts erhöhen, insbesondere bei bestimmten Kombinationen positiver Ergebnisse [1].

4.5.2 Urinpartikelanalyse

Die Urinpartikelanalyse dient dem Nachweis und der Identifizierung unlöslicher Substanzen im Urin. Zu diesen Substanzen gehören die Erythrozyten, Leukozyten, Epithelzellen, Zylinder, Bakterien, Hefen, Parasiten, Schleim, Spermatozoen, Kristalle und Artefakte. Die Urinpartikelanalyse kann mittels Durchflusszytometrie, manuelle oder digitale Mikroskopie durchgeführt werden.

Da nicht alle diese Bestandteile klinisch relevant sind und einige in normalen Mengen im Urin vorhanden sein können, ist es wichtig, dass die Untersuchung der Urinpartikelanalyse sowohl die Identifizierung als auch die Quantifizierung der vorhandenen Bestandteile umfasst [2].

4.5.3 Urinkultur

Die konventionelle Urinkultur ist derzeit der Goldstandard für die Diagnose von Harnwegsinfektionen [35]. Sie hilft bei der Identifizierung des verursachenden Erregers, ist jedoch mit erhöhten Kosten verbunden [44]. Die korrekte Sammlung und

Weiterverarbeitung des Urins sind von entscheidender Bedeutung. Es ist wichtig, dass der Urin vor Beginn einer Antibiotikatherapie gesammelt wird. Die erste Urinprobe am Morgen (First Morning Urine) ist für bestimmte Untersuchungen (z. B. Nitrite, Protein) ideal, da sie am konzentriertesten ist [24].

Viele Labors verwenden einen Schwellenwert von 10^5 [KBE/ml] (koloniebildende Einheiten /ml) in der Urinkultur, um eine Infektion im Urin nachzuweisen. Dieser Schwellenwert lässt jedoch viele potenziell relevante Infektionen unberücksichtigt [45].

Die Diagnostik von Harnwegsinfektionen (HWI) variiert je nach Patientengruppe. Bei gesunden ambulanten Frauen ohne anatomische oder funktionelle Anomalien der Harnwege in der Anamnese ist eine Urinuntersuchung und eine Urinkultur nicht immer erforderlich [42], insbesondere wenn die Vortestwahrscheinlichkeit hoch ist [46]. Besteht jedoch der Verdacht auf eine Nierenbeckenentzündung, sind eine Urinuntersuchung und eine Urinkultur dringend erforderlich [46].

Bei Patienten mit typischen oder atypischen Symptomen, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Katheterisierung, verminderter Sensibilität oder verändertem mentalen Status, ist es wichtig, eine Urinanalyse und eine Urinkultur durchzuführen. Dies gilt für Männer, Frauen und Kinder mit funktionellen, metabolischen oder anatomischen Bedingungen, die das Risiko eines Therapieversagens oder schwerwiegender Folgen erhöhen können. Zu diesen Risikofaktoren gehören beispielsweise Obstruktionen, Harnsteine, Schwangerschaft, männliches Geschlecht, Diabetes, neurogene Blasenfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz und Immunsuppression [28]. Diese Tests sind wichtig, um eine Infektion zu bestätigen, den Erreger zu identifizieren und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

4.6 Therapie der HWI

Die Fähigkeit der Urinkultur, den verursachenden Erreger zu identifizieren und seine Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Substanzen zu bestimmen, ermöglicht eine gezielte Antibiotikatherapie. Dies ist insbesondere bei komplizierten und rezidivierenden Harnwegsinfektionen wichtig, um eine erfolgreiche Behandlung zu

gewährleisten und mögliche Folgeschäden, wie z.B. Schädigungen der oberen Harnwege, zu vermeiden [44].

Die bei der Behandlung der HWI am meisten verwendeten Antibiotika sind Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Pivmecillinam [35].

4.7 Überblick über HWI-Diagnostik im Uniklinikum Dresden

Die Diagnostik von Harnwegsinfektionen (HWI) erfolgt am Universitätsklinikum Dresden in zwei spezialisierten Instituten: dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKL) und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie (MIVI). Beide Institute tragen mit unterschiedlichen diagnostischen Methoden zu einer umfassenden und präzisen Erkennung von HWI bei.

Das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKL) des Universitätsklinikums Dresden nutzt das dreimodulare UN-System der Firma Sysmex zur vollautomatischen Untersuchung von Urinproben. Das UC-Modul (Urin-Chemie) analysiert die chemischen Parameter der Urinprobe mithilfe der CMOS-Technologie. Das UF-Modul (Urin-Flusszytometrie) bestimmt und quantifiziert zelluläre Bestandteile mittels Durchflusszytometrie. Das UD-Modul (Digitale Mikroskopie) erstellt mikroskopische Bilder des Urinsediments zur visuellen Verifizierung und detaillierten morphologischen Beurteilung. Das System bietet eine umfassende Analyse verschiedener Urinparameter (physikalische, chemische und mikroskopische Parameter), die für die Diagnose und das Monitoring von Harnwegsinfektionen (HWI) relevant sind.

Die Erstverarbeitung der Urinproben erfolgt durch ein Screening-Verfahren mit dem Sysmex UC-3500 unter Verwendung von Sysmex Teststreifen. Dabei werden 9 Parameter untersucht (Tabelle 8). Basierend auf den Ergebnissen der Teststreifen und die klinische Anforderung entscheidet die Softwarelösung U-WAM anhand eines Regelwerks vollautomatisch, welche Proben einer Partikelanalyse mit dem UF-5000 unterzogen werden müssen. Die Partikelanalyse mit dem UF-5000 zeichnet sich durch eine umfangreiche Parameterausstattung aus und deckt damit alle relevanten

pathologischen Partikeltypen ab. Die Hauptmodule des UN-Systems im IKL wird in der (Abbildung 4) gezeigt.

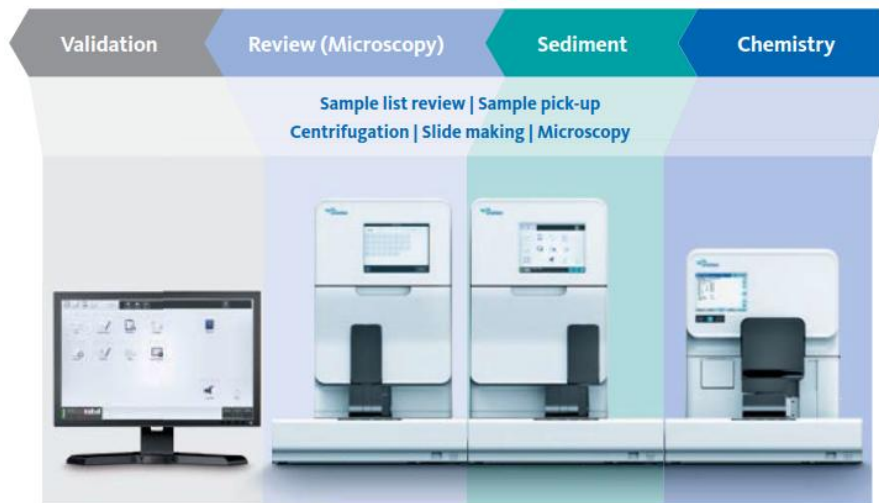


Abbildung 4: UN-Serie [47].

Vom Recht: UC-3500 (Teststreifenanalyse), UF-5000 (Durchflusszytometer), DU-10 (automatisierte digitale Bildgebung), U-WAM (Intelligentes Datenmanagement (Work Area Information Management System)).

Tabelle 8: Parameter der UC-3500 und UF-5000.

UC-3500	UF-5000
1. URO (Urobilinogen)	1. Erythrozyten
2. BLD (Hämoglobin / Erythrozyten)	2. Leukozyten
3. PRO (Protein)	3. Leukozytenhaufen
4. GLU (Glukose)	4. Bakterien
5. KET (Ketonkörper)	5. Plattenepithelien
6. BIL (Bilirubin)	6. Übergangsepithelien
7. NIT (Nitrit)	7. Nierenepithelien
8. LEU (Leukozyten)	8. Hyaline Zylinder
9. PH	9. nichthyaline Zylinder
	10. Hefezellen
	11. Kristalle
	12. Schleim
	13. Konduktivität

Die Stage-Scanning-Technologie des UD-10 wird eingesetzt, um abnormale oder unklare Ergebnisse aus früheren chemischen und Partikelanalysen zu bestätigen. Die Partikel können anhand ihrer Größe in acht verschiedene Klassen eingeteilt werden [48]. Dieses Partikel-Imaging-Gerät verwendet eine hochauflösende CCD-Kamera, um den Unterschied in der Leuchtdichte zwischen den Partikeln und dem Hintergrund zu

erkennen. Alle Prüfergebnisse werden zentral und übersichtlich auf dem Bildschirm der Validierungsplattform U-WAM dargestellt (Abbildung 5) [49].

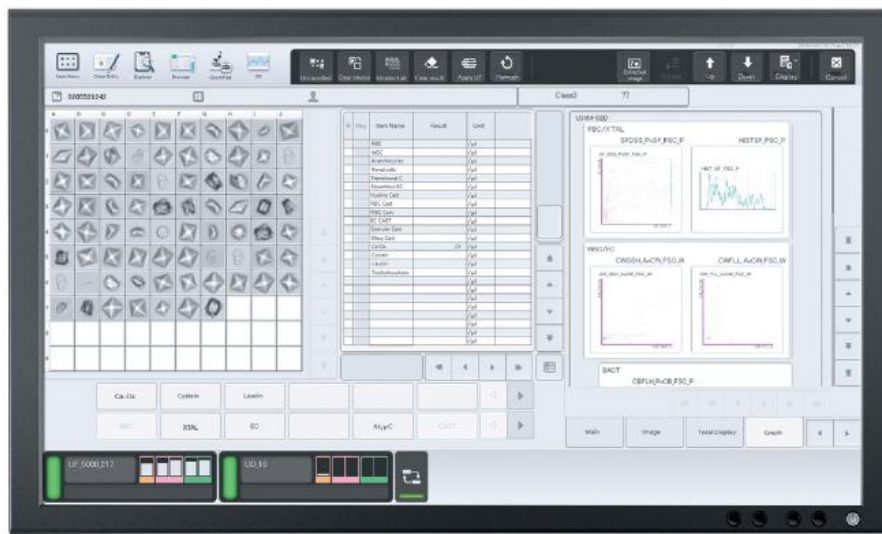


Abbildung 5: U-WAM (Intelligentes Datenmanagement (Work Area Information Management System)) [49].

Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie (MIVI) ist auf die mikrobiologische Diagnostik spezialisiert. Zu den im MIVI angesetzten Methoden gehören die Anzucht von Bakterien- und Pilzkulturen, die Durchführung von Antibiotikaresistenztests sowie molekularbiologische Verfahren zur spezifischen Identifizierung der Erreger. Diese Verfahren ermöglichen eine gezielte Therapie der Infektionen, die auf den nachgewiesenen Erreger und sein Resistenzprofil abgestimmt ist.

Der Urin wird im MIVI auf einem Universal- und einem Selektivnährboden sowie auf einem Pilznährboden angesetzt. Die Auswertung erfolgt nach 16 - 24 Stunden Inkubation bei 37° C. Bei der Untersuchung der Urinproben erfolgt zunächst eine makroskopische visuelle Beurteilung durch das Laborpersonal. Auffällige Unterschiede im Aussehen der Kolonien auf den Nährböden (Koloniemorphologie) geben erste Hinweise auf verschiedene Mikroorganismen. Um eine Harnwegsinfektion genau zu diagnostizieren und die richtige Therapie zu wählen, müssen diese voneinander unterschieden werden. Dabei wird die Urinproben mit potenziell uropathogenen Erreger identifiziert und weiterbearbeitet. Dahingegen werden sterile Proben sowie Proben mit Wachstum von KDVH entsorgt. Zur Differenzierung auf Speziesebene wird

die Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS) (Abbildung 6) angesetzt. Zudem wird das vollautomatisierte VITEK-System (BioMérieux) eingesetzt (Abbildung 7, S. 23), welches die automatisierte Durchführung von Antibiotika-Empfindlichkeitstests ermöglicht, wodurch ein Resistenzprofil des Erregers erstellt werden kann. Die Bereitstellung dieser Ergebnisse ermöglicht eine zielgerichtete Therapieeinleitung der HWI.

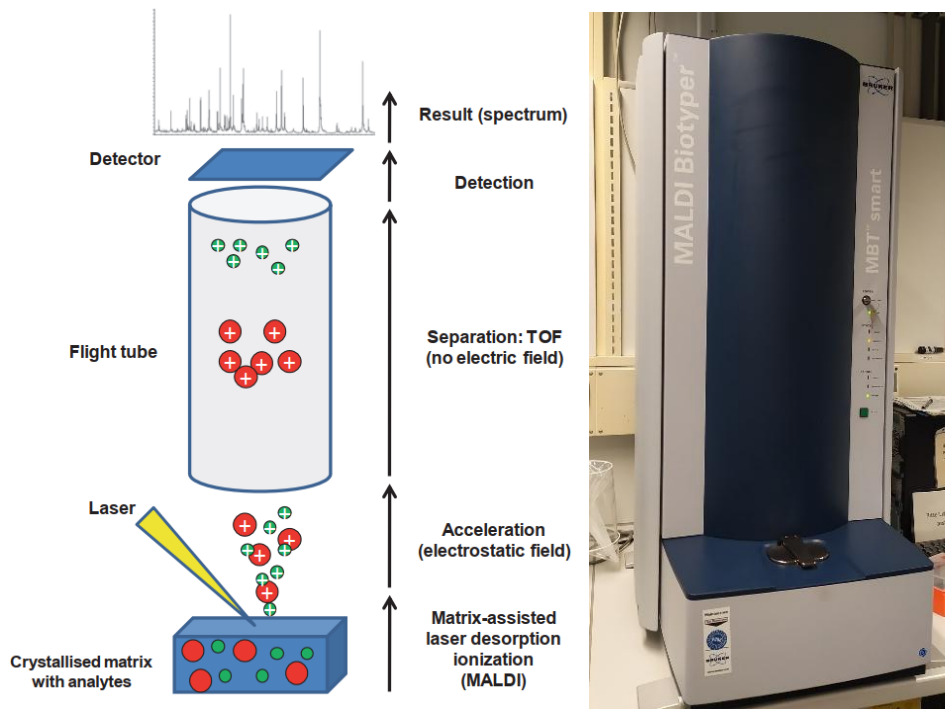


Abbildung 6: Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI). Links: Technische Beschreibung von MALDI-TOF MS [50], Rechts: MALDI-Gerät im MIVI.



Abbildung 7: VITEK-System [51].

Die durchschnittliche Probenlaufzeit für die Urindiagnostik beträgt knapp zwei Tage. Die wesentlichen Gründe dafür umfassen die essentielle Kultivierung der Erreger, die Inkubationszeit, das Koloniewachstum, die Erregeridentifikation und einen Antibiotika-Resistenztest. Bei Proben mit Mischkulturen sind zusätzliche Subkulturen erforderlich, was die Diagnostik um mindestens einen weiteren Tag verlängert. Die Befundbeurteilung in der HWI-Diagnostik steht vor mehreren spezifischen Herausforderungen:

1. „Sterile“ Leukozyturie: Der ursächliche Erreger kann in der angeforderten Diagnostik möglicherweise nicht nachgewiesen werden, wie dies bei Tuberkulose (TBC), Ureaplasma oder Chlamydien der Fall sein kann.
2. Therapiebedürftigkeit nachgewiesener Erreger: Nicht jeder nachgewiesene Erreger erfordert eine therapeutische Intervention.
3. Erregernachweis und HWI: Ein Erregernachweis im Urin ist nicht unbedingt ein Indikator für eine Harnwegsinfektion.
4. Kontaminierende Keime: Unter den als kontaminierend eingestuften Keimen können sich dennoch HWI-Erreger befinden, was die Interpretation der Befunde erschwert.

Diese Faktoren verdeutlichen die Komplexität und die Notwendigkeit einer sorgfältigen Bewertung der diagnostischen Ergebnisse bei der Erkennung und Behandlung von Harnwegsinfektionen.

5 Material und Methoden

In dieser Masterarbeit wird ein Modell zur Erkennung der Notwendigkeit einer weiterführenden mikrobiologischen Diagnostik aus den Ergebnissen der Urinstreifen und Durchflusszytometrie entwickelt. Der aktuelle Stand der Urindiagnostik am Universitätsklinikum Dresden wird in der (Abbildung 8) gezeigt. Von einem Patienten wurden zwei Urinproben entnommen. Eine Probe wurde im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKL), die andere im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie (MiVi) untersucht. Das entwickelte Vorhersagemodell sollte die Zahl der durchgeführten Urinkulturen reduzieren, indem das Modell aus den Ergebnissen der Urinstreifen und Durchflusszytometrie vorhersagt, ob die Probe eine weitere mikrobiologische Diagnostik im MiVi erfordert oder nicht (Abbildung 9, S. 25).

Es wurden mehrere Modelle entwickelt und hinsichtlich ihrer diagnostischen Leistung miteinander verglichen. Zu den prädiktiven Variablen gehörten die Ergebnisse der Urinstreifen und Durchflusszytometrie. Zur Bewertung der Modellgüte wurden Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven erstellt und die Flächen unter der Kurve (AUC) berechnet.

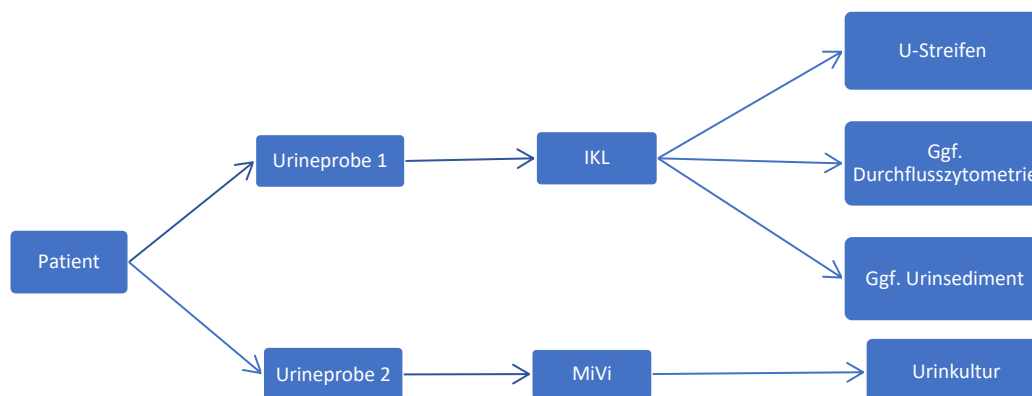


Abbildung 8: Ist-Zustand der Urine-Diagnose am Uniklinikum Dresden.

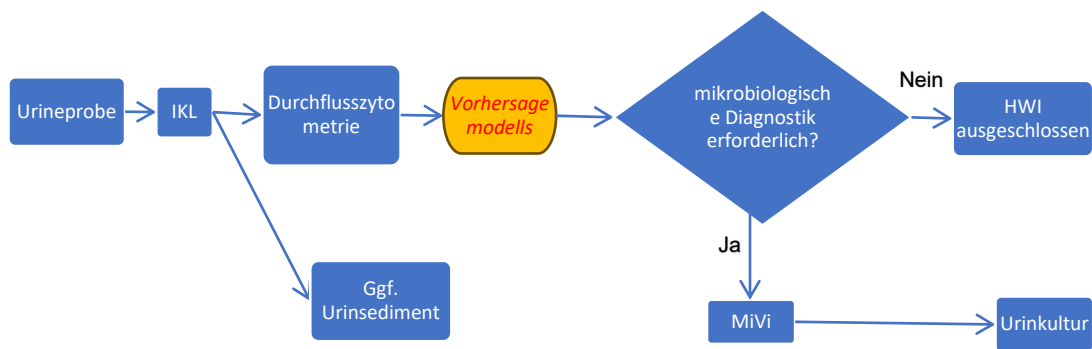


Abbildung 9: Soll-Zustand der Urine-Diagnose am Uniklinikum Dresden

5.1 Forschungsdesign

Die vorliegende retrospektive Studie widmet sich der Untersuchung der Anwendung einer prädiktiven Regel, die auf den Ergebnissen der Urin-Streifen und Durchflusszytometrie basiert, zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines positiven oder negativen Urinkulturergebnisses.

5.2 Datenerhebung

Für diese Studie wurden zwei umfangreiche Urindatensätze von verschiedenen Instituten gesammelt:

- Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKL): 462.505 Proben
- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie (MIVI): 163.221 Proben

Der Datensatz des IKL wurde in zwei spezifische Kohorten unterteilt:

1. Große Kohorte: Diese Kohorte umfasst Laboraufträge mit Anforderungsdatum zwischen 01.01.2018 und 30.12.2024.
2. „Gram-Info“-Kohorte: Diese Kohorte enthält Proben von 22.01.2024 bis 04.02.2025, bei denen spezifische Forschungsparameter der Firma Sysmex bezüglich der im Urin nachgewiesenen Keimen (Gram-Informationen: kein, positiv, negativ, mix) erfasst wurden.

Der MiVi-Datensatz umfasst alle Laboraufträge, die zwischen 01.01.2018 und 30.12.2024 im MIVI angefordert wurden. Die Daten wurden aus dem Business Analytics System der Firma Dedalus Labor GmbH extrahiert.

Die extrahierten Daten enthalten detaillierte Informationen über die Urinproben und die spezifischen Analysen, die durchgeführt wurden.

5.3 Datenanalyse

Die Analyse der Urinproben erfolgt mit den Software R (Version 2025.05.0 Build 496). Es wurden folgende Pakete in dieser Arbeit verwendet: „tidyverse“, „dplyr“, „openxlsx“, „readxl“, „glue“, „randomForest“, „rpart“, „rpart.plot“, „e1071“, „xgboost“, „pROC“, „tabnet“, „caret“

5.3.1 Analyse der Mikrobiologische-Daten (MiVi-Daten)

5.3.1.1 Datenimport und Bereinigung

Die Daten aus Mivi wurden aus einer CSV-Datei mittels der Funktion „read_csv“ importiert und anschließend mit Hilfe der „Group_by“ Funktion gruppiert. Für Gruppierung wird ein ID (id) erstellt und dabei wurden die Felder Patientenummer (PNR) und Anforderungsdatum berücksichtigt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Spalten der importierten Mivi-Daten.

Col.Nr.	Column_Names	Beschreibung	Datentypen
1	Anforderungsdatum	Datum, an dem die Urinprobe von MTL im LIS eingeschleust wurde	Datum/Uhrzeit
2	Abnahmedatum	Datum, an dem die Urinprobe entnommen wurde	Datum/Uhrzeit
3	ANR	Anforderungsnummer für die Probe	numeric
4	PNR	Patientenummer zur Identifikation	Charakter
5	Nachname	Nachname des Patienten	Charakter
6	Vorname	Vorname des Patienten	Charakter
9	Fragestellung	Was wird in der Urinprobe untersucht? Beispiele sind „Bakterielle Erreger und Resistenz“ oder MRE-Screening (MRSA, MRGN oder VRE)	Charakter
10	Gesamtkeimzahl	Anzahl koloniebildender Einheiten (KbE)	Charakter
11	Erreger laufende Nummer	Nummer für jeden Erreger in der Urinkultur	numeric
12	Erregername	Name des Erregers	Charakter
13	Erreger nicht auswerten	weitere Untersuchungen der Krankheitserreger [0, 1]. Siehe 3.3.1.2	numeric
14	Keimzahl	Semi-quantitativ Keimzahlbestimmung (+, ++, +++)	Charakter

15	Kommentarkürzel	Kommentar zu der Probe	Charakter
16	Kommentartext	Kommentarkürzel Erläuterung	Charakter

Zur Gewährleistung der Präzision der Analyse wurden anfänglich spezifische Proben eliminiert:

- Bei 2 Proben wurde das Kennzeichen „F“ vergeben. Dieses Kennzeichen wird grundsätzlich bei Kulturen verwendet, die von einer Bouillon aus ausgestrichen werden, beispielsweise aus Schädler-Bouillon oder Hirn-Herz-Bouillon (Flüssigkultur). In solchen Fällen ist keine quantitative Angabe möglich, da sich die Bakterien in der Bouillon bereits vermehrt haben. Dadurch lässt sich nicht mehr feststellen, wie viele Bakterien ursprünglich in der Probe vorhanden waren.
- 35 Proben wiesen ein Abnahmedatum außerhalb des relevanten Zeitraums von 2018 bis 2024 auf.
- 32 Proben wiesen unterschiedlichen Namen unter gleichen ID.
- Bei 26 Proben lag ein Tippfehler bei der Eingabe der Gesamtkeimzahl vor. Obwohl in diesen Proben keine Erreger nachgewiesen wurden, wiesen sie fälschlicherweise eine Gesamtkeimzahl auf. Zur Sicherstellung der Datenqualität werden diese Proben aus der Auswertung entfernt.
- In 3.411 Proben wurde ein technisches Problem bei der Erfassung bestimmter spezifischer Erreger festgestellt. Für diese Erreger wurden in der Spalte „Keimzahl“ statt semi-quantitativer Werte (+, ++ oder +++) die Abkürzung „(Q)“ für „Quantifizierung nicht möglich“ vermerkt. Beispiele für technische Probleme sind eine zu geringe Urinmenge in der Probe oder die Fragestellung „Screening“ bei einer Probe. Im Rahmen der Analyse werden alle Proben, die solche Erreger aufweisen, entfernt, um eine bessere Analyse zu gewährleisten.

5.3.1.2 Nicht auswertbare Urinproben

In den analysierten Datensätzen wurden bestimmte Urinproben mit dem Vermerk (Erreger nicht auswertbar = 1) gekennzeichnet. Diese Markierung indiziert, dass die jeweilige Probe für die Diagnose nicht verwertbar war, wobei die Ursachen vielfältig sein können.

- Unterschiedliche Primärablesung der Kultur, aber gleiche Identifizierung und Resistenz: Diese Fälle sind als sogenannte Monokulturen zu bezeichnen.
- Screening-Proben: Obwohl Keime nachgewiesen wurden, sind sie im Kontext des Screenings nicht relevant.
- Kontamination bei Probenannahme: Diese tritt durch Stuhlkeime auf, die während der Probenentnahme in die Probe gelangten
- Umweltkontamination im Labor: Kontaminationen durch Keime aus der Umgebung

Kriterien zur Verarbeitung der nicht auswertbaren Proben

Es erfolgte keine vollständige Elimination nicht auswertbarer Proben aus dem Datensatz. Stattdessen wurde eine detaillierte Prüfung durchgeführt, um die Relevanz der Proben zu evaluieren:

- Wurde ein Erreger in der Probe in MIVI mehrfach erfasst, so fand er in der Auswertung keine erneute Berücksichtigung und wird als „nicht auswertbar“ markiert. Die Proben, die einen solchen Erreger aufweisen, wurden im Datensatz belassen und in die Analyse miteinbezogen.
- In einigen Proben wurden Erreger einmal identifiziert, jedoch erfolgte eine Einstufung als „nicht auswertbar“. Eine Begründung für die festgestellte Problematik liegt nicht vor. Diese Proben wurden in die Analyse nicht miteinbezogen und als fehlerhaft bezeichnet.

Die als fehlerhaft identifizierten Proben repräsentierten lediglich 0,93 % der gesamten analysierten Proben (1480 Proben) (Abbildung 10, S. 29).

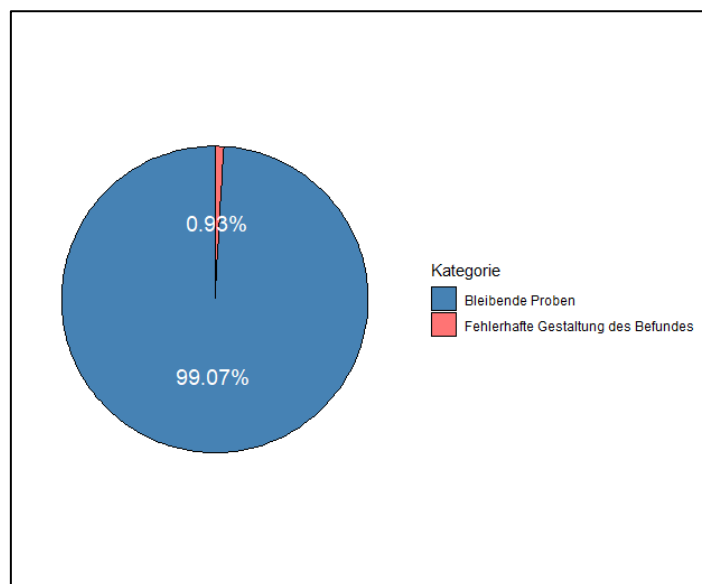


Abbildung 10: Prozentsatz der Proben, die aus der allgemeinen Stichprobe 'entfernt' wurden.

5.3.1.3 Berechnung der Latenzzeit (Standzeit der Probe) und Plausibilitätsprüfung

Die Latenzzeit wird definiert als der Zeitraum zwischen dem Abnahmedatum und dem Anforderungsdatum. Im Rahmen der Analyse wurde die Latenzzeit mithilfe der Funktion „difftime“ berechnet, welche die Differenz in Stunden angibt. Im Anschluss erfolgte Plausibilitätsprüfung. Eine Latenzzeit wurde als unplausibel klassifiziert, wenn sie entweder negativ (d. h. das Anforderungsdatum liegt vor dem Abnahmedatum) oder größer als 3 Stunden war.

Abschließend wurden nur die als plausibel eingestuften Datensätze für die finale Analyse beibehalten (55823 Proben). Diese Methodik stellt sicher, dass die präanalytischen Anforderungen (Transport- und Lagerungszeit) eingehalten werden.

Zur detaillierten Analyse des zeitlichen Verlaufs der Anforderungs- und Abnahmezeitpunkte der MIVI-Proben über den Tag hinweg wurden die (Abbildungen 11, 12, S. 30) erstellt.

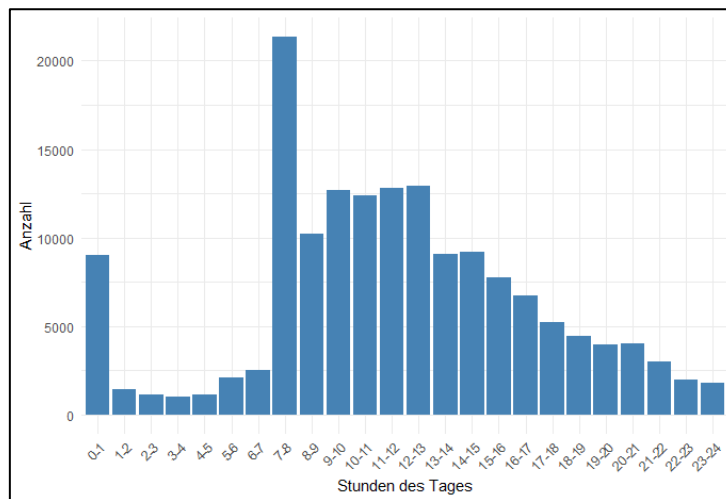


Abbildung 11: Verteilung von Abnahmedatum (Stunden des Tages).

Der ausgeprägte Peak zwischen 7:00 und 8:00 Uhr bei der Abnahme (Abbildung 11) entspricht den typischen morgendlichen Pflege- und Visitenabläufen, in denen ein Großteil der Proben entnommen wird. Das Abnahmevolumen bleibt über den weiteren Vormittag konstant hoch und nimmt ab dem frühen Nachmittag kontinuierlich ab. Ein Teil der Proben wurde manuell erfasst, wobei für die meisten Proben lediglich ein Abnahmedatum, jedoch keine Information zum genauen Entnahmezeitpunkt (Uhrzeit) zur Verfügung steht. In der Folge weisen diese Proben eine Uhrzeit von 00:00 auf, die vom LIS automatisch zugewiesen wurde (Tagesstunde (0–1)).

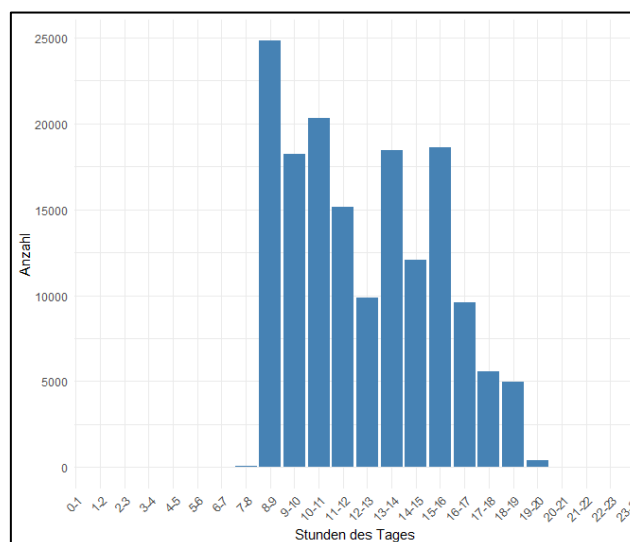


Abbildung 12: Verteilung von Anforderungsdatum (Stunden des Tages).

Die Verteilung von Anforderungsdatum (Abbildung 12) zeigt, dass der Großteil der Bearbeitung von Urinproben im Labor während der regulären Arbeitszeit von 7:00 bis

16:00 Uhr erfolgt, mit einem klaren Peak direkt nach Arbeitsbeginn zwischen 7:00 und 8:00 Uhr. Zwischen 11:30 Uhr und 12:30 Uhr ist ein Rückgang erkennbar, was mit den Pausenzeiten der MTL zusammenhängt. Zwischen 16:00 und 19:00 Uhr, also während der Spätschicht, nimmt die Zahl der bearbeiteten Urinproben deutlich ab. In der MIVI werden die Proben, deren Annahme nach 18 Uhr endet, in den darauffolgenden Tag bearbeitet. Nach 19:00 Uhr wurden nur vereinzelt Urinproben bearbeitet, die überwiegend auf die im Rahmen der ärztlichen Bereitschaftsdienste eingegangenen Notfallproben zurückzuführen sind.

Die Verteilung der Latenzzeiten von 0 bis 24 Stunden wird im folgenden Histogramm gezeigt (Abbildung 13). Eine deutliche Häufung ist im Bereich von 1 bis 3 Stunden erkennbar. Zwischen 12 und 15 Stunden tritt ein weiterer, weniger ausgeprägter Anstieg auf, der durch die Schließung des MiVi-Labors nach 19 Uhr verursacht wird. Eine Probe, die um 19 Uhr entnommen und um 8 Uhr am nächsten Tag eingeschleust wurde, hat beispielsweise eine Latenzzeit von 13 Stunden. Für die weitere Analyse wurde eine Filterregel von ≤ 3 Stunden angewendet, wodurch die präanalytische Qualität gesichert werden kann. Damit wurden 55.823 Proben berücksichtigt.

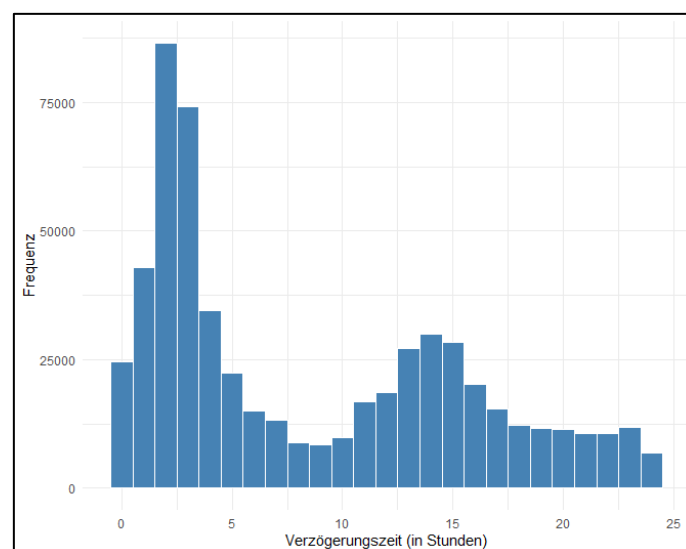


Abbildung 13: Histogramm der Latenzzeit (≤ 24 Stunden).

5.3.2 Analyse der Klinische Chemie-Daten (IKL-Daten)

5.3.2.1 Datenimport und Bereinigung

Die Daten aus IKL wurden aus einer Excel-Datei mittels der Funktion „read.xlsx“ importiert und anschließend mit Hilfe der „Group_by“ Funktion gruppiert. Für Gruppierung wird ein ID (id) erstellt und dabei wurden die Felder Patientenummer (PNR) und Anforderungsdatum berücksichtigt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Spalten der importierten IKL-Daten.

Col.Nr.	Column_Names	Beschreibung	Datentypen
1	Anforderungsdatum	Datum, an dem die Urinprobe eingeschleust wurde	Datum/Uhrzeit
2	Abnahmedatum	Datum, an dem die Urinprobe entnommen wurde	Datum/Uhrzeit
3	Auftragsnummer	Anforderungsnummer für die Probe	numeric
4	PNR	Patientennummer zur Identifikation	Charakter
5	Patient	Nachname und Vorname des Patienten	Charakter
7	UFBakt	Bakterienanzahl (quantitativ)	numeric
8	UFERY	Erythrozytenanzahl (quantitativ)	numeric
9	UFHefe	Hefezellen / Pilze (quantitativ)	numeric
10	UFLeu	Leukozytenanzahl (quantitativ)	numeric
11	UFpaZy	Parazytäre / atypische Zellen (quantitativ)	numeric
12	UFPIEp	Plattenepithelzellen (quantitativ)	numeric
13	UFSalz	Salzkristalle (quantitativ)	numeric
14	UFSper	Spermien (quantitativ)	numeric
15	UFZyl	Zylinder (quantitativ)	numeric
16	ULEUq	Leukozyten (qualitativ)	Charakter
17	UNITq	Nitrit (qualitativ)	Charakter
18	Gram	Grambestimmung: CC17 (gram negativ), CC18 (gram positiv), CC19 (gram mix)	Charakter

Zur Gewährleistung der Präzision der Analyse wurden anfänglich spezifische Proben eliminiert:

- 5 Proben lagen als Duplikate vor. Zu jeder dieser fünf Proben gab es eine weitere Probe, die am selben Datum und zur gleichen Uhrzeit erhoben wurde, jedoch unter einer anderen Auftragsnummer geführt wurde.
- 9 Proben wiesen ein Abnahmedatum außerhalb des relevanten Zeitraums von 2018 bis 2024 auf.

5.3.2.2 Berechnung der Latenzzeit (Standzeit der Probe) und Plausibilitätsprüfung

In dem IKL-Labor werden die Proben kontinuierlich, d. h. 24 Stunden am Tag, Sieben Tage die Woche bearbeitet. Die Latenzzeit wird in IKL-Daten auch als der Zeitraum zwischen dem Abnahmedatum und dem Anforderungsdatum definiert und wurde mithilfe der Funktion „difftime“ berechnet (in Stunden). Das Anforderungsdatum und das Abnahmedatum in IKL-Daten wurden in der (Abbildung 14) und (Abbildung 15, S. 34) detailliert gezeigt.

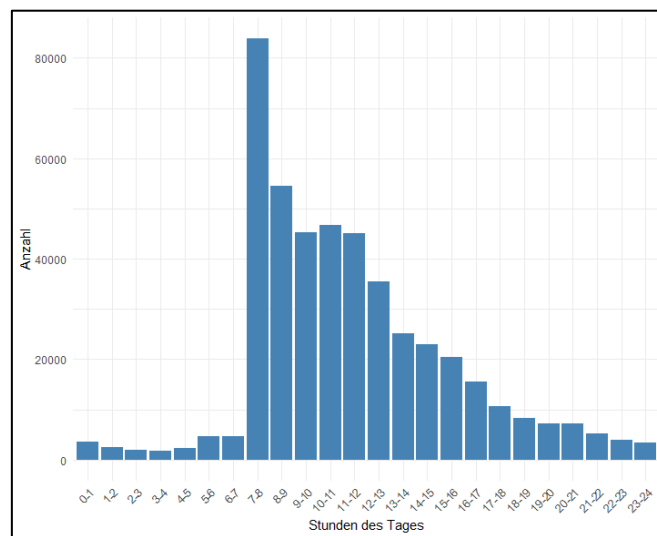


Abbildung 14: Verteilung von Abnahmedatum (Stunde des Tages).

Der Großteil der Urinproben wurde zwischen 7:00 und 8:00 Uhr entnommen, was auf standardisierte Frühabnahmen im Rahmen der morgendlichen Pflegeroutinen hindeutet. Im weiteren Tagesverlauf nimmt die Zahl der Abnahmen kontinuierlich ab.

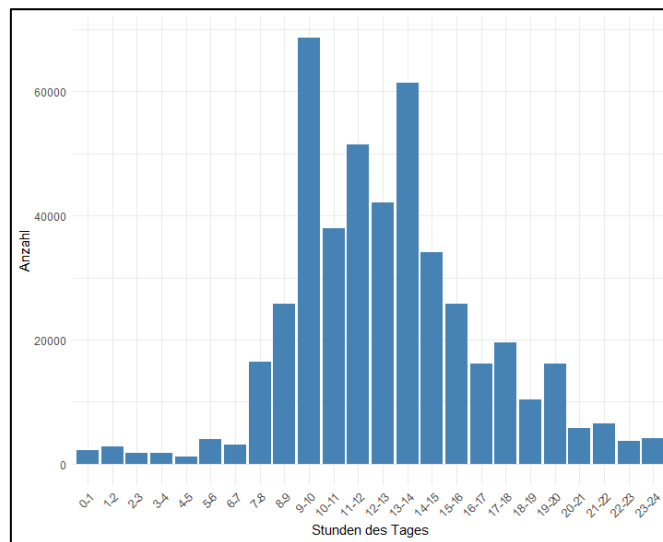


Abbildung 15: Verteilung von Anforderungsdatum (Stunde des Tages).

Die Auswertung der Daten in (Abbildung 15) zeigt, dass die meisten Urinproben 1-3 Stunden nach der Abnahme ins IKL geliefert werden und zwischen 09:00 Uhr und 14:00 Uhr bearbeitet werden.

Das folgende Histogramm (Abbildung 16) veranschaulicht die Verteilung der Latenzzeiten (≤ 24 Stunden). Der Großteil der analysierten Proben weist eine Latenzzeit von weniger als drei Stunden auf, was auf eine zeitnahe Bearbeitung hindeutet und durch den 24/7-Betrieb des IKL-Labors unterstützt wird. Nach Durchführung des Filterregel (Latenzzeit ≤ 3 Stunden) verbleiben 355830 Proben für eine weitere Analyse.

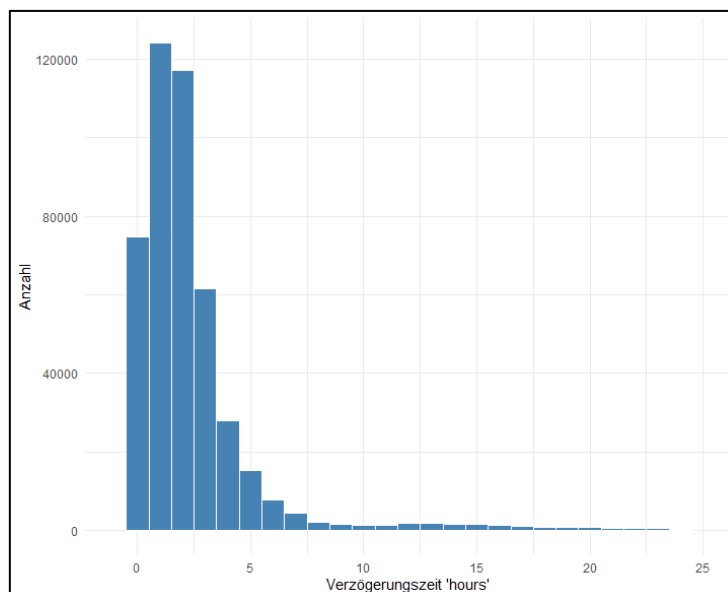


Abbildung 16: Histogramm der Verzögerungszeit in plausible IKL-Daten.

5.3.3 Datenverknüpfung

Zur Verknüpfung der beiden untersuchten Datensätze, der MIVI-Daten (55823 Probe) und der IKL-Daten (355830 Probe), wurde eine mehrstufige Matching-Methode in R implementiert. Ziel war es, für jede MiVi-Proben die bestmögliche IKL-Probe zu identifizieren.

5.3.3.1 *Matching anhand des Abnahmedatums*

Im Rahmen des initialen Verfahrens erfolgte eine Verknüpfung der beiden Datensätze auf Patientenebene unter Verwendung der Abnahmedaten der Proben. Zu jeder Patientenummer (PNR) wurde eine Überprüfung durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Anzahl der Proben im MIVI-Dataset kleiner, größer oder gleich der Anzahl der Proben im IKL-Dataset ist.

Die Verknüpfung des MIVI- mit dem IKL-Datensatz wurde patientenbezogen über die jeweilige Patienten-ID durchgeführt und war abhängig von der Anzahl der pro Patienten vorliegenden Proben. Zu diesem Zweck wurden zunächst alle möglichen Kombinationen zwischen den Proben beider Datensätze im Sinne eines Many-to-Many-Ansatzes gebildet. Im Anschluss wurde für jede dieser Kombinationen die zeitliche Differenz der Probenabnahme in Stunden berechnet. In einem weiteren Schritt wurde für jede Probe die Kombination mit der geringsten zeitlichen Abweichung identifiziert. Abschließend wurden ausschließlich jene Probenpaare in den finalen Datensatz aufgenommen, deren Abnahmedaten weniger als drei Stunden auseinanderlagen, sodass sich ein resultierender Datensatz mit insgesamt 38.026 Proben ergab.

5.3.3.2 *Matching anhand des Anforderungsdatums*

In Analogie dazu erfolgte das Matching auf Grundlage des Anforderungsdatums der Proben. Das Ergebnis dieses Verfahrens war ein Datensatz mit 33.316 Proben

5.3.3.3 *Bildung des Überschneitens der beiden Matching-Verfahren*

Im Anschluss erfolgte die Erstellung der Schnittmenge der beiden Datensätze der beiden Matching-Verfahren. In die weitere Analyse gingen nur die Proben ein, die in beiden Matching-Verfahren identisch zugeordnet werden konnten. Die resultierende

Schnittmenge umfasste 32.872 Proben, die folglich in beiden Datensätze identifiziert wurden. Die enge zeitliche Begrenzung (3-Stunden-Fenster) hat zur Folge, dass die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöht wird, dass es sich in der Tat um die gleiche den gleichen Anforderungsanlass handelt.

5.3.4 Definition und Dichotomisierung der Variablen

Im Rahmen der statistischen Auswertungen erfolgte eine Kategorisierung der mikrobiologischen Ergebnisse aus den Urinkulturen in verschiedene Kategorien. Anschließend wurden diese zur Berechnung der ROC-Kurven sowie für die ANOVA-Analysen in numerische Werte (0/1) dichotomisiert, wobei 0 den negativen und 1 den positiven Wert repräsentiert.

5.3.4.1 Kulturtyp

Die Variable „Kulturtyp“ wurde in vier Ausprägungen differenziert: negativ, bakterielle Kulturen, mykotische Kulturen und Mischkulturen (bakterielle und mykotische Kulturen).

In der weiteren Datenanalyse sowie in der Modellierung wurde der Fokus auf Bakterienkulturen gelegt. In der Folge wurden die bakteriellen und die Mischkulturen als positive Kulturen definiert, während die mykotischen Kulturen als negative Kulturen klassifiziert wurden.

5.3.4.2 Kulturart

In diesem Kontext erfolgte eine Klassifizierung in Monokulturen (Reinkulturen, daher nur ein bakterieller oder mykotischer Erreger), Multikulturen sowie negative Kulturen. Diese Einteilung bildet zugleich die Grundlage für die Bewertung der mikrobiologischen Befunde im Hinblick auf das Vorliegen einer klinisch relevanten Infektion. Bei passender klinischer Symptomatik und dem Nachweis von Keimzahlen von $\geq 10^3 - 10^5$ [KBE/ml] eines charakteristischen Erregers in Reinkultur kann von einer echten Infektion gesprochen werden [35], [52]. Für die weitere Datenanalyse wurden Monokulturen als „positiv“ und Multikulturen sowie negative Kulturen als „negativ“ eingeordnet.

5.3.4.3 Gesamtkeimzahl

Die Gesamtkeimzahl aus der Kultur wurde in vier Gruppen kategorisiert: (0), ($<10^4$ [KBE/ml]), (10^4 – 10^5 [KBE/ml]) und ($>10^5$ [KBE/ml]).

Die Keimzahlen ab 10^4 [KBE/ml] werden in der Regel als Infektionsnachweis gewertet, insbesondere in Verbindung mit einer Leukozyturie [35]. Daher wurden die Kategorien (0 [KBE/ml]) und ($<10^4$ [KBE/ml]) in der weiteren Datenanalyse als negativ und (10^4 – 10^5 [KBE/ml]) sowie ($>10^5$ [KBE/ml]) als positiv zusammengefasst. Alle Proben mit Erregernachweis, die keine Gesamtkeimzahl aufwiesen, wurden bei der Gesamtkeimzahl-Analyse nicht berücksichtigt, da eine Klassifizierung in eine spezifische Gruppe nicht möglich war (52 Probe).

5.3.4.4 Gramverhalten der Bakterien

Die Klassifikation erfolgte anhand der in der Probe nachgewiesenen Erreger in vier Gruppen: bak_neg (kein Wachstum von bakteriellen Erregern), gram_negativ (für gramnegative Erreger), gram_positiv (für grampositive Erreger) und gram_mix (für gramnegative und -positive Erreger). Es wurden in der weiteren Datenanalyse „gram_negativ“ und „gram_mix“ Bezeichnungen als „positiv“ gewertet, während „bak_neg“ und „gram_positiv“ Bezeichnungen als „negativ“ eingestuft wurden. Die Gründe für diese Logik ist, dass HWI meistens von gramnegativen Erregern verursacht werden (Tabelle 7, S. 16) und die meisten im Urin nachzuweisenden grampositiven Bakterien in der klinischen Alltagpraxis als KDVBH gewertet werden.

5.3.4.5 Keime der vorderen Harnröhre (KDVBH)

Die Klassifikation erfolgte anhand der in der Probe nachgewiesenen Erreger in 3 Gruppen: „negativ“ (Kein Erregerwachstum), „KDVBH“ (Wachstum von nur KDVBH) und „true_positiv“ (Wachstum von anderem Erreger mit oder ohne zusätzliches KDVBH-Wachstum).

In der Analyse wurden ausschließlich die true-positiven Proben als positiv definiert, während KDVBH und negativ zusammengefasst als negativ dienten.

5.3.5 Modelling

Für die prädiktive Modellierung wurden die Durchflusszytometrie- und Streifenparameter systematisch aufbereitet. Ziel war es, das Vorliegen bakterieller positiver Urinkulturen auf Basis unterschiedlicher Parameterkonstellationen vorherzusagen. Die Definition einer bakteriell positiver Urinkultur wurde wie in 5.3.4.1 festgelegt.

Auf Basis der Zielvariable wurden verschiedene Modell-Variablen (Datensätze) erstellt, die sich durch die einbezogenen Variablengruppen unterscheiden. Fehlende Werte wurden ausgeschlossen, sodass ausschließlich vollständige Beobachtungen berücksichtigt wurden.

Die Datensätze für die Modellierung gliederten sich wie folgt:

1. Durchflusszytometrie-Parameter: enthält alle Durchflusszytometrie-Parameter: Bakterienzahl (UFBakt), Leukozytenzahl (UFLeu), Erythrozytenzahl (UFERY), Plattenepithelzellen (UFPIEp), Zylinder (UFZyl), Hefezellen (UFHefe), atypische Zellen (UFpaZy), Salzkristalle (UFSalz) und Spermien (UFSper).
2. Signifikante Parameter des allgemeinen Durchflusszytometrie-Modells: Es wurde die Variablen (UFHefe, UFZyl, UFSper, UFSalz) vom Durchflusszytometrie-Parameter-Modell ausgeschlossen, da diese im bakteriellen Kontext eine geringere prädiktive Relevanz aufwies.
3. Streifentest-Parameter: enthält Teststreifen-Variablen (ULEUq, UNITq).
4. Signifikante Parameter des allgemeinen Durchflusszytometrie- und Streifen-Modells: Die Kombination der signifikanten Prädiktoren der Durchflusszytometrie- und Streifenparameter beschränkt auf die prädiktiv stärksten Variablen (ULEUq, UNITq, UFBakt, UFLeu, UFERy, UFPIEp, UFpaZy).
5. Kombination zwischen Durchflusszytometrie-Parameter (UFBakt, UFLeu) und Streifentest-Parameter (UNITq): Kombination von UFBakt, UFLeu und UNITq.
6. Kombination zwischen Durchflusszytometrie-Parameter (UFBakt, UFLeu).

Durch diese strukturierte Aufbereitung konnten die Modelle für bakterielle Infektionen entwickelt und miteinander verglichen werden. Die Modellierungsdaten wurden in ein

Trainings- (80 %) und ein Testset (20 %) aufgeteilt. Vor der Modellbildung wurden fehlende Werte eliminiert, um konsistente Trainings- und Testdatensätze zu gewährleisten. Insgesamt wurden sechs verschiedene Klassifikationsverfahren implementiert und miteinander verglichen:

Logistische Regression (GLM)

Die klassische logistische Regression fungierte als Basisverfahren. Das Modell wurde unter Einsatz der Maximum-Likelihood-Schätzung trainiert.

Random Forest

Der Random Forest wurde mit 500 Entscheidungsbäumen unter Berücksichtigung der Variablenwichtigkeit klassifiziert.

Entscheidungsbaum (Decision Tree)

Zur Optimierung der Interpretierbarkeit wurde ein Entscheidungsbaum entwickelt. Die Komplexität des Baumes wurde mittels eines cp-Wertes von 0,01 reguliert.

Naive Bayes

Das Naive Bayes-Modell fußt auf der Prämisse der bedingten Unabhängigkeit der Prädiktoren.

XGBoost (Extreme Gradient Boosting)

Das Boosting-Verfahren wurde mit 100 Iterationen, einer maximalen Baumtiefe von 6 und einer Lernrate (eta) von 0.3 trainiert.

TabNet

Für die Analyse der tabellarischen Daten wurde das deep learningbasierte Verfahren TabNet verwendet, das speziell für solche Daten konzipiert wurde.

Für jedes Verfahren wurden ROC-Kurven erstellt, AUC-Werte berechnet und der optimale Cutoff basierend auf dem höchsten Youden-Index bestimmt. Die finale Bewertung sowie die Ergebnisse und ein Vergleich der Leistungskennzahlen der Modelle erfolgt im nächsten Kapitel.

6 Ergebnisse

Die nachfolgenden Auswertungen basieren auf mikrobiologischen Laborparametern, die als Surrogatgrößen für das Vorliegen einer Harnwegsinfektion (HWI) interpretiert wurden.

Da im vorliegenden retrospektiven Datensatz keine klinischen Informationen wie Symptomen, Anamnese oder Antibiotikatherapie verfügbar waren, konnte keine direkte Dichotomisierung in „HWI vorhanden“ oder „keine HWI“ vorgenommen werden. Stattdessen wurde eine laboranalytische mikrobiologische Definition gewählt.

Als Zielgrößen wurden die mikrobiologischen Variablen Kulturtyp (bakteriell oder mykologisch), Kulturart (Mono- oder Multikultur), Gesamtkeimzahl (Konzentration von Erreger im Urin), Gram-Differenzierung sowie der KDVB-Status (Keime der vorderen Harnröhre) herangezogen. Diese Parameter repräsentieren etablierte mikrobiologische Kriterien zur Unterscheidung zwischen klinisch relevanten und nicht relevanten Befunden.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Modelle zur Vorhersage einer HWI beziehen sich demzufolge auf die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins mikrobiologisch signifikanter Befunde im Urin. Diese laborbasierte Perspektive gestattet eine objektive und reproduzierbare Evaluation der diagnostischen Leistungsfähigkeit der UF-5000-Parameter, auch in Abwesenheit direkter klinischer Daten.

6.1 Erregerspektrum

Zur Bestimmung des mikrobiellen Erregerspektrums wurden die in den positiven Urinkulturen nachgewiesenen Erreger analysiert. Die zehn häufigsten Erreger sind in (Tabelle 11, S. 41) aufgeführt. Die am häufigsten isolierte Bakterienart war *Escherichia coli*, welche mit 24.193 Nachweisen einen Anteil von 32,3 % ausmacht und damit deutlich dominiert. Die nachfolgend aufgeführten Bakterienarten wurden mit folgenden Prozentzahlen ermittelt: *Klebsiella pneumoniae* (10,74 %), *Pseudomonas aeruginosa* (7,43 %), *Proteus mirabilis* (7,42 %) sowie *Enterococcus faecalis* (6,34 %). Die übrigen Erreger, darunter *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae complex*,

Staphylococcus aureus, *Morganella morganii* und *Enterococcus faecium*, zeigten jeweils Anteile zwischen etwa 2 % und 4 %.

Tabelle 11: Die zehn häufigsten Erreger in Mivi-Daten.

Erregername	Azahl	Perzent (%)
<i>Escherichia coli</i>	24193	32,3 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8045	10,74 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5564	7,43 %
<i>Proteus mirabilis</i>	5559	7,42 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	4748	6,34 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2314	3,09 %
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	2151	2,87 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	2039	2,72 %
<i>Morganella morganii</i>	1827	2,44 %
<i>Enterococcus faecium</i>	1766	2,36 %

6.2 Analyse der Parameter in Abhängigkeit zur Zielvariable

Folgendes werden klinisch relevante Urindurchflusszytometrie- und Urinstreifen-Parameter in Abhängigkeit von unterschiedlichen Variablen analysiert. Die Selektion der Parameter gemäß ihrer klinischen Relevanz wurde durch die Ergebnisse der Modellierung bestätigt, da diese Parameter eine statistische Signifikanz aufwiesen.

6.2.1 Kulturtyp

Die Variable „Kulturtyp“ erlaubt die Unterscheidung zwischen negativen Kulturen, bakteriellen Kulturen, mykotischen Kulturen sowie Mischkulturen (Abbildung 17, S. 42). Der überwiegende Anteil entfiel auf bakterielle Kulturen (62,9 %), gefolgt von negativen Kulturen (31,1 %). Mischkulturen repräsentierten 4,2 % und mykotische Kulturen lediglich 1,8 %.

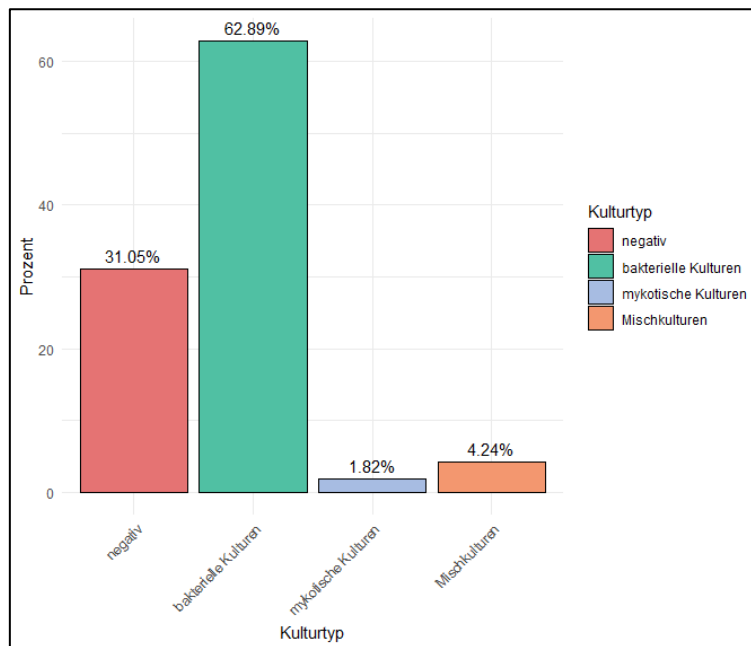


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Kulturtypen.

Für die statistischen Analysen wurden bakterielle Kulturen und Mischkulturen gemeinsam als bakteriell positiv, während negative Kulturen und mykologische Kulturen als bakteriell negativ definiert wurden. Eine Ausnahme bildete der Parameter Hefezellenzahl (UFHefe), bei dem die Gruppe der mykologischen Kulturen separat betrachtet wurde. Hier wurden mykologische Kulturen und Mischkulturen gemeinsam als mykologisch positiv, während negative Kulturen und bakterielle Kulturen als mykologisch negativ definiert wurden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Pilze als mykologische Erreger eine eigenständige diagnostische Relevanz besitzen und nicht den bakteriellen Kulturen zugeordnet werden können.

Die Ergebnisse der ROC-Analysen sind in (Tabelle 12, S. 43) und (Abbildung 18, S. 44) dargestellt. Die höchste diagnostische Genauigkeit wurde für den Parameter Bakterienzahl (UFBakt) erreicht (AUC = 0,80). Der mittels Youden-Methode bestimmte optimale Cut-off-Wert belief sich auf 43 [MPt/L], wobei die Sensitivität 62,8 % und die Spezifität 84,5 % betrug.

Tabelle 12: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifentest) Urin-Parameter zur Unterscheidung verschiedener Kulturtypen.

Parameter		P-Value (ANOVA)	AUC	Best Cut-off (Youden Methode)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Quantitative Parameter (Durchflusszytometrie)	UFBakt	<0,001 ***	0,80	43 [MPt/L]	62,8	84,5
	UFLeu	<0,001 ***	0,68	25,7 [MPt/L]	44,8	83,1
	UFERY	<0,001 ***	0,52	1,3 [MPt/L]	84,4	20,1
	UFHefe	<0,001 ***	0,73	0,5 [MPt/L]	62,6	79,1
	UFPIEp	<0,001 ***	0,69	0,9 [MPt/L]	56,4	72,1
Parameter		P-Wert (Chi- Quadrat)	ODD-Ratio	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	
Semi- Quantitative Parameter (Streifentest)	UNITq	<0,001 ***	36.5	23	99	
	ULEUq	<0,001 ***	~2	65 (>= +1) 52 (>= +2) 38 (>= +3)	70 (>= +1) 83 (>= +2) 93 (>= +3)	

Signifikanzniveaus: n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Die errechnete AUC für die Leukozytenzahl (UFLeu) belief sich auf 0,68, wobei die Sensitivität 44,8 % und die Spezifität 83,1 % (Cut-off: 25,7 [MPt/L]) betrug. Die Sensitivität wies in diesem Fall eine deutlich geringere Werte als der Bakterienparameter auf, wobei die Spezifität vergleichbar hoch war. Die Erythrozytenzahl (UFERY) wies eine hohe Sensitivität von 84,4 % auf, jedoch eine geringe Spezifität von nur 20,1 %.

ULEUq hat ein ODD-Ratio 2,03 pro Stufe (negativ \rightarrow +1 \rightarrow +2 \rightarrow +3) und das bedeutet, dass jede Erhöhung um eine Leukozyten-Stufe ungefähr die Odds für eine positive Kultur verdoppelt. Die Auswertung der unterschiedlichen Cut-off-Werte zeigt deutlich, dass mit steigender Leukozytenschwelle die Sensitivität abnimmt, während die Spezifität zunimmt. Ein Cut-off (\geq +1) eignet sich gut als empfindlicher Screening wert, während (\geq +2) eine spezifischere Bestätigung erlaubt. Ein Cut-off (\geq +3) erreicht zwar eine sehr hohe Spezifität, ist aber aufgrund der deutlich verringerten Sensitivität nur eingeschränkt diagnostisch einsetzbar (Roll-in). Nitrit-positive Proben wiesen demnach

eine Odds Ratio von 36,5 für eine bakterielle positive Kultur im Vergleich zu Nitrit-negativen Proben auf. Es konnte festgestellt werden, dass ein positiver Nitrit-Test in signifikantem Zusammenhang mit einer bakteriell positiven Kultur steht.

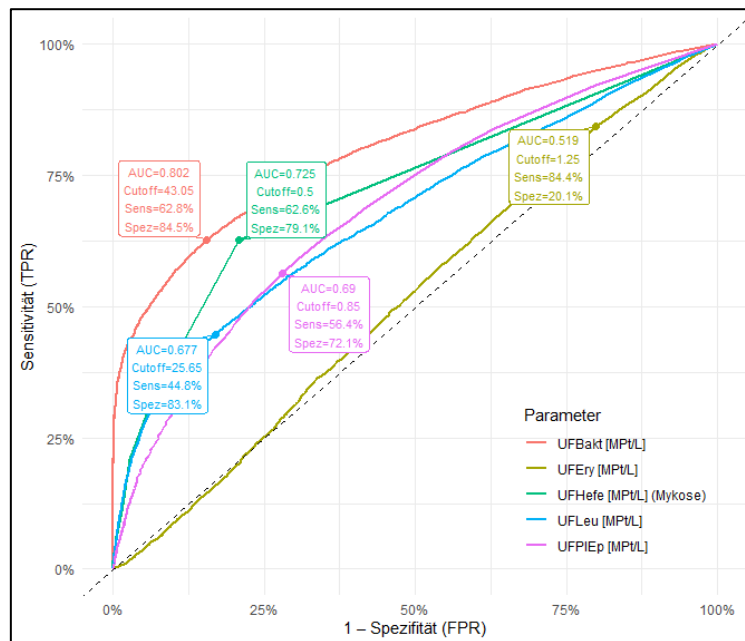


Abbildung 18: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter zur Unterscheidung zwischen positiven Kulturen und negativen Kulturen.

AUC = Area Under the Curve, Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, FPR = False-Positiv-Rate, TPR = True-Positiv-Rate

6.2.2 Kulturart (Mono-/Multikulturen)

Im Rahmen der Analyse der Kulturarten erfolgte eine Einteilung der Proben in Monokulturen, Multikulturen sowie negative Kulturen. Die Verteilung der Kulturen ergab, dass Multikulturen mit 42,9 % den größten Anteil ausmachten, gefolgt von negativen Kulturen (31,1 %) und Monokulturen (26,1 %) (Abbildung 19, S. 45). Dieses Resultat unterstreicht die besondere diagnostische Herausforderung bei Urinkulturen, da insbesondere Multikulturen eine schwierige Abgrenzung zwischen klinisch relevanter und irrelevanter (z.B. Kontamination) Erreger darstellen können.

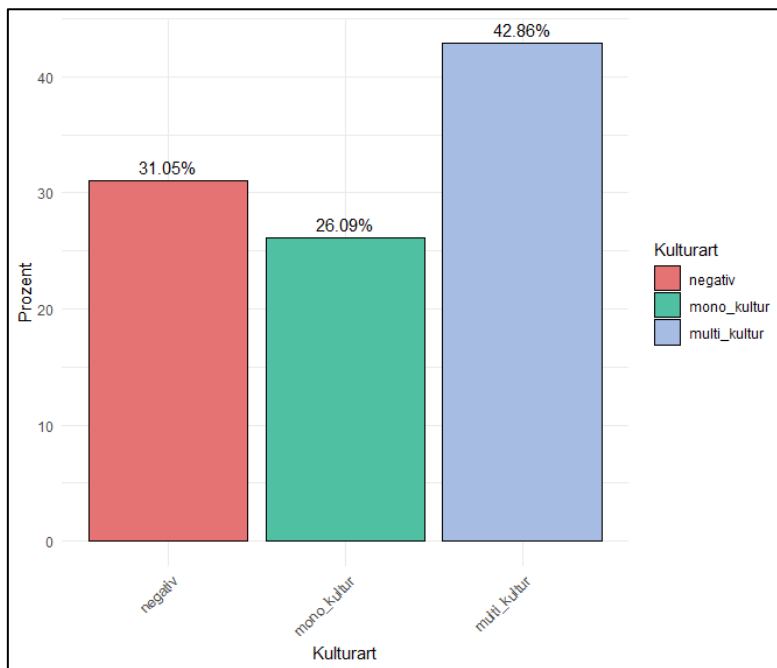


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Kulturarten.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) fungierte als Maß für die Diskriminierungsfähigkeit zwischen Monokulturen (als positiv definiert) und den übrigen Kulturarten (Multikulturen und negative Kulturen, zusammengefasst als negativ). Die entsprechenden ROC-Kurven sind in (Abbildung 20, S. 46) dargestellt, während (Tabelle 13) eine Übersicht der berechneten AUC-Werte, Cut-off-Werte sowie Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben liefert. Die ROC-Analyse der Durchflusszytometrie-Urinparameter ergab lediglich eine moderate Trennschärfe zwischen Monokulturen und den übrigen Kulturarten. Die ermittelten AUC-Werte lagen mit Werten zwischen 0,53 und 0,57 lediglich geringfügig über dem Zufallsniveau.

Tabelle 13: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifenfest) Urin-Parameter zur Unterscheidung verschiedener Kulturarten.

Parameter		P-Value (ANOVA)	AUC	Best Cut-off (Youden Methode)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Quantitative Parameter (Durchflusszytometrie)	UFBakt	<0,001 ***	0,55	1.209 [MPt/L]	84,7	25,7
	UFLeu	<0,001 ***	0,57	46,9 [MPt/L]	80,2	31,6
	UFERY	0,041 *	0,53	17,55 [MPt/L]	80,9	24,8
	UFHefe	0,76 n. s.	0,5	1,5 [MPt/L]	7,6	92,7

	UFPIEp	<0,001 ***	0,55	0,75 [MPt/L]	53,6	53,8
	Parameter	P-Wert (Chi- Quadrat)	ODD-Ratio	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	
Semi- Quantitative Parameter (Streifenfest)	UNITq	<0,001 ***	0,7	12	84	
	ULEUq	<0,001 ***	~1	52 (>= +1) 38 (>= +2) 25 (>= +3)	47 (>= +1) 59 (>= +2) 71 (>= +3)	

Signifikanzniveaus: n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Für den Parameter Nitrit (UNITq) ergab sich eine Odds Ratio von 0,7. Ein positiver Nitrit-Streifenfest war in diesem Datensatz nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine monokulturell positive Urinkultur assoziiert. UNITq zeigte eine geringe Sensitivität (12 %) bei moderater Spezifität (84 %) und damit einen eingeschränkten diagnostischen Nutzen zur Identifikation von Monokulturen. Die Odds Ratio für Leukozyten (ULEUq) lag ungefähr bei 1. Damit zeigt sich kein relevanter Anstieg der diagnostischen Wahrscheinlichkeit pro Stufe für eine monokulturell positive Kultur.

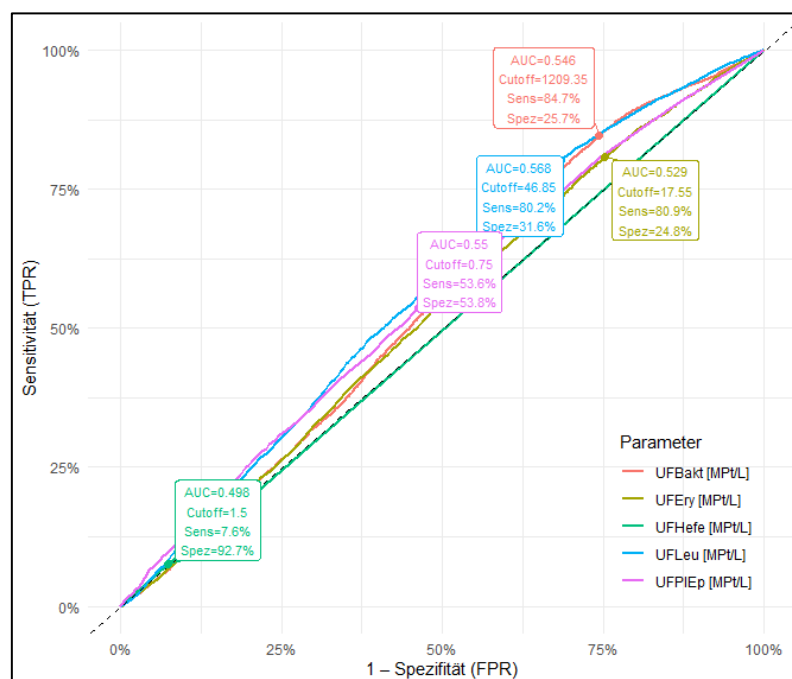


Abbildung 20: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter zur Unterscheidung zwischen positiven Kulturen (Monokulturen) und negativen Kulturen.

AUC = Area Under the Curve, Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, FPR = False-Positiv-Rate, TPR = True-Positiv-Rate

6.2.3 Gesamtkeimzahl

Die Gesamtkeimzahl wurde in vier Kategorien eingeteilt: 0, $<10^4$, 10^4 – 10^5 und $>10^5$ [KBE/mL]. Der größte Anteil entfiel auf die Gruppe ohne Keimnachweis (31 %), gefolgt von Proben mit $>10^5$ [KBE/mL] (26 %). Proben mit einer Gesamtkeimzahl von unter 10^4 [KBE/mL] wurden in 23,2 % der Fälle nachgewiesen, Proben mit einer Keimzahl zwischen 10^4 und 10^5 [KBE/mL] in 19,8 % der Fälle (Abbildung 21).

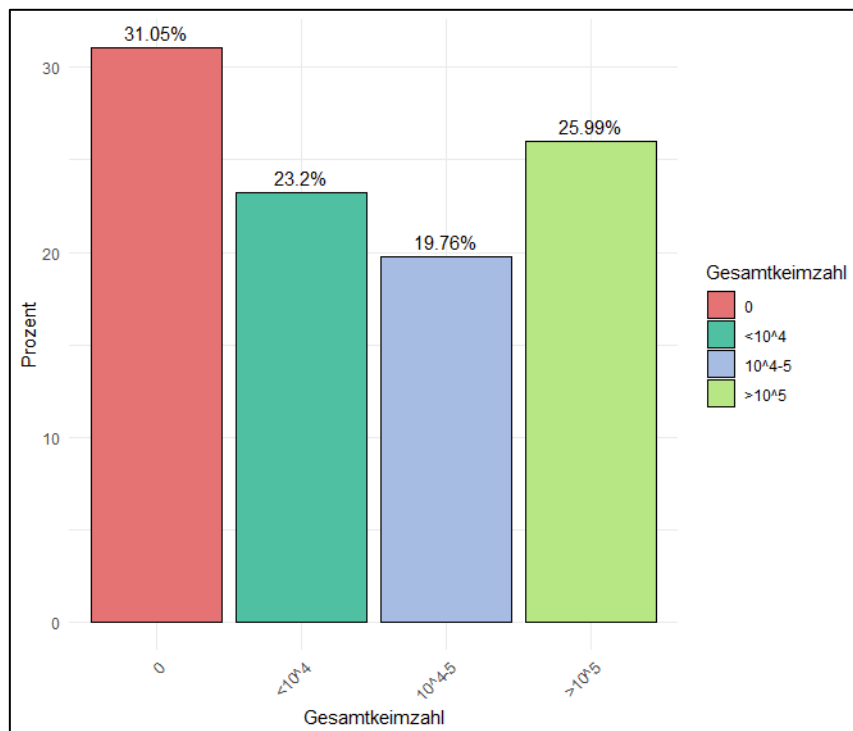


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Gesamtkeimzahl.

Für die statistische Modellierung wurden die Gesamtkeimzahlen (0) und ($<10^4$ [KBE/ml]) als negativ und die Gruppen (10^4 – 10^5 [KBE/ml]) sowie ($>10^5$ [KBE/ml]) als positiv definiert. Die vorliegende Klassifikation orientiert sich an den mikrobiologischen Schwellenwerten, welche zur Abgrenzung zwischen Kontamination und klinisch relevanter Bakteriurie herangezogen werden. Dabei wird berücksichtigt, dass Gesamtkeimzahlen ab etwa 10^4 [KBE/ml] bereits klinisch relevant sein können, sofern typische uropathogene Erreger in Reinkultur nachgewiesen werden oder eine passende Symptomatik vorliegt [35].

Die diagnostische Leistungsfähigkeit der Urinparameter wurde anhand einer ROC-Analyse bewertet (Tabelle 14, S. 48) und (Abbildung 22, S. 49). Unter den

durchflusszytometrischen Parametern wies die Bakterienzahl (UFBakt) die höchste Trennschärfe auf: Der optimale Cut-off lag bei 69,9 [MPt/L], mit einer AUC von 0,91 sowie einer Sensitivität von 79,5 % und einer Spezifität von 85,4 %. Auch die Leukozytenzahl (UFLeu) erreichte eine hohe Diskriminierungsfähigkeit (AUC = 0,81); der entsprechende Cut-off betrug 28,7 [MPt/L], bei einer Sensitivität von 62,8 % und einer Spezifität von 85,8 %. Die übrigen Durchflusszytometrie-Parameter wiesen eine deutlich geringere Aussagekraft auf. Die Werte von Erythrozytenanzahl (UFery) (AUC = 0,58), Hefezellenzahl (UFHefe) (AUC = 0,59) und Plattenepithelienzahl (UFPIEp) (AUC = 0,68).

Tabelle 14: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifenfest) Urinparameter zur Differenzierung verschiedener Gesamtkeimzahl-Kategorien.

Parameter		P-Value (ANOVA)	AUC	Best Cut-off (Youden Methode)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Quantitative Parameter (Durchflusszytometrie)	UFBakt	<0,001 ***	0,91	69,85 [MPt/L]	79,5	85,4
	UFLeu	<0,001 ***	0,81	28,7 [MPt/L]	62,8	85,8
	UFery	<0,001 ***	0,6	4,6 [MPt/L]	55,9	56,4
	UFHefe	<0,001 ***	0,6	0,5 [MPt/L]	33,8	84,7
	UFPIEp	<0,001 ***	0,68	0,9 [MPt/L]	63,6	64,3
Parameter		P-Wert (Chi- Quadrat)	ODD-Ratio		Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Semi- Quantitative Parameter (Streifenfest)	UNITq	<0,001 ***	52,7		32,7	99,1
	ULEUq	<0,001 ***	~3		80,4 (>= +1) 69,3 (>= +2) 53 (>= +3)	69 (>= +1) 83 (>= +2) 93 (>= +3)

Signifikanzniveaus: n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Für Nitrit (UNITq) wurde eine Odds Ratio von 52,7 ermittelt, was darauf hindeutet, dass ein positiver Nitritnachweis signifikant häufiger bei Proben mit erhöhter Gesamtkeimzahl ($\geq 10^4$ [KBE/ml]) auftritt. In diesem Datensatz eignet sich Nitrit insbesondere zur Bestätigung einer hohen Gesamtkeimzahl, jedoch sollte dieser Marker aufgrund seiner niedrigen Sensitivität nicht als Screening-Parameter verwendet

werden. Die Odds Ratio für Leukozyten (ULEUq) wurde von etwa 3 ermittelt, was darauf hinweist, dass mit jeder höheren Ausprägungsstufe des Leukozyten-Streifentests die Wahrscheinlichkeit für eine erhöhte Gesamtkeimzahl moderat zunimmt. Gemäß den Leukozyten-Testergebnissen erreicht der Test bei einem Cut-off von ($\geq +1$) eine Sensitivität von 80,4 % bei einer Spezifität von 69 %. Diese Vorgehensweise ist als Screening orientiert einzustufen, da eine Vielzahl potenziell keimzahlpositiver Proben erfasst wird. Der Cut-off ($\geq +2$) zeigt eine ausgewogenere Kombination aus Sensitivität (69,3 %) und Spezifität (83 %) und stellt damit eine praktikable Zwischenlösung dar. Die strengste Schwelle, ($\geq +3$), resultiert in einer hohen Spezifität von 93 %, während die Sensitivität auf 53 % reduziert wird. Sie eignet sich daher in erster Linie zur gezielten Bestätigung einer hohen Keimzahl, während sie für ein frühzeitiges Screening weniger geeignet ist.

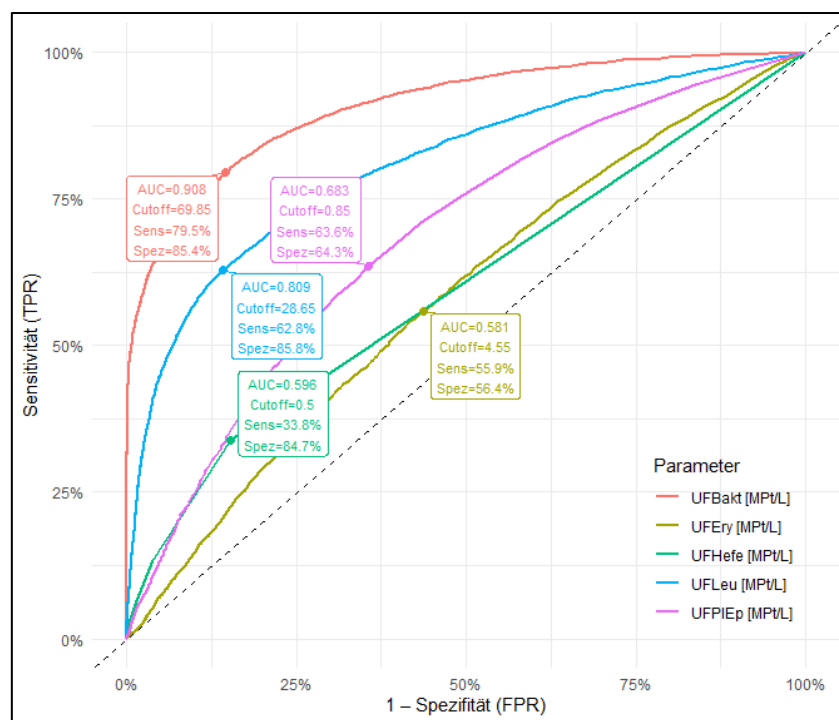


Abbildung 22: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter bei der Unterscheidung hoher Gesamtkeimzahlen (104–105 sowie >105; positiv) gegenüber niedrigen Gesamtkeimzahlen (0 und <104; negativ).

AUC = Area Under the Curve, Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, FPR = False-Positiv-Rate, TPR = True-Positiv-Rate

6.2.4 Gramverhalten

Im Rahmen der Gram-Differenzierung erfolgte eine Klassifizierung der Kulturen in vier Gruppen: bak_neg (kein Wachstum), gram_negativ, gram_positiv und gram_mix. Der größte Anteil entfiel auf Kulturen ohne Wachstum (32,9 %), gefolgt von gram-positiven Kulturen (27,4 %), gram-mix (22,5 %) und gram-negativen Kulturen (17,2 %) (Abbildung 23).

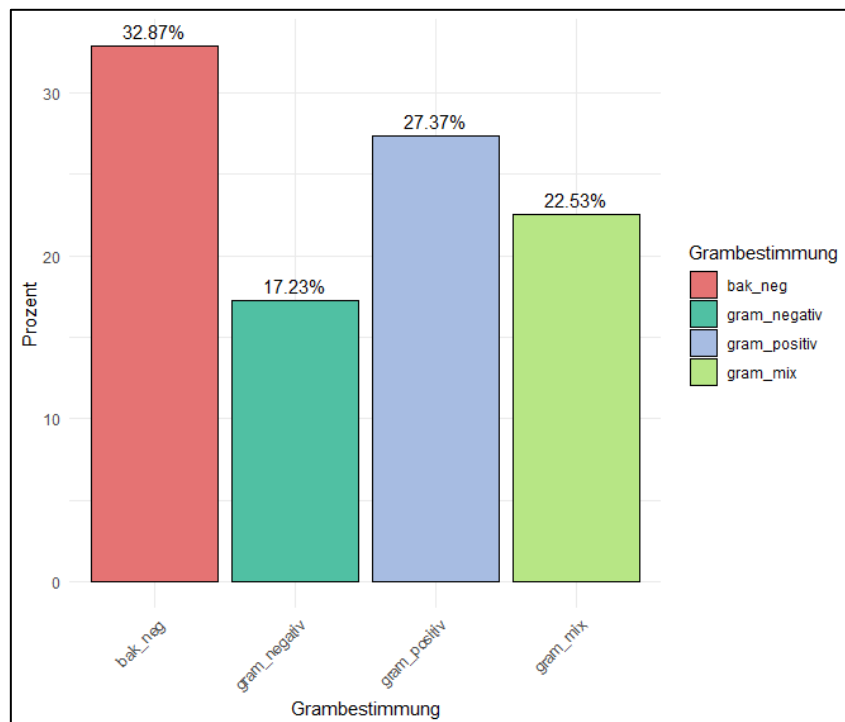


Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der Grambestimmung.

Für die ROC-Analysen wurden die Gruppen gram_negativ und gram_mix gemeinsam als positiv definiert, während gram_positiv und bak_neg als negativ eingestuft wurden. Die vorliegende Klassifikation ermöglicht eine zielgerichtete Evaluation, um zu ermitteln, ob spezifische Parameter zur Differenzierung zwischen gramnegativen und nicht-gramnegativen Kulturen geeignet sind. Der Parameter Hefezellenzahl (UFHefe) wurde in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt, da er sich ausschließlich auf mykologische Erreger fokussiert und somit für die Gram-Differenzierung nicht von Relevanz ist.

Die Resultate der ROC-Analysen sind in (Tabelle 15, S. 51) und (Abbildung 24, S. 52) dargestellt. Unter den durchflusszytometrischen Parametern wies Bakterienzahl

(UFBakt) die höchste Trennschärfe auf (AUC = 0,87), mit einem optimalen Cut-off-Wert von 125,7 [MPt/L], einer Sensitivität von 72,6 % und einer Spezifität von 85,4 %. Auch Leukozytenzahl (UFLeu) erreichte eine gute diagnostische Aussagekraft (AUC = 0,77; Sensitivität 60,1 %, Spezifität 83,6 %). Der Parameter Plattenepithelienzahl (UFPIEp) wies eine moderate Diskriminationsleistung auf (AUC = 0,64), während UFEry (AUC = 0,55) nur eine eingeschränkte Trennschärfe aufwies.

Table 15: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifenfest) Urinparameter zur Differenzierung verschiedener Grambestimmung-Kategorien.

Parameter		P-Value (ANOVA)	AUC	Best Cut-off (Youden Methode)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Quantitative Parameter (Durchflusszytometrie)	UFBakt	<0,001 ***	0,87	125,7 [MPt/L]	72,6	85,4
	UFLeu	<0,001 ***	0,77	33,15 [MPt/L]	60,1	83,6
	UFEry	<0,001 ***	0,55	5,4 [MPt/L]	49,3	58,2
	UFPIEp	<0,001 ***	0,64	0,85 [MPt/L]	60,3	61,5
Parameter		P-Wert (Chi-Quadrat)	ODD-Ratio	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	
Semi-Quantitative Parameter	UNITq	<0,001 ***	32,1	35,5	98,3	
	ULEUq	<0,001 ***	2,4	78,1 (>= +1)	63,5 (>= +1)	
				68,3 (>= +2)	78,1 (>= +2)	
53,4 (>= +3)				89,3 (>= +3)		

Signifikanzniveaus: n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Für Nitrit (UNITq) wurde eine Odds Ratio von 32,1 ermittelt, was darauf hindeutet, dass ein positiver Nitritnachweis signifikant häufiger in Proben auftritt, die gramnegative Keime aufweisen. Hinsichtlich der diagnostischen Kennwerte zeigt UNITq eine Sensitivität von 35,5 %, während die Spezifität mit 98,3 % ausgesprochen hoch ist. Diese Kombination macht Nitrit zu einem Marker, der sich in erster Linie für die Bestätigung des Verdachts auf gramnegative oder gemischte Infektionen eignet. Sein Nutzen für ein breit angelegtes Screening ist aufgrund der geringen Sensitivität jedoch eingeschränkt. Für Leukozyten (ULEUq) wurde eine Odds Ratio von 2,4 ermittelt. Die vorliegende Untersuchung ergibt einen moderaten Zusammenhang zwischen

zunehmender Leukozyten-Testintensität und der Wahrscheinlichkeit, dass eine Probe der gramnegativen oder gemischt gramreaktiven Kategorie zugeordnet wird. Die Analyse der Cut-off-Varianten offenbart, dass mit einer Anhebung der Schwelle eine Zunahme der Spezifität einhergeht, während die Sensitivität abnimmt.

Ein Cut-off ($\geq +1$) erreicht eine Sensitivität von 78,1 % bei einer Spezifität von 63,5 %, was diesen Grenzwert zu einer empfindlichen Option für ein breiteres Screening macht. Der Cut-off ($\geq +2$) resultiert in einer Sensitivität von 68,3 % und einer Spezifität von 78,1 %, was ein ausgewogeneres diagnostisches Profil aufzeigt. Die höchste Schwelle, ($\geq +3$), steigert die Spezifität auf 89,3 %, geht jedoch mit einer reduzierten Sensitivität von 53,4 % einher. Dadurch eignet sich diese Einstellung eher für ein diagnostisches (Roll-in), weniger jedoch für eine breit angelegte Identifikation gramnegativer bzw. gramgemischter Keime.

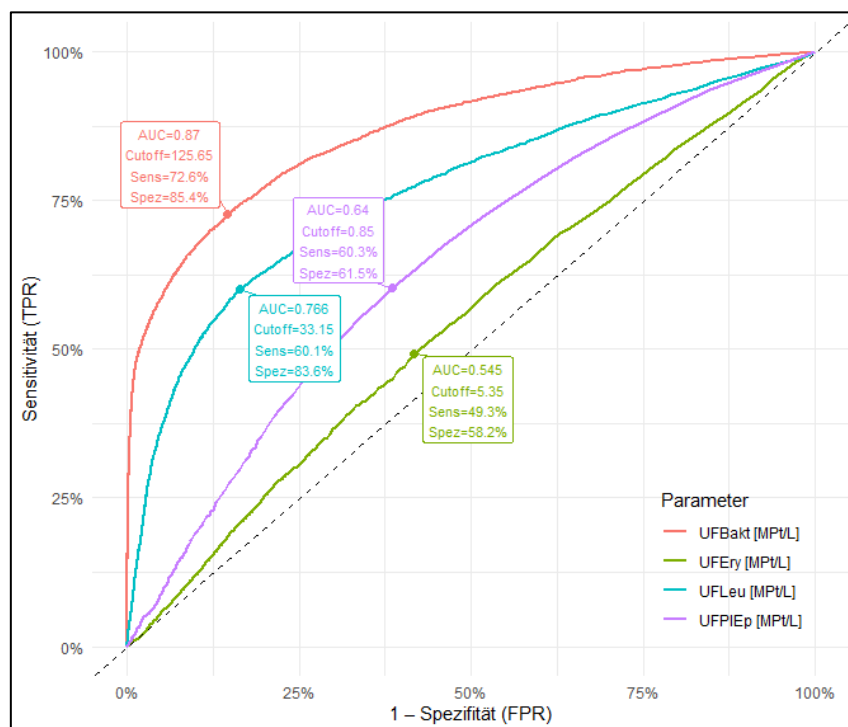


Abbildung 24: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter zur Differenzierung zwischen gramnegativen Kulturen (*gram_negativ* und *gram_mix; positiv*) und grampositiven bzw. negativen Kulturen (*negativ*).

AUC = Area Under the Curve, Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, FPR = False-Positiv-Rate, TPR = True-Positiv-Rate

6.2.5 Keime der vorderen Harnröhre

Die Variable KDVH (Keime der vorderen Harnröhre) umfasst drei Kategorien: negativ, KDVH sowie true positiv. Kulturen, in denen ausschließlich Keime der vorderen Harnröhre nachweisbar waren, wurden als Kontamination gewertet und nicht als klinisch relevante Infektionen interpretiert. Der größte Anteil entfiel auf die true-positiven Proben (49,1 %), gefolgt von negativen Kulturen (31,1 %) und Proben, in denen ausschließlich KDVH nachweisbar waren (19,9 %) (Abbildung 25).

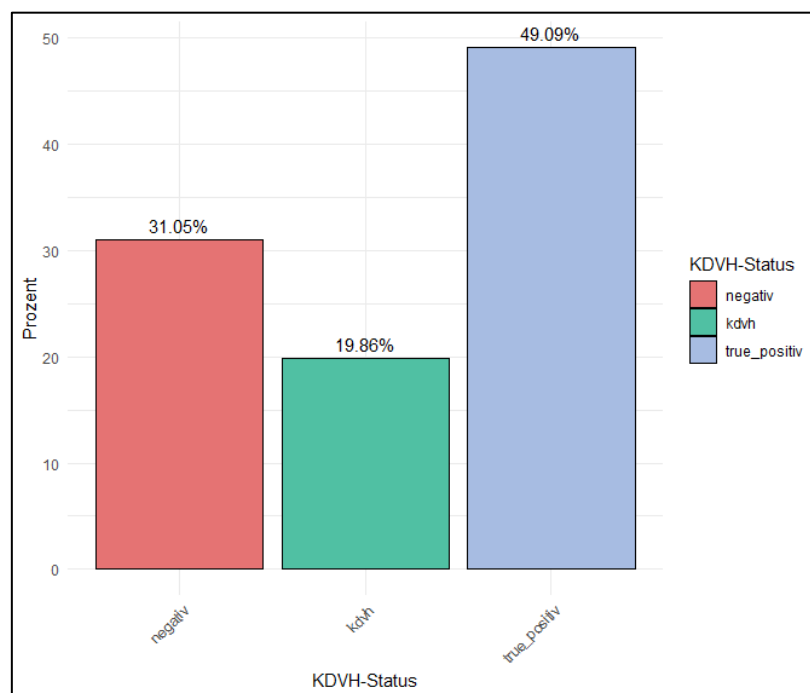


Abbildung 25: Prozentuale Verteilung der KDVH-Status.

Für die statistischen Analysen wurden daher ausschließlich die true-positiven Proben als positiv definiert, während KDVH und negative Kulturen gemeinsam die negative Vergleichsgruppe bildeten. Ziel dieser Auswertung war es, die Fähigkeit der untersuchten Urinparameter zu überprüfen und wahre Infektionen zuverlässig von Kontaminationen zu unterscheiden.

Die ROC-Analysen sind in (Abbildung 26, S. 55) und (Tabelle 16, S. 54) dargestellt. Unter den quantitativen Parametern wies UFBakt die höchste diagnostische Trennschärfe (AUC = 0,85) auf, mit einem optimalen Cut-off-Wert von 103,9 [MPt/L], einer Sensitivität von 67,4 % und einer Spezifität von 87,3 %. Auch UFLeu wies eine gute Diskriminierungsleistung auf (AUC = 0,76; Sensitivität 55,7 %, Spezifität 86,7 %). Die

übrigen Parameter wiesen eine geringere Aussagekraft auf. Die UFEry (AUC = 0,55) erreichte eine Sensitivität von 49,7 % bei einer Spezifität von 59,3 %, während die UFHefe (AUC = 0,58) und die UFPIEp (AUC = 0,65) zwar statistisch signifikant, jedoch nur eingeschränkt diskriminierend waren.

Tabelle 16: Diagnostische Leistungsfähigkeit quantitativer (Durchflusszytometrie) und semi-quantitativer (Streifenfest) Urinparameter zur Differenzierung unterschiedlicher KDVH-Status.

Parameter		P-Value (ANOVA)	AUC	Best Cut-off (Youden Methode)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Quantitative Parameter (Durchflusszytometrie)	UFBakt	<0,001 ***	0,85	103,8 [MPt/L]	67,4	87,3
	UFLeu	<0,001 ***	0,76	32,9 [MPt/L]	55,7	86,7
	UFEry	<0,001 ***	0,55	5,4 [MPt/L]	49,7	59,3
	UFHefe	<0,001 ***	0,58	0,5 [MPt/L]	31,2	84,1
	UFPIEp	<0,001 ***	0,65	0,9 [MPt/L]	60	63,6
Parameter		P-Wert (Chi- Quadrat)	ODD-Ratio	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	
Semi- Quantitative Parameter (Streifenfest)	UNITq	<0,001 ***	32,5	30,3	98,7	
	ULEUq	<0,001 ***	2,5	75,9 (>= +1)	67,9 (>= +1)	
				65 (>= +2)	82,1 (>= +2)	
			49,5 (>= +3)	92,3 (>= +3)		

Signifikanzniveaus: n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Für Nitrit (UNITq) wurde eine Odds Ratio von 32,5 berechnet. Dieser Wert bedeutet, dass Proben mit positivem Nitrit-Test im Vergleich zu negativen Nitrit-Befunden über 30-mal häufiger einer true-positiven Infektion zugeordnet werden als der negativen Vergleichsgruppe (KDVH und kulturen-negativ). Nitrit ist damit ein starker Hinweis darauf, dass tatsächlich eine bakterielle Infektion vorliegt. Trotz dieser deutlichen Assoziation ist die Sensitivität mit 30,3 % relativ niedrig, was zeigt, dass der Großteil der true-positiven Infektionen keinen positiven Nitritnachweis liefert. Die Spezifität von 98,7 % bedeutet, dass Nitrit bei fast allen Proben, ohne echte Infektion, negativ bleibt. Ein positiver Nitrittest kommt in KDVH- oder kulturenegativen Proben nur selten vor. Daher eignet sich Nitrit als geeigneter "Roll-in" Marker. Ein positiver Befund von Nitrit lässt demnach auf eine tatsächliche Infektion schließen. Für ein Screening oder die

sichere Abgrenzung von Infektionen gegenüber KDVH eignet sich der Parameter jedoch kaum, da viele Infektionen aufgrund der geringen Sensitivität übersehen würden. Für Leukozyten (ULEUq) wurde eine Odds Ratio von 2,5 berechnet, was auf einen eher moderaten Zusammenhang zwischen der Intensität des Leukozyten-Streifentests und dem Vorliegen einer true-positiven Infektion hinweist. Ein Cut-off von ($\geq +1$) liefert eine Sensitivität von 75,9 % bei einer Spezifität von 67,9 %, womit dieser Schwellenwert noch relativ gut geeignet ist, Infektionen von KDVH zu unterscheiden, allerdings zulasten einer höheren Rate falsch-positiver Ergebnisse. Der Cut-off ($\geq +2$) resultiert in einer Sensitivität von 65 % und einer Spezifität von 82,1 %, was ein deutlich ausgewogeneres Verhältnis darstellt. Die strengste Schwelle, ($\geq +3$), resultiert in einer signifikanten Steigerung der Spezifität auf 92,3 %, geht jedoch mit einer reduzierten Sensitivität von 49,5 % einher.

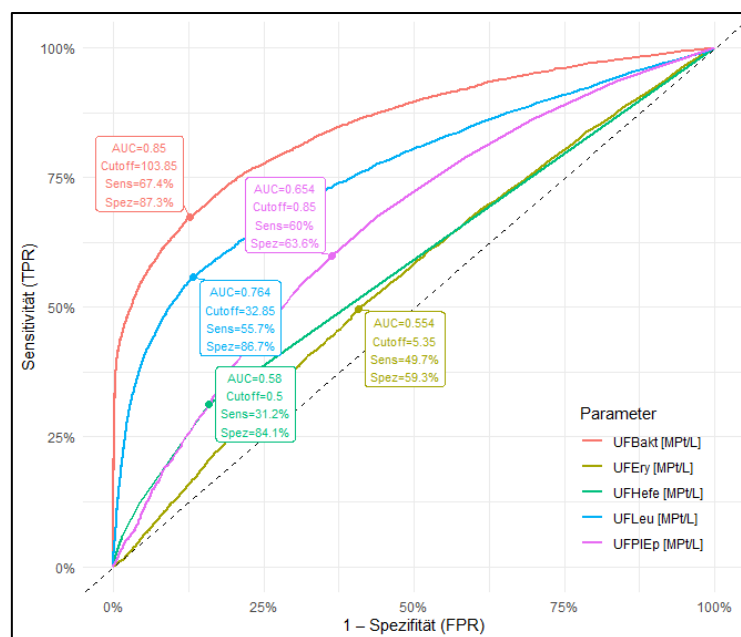


Abbildung 26: ROC-Kurven zur diagnostischen Leistungsfähigkeit ausgewählter quantitativer Urinparameter zur Differenzierung zwischen true-positiven Kulturen (positiv) und KDVH- sowie negativen Kulturen (negativ).

AUC = Area Under the Curve, Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, FPR = False-Positiv-Rate, TPR = True-Positiv-Rate

6.3 Modellierung

6.3.1 Modell auf Basis der Durchflusszytometrie-Parameter

Alle Durchflusszytometrie-Parameter wurden in das logistische Regressionsmodell einbezogen. Zu den betrachteten Prädiktoren gehören die Bakterienzahl (UFBakt), Leukozytenzahl (UFLeu), Erythrozytenzahl (UFERY), Plattenepithelzellen (UFPIEp), Zylinder (UFZyl), Hefezellen (UFHefe), atypische Zellen (UFpaZy), Salzkristalle (UFSalz) sowie Spermien (UFSper). Die zugehörigen p-Werte und Odds Ratios sind in (Tabelle 17) dargestellt.

Die Analyse ergab, dass mehrere dieser Parameter einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage einer positiven bakteriellen Kultur leisten. Insbesondere die Bakterienzahl, Leukozytenzahl und die Plattenepithelzellen wiesen signifikante Effekte auf. Auch Erythrozyten und atypische Zellen zeigten signifikante Zusammenhänge.

Demgegenüber zeigten andere Variablen, wie Zylinder, Hefezellen, Salzkristalle und Spermien, keine statistisch signifikanten Effekte.

Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regression zur Vorhersage eines positiven Bakteriennachweises.

Prädiktoren	P-Wert
Bakterienzahl (UFBakt)	< 2e-16 ***
Leukozytenzahl (UFLeu)	4,96e-06 ***
Erythrozytenzahl (UFERY)	1,79e-06 ***
Plattenepithelzellen (UFPIEp)	< 2e-16 ***
Zylinder (UFZyl)	0,335 n. s.
Hefezellen (UFHefe)	0,170 n. s.
atypische Zellen (UFpaZy)	5,96e-10 ***
Salzkristalle (UFSalz)	0,307 n. s.
Spermien (UFSper)	0,649 n. s.

Signifikanzniveaus: n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Die auf den UF-Parametern basierenden Modelle wiesen insgesamt eine gute diagnostische Vorhersagekraft auf (AUC-Werte zwischen 0,7 und 0,81). Es wurden Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren hinsichtlich Sensitivität und Spezifität festgestellt (Abbildung 27, S. 58).

- logistische Regression (GLM) wies eine AUC von 0,79, eine Sensitivität von 62 % sowie eine Spezifität von 83 % auf. Das Modell zeigte eine ausgewogene Vorhersagegüte und diente als robuste Referenz für die weiteren Verfahren.

- Random Forest (RF): Der Random-Forest-Ansatz erzielte eine AUC von 0,8, bei einer Sensitivität von 65 % und einer Spezifität von 82 %. Dies weist darauf hin, dass eine verstärkte Fokussierung auf die korrekte Identifikation negativer Fälle erfolgt.
- Entscheidungsbaum (Decision Tree): Der Entscheidungsbaum (DT) erzielte mit einer AUC von 0,75 die geringste Diskriminationsleistung der baumbasierten Verfahren. Die Auswertung ergab eine deutliche Tendenz zur Überschätzung negativer Proben, die sich in einer Spezifität von 85 % und einer Sensitivität von lediglich 59 % äußerte.
- Naive Bayes (NB): Das Naive-Bayes-Modell wies mit einer AUC von 0,7, einer Sensitivität von 57 % und einer Spezifität von 75 % die insgesamt schwächste Modellvariante auf.
- Extreme Gradient Boosting (XGB): Die Auswertung der Daten ergab, dass XGBoost eine AUC von 0,81 erzielte sowie eine Sensitivität von 65 % bei einer Spezifität von 82 %. Das Verfahren wies eine mit RF vergleichbare Leistungsfähigkeit auf und kombinierte eine hohe Spezifität mit moderater Sensitivität.
- TabNet: Die Analyse ergab, dass TabNet mit einer AUC von 0,78, einer Sensitivität von 61 % sowie einer Spezifität von 82 % eine mittlere bis gute Vorhersageleistung erzielte.

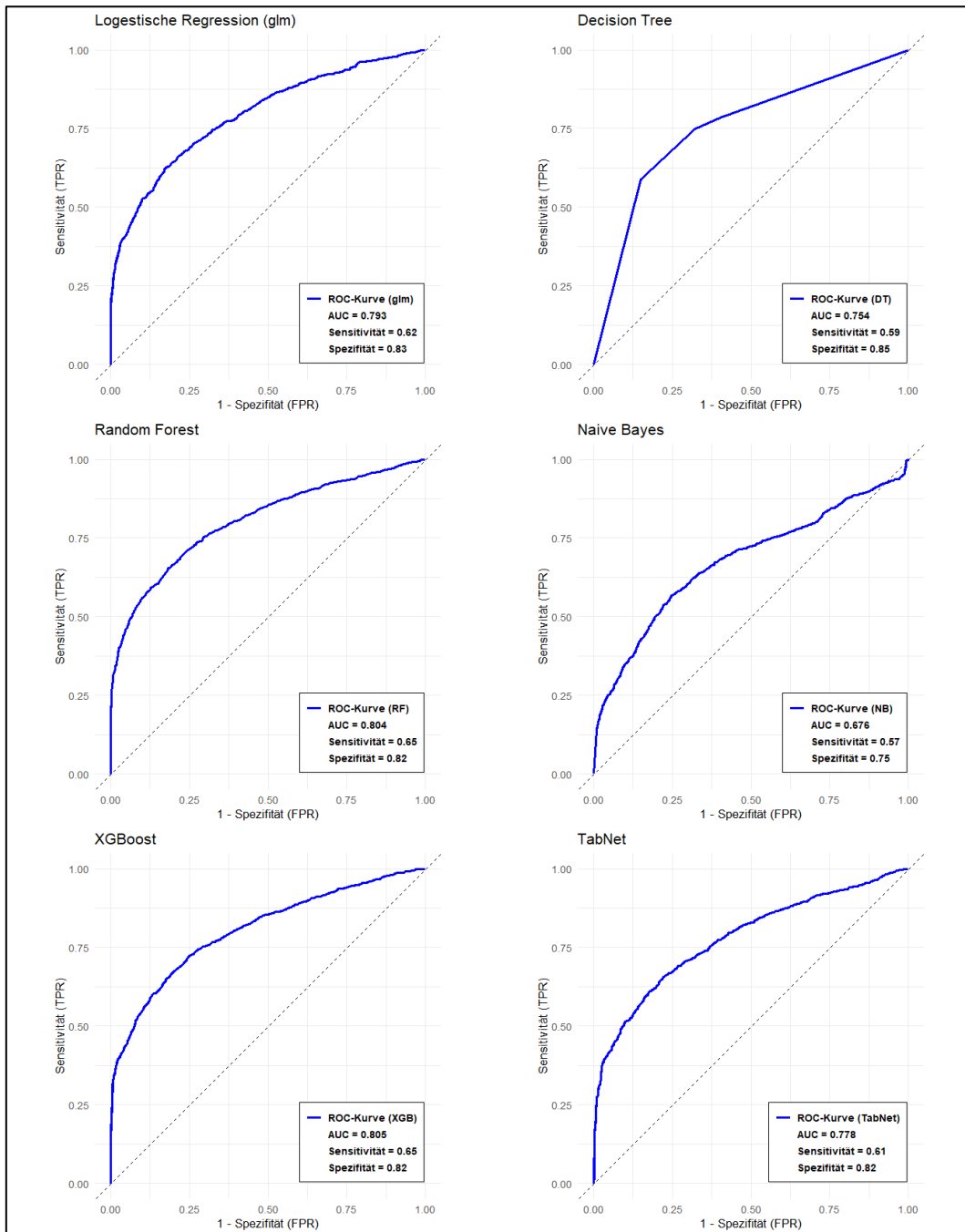


Abbildung 27: ROC-Kurven für UF-Modelle.

6.3.2 Reduziertes Durchflusszytometrie Modell

Alle nicht signifikanten Prädiktoren vom Durchflusszytometrie-Modell (Abschnitt 6.3.1) wurden vom Modell entfernt. Die Analyse ergab, dass die Vorhersagequalität trotz des Ausschlusses weitgehend erhalten blieb.

Die erzielten AUC-Werte der Modelle bewegten sich im Bereich von 0,72 bis 0,8. Unter den Verfahren erreichten Random Forest (AUC = 0,8, Sensitivität = 66 %, Spezifität = 81 %), XGBoost (AUC = 0,8, Sensitivität = 70 %, Spezifität = 76 %) und Logistische

Regression (AUC = 0,79, Sensitivität = 63 %, Spezifität = 82 %) die besten Klassifikationsleistungen. Zur Veranschaulichung sind die ROC-Kurven der einzelnen Verfahren in (Abbildung 28) dargestellt.

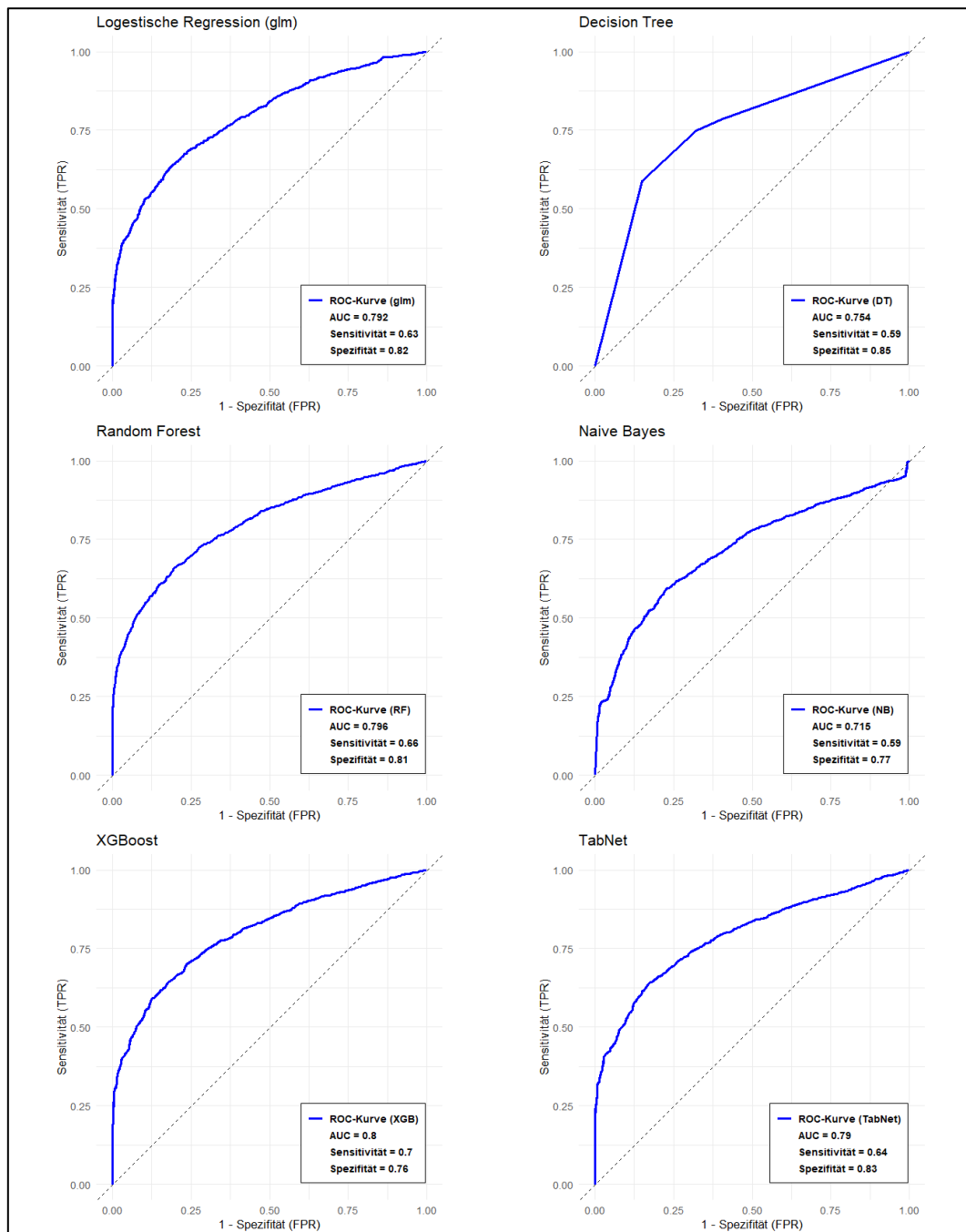


Abbildung 28: ROC-Kurven für Reduziertes Durchflusszytometrie Modell.

6.3.3 Kombinationsmodell (Durchflusszytometriedaten und Streifendaten)

Im vorliegenden Modell wurden ausschließlich die stärksten Parameter der Durchflusszytometrie Bakterienzahl (UFBakt), Erythrozytenzahl (UFERY), Leukozytenzahl (UFLeu) und Plattenepithelzellen (UFPIEp) sowie der streifenbasierten Parameter

Leukozyten (ULEUq) und Nitrit (UNITq) berücksichtigt. Die Modellanalyse ergibt, dass dieses reduzierte, aber gezielt ausgewählte Modell keine verbesserte diagnostische Leistung aufweisen. Die AUC-Werte der evaluierten Modellansätze lagen im Bereich von 0,62 bis 0,81, wobei die besten Ergebnisse für Random Forest (AUC = 0,81, Sensitivität 68 %, Spezifität 84 %) und XGBoost (AUC = 0,8, Sensitivität 65 %, Spezifität 84 %) erzielt wurden (Abbildung 29, S. 61). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von streifenbasierten Markern (Leukozyten, Nitrit) mit den Durchflusszytometrie-Parametern keine Verbesserung der Vorhersage bakterieller Harnwegsinfektionen bringt.

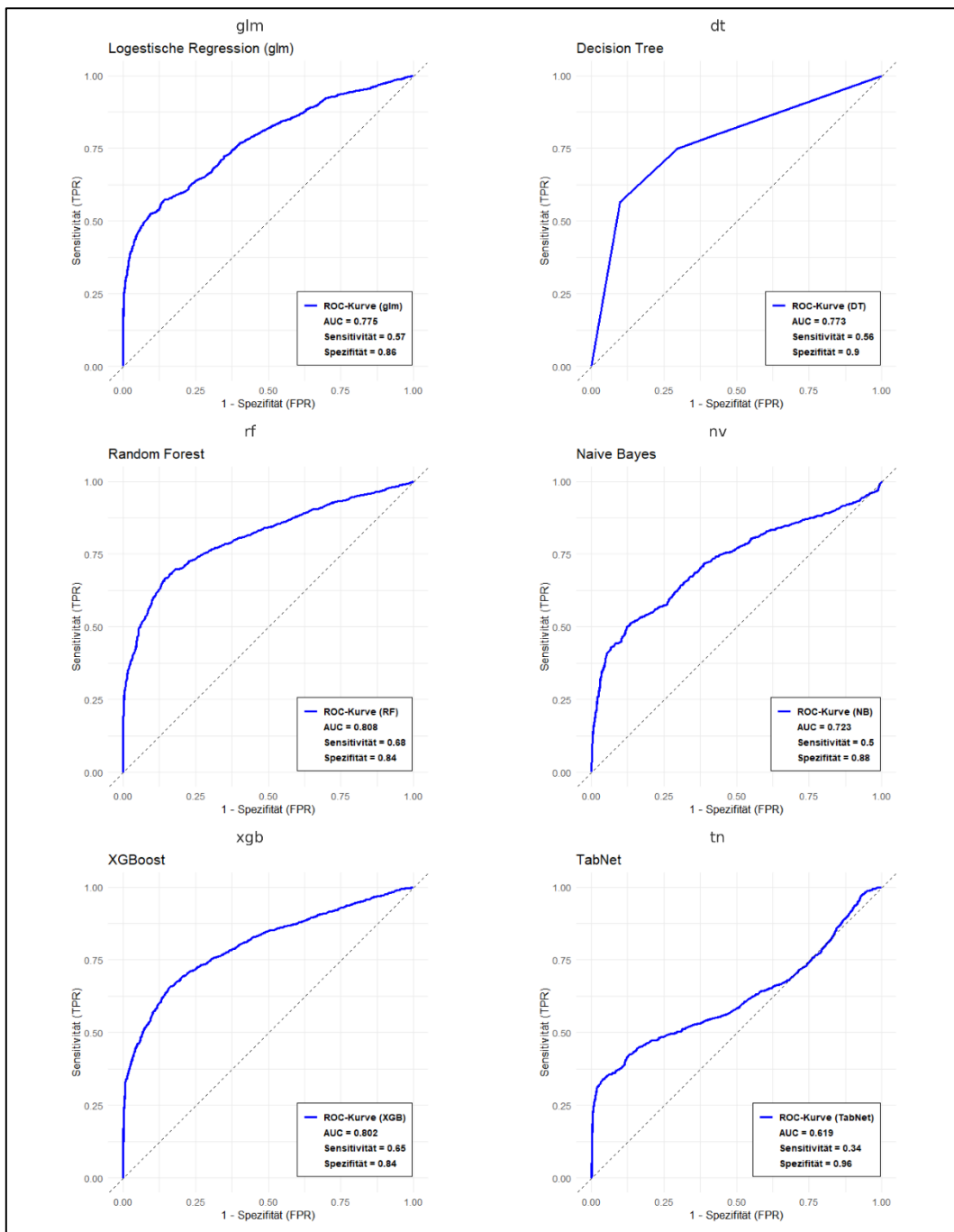


Abbildung 29: ROC-Kurven für Kombinationsmodell (Top-Parameter aus Durchflusszytometrie-Modell mit Streifenparameter).

6.3.4 Reduziertes Modell: Bakterien, Leukozyten und Nitrit

In der wissenschaftlichen Literatur wird wiederholt betont, dass der Nachweis von Bakterien, Leukozyten und Nitrit zu den diagnostisch relevantesten Parametern für Harnwegsinfektionen zählt [53], [54], [55]. In einem weiteren Schritt wurde daher ein reduziertes Modell ausschließlich mit diesen drei Variablen (UFBakt, UFLeu, UNITq)

erstellt. Das Ziel der Untersuchung bestand darin, die Hypothese zu testen, ob sich durch eine gezielte Selektion eine bessere Vorhersageleistung erzielen lässt.

Die Ergebnisse der Modellierungen weisen darauf hin, dass insgesamt eine gute Diskriminierungsfähigkeit besteht. Die ermittelten AUC-Werte der getesteten Verfahren lagen zwischen 0,61 (Naive Bayes) und 0,79 (Logistische Regression und Random Forest). Die Modelle XGBoost und TabNet erreichten Area under the Curve (AUC) von 0,78, während Entscheidungsbaum mit 0,77 vergleichbare Werte erzielten.

Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den Verfahren. Während insbesondere Random Forest (Sensitivität 65 %, Spezifität 82 %) und XGBoost (Sensitivität 65 %, Spezifität 81 %) ausgewogene Performance zeigten, erwies sich Naive Bayes als stark unausgewogen (Sensitivität 43 %, Spezifität 92 %). Es konnte festgestellt werden, dass Modelle wie die logistische Regression und TabNet eine gute Spezifität (bis 88 %) aufwiesen. Allerdings wurde auch eine eher moderate Sensitivität (59 % – 60 %) beobachtet.

Die ROC-Kurven der einzelnen Modelle sind in (Abbildungen 30, S. 63) dargestellt.

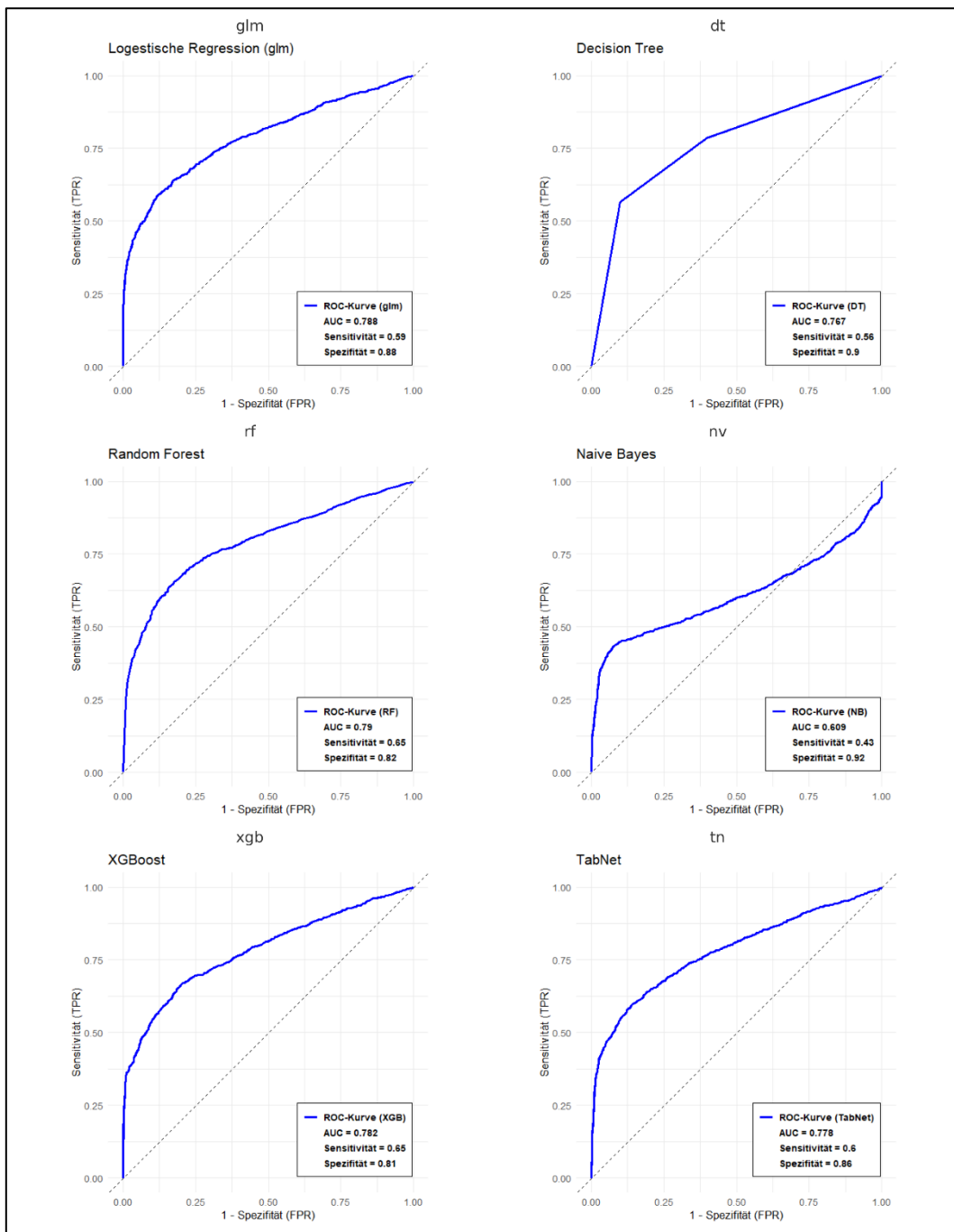


Abbildung 30: ROC-Kurven für reduziertes Modell: Bakterien, Leukozyten (Durchflusszytometrie) und Nitrit (Streifentest).

6.3.5 Reduziertes Modell: Bakterien, Leukozyten (Durchflusszytometrie)

Im reduzierten Modell, das ausschließlich die Parameter Bakterienzahl (UFBakt) und Leukozytenzahl (UFLeu) umfasst, konnte eine konsistente Diskriminierungsfähigkeit festgestellt werden. Die errechneten AUC-Werte variierten zwischen 0,55 (Naive Bayes) und 0,81 (glm). Das XGBoost-Modell erreichte eine AUC von 0,8, während Random

Forest und TabNet (AUC = 0,79) sowie der Entscheidungsbaum (AUC = 0,78) ebenfalls stabile Ergebnisse erzielten.

Hinsichtlich der Testgüte wurden deutliche Unterschiede zwischen den Verfahren festgestellt. Die Analyse ergab, dass logistische Regression (Sensitivität 62 %, Spezifität 88 %), Random Forest (Sensitivität 62 %, Spezifität 83 %) und XGBoost (Sensitivität 62 %, Spezifität 87 %) eine ausgewogene Klassifikationsleistung erzielten. Der Entscheidungsbaum und TabNet zeigten eine hohe Spezifität (79 % bzw. 78 %) bei moderater bis guter Sensitivität (70 % bzw. 66 %). Das Naive-Bayes-Modell zeigte die schwächste Leistung mit einer niedrigen Sensitivität (41 %) und gleichzeitig hoher Spezifität (91 %). Die ROC-Kurven der einzelnen Verfahren sind in (Abbildung 31, S. 65) dargestellt.

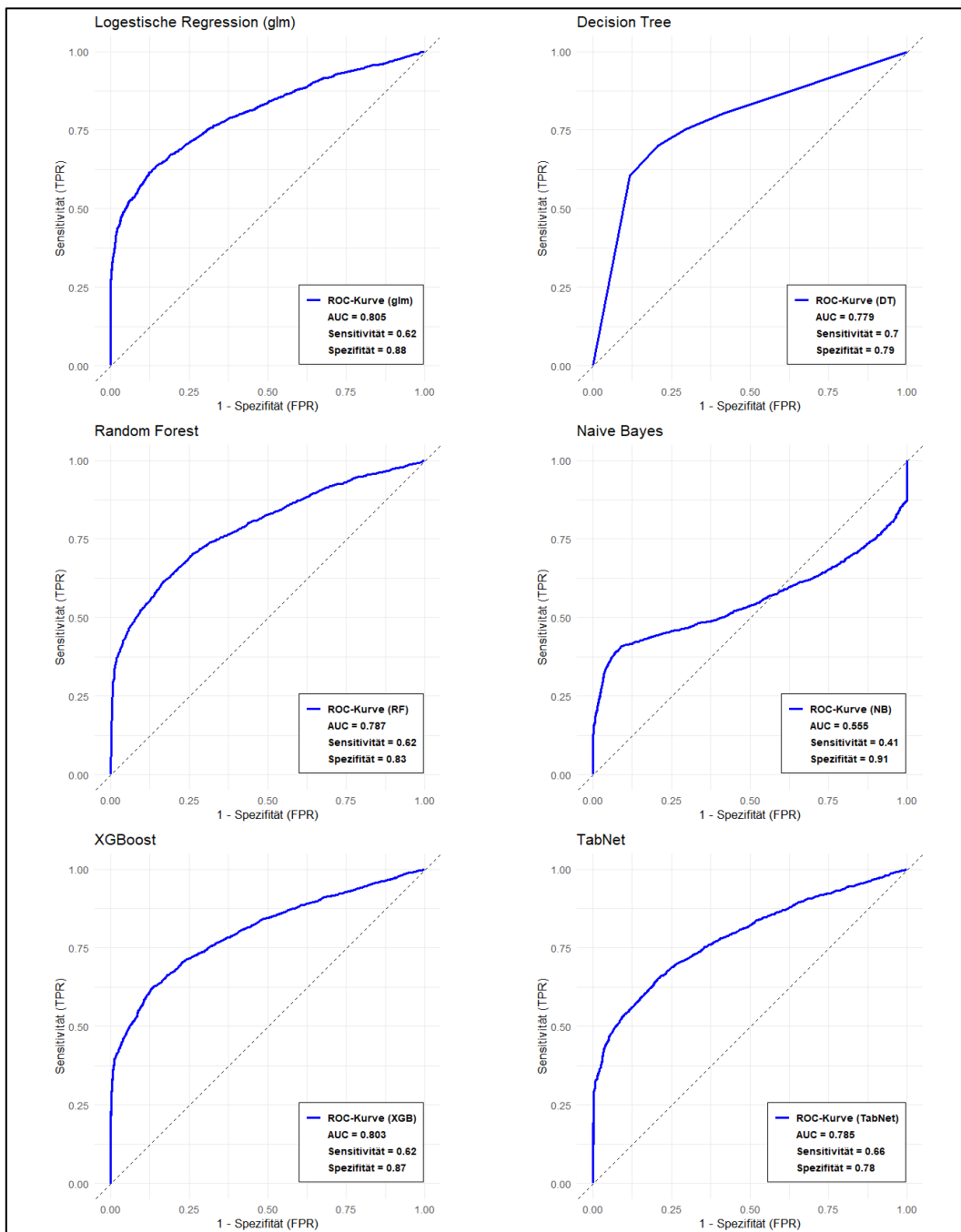


Abbildung 31: ROC-Kurven für reduziertes Modell: Bakterien und Leukozyten (Durchflusszytometrie).

7 Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden mehrere prädiktive Modelle zur Vorhersage eines positiven bakteriellen Urinkulturbefundes auf Basis von Urinteststreifen- und Durchflusszytometrie-Parametern entwickelt und verglichen. Als leistungstärkster Parameter erwies sich die Bakterienzahl der Durchflusszytometrie (UFBakt). Dieser Parameter zeigte über alle Analysen hinweg die höchste diagnostische Trennschärfe

zwischen bakteriell positiven und negativen Urinkulturen. Die Leukozytenzahl (UFLeu) wies ebenfalls eine signifikante Assoziation mit positiven Kulturbefunden auf, jedoch mit geringerer Einzelleistung als UFBakt.

Insgesamt zeigten alle Modelle ähnliche Ergebnisse. Die Analyse ergab, dass ein reduziertes Modell, bestehend aus UFBakt und UFLeu, eine leicht höhere Vorhersagegüte aufwies als die jeweiligen Einzelparameter (AUC 0,81 gegenüber 0,8). Diese Kombination beider Durchflusszytometrie-Parameter führte zu einer geringfügigen Verbesserung der Modellgüte bei gleichzeitig geringer Modellkomplexität.

Erweiterte Kombinationsmodelle unter Einbezug zusätzlicher Durchflusszytometrie-Parameter zeigten keine eindeutige Steigerung der diagnostischen Leistungskennzahlen.

Insgesamt bestätigten die Ergebnisse, dass reduzierte Modell auf Basis der Bakterienzahl und der Leukozytenzahl eine vergleichbare diagnostische Leistungsfähigkeit wie komplexere multivariate Modelle aufweisen kann.

7.2 Interpretation der Ergebnisse im Kontext der Forschungsfragen

Forschungsfrage 1: Welche spezifischen Messdaten des Sysmex UN-Systems korrelieren am stärksten mit dem Auftreten von HWI?

Die Analysen zeigen, dass die Bakterienzahl im Urin (UFBakt) der mit Abstand stärkste Einzelprädiktor für eine positive Urinkultur ist. Dieser Parameter erzielte die höchste diagnostische Güte (AUC 0,80). Der anhand des Youden-Index bestimmte optimale Schwellenwert von 43 [MPt/L] geht mit einer Sensitivität von 63 % und einer Spezifität von 85% einher. Dies unterstreicht den hohen Zusammenhang zwischen erhöhter Bakterienkonzentration und dem Vorliegen einer Infektion. Zum Vergleich zeigte die Leukozytenzahl (UFLeu) zwar ebenfalls eine signifikante Assoziation, blieb in ihrer Vorhersagekraft aber deutlich hinter UFBakt zurück (AUC 0,68). Bei einem optimalen Grenzwert um 25,7 [MPt/L] lag die maximale Sensitivität für UFLeu nur bei etwa 45%, während die Spezifität ähnlich hoch war 83 %.

Die Ergebnisse für UFBakt fielen insgesamt günstiger aus, insbesondere im Hinblick auf die Spezifität, sodass sich dieser Parameter eher zur Bestätigung (Rule-in) als zum Ausschluss (Rule-out) einer Infektion eignet. Die eingeschränkte Leistungsfähigkeit von UFLeu lässt sich unter anderem durch die Verwendung der mikrobiologischen Urinkultur als Referenzgröße anstelle der klinischen Diagnosestellung (HWI / keine HWI) erklären.

Erythrozyten im Urin (UFEry) erwiesen sich hingegen als kaum hilfreich für die Infektionsdetektion (AUC 0,52). Obwohl bei bakteriellen Infektionen häufig eine Ausschwemmung von Erythrozyten beobachtet wird (die Sensitivität beträgt 84 %), ist das Auftreten von Hämaturie insgesamt unspezifisch. Sie kann auch bei zahlreichen nicht-infektiösen Ursachen auftreten, was die sehr niedrige Spezifität von nur 20 % erklärt.

Auch die Teststreifen-Parameter liefern relevante Hinweise auf Infektion, wenngleich in semi-quantitativer Form. Ein positiver Nitrit-Test (UNITq) ist ein äußerst spezifischer Indikator für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion. In der vorliegenden Kohorte betrug die Odds Ratio für eine positive Kultur rund 36,5 ($p < 0,001$). Dementsprechend wurden Nitrit-positive Proben nahezu immer durch eine nachfolgende Kultur bestätigt (Spezifität 99%). Allerdings produzieren nur Nitrit-reduzierende Bakterien ein positives Testergebnis, sodass viele Infektionen im Streifentest übersehen bleiben, die Sensitivität lag bei lediglich 23%. Der semiquantitative Leukozyt (ULEUq) wies ebenfalls einen signifikanten, wenngleich moderateren Zusammenhang mit Infektionen im Urin auf. Es konnte festgestellt werden, dass sich bei einer Zunahme um eine Stufe auf der Skala (von „negativ“ über „+1“ zu „+3“) in etwa die Odds für eine Infektion verdoppeln (Odd-Ratio = 2). In Abhängigkeit von der jeweiligen Zielsetzung können Schwellenwerte variiert werden. Wird bereits ein schwach positiver Wert ($\geq +1$) als Kriterium herangezogen, werden 65 % der Infektionen erkannt, allerdings bei etwa 70 % Spezifität. Ein stark positiver Test ($\geq +3$) liefert eine sehr hohe Spezifität (93 %), erkannte in unserem Datensatz aber nur noch 38 % der Infektionen.

Insgesamt bestätigten die Ergebnisse somit Bakterienzahl (UFBakt) als wichtigsten Einzelparameter für das Vorliegen einer positiven Urinkultur, während Leukozytenzahl und Nitrit als ergänzende Marker fungieren, die vor allem in Kombination mit den klinischen Informationen interpretiert werden sollen.

Forschungsfrage 2: Wie genau kann ein multivariates Modell HWI im Vergleich zu einzelnen Parametern vorhersagen?

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine leichte Steigerung der Diagnosegenauigkeit durch den Einsatz multivariabler Vorhersagemodelle im Vergleich zu Einzelparametern. Insbesondere ein GLM-Modell, das zwei Prädiktoren aus Durchflusszytometrie-Daten einbezieht (UFBakt, UFLeu), erreichte höhere Trennschärfe mit einer AUC von 0,81. Das Modell vereinte eine Sensitivität von 62 % mit einer guten Spezifität von 88 %. Zum Vergleich liegt die Sensitivität des besten Einzelmarkers (UFBakt) bei 63 % für eine ähnliche Spezifität 85 %. Andere Einzelparameter wie UFLeu müssten für höhere Sensitivitäten noch deutlich an Spezifität einbüßen (UFLeu max. 45 % Sensitivität bei 85 % Spezifität). Demgegenüber wies das multivariate reduzierte Modell, bestehend aus UFBakt und UFLeu, eine leicht höhere Vorhersagegüte auf als die jeweiligen Einzelparameter (AUC 0,81 gegenüber 0,8 und Spezifität 88 % gegenüber 85 % für UFBakt und 83 % für UFLeu jeweils). Die Ergebnisse der Untersuchung belegen, dass ein multivariater Ansatz, Infektionen präziser vorhersagen kann als eine Beurteilung auf Basis eines einzelnen Messwerts.

Forschungsfrage 3: Welche Parameterkombinationen liefern die höchste Vorhersagegenauigkeit?

Die Untersuchung ergab, dass die Kombination von bakteriellen und entzündlichen Markern zu einer geringfügigen verbesserten diagnostischen Aussagekraft beiträgt. Die Ermittlung der AUC eines zweidimensionalen Modells aus UFBakt und UFLeu ergab einen AUC-Wert von 0,81. Die Sensitivität wurde mit 62 % und die Spezifität mit 88 % ermittelt. Es konnte eine kleine Verbesserung der Spezifität im Vergleich zu den Einzelparametern beobachtet werden (88 % gegenüber 85 % für UFBakt und 83 % für UFLeu).

7.3 Vergleich mit der Literatur

Während der Großteil der Studien in der Urindiagnostik primär einer Rule-out-Strategie mit Fokus auf hoher Sensitivität folgt, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine ausgewogenere diagnostische Leistungsfähigkeit mit vergleichbaren Werten für Sensitivität und Spezifität. Die ermittelten AUC-Werte fallen tendenziell geringer aus als in Studien, die unter streng kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden. Zudem wurde in der MIQ ein Schwellenwert von 10 Leukozyten/ μL definiert [52], während in der vorliegenden Untersuchung ein optimaler Schwellenwert von etwa 25 [Leukozyten/ μL] ermittelt wurde. Diese Abweichung ist im Kontext von Real-World-Daten gegenüber prospektiv standardisierten Studien zu erwarten. Ein weiterer relevanter Faktor ist, dass in der vorliegenden Arbeit sämtliche Urinproben unabhängig von der Gewinnungsmethode berücksichtigt wurden, während sich die MIQ-Definition des Schwellenwerts auf frisch gewonnenen Mittelstrahlurin oder per Einmalkatheterisierung entnommenen Urin beschränkt.

In einer im Jahr 2020 publizierten prospektiven Kohortenstudie wurde der Sysmex (UF-5000) als Screeningverfahren zum Ausschluss von Harnwegsinfektionen bei älteren Patienten (> 65 Jahre) in der Notaufnahme in Dänemark evaluiert. Im Rahmen der Studie wurden 1.119 unselektierte Urinproben analysiert. Davon stammten 544 aus der Zielpopulation älterer Patienten. Als Referenzstandard diente die mikrobiologische Urinkultur [56]. Ziel der Analyse war die Identifikation geeigneter Grenzwerte zur sicheren Ausschlussdiagnostik von Harnwegsinfektionen. Bei einem Cut-off von ≥ 50 [Bakterien/ μL] erreichte der Sysmex (UF-5000) eine sehr hohe Sensitivität (bis 99 %) und einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 99-100 %, bei gleichzeitig eingeschränkter Spezifität (51 %). Unter diesem Ansatz hätten 30-36 % der Urinkulturen vermieden werden können. Bei Kombination Bakterienzahl mit Leukozytenzahl wurde ein AUC-Wert 0,91 erreicht. Die Studie berücksichtigte klinische Routinebedingungen, einschließlich präanalytischer Variabilität wie variierender Transportzeiten. Die mittlere Zeit zwischen Probenentnahme und Analyse betrug 5,2 Stunden. Im Vergleich hierzu zeigte die vorliegende Masterarbeit bei einem Bakterienzahl Cut-off ≥ 43 [Pt/ μL] einen AUC-Wert (0,8) und erreichte moderate

Sensitivität (63 %) bei gleichzeitig hoher Spezifität (85 %). Ein kombiniertes Modell (UFBakt, UFLeu) erreichte ein AUC-Wert bis von 0,81 (GLM, Sensitivität 62 %, Spezifität 88 %). Die zitierte Studie nutzte einen Cut-off-basierten Ansatz mit Fokus auf einen maximalen negativen prädiktiven Wert. In der vorliegenden Arbeit wurden multivariate Modelle zur gleichzeitigen Bewertung von Sensitivität und Spezifität unter Routinebedingungen eingesetzt. Während die zitierte Studie primär auf eine hohe Sensitivität und damit auf den Ausschluss von Harnwegsinfektionen abzielte (Rule-out), zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass der Sysmex UF-5000 unter Routinebedingungen insbesondere zur Identifikation positiver Fälle geeignet ist.

In einer im Jahr 2021 publizierten prospektiven Studie aus Norwegen wurde die prädiktive Leistungsfähigkeit des Sysmex UF-5000 zur Vorhersage von Harnwegsinfektion (HWI) mit 3468 Proben untersucht. Bei einem Cut-off von 30 [MPt/L] ergaben sich AUC-Werte von 0,94 für Bakterienzahl und 0,81 für Leukozyten. Durch die konsequente Begrenzung der Verschleppung von Partikeln aus vorangegangenen Proben auf nachfolgende Messungen auf < 0,05 % (Carryover-Effekte < 0,05 %) konnten sehr stabile Messbedingungen realisiert werden, die als Referenz für nahezu optimale Analysenbedingungen gelten können [57]. Die Ergebnisse der vorliegenden Masterarbeit zeigen im Vergleich dazu eine AUC von 0,81 für. Diese Abweichung ist plausibel, da unsere Kohorte heterogener zusammengesetzt war, und keine standardisierte Spül- und Messroutine vorlag.

In einer 2022 publizierten prospektiven Ein-Zentrum-Studie aus Hongkong wurde die diagnostische Leistungsfähigkeit des Sysmex UF-5000 zur Vorhersage von Harnwegsinfektionen bei Patientinnen und Patienten mit HWI-Verdacht in der Notaufnahme untersucht [54]. Insgesamt wurden 383 konsekutive Patienten eingeschlossen, von denen 90 (23,5 %) eine signifikante Bakteriurie aufwiesen. Als Referenzstandard diente die Urinkultur, wobei ein Wachstum von $\geq 10^5$ [KBE/mL] als positiv definiert wurde. Die Kombination aus Bakterienzahl und Leukozytenzahl erreichte in der Gesamtpopulation eine AUC von 0,78. Bei antibiotikanaiven Patienten verbesserte sich die Diskriminierungsleistung auf eine AUC von 0,82 bei einer

Sensitivität von 84,1 % und einer Spezifität von 80,0 %. Damit übertraf der UF-5000 die Urinteststreifenanalyse deutlich (AUC = 0,602). Der diagnostische Nutzen lag insbesondere im zuverlässigen Ausschluss negativer Proben, während die sichere Bestätigung einer Infektion limitiert blieben. Im Vergleich hierzu erzielten die in der vorliegenden Masterarbeit entwickelten Modelle auf Basis von Bakterien- und Leukozytenzahl vergleichbare AUC-Werte von etwa bis 0,81. Trotz unterschiedlicher kultureller Grenzwerte ($\geq 10^5$ [KBE/mL] gegenüber $\geq 10^4$ [KBE/mL]) liegen die diagnostischen Kennwerte in einer ähnlichen Größenordnung. Beide Arbeiten zeigen übereinstimmend, dass die Kombination aus Bakterien- und Leukozytenzahl einen relevanten diagnostischen Informationsgehalt besitzt. Während diese Parameter in der Vergleichsstudie primär zur Ausschlussdiagnostik (Rule-out) eingesetzt wurden, deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass sie insbesondere zur unterstützenden Bestätigung einer Harnwegsinfektion (Rule-in) geeignet sind.

In einer weiteren Studie im Jahr 2023 aus China wurde die diagnostische Leistungsfähigkeit des Sysmex (UF-5000) zur Screeningdiagnostik von Harnwegsinfektionen sowie zur Differenzierung gramnegativer und grampositiver Erreger untersucht. Eingeschlossen wurden 671 Urinproben aus der klinischen Routine, davon 246 Proben mit positiver Urinkultur (Cut-off: $>10^4$ [KBE/mL]). Die Zeit zwischen Probenentnahme und Analyse betrug weniger als sechs Stunden [53]. Für die Einzelparameter zeigte die Bakterienzahl die höchste diagnostische Güte mit einer AUC von 0,86 (AUC 0,80 in der vorliegenden Arbeit), während die Leukozytenzahl eine geringere Diskriminierungsfähigkeit aufwies (AUC = 0,74 gegenüber AUC 0,68 in der vorliegenden Arbeit). In Entscheidungsbaum-Analysen erreichte ein Modell basierend auf Bakterienzahl und Gram-Flag eine Sensitivität von 69 % bei gleichzeitig hoher Spezifität von 95 %. Der zusätzliche Gram-Flag des UF-5000 erwies sich insbesondere bei hohen Bakterienzahlen (> 1367 [Pt/ μ L]) als hilfreich zur Identifikation gramnegativer Erreger mit einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von 93 %. Die Abweichung der vorliegenden Masterarbeit von der zitierten Studie ist plausibel und lässt sich insbesondere durch die größere Stichprobe in der vorliegenden Arbeit erklären, wodurch die diagnostische Trennschärfe reduziert wird.

In einer 2024 publizierten retrospektiven Ein-Zentrum-Studie aus China wurde die diagnostische Leistungsfähigkeit des Sysmex UF-5000 zur Screeningdiagnostik bakterieller Harnwegsinfektionen bei Kindern untersucht. Analysiert wurden 4.445 pädiatrische Urinproben aus dem klinischen Routinebetrieb, die zwischen 2020 und 2023 erhoben wurden. Als Referenzstandard diente die mikrobiologische Urinkultur, wobei ein Wachstum von $\geq 10^4$ [KBE/mL] als positiv definiert wurde [58]. Die Bakterienzahl erwies sich als leistungsstärkster Einzelparameter mit einer AUC von 0,94, während die Leukozytenzahl eine geringere, aber weiterhin relevante Diskriminierungsfähigkeit zeigte (AUC = 0,863). Der optimale Cut-off für die Bakterienzahl lag bei 92,2 [Pt/ μ L] (Sensitivität 86,0 %, Spezifität 91,4 %). Zur Minimierung falsch-negativer Befunde wurde ein niedrigerer Schwellenwert von 7,8 [Bakterien/ μ L] verwendet, wodurch eine Sensitivität von 99,1 % bei einer Reduktion unnötiger Urinkulturen um 28,1 % erreicht wurde. Zusätzlich wurde die Gram-Differenzierung analysiert. Dabei zeigte sich eine höhere Übereinstimmung für gramnegative Erreger (90,3 %) als für grampositive Erreger (86,8 %), wobei die Sensitivität insbesondere für grampositive Keime eingeschränkt war. Im Vergleich dazu, lässt sich die Abweichung primär durch die heterogene Population in der vorliegenden Arbeit erklären. Übereinstimmend zeigen beide Studien, dass die Bakterienzahl den stärksten diagnostischen Prädiktor darstellt. Während das Modell in der Vergleichsstudie primär zur Ausschlussdiagnostik eingesetzt wurde, weist es in der vorliegenden Arbeit insbesondere zur unterstützenden Bestätigung einer Harnwegsinfektion auf.

Zur strukturierten Darstellung der diagnostischen Leistungsfähigkeit der in der Literatur beschriebenen Arbeiten wurden die Studienparameter in (Tabelle 18 und 19, S. 73) zusammengeführt.

Tabelle 18: Übersicht der Leistungskennzahlen der Studien basierend auf bakteriellen Cut-off-Werten (UFBakt, [BACT/ μ L]).

Studie	Jahr	n	SE (%)	SP (%)	TP	FP	TN	FN	Cut-off (BACT/ μ L)
Liu et al.	2024	3.956	86	91,4	~441	~295	~3148	~72	92,2 (AUC = 0,94)
Wang et al.	2023	671	60	95	NA	NA	NA	NA	1.367 (AUC = 0,86)
Chun et al.	2022	383	82,1	73,8	69	76	217	21	196
Haugum et al.	2021	3.468	95,2	67,8	1902	473	997	96	30
Alenkaer et al.	2021	1.119	NA	NA	NA	NA	NA	6	50

Tabelle 19: Übersicht der Leistungskennzahlen der Studien basierend auf leukozytären Cut-off-Werten (UFLeu, [LEU/ μ L]).

Studie	Jahr	n	SE (%)	SP (%)	TP	FP	TN	FN	Cut-off (Leuko/ μ L)
Liu et al.	2024	3.956	80,7	77,8	~414	~763	~2680	~99	40,8 (AUC = 0,86)
Chun et al.	2022	3.83	94,4	49,5	85	148	145	5	14,7
Haugum et al.	2021	3.468	78	69,5	1558	449	1021	440	30

Anmerkung: SE = Sensitivität, SP = Spezifität, TP = True Positive, FP = False Positive, TN = True Negative, FN = False Negative. NA = nicht angegeben.

Zur Bewertung der methodischen Ansätze der einzelnen Studien wird ergänzend eine Übersichtstabelle bereitgestellt (Tabelle 20, S. 74), in der die jeweils eingesetzten Modellarten und Inputvariablen zusammengefasst sind. Die Gegenüberstellung einfacher Schwellenwertverfahren mit komplexeren, modellbasierten Ansätzen wie logistischer Regression oder neuronalen Netzen wird durch diese Darstellung ermöglicht.

Studie	Jahr	n	SE (%)	SP (%)	NPV (%)	PPV (%)	TP	FP	TN	FN	Model / Inputvariablen	AUC
Eigene Studie (Routinebedingungen, reduzierendes Modell)	2025	4.507 (Testproben)	62	88	55,1	90,2	1802	195	1383	1127	GLM (UFBakt und UFLeu)	0.805
Liu et al.	2024	3956	86	91,4	97,7	59,8	438	294	3149	75	ROC-Analyse (UFBakt)	UFBakt (0,94)
Wang et al.	2023	671	69	95	84,1	88,5	170	22	403	76	Entscheidungsbaum (DT) (UFBakt, Gram)	UFBakt (0,86)
Chun et al.	2022	383	79,8	76,9	92,9	50	~72*	~68*	~225*	~18*	ROC-Analyse (UFBakt, UFLeu)	0,783
Alenkaer et al.	2021	1.119	99	51	100	46	398	387	332	2	ROC-Analyse (UFBakt, UFLeu, UFHefe)	UFBakt*UFLeu (0,91), UFBakt*UFHefe (0.88)
Haugum et al.	2021	3.468	96,6	55,5	92,3	74,7	1930	654	816	68	ROC-Analyse (UFBakt, UFLeuk)	NA

Tabelle 20: Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit und Modellansätze der eigenen Arbeit im Kontext publizierter Studien zur Urindurchflusszytometrie.

Anmerkung: SE = Sensitivität; SP = Spezifität; NPV = Negativer prädiktiver Wert; PPV = positiver prädiktiver Wert; TP = True Positive; FP = False Positive; TN = True Negative; FN = False Negative. RF = Random Forest; DT = Decision Tree (Entscheidungsbaum); MLR = Multiple Logistische Regression; MLP = Multilayer-Perceptron (neuronales Netz). UF-Parameter: UFBakt = Bakterienzahl; UFLeu = Leukozytenzahl; UFEry = Erythrozyten; UFPIEp = Plattenepithelzellen; ULEUq = Leukozyten-Qualitätsflag; UNITq = Nitrit-Qualitätsflag; Gram = Gram-Flag der Durchflusszytometrie. AUC = Area Under Curve, NA = nicht eingegeben.

*TP/FP/TN/FN für das kombinierte Modell wurden aus der veröffentlichten Sensitivität und Spezifität sowie der Fallzahl (HWI = 90, Nicht-HWI = 293) zurückgerechnet.

Die Originalpublikation gibt diese Rohzahlen nicht direkt an, sodass leichte Rundungsdifferenzen möglich sind.

7.4 Klinische Implikationen (Take-Home-Messages)

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen primär den Einsatz der entwickelten Modelle als Rule-in-Instrument in der Urindiagnostik nahe. Das reduzierte GLM-Modell (UFBakt + UFLeu) unter Routinenbedingungen weist hohe positive prädiktive Werte (PPV 87–90 %) bei gleichzeitig guter Spezifität auf.

Insbesondere erhöhte UFBakt- und UFLeu-Werte identifizieren zuverlässig Urinproben mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen positiven Urinkulturbefund und rechtfertigen damit eine gezielte Weiterleitung zur mikrobiologischen Diagnostik. Der diagnostische Mehrwert liegt somit in der sicheren Identifikation relevanter Proben (Rule-in) und nicht primär im Ausschluss einer Harnwegsinfektion.

Zusammenfassend eignen sich die entwickelten Modelle insbesondere zur Priorisierung und Rationalisierung von Urinkulturen, indem Proben mit hoher Infektionswahrscheinlichkeit frühzeitig identifiziert und bevorzugt mikrobiologisch weiterverarbeitet werden.

7.5 Forschungslücken (Limitationen)

Die vorliegende Arbeit fußt auf einer retrospektiven Datensätze. Klinische Symptome sowie eine vorausgegangene Antibiotikabehandlung konnten nicht ermittelt werden. Letztlich wurden keine externen prospektiven Validierungen durchgeführt, obwohl diese für die endgültige Implementierung als obligatorisch zu betrachten sind.

7.6 Relevanz der Arbeit

Die in dieser Arbeit entwickelte Methodik lässt sich direkt in den Laboralltag implementieren. Nach der Routinelaboranalyse in Durchflusszytometrie wird idealerweise eine automatisierte Entscheidungsregel im Laborinformationssystem (LIS) ausgeführt, die anhand festgelegter Grenzwerte für UFBakt und UFLeu eine Kultur-Empfehlung abgibt. Der Fokus auf reduzierte Modelle mit wenigen Parametern zielte auf eine praxisnahe Umsetzung ab. In der praktischen Anwendung ermöglicht dieser Ansatz insbesondere eine frühzeitige Identifikation potenzieller Harnwegsinfektionen, noch bevor mikrobiologische Kulturergebnisse vorliegen. Dadurch kann die

diagnostische Entscheidungsfindung beschleunigt, die gezielte Anforderung weiterführender Untersuchungen unterstützt und die Ressourcennutzung im Routinelabor optimiert werden.

7.7 Zukünftige Forschungsrichtungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren, dass die Kombination aus Bakterienzahl und Leukozytenzahl zur prädiktiven Unterstützung der bakterielle Urinkultur aufweist. Gleichzeitig ergeben sich aus den gewonnenen Erkenntnissen mehrere Ansatzpunkte für weiterführende Forschung, um die diagnostische Aussagekraft, die klinische Anwendbarkeit sowie die Generalisierbarkeit der entwickelten Modelle weiter zu verbessern.

Ein zentraler nächster Schritt besteht in der prospektiven Validierung der entwickelten Vorhersagemodelle. Die vorliegende Arbeit basiert auf retrospektiv erhobenen Routinedaten, wodurch zwar eine große Stichprobe analysiert werden konnte, jedoch keine Kontrolle über präanalytische Einflussfaktoren bestand. Für zukünftige Studien wird empfohlen, die Modelle unter kontrollierten Bedingungen prospektiv anzuwenden und zu evaluieren, um ihre Leistungsfähigkeit im realen klinischen Entscheidungsprozess zu überprüfen. Es bedarf insbesondere einer Untersuchung, inwiefern die auf Modellen basierenden Entscheidungen tatsächlich zu einer Früherkennung einer HWI führen.

Des Weiteren erscheint eine externe Validierung an unabhängigen Standorten als sinnvoll. Die vorliegenden Daten wurden in einem Universitätsklinikum mit spezifischen Patientenkollektiven, Laborabläufen und Gerätekonfigurationen erhoben. Die Übertragung der Modelle auf andere Kliniken oder ambulante Versorgungsstrukturen könnte Aufschluss darüber geben, inwieweit die identifizierten Parameterkombinationen und Cut-off-Werte universell anwendbar sind oder standortspezifisch angepasst werden müssen.

Ein weiterer zukunftsweisender Ansatz besteht in der Weiterentwicklung der Entscheidungslogik hin zu einer risikobasierten Klassifikation, beispielsweise durch ein Ampel- oder Stufensystem, analog zu etablierten Konzepten wie der MIQ-Klassifikation

[52]. Anstelle einer binären Entscheidung („Kultur erforderlich“ vs. „nicht erforderlich“) könnte eine Einteilung der Urinproben anhand definierter Schwellenwerte in Risikokategorien (z. B. niedrig, mittel, hoch) erfolgen. Ein derartiges System würde eine differenziertere Entscheidungsunterstützung ermöglichen und könnte sowohl im Labor als auch in der klinischen Kommunikation eine höhere Akzeptanz finden.

Schließlich könnte die Integration der entwickelten Entscheidungsmodelle in Laborinformations- und Entscheidungsunterstützungssysteme (Decision Support Systems) untersucht werden. Für das LIS könnte untersucht werden, wie die entwickelten Entscheidungsmodelle in bestehende Laborprozesse eingebettet werden können. Dabei sollte der Fokus auf der Optimierung von Workflows sowie der HWI-Früherkennung liegen.

Für Entscheidungsunterstützungssysteme sollte analysiert werden, wie die Modelle basierend auf Labordaten aus dem LIS sowie klinische Daten aus dem KIS (Anamnese, ICD-Codes, etc.) entwickelt werden und das medizinische Fachpersonal bei klinischen Entscheidungen unterstützen können.

Zusammenfassend eröffnet die vorliegende Arbeit vielfältige Perspektiven für weiterführende Forschung, die sowohl methodische Weiterentwicklungen als auch klinische Fragestellungen adressieren. Die prospektive und externe Validierung, die Einbindung klinischer Kontextdaten sowie die Weiterentwicklung intelligenter Entscheidungsunterstützungssysteme stellen vielversprechende Ansatzpunkte dar, um die Diagnostik von Harnwegsinfektionen weiter zu optimieren.

8 Übersicht verwendeter Hilfsmittel

- R (inkl. RStudio): Programmiersprache und Entwicklungsumgebung für Datenanalyse und statistische Modellierung. Eingesetzte Pakete umfassen beispielsweise „tidyverse“ (Datenaufbereitung, Visualisierung), „caret“ (Modelltraining), „randomForest“, „xgboost“ (Machine-Learning-Algorithmen) und „pROC“ (ROC-Kurven-Analyse).
- DeepL Übersetzer/Write: Online-KI-gestütztes Texttool zur Übersetzung und Verbesserung der sprachlichen Qualität und Kohärenz.

9 Literaturverzeichnis

- [1] J. Kranz u. a., „The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention“, *Urol. Int.*, Bd. 100, Nr. 3, S. 271–278, 2018, doi: 10.1159/000487645.
- [2] M. S. D. L. S. K. Strasinger, *Urinalysis and body fluids, Seventh edition*. 2021.
- [3] W. G. Guder und H. Lang, Hrsg., *Pathobiochemie und Funktionsdiagnostik der Niere*. in Zusammenarbeit von Klinik und Klinischer Chemie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1991. doi: 10.1007/978-3-642-84384-6.
- [4] W. Mingren, „Medieval Physicians Used to Taste Patients' Urine for Diagnosing Medical Conditions“. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ancient-origins.net/weird-facts/urine-0017165>
- [5] S. Bouatra u. a., „The Human Urine Metabolome“, *PLoS ONE*, Bd. 8, Nr. 9, S. e73076, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0073076.
- [6] G. Eknoyan, „Looking at the Urine: The Renaissance of an Unbroken Tradition“, *Am. J. Kidney Dis.*, Bd. 49, Nr. 6, S. 865–872, 2007, doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.003.
- [7] P. J. McIntire, I. Kilic, E. M. Wojcik, G. A. Barkan, und S. E. Pambuccian, „The color of urine: then and now—a comprehensive review of the literature with emphasis on intracytoplasmic pigments encountered in urinary cytology“, *J. Am. Soc. Cytopathol.*, Bd. 9, Nr. 1, S. 9–19, 2020, doi: 10.1016/j.jasc.2019.05.002.
- [8] P. Rathert und S. Roth, *Urinzytologie*. Springer Berlin Heidelberg, 1995. doi: 10.1007/978-3-662-10722-5.
- [9] G. J. Becker, G. Garigali, und G. B. Fogazzi, „Advances in Urine Microscopy“, *Am. J. Kidney Dis.*, Bd. 67, Nr. 6, S. 954–964, 2016, doi: 10.1053/J.AJKD.2015.11.011.
- [10] D. Liepsch, *Biofluidmechanik*. 2022. doi: 10.1007/978-3-662-63179-9.

- [11] J. W. Ridley, *Fundamentals of the study of Urine and body fluids*. 2018. doi: 10.1007/978-3-319-78417-5.
- [12] K. L. Raphael, D. J. Carroll, J. Murray, T. Greene, und S. Beddhu, „Urine ammonium predicts clinical outcomes in hypertensive kidney disease“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 28, Nr. 8, S. 2483–2490, 2017, doi: 10.1681/ASN.2016101151.
- [13] M. Z. Rehman, M. Melamed, A. Harris, M. Shankar, R. M. Rosa, und D. Batlle, „Urinary Ammonium in Clinical Medicine: Direct Measurement and the Urine Anion Gap as a Surrogate Marker During Metabolic Acidosis.“, *Adv. Kidney Dis. Health*, Bd. 30, Nr. 2, S. 197–206, 2023, doi: 10.1053/j.akdh.2022.12.006.
- [14] University of California San Francisco, „The urine chloride test measures the amount of chloride in the urine“. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ucsfhealth.org/medical-tests/chloride---urine-test>
- [15] MedlinePlus, „Protein in Urine“, *National Library of Medicine*. [Online]. Verfügbar unter: <https://medlineplus.gov/lab-tests/protein-in-urine/>
- [16] J. Fine, „Glucose Content of Normal Urine“, *Br. Med. J.*, Bd. 1, Nr. 5444, S. 1209–1214, 1965, doi: 10.1136/bmj.1.5444.1209.
- [17] C. S. Pundir, S. Jakhar, und V. Narwal, „Determination of urea with special emphasis on biosensors: A review“, *Biosens. Bioelectron.*, Bd. 123, S. 36–50, 2019, doi: 10.1016/j.bios.2018.09.067.
- [18] K. D. McClatchey, *Clinical Laboratory Medicine*. 2002.
- [19] R. W. Schrier, „Diagnostic value of urinary sodium, chloride, urea, and flow“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Bd. 22, Nr. 9, S. 1610–1613, 2011, doi: 10.1681/ASN.2010121289.
- [20] H. Kirchmann und S. Pettersson, „Human urine - Chemical composition and fertilizer use efficiency“, *Fertil. Res.*, Bd. 40, Nr. 2, S. 149–154, 1994, doi: 10.1007/BF00750100.
- [21] MedlinePlus, „Sodium urine test“, *National Library of Medicine*. [Online]. Verfügbar unter: <https://medlineplus.gov/ency/article/003599.htm>

- [22] M. U. Musa, „The Role of Urine Investigations in Urology Practice“, *Open J. Orthop.*, Bd. 05, Nr. 04, S. 90–99, 2015, doi: 10.4236/ojo.2015.54012.
- [23] A. J. Callens und J. W. Bartges, „Urinalysis“, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, Bd. 45, Nr. 4, S. 621–637, 2015, doi: 10.1016/J.CVSM.2015.02.001.
- [24] N. A. Brunzel, *Fundamentals of Urine and Body Fluid Analysis, 5E*. 2021.
- [25] M. Clinic, „Urine color. Symptoms and Causes.“, 2017, [Online]. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/urine-color/symptoms-causes/syc-20367333>
- [26] S. M. Jacobsen, D. J. Stickler, H. L. T. Mobley, und M. E. Shirtliff, „Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to Escherichia coli and Proteus mirabilis“, *Clin. Microbiol. Rev.*, Bd. 21, Nr. 1, S. 26–59, 2008, doi: 10.1128/CMR.00019-07.
- [27] G. Mancuso, A. Midiri, E. Gerace, M. Marra, S. Zummo, und C. Biondo, „Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects“, *Pathogens*, Bd. 12, Nr. 4, S. 623, 2023, doi: 10.3390/pathogens12040623.
- [28] T. M. Hooton, „Uncomplicated Urinary Tract Infection“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 366, Nr. 11, S. 1028–1037, 2012, doi: 10.1056/NEJMcp1104429.
- [29] B. Foxman, „Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs“, *Am. J. Med.*, Bd. 113, Nr. 1, S. 5–13, Juli 2002, doi: 10.1016/S0002-9343(02)01054-9.
- [30] G. Schmiemann, F. Hoffmann, A. Hamprecht, und K. Jobski, „Patterns and trends of antibacterial treatment in patients with urinary tract infections, 2015–2019: an analysis of health insurance data“, *BMC Prim. Care*, Bd. 23, Nr. 1, S. 204, 2022, doi: 10.1186/s12875-022-01816-6.
- [31] M. Medina und E. Castillo-Pino, „An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections“, *Ther. Adv. Urol.*, Bd. 11, S. 175628721983217, 2019, doi: 10.1177/1756287219832172.

- [32] C. C. Butler, M. K. D. Hawking, A. Quigley, und C. A. M. McNulty, „Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 65, Nr. 639, S. e702–e707, 2015, doi: 10.3399/bjgp15X686965.
- [33] L. A. 't Hoen u. a., „Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children“, *J. Pediatr. Urol.*, Bd. 17, Nr. 2, S. 200–207, 2021, doi: 10.1016/j.jpurol.2021.01.037.
- [34] L. E. Nicolle u. a., „Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America“, *Clin. Infect. Dis.*, Bd. 68, Nr. 10, S. 1611–1615, 2019, doi: 10.1093/cid/ciz021.
- [35] D. G. für Urologie e.V. (DGU), „S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI)“, 2024. [Online]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044>
- [36] P. Behzadi, Hrsg., *Microbiology of Urinary Tract Infections - Microbial Agents and Predisposing Factors*. IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.75386.
- [37] D. Minardi, d'Anzeo, Cantoro, Conti, und Muzzonigro, „Urinary tract infections in women: etiology and treatment options“, *Int. J. Gen. Med.*, S. 333, 2011, doi: 10.2147/IJGM.S11767.
- [38] S. Ziaei, M. Ninavaei, und S. Faghihzadeh, „Urinary tract infection in the users of depot-medroxyprogesterone acetate“, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, Bd. 83, Nr. 10, S. 909–911, 2004, doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00296.x.
- [39] A. L. Flores-Mireles, J. N. Walker, M. Caparon, und S. J. Hultgren, „Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options“, *Nat. Rev. Microbiol.*, Bd. 13, Nr. 5, S. 269–284, 2015, doi: 10.1038/nrmicro3432.

- [40] A. Klingeberg u. a., „The Percentage of Antibiotic Resistance in Uncomplicated Community-Acquired Urinary Tract Infections Findings of the RedAres Project“, *Dtsch. Arzteblatt Int.*, Bd. 121, Nr. 6, S. 175–181, 2024, doi: 10.3238/arztebl.m2023.0267.
- [41] T. Kouri, G. Fogazzi, V. Gant, H. Hallander, W. Hofmann, und W. G. Guder, „European Urinalysis Guidelines“, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, Bd. 60, Nr. sup231, S. 1–96, Jan. 2000, doi: 10.1080/00365513.2000.12056993.
- [42] G. von Gersdorff, „Harnwegsinfektionen“. S. 859–864, 2016. doi: 10.1007/978-3-662-48678-8_117.
- [43] M. G. Coulthard und T. Coulthard, „The leaf plot: a novel way of presenting the value of tests“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 69, Nr. 681, S. 205–206, 2019, doi: 10.3399/bjgp19X702113.
- [44] R. Xu, N. Deebel, R. Casals, R. Dutta, und M. Mirzazadeh, „A New Gold Rush: A Review of Current and Developing Diagnostic Tools for Urinary Tract Infections“, *Diagnostics*, Bd. 11, Nr. 3, S. 479, 2021, doi: 10.3390/diagnostics11030479.
- [45] G. Schmiemann, E. Kniehl, K. Gebhardt, M. M. Matejczyk, und E. Hummers-Pradier, „The Diagnosis of Urinary Tract Infection“, *Dtsch. Ärztebl. Int.*, 2010, doi: 10.3238/arztebl.2010.0361.
- [46] M. Konik, T. Feldkamp, und O. Witzke, „Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen“, *Nephrol.*, Bd. 15, Nr. 4, S. 233–239, 2020, doi: 10.1007/s11560-020-00441-7.
- [47] „The modular way of urinalysis Modularity“.
- [48] Sysmex, „UD-10 Atlas of urine sediment digital images“, Sysmex. 2019. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.sysmex-europe.com/products/products-detail/ud-10/>
- [49] Sysmex, „UF-5000/UF-4000 + UD-10 Fully automated urine particle analysis“, Sysmex. 2016.

- [50] A. Croxatto, G. Prod'hom, und G. Greub, „Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology.“, *FEMS Microbiol. Rev.*, Bd. 36, Nr. 2, S. 380–407, 2012, doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x.
- [51] „Fully integrated Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing“. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.biomerieux.com/corp/en/our-offer/clinical-products/vitek-2.html>
- [52] S. Schubert, *MIQ 02: Harnwegsinfektionen: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*. Elsevier Health Sciences, 2020.
- [53] H. Wang u. a., „Accuracy of the Sysmex UF-5000 analyzer for urinary tract infection screening and pathogen classification“, *PLoS ONE*, Bd. 18, Nr. 2 February, 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0281118.
- [54] T. T. S. Chun u. a., „The diagnostic value of rapid urine test platform UF-5000 for suspected urinary tract infection at the emergency department“, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, Bd. 12, 2022, doi: 10.3389/fcimb.2022.936854.
- [55] S. A. Ferry, S. E. Holm, B. M. Ferry, und T. J. Monsen, „High Diagnostic Accuracy of Nitrite Test Paired with Urine Sediment can Reduce Unnecessary Antibiotic Therapy“, 2015.
- [56] L. K. Alenkaer, L. Pedersen, P. B. Szecsi, und P. J. Bjerrum, „Evaluation of the sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometer as a screening platform for ruling out urinary tract infections in elderly patients presenting at the Emergency Department“, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, Bd. 81, Nr. 5, S. 379–384, 2021, doi: 10.1080/00365513.2021.1929441.
- [57] K. Haugum u. a., „Use of Sysmex UF-5000 flow cytometry in rapid diagnosis of urinary tract infection and the importance of validating carryover rates against bacterial count cut-off“, *J. Med. Microbiol.*, Bd. 70, Nr. 12, 2021, doi: 10.1099/jmm.0.001472.

[58] P. Liu *u. a.*, „Enhancing clinical decision-making: Sysmex UF-5000 as a screening tool for bacterial urinary tract infection in children“, *PLoS ONE*, Bd. 19, Nr. 6 June, 2024, doi: 10.1371/journal.pone.0304286.

10 Anlagen

Anlage 1: R-Skript

Diese Anlage enthält den in dieser Arbeit verwendeten R-Code zur Datenaufbereitung, Durchführung der ROC-Analysen, Bestimmung der Cut-off-Werte sowie zur Modellierung und Evaluation der prädiktiven Modelle.

Das vollständige R-Skript ist als ZIP-Anhang an der E-Mail von Silke Horn (silke.horn@fh-zwickau.de) beigefügt.

Zusätzlich werden die Skripte über öffentliche Repositorien (GitHub, *AliSulaiman3*) und (Kaggle: *alisulaiman*) bereitgestellt, um Transparenz und Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

Die zugrunde liegenden Datensätze sind aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht öffentlich verfügbar und können nach Absprache zur wissenschaftlichen Nutzung eingesehen werden.

Anlage 2: Elektronisch verfügbare und genutzte Quellen

Die Quellen sind als ZIP-Anhang an der E-Mail von Silke Horn (silke.horn@fh-zwickau.de) beigefügt.