

Feliene idiopathische cystitis

P. Defauw, I. Van de Maele, S. Daminet

Vakgroep Geneeskunde en klinische Biologie van de kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

pieterdefauw@hotmail.com

SAMENVATTING

Aandoeningen van de lagere urinewegen bij de kat, frequent benoemd met de term feline lower urinary tract disease (FLUTD), vormen een veel voorkomend klinisch probleem. De term FLUTD omvat verschillende aandoeningen die de urineblaas en urethra bij katten aantasten en waarvan de belangrijkste oorzaak idiopathische FLUTD (iFLUTD) of feliene idiopathische cystitis is. De laatste jaren werden verschillende risicofactoren en mogelijke etiologische factoren van iFLUTD geïdentificeerd. Naast abnormaliteiten ter hoogte van de urineblaas zelf wordt de pathogenese van iFLUTD ook gekenmerkt door een overmatige stimulatie van het sympathisch zenuwstelsel en een afgezwakte endocriene respons. De diagnose van iFLUTD kan pas gesteld worden na de uitsluiting van alle andere gekende oorzaken van FLUTD. Omgevingsverrijking, stressreductie, blikvoer en andere strategieën om de wateropname te verhogen vormen de voornaamste behandelingsmethoden van iFLUTD. Het hoge risico op recidieven en de potentieel letale gevolgen van een urethrale obstructie verklaren de onvoorspelbare en soms gereserveerde prognose.

INLEIDING

In 1970 werd de term feline urologic syndrome (FUS) geïntroduceerd door Osbaldiston en Taussig om een probleem te omschrijven “gekenmerkt door dysurie, urethrale obstructie, urolithiasis en hematurie” (Osborne *et al.*, 1999). Volgens Osborne *et al.* (1984) diende het gebruik van de afkorting FUS echter vermeden te worden omdat deze term leidde tot de wijdverspreide verkeerde opvatting dat problemen van de lagere urinewegen bij de kat veroorzaakt werden door één enkele entiteit geïnduceerd door de interactie van verschillende factoren. Ze benadrukten dat het belangrijk was te beseffen dat dezelfde symptomen veroorzaakt konden worden door verschillende aandoeningen.

De term FLUTD omvat een groep van verschillende aandoeningen die zowel de blaas als de urethra van katten kunnen aantasten, leidend tot symptomen van dysurie, pollakisurie, strangurie, hematurie en/of periurie (het urineren op ongeschikte plaatsen) al dan niet gecombineerd met een urethrale obstructie (Osborne *et al.*, 1984; Gunn-Moore, 2003).

Men kan pas spreken over iFLUTD als de oorzaak niet gevonden kan worden na het uitvoeren van de gepaste diagnostische technieken (Osborne *et al.*, 1996a). Een andere, veel gebruikte term voor iFLUTD is feliene idiopathische cystitis. Een belangrijke opmerking is dat waarschijnlijk niet alle gevallen van iFLUTD dezelfde oorzaak hebben. Het is eerder waarschijnlijk dat er verschillende mechanismen bij betrokken zijn (Osborne *et al.*, 1999).

De term feliene interstitiële cystitis (feliene IC) werd voor het eerst geïntroduceerd door Clasper in

1990. Uit een histologisch onderzoek van de blaas van een kat met recidiverende symptomen van dysurie en hematurie bleek een ulcer van Hunner, een letsel dat ook kan voorkomen bij humane interstitiële cystitis (humane IC), aanwezig te zijn. Clasper suggereerde dat sommige gevallen van FLUTD gelijkaardig zouden kunnen zijn aan IC bij mensen. Om duidelijkheid te scheppen over de betekenis van feliene IC, stelden Buffington *et al.* in 1999 voor om de term feliene IC enkel te gebruiken voor een ziekte gekenmerkt door chronische symptomen van de lagere urinewegen, steriele en cytologisch negatieve urine en de aanwezigheid van submucosale petechiale bloedingen bij een cystoscopie. De diagnose van feliene IC kan bij iFLUTD dus pas gesteld worden na het uitvoeren van een cystoscopie. Momenteel is ook nog niet geweten of feliene IC een specifieke ziekte is, dan wel een geheel van verschillende gerelateerde ziekten die dezelfde symptomen leveren (Buffington *et al.*, 1999).

Verschillende studies werden al uitgevoerd om het belang van de verschillende oorzaken van FLUTD te beoordelen (Kruger *et al.*, 1991; Osborne *et al.*, 1996a; Buffington *et al.*, 1997a; Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Gerber *et al.*, 2005). Uit al deze studies bleek duidelijk dat iFLUTD de meest voorkomende oorzaak van FLUTD was, want in 54 tot 64% van de gevallen kon de oorzaak niet gevonden worden. Verder had 20 tot 55% van de katten met iFLUTD een obstructie en werden urethrale plugs gediagnosticeerd bij 10 tot 22% van alle katten met FLUTD. Ook komt de niet-obstructieve vorm frequenter voor dan de obstructieve vorm van iFLUTD (Kruger *et al.*, 2003).

Andere belangrijke oorzaken van FLUTD zijn urolithiasis (variërend van 10 tot 22% naargelang de studie), bacteriële infectie (van minder dan 2 tot 33%), anatomische afwijkingen (11%) en neoplasie (van 0,3 tot 2%). Verder moet ook nog gedacht worden aan traumata (2%), een neurogeen probleem (0,2%) of een gedragsprobleem (9%) (Kruger *et al.*, 1991; Osborne *et al.*, 1996a; Buffington *et al.*, 1997a; Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Kraijer *et al.*, 2003; Gerber *et al.*, 2005; Eggertsdóttir *et al.*, 2007).

In een retrospectieve studie van 53 katten met FLUTD, die aangeboden werden op de faculteit Diergeneeskunde van de universiteit van Gent, werd iFLUTD vastgesteld bij 42% van alle katten, struvietkristallurie bij 20%, urolithiasis bij 22%, bacteriële cystitis bij 4%, en zowel neoplasie als trauma bij 2% van alle katten. Bij 32% van alle katten met een obstructie werd er geen oorzaak gevonden, terwijl bij 47% van alle katten zonder obstructie iFLUTD werd vastgesteld (Van de Maele *et al.*, 2004).

Nadat Clasper in 1990 voor het eerst het verband met humane interstitiële cystitis maakte, hebben verschillende studies dit verband van dichtbij bestudeerd. Interstitiële cystitis bij de mens is een chronische aandoening van de urineblaas met een ongekennde oorzaak (van Ophoven *et al.*, 2004). De belangrijkste gelijkenissen tussen beide ziekten zijn de neurogene ontsteking van de blaas, de rol van stress in de pathogenese en/of in het opflakkeren van de symptomen en de bevindingen bij de cystoscopie en histopathologie (Reche Junior en Hagiwara, 2004). Andere gelijkenissen zijn onder andere gelijkaardige symptomen, toegenomen blaaspermeabiliteit, gedaalde concentratie van glycosaminoglycanen in de urine en het gebrek aan een doeltreffende behandeling (Kalkstein *et al.*, 1999a). Al deze gelijkenissen lanceerden de hypothese dat op zijn minst sommige vormen van FLUTD analoog aan humane IC zouden kunnen zijn (Osborne *et al.*, 1996a).

RISICOFACTOREN

Patiëntgebonden factoren

Ras

Op basis van verschillende epidemiologische studies concludeerde Willeberg in 1984 dat de Siamees een gereduceerd risico had op lagere urinewegsymptomen terwijl de Perzische kat een hoger risico had. Lekcharoensuk *et al.* (2001) vonden een hoger risico op FLUTD bij de Pers, de Manx en de Himalaya kat terwijl ook hier de Siamees een lager risico liep. Perzische katten hebben mogelijk meer last van iFLUTD dan andere rassen (Chew *et al.*, 1998). Deze rasprevalentie suggereert dat een genetische component een rol zou kunnen spelen bij sommige katten. Jones *et al.* rapporteerden in 1997 een verhoogd risico op FLUTD bij langharige katten. Er was echter geen verband tussen het ras en lang haar. Het is mogelijk dat niet het lange haar zelf een

risicofactor is maar dat eigenaars van langharige katten meer weigerachtig zijn om hun katten buiten te laten. Andere studies daarentegen konden geen verband tussen ras of haarlengte en FLUTD aantonen (Buffington *et al.*, 2006a). Slechts één studie bestudeerde iFLUTD en toonde aan dat raskatten, en opnieuw langharige katten, onafhankelijk of ze nu een raskat of geen raskat waren, een verhoogd risico hadden op iFLUTD (Cameron *et al.*, 2004). Ze toonden echter ook aan dat raskatten en langharige katten een verhoogd risico hadden onafhankelijk van de tijd die ze buitenshuis doorbrachten.

Leeftijd

Niet-obstructieve iFLUTD kan voorkomen op alle leeftijden maar komt frequenter voor bij jonge tot jongvolwassen katten met een gemiddelde leeftijd van 2,6 jaar en een spreiding van 0,5 tot 17,5 jaar (Buffington *et al.*, 1997a). Het komt zelden voor bij katten jonger dan 1 jaar en ouder dan 10 jaar (Kalkstein *et al.*, 1999a). Een typische kat met FLUTD is tussen 1 en 10 jaar, met een risicopiek tussen 2 en 6 jaar (Willeberg, 1984). In een studie van Cameron *et al.* uit 2004 was de gemiddelde leeftijd waarop de eerste symptomen verschenen bij katten met iFLUTD 4 jaar en 11 maanden. De gemiddelde leeftijd bij iFLUTD was 6 jaar in een recente Europese studie (Gerber *et al.*, 2005).

Geslacht

Uit verschillende studies bleek dat niet-obstructieve iFLUTD ongeveer evenveel voorkomt bij katers als bij kattinnen (Kruger *et al.*, 1991; Buffington *et al.*, 1997a). Zowel Jones *et al.* (1997) als Buffington *et al.* (2006a) toonden aan dat er geen geslachtsprevalentie was voor FLUTD. In 1984 gaf Willeberg aan dat het verschil in risico op FUS tussen katers en kattinnen volledig toegewezen kon worden aan obstructies, aangezien beide geslachten ongeveer hetzelfde risico hadden op cystitis. Dit werd bevestigd in een studie van Kruger *et al.* (1991) waar katers oververtegenwoordigd waren. Dit verschil was in belangrijke mate te verklaren door het aandeel van katers met een obstructie in de studie. Een urethrale obstructie komt bijna alleen voor bij katers, aangezien de nauwe peniele urethra hen daarvoor predisponeert. Een mannelijke predispositie voor iFLUTD werd ook vastgesteld in een aantal andere studies (Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Cameron *et al.*, 2004; Gerber *et al.*, 2005). Verschillende studies toonden aan dat gecastreerde katers en kattinnen een groter risico zouden hebben (Willeberg, 1984; Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Gerber *et al.*, 2005), terwijl intacte kattinnen een gereduceerd risico zouden vertonen op het optreden van FLUTD (Lekcharoensuk *et al.*, 2001). Het is waarschijnlijk dat metabole veranderingen volgend op de castratie een rol spelen in de pathogenese, onafhankelijk van anatomische veranderingen. Dit komt ook overeen met experimentele studies die aantoonde dat er geen anatomische verschillen waren tussen de peniele urethra van geca-

streefde en intacte katers. De leeftijd waarop katten gecastreerd worden, zou ook geen rol spelen (Willeberg, 1984; Jones *et al.*, 1997). In een studie van Buffington *et al.* (2006a) werd er echter geen verhoogd risico gevonden bij castratie.

Gewicht

Verschillende studies geven aan dat overgewicht geassocieerd is met een verhoogd risico op (i)FLUTD (Willeberg, 1984; Lekcharoensuk *et al.*, 2001, Cameron *et al.*, 2004). In de studie van Gerber *et al.* (2005) waren het binnen de groep van FLUTD vooral de katten met iFLUTD en urethrale plugs die overgewicht hadden. Bepaalde risicofactoren voor obesitas die hun specifiek belang kunnen hebben bij FLUTD, zijn een gebrek aan activiteit, het overwegend in huis leven en castratie.

Activiteit

Inactiviteit en luiheid worden door verschillende onderzoekers als belangrijke risicofactoren aangezien (Willeberg, 1984; Jones *et al.*, 1997). Inactiviteit kan een indicatie van stress zijn, omdat katten die chronisch stress hebben, de neiging hebben om minder te verkennen en te spelen, en zich meer te verstoppen (Cameron *et al.*, 2004).

Concurrente aandoeningen

Verschillende andere aandoeningen komen frequent samen voor met FLUTD. In een studie van Rush *et al.* (2002) was FLUTD de meest frequent voorkomende concurrente aandoening van hypertrofische cardiomyopathie (HCM). Zestien procent van de katten had FLUTD. In een studie van Freeman *et al.* uit 1997 had 33% van de katten met HCM een verleden van FLUTD. Buffington *et al.* (2006a) toonden aan dat katten met FLUTD significant meer gastro-intestinale symptomen hadden dan katten zonder FLUTD. Opvallend is dat mensen met interstitiële cystitis ook een verhoogd risico hebben op allerlei andere aandoeningen (Buffington *et al.*, 2006a). Verder waren er in een studie van Barsanti *et al.* uit 1996 niet significant meer katten met FLUTD die ook het feliene immunodeficiëntievirus (FIV) hadden, dan in de controlegroep zonder FLUTD.

Stress en omgevingsfactoren

Verschillende auteurs hebben al gesuggereerd dat stress verband houdt met het op gang brengen of verergeren van episodes van FLUTD/iFLUTD, net zoals dit het geval is bij humane IC (Buffington *et al.*, 1996b; Jones *et al.*, 1997; Kalkstein *et al.*, 1999b; Westropp *et al.*, 2006). Eén van de meest uitgesproken bevindingen is dat binnenhuiskatten in verschillende studies een duidelijk verhoogd risico hebben op FLUTD (Willeberg, 1984; Jones *et al.*, 1997). De omgeving binnenshuis kan voor sommige katten monotoon en voorspelbaar

zijn in vergelijking met buitenshuis. Dit kan voor deze katten stresserend zijn (Buffington, 2002; Rochlitz, 2005). Een studie van Heidenberger (1997) toonde aan dat er tekorten zijn in de huisvesting van vele binnenhuiskatten. Het succes van de aanpassing van binnenhuiskatten aan hun omgeving hangt af van de omgevingskwaliteit en de aanpassingscapaciteit van de individuele kat (Buffington, 2002). Katten die echter vaak buiten komen, kunnen ook aangetast zijn, zeker bij een hoge populatiedensiteit in de omgeving (Chew en Buffington, 2007).

Een studie uit 1997 van Jones *et al.* kon verschillende significante risicofactoren identificeren die met stress te maken hadden. Stressfactoren die zorgden voor een hoger risico waren een verhuis de afgelopen 3 maanden, een tijdelijk verblijf van de kat ergens anders dan normaal in de afgelopen 3 maanden en de aanwezigheid van meer dan 1 kat in het huishouden. In een studie van Cameron *et al.* (2004) werd opnieuw aangetoond dat katten met iFLUTD vaker met minstens één andere kat samenleven dan katten zonder iFLUTD. In dezelfde studie was het ook opvallend dat katten met iFLUTD significant meer conflicten hadden met hun huisgenoten (katten) dan katten van de controlegroep. Het is mogelijk dat het samenleven met een andere kat, in het bijzonder indien er een conflictsituatie aanwezig is, veel stress veroorzaakt bij sommige katten (Jones *et al.*, 1997; Cameron *et al.*, 2004). Interessant was ook dat deze katten significant minder snel gingen blazen naar andere katten uit de buurt. Hieruit besloten Cameron *et al.* dat katten met iFLUTD mogelijk angstiger waren en wegliepen van katten uit de buurt of hen probeerden te vermijden. Mogelijk zijn katten die weglopen meer gestresseerd dan katten die hun territorium verdedigen aangezien deze laatste groep katten meer het gevoel heeft controle te hebben over hun omgeving. Uit een studie van Buffington *et al.* (2006a) bleek ook dat katten met FLUTD significant meer angst, agressie en nerveus gedrag vertoonden dan gezonde katten. Uit dezelfde studie bleek dat de eigenaars van chronisch aangetaste katten vaak gefrustreerd waren en dit soms afreageerden op hun kat. Zo'n gedrag kan de hoeveelheid stress voor de kat weer doen toenemen, met alle gevolgen van dien.

Verschillende andere stresserende gebeurtenissen worden door vele bronnen ook geassocieerd met episodes van FLUTD: eigenaars die op vakantie gaan (McMillan, 2006), aardbevingen, dieet- en seizoenveranderingen (Kalkstein *et al.*, 1999b).

Het gebruik van een kattenbak werd in verschillende studies als een risicofactor aangezien (Willeberg, 1984; Jones *et al.*, 1997; Cameron *et al.*, 2004). Volgens Jones *et al.* (1997) kon dit mogelijk verklaard worden door het feit dat deze katten minder buiten konden. Dit werd echter tegengesproken door Cameron *et al.* (2004), want in hun studie konden de katten met iFLUTD evenveel buiten als de katten van de controlegroep. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de retentie van de urine in de blaas bijdraagt tot FLUTD omdat katten meer weigerachtig zijn om te urineren in een vuile kattenbak dan buiten (Jones *et al.*, 1997).

Sommige onderzoekers vonden een hogere frequentie van FUS in de winter, sommigen in de lente en anderen vonden geen significante seizoenvariatie (Bernard, 1978; Willeberg, 1984). Nog andere onderzoekers vonden dat in plaats van het seizoen eerder het aantal regendagen in de maand voor de symptomen van belang was (Jones *et al.*, 1997): hoe meer regen, hoe meer kans op FLUTD. Dit kan mogelijk verklaard worden door langere perioden binnenshuis te zijn gedurende nattere perioden tijdens het jaar. Een andere studie kon geen significant verband vinden tussen FLUTD-episodes en seizoen of regenperioden (Eggersdóttir *et al.*, 2007).

Nutritionele factoren

Droogvoeder en verminderde wateropname in het algemeen zijn al in verschillende studies in verband gebracht met een verhoogd risico op FLUTD en iFLUTD. In een studie van Buffington *et al.* (1997a) aten katten met iFLUTD significant meer exclusief droogvoeder (59%) dan katten in de hele populatie (19%). Uit verschillende studies blijkt dat het eten van droogvoer geassocieerd is met een verhoogd risico op FLUTD, terwijl het eten van voeder met een hoger vochtgehalte een gereduceerd risico inhoudt (Willeberg, 1984; Jones *et al.*, 1997; Markwell *et al.*, 1999). Uit een aantal studies bleek ook dat katten die minder drinken een hoger risico hebben om FLUTD te ontwikkelen (Willeberg, 1984; Jones *et al.*, 1997). In 2 recente studies kon het verschil in dieet echter niet als risicofactor aangetoond worden (Cameron *et al.*, 2004; Buffington *et al.*, 2006a).

PATHOFYSIOLOGIE

De pathofysiologie van iFLUTD is nog niet volledig gekend en lijkt een complexe interactie tussen verschillende mechanismen in het lichaam te omvatten (Buffington en Chew, 2007).

Veranderingen in de urineblaas

Histologische veranderingen geassocieerd met feliene interstitiële cystitis zijn niet-specifiek en kunnen onder andere bestaan uit een intact of beschadigd urothelium, submucosale petechiale bloedingen (de zogenaamde glomerulaties) en soms een gestegen mastcelinfiltratie. Mastocytosis van de blaas schijnt een rol te spelen in de pathogenese van sommige gevallen van feliene interstitiële cystitis (Buffington *et al.*, 1997b; "Bron: Westropp, 2006"). Verschillende studies bij de mens bevestigen ook dat mastcellactivering een centrale rol speelt in de pathogenese van humane IC (Sant *et al.*, 2007). Deze mastcellactivering kan ook geassocieerd worden met de sensorische zenuwstimulatie (zie verder) aangezien een gestegen permeabiliteit van de blaaswand met influx van kaliumionen kan leiden tot een overactivering van afferente zenuwuiteinden, met een stimulatie van de mastcellen tot gevolg. Omgekeerd kan deze stimulatie op haar beurt weer leiden tot

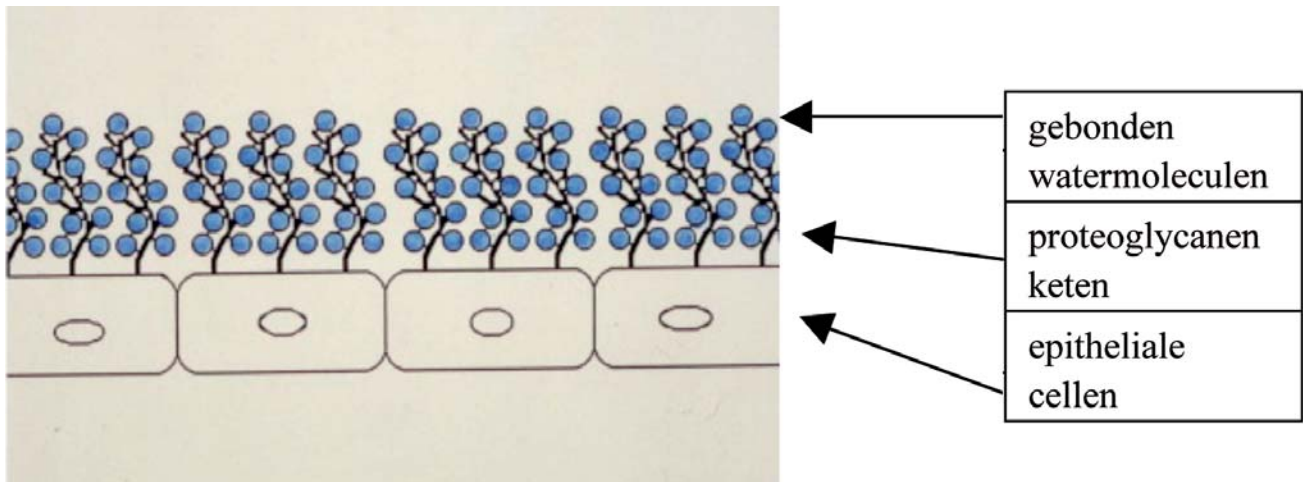
een verdere activering van afferente zenuwen in een vicieuze cirkel (Sant *et al.*, 2007).

Verschillende studies toonden ook aan dat de permeabiliteit van de blaaswand gestegen is bij katten met IC (Gao *et al.*, 1994; Westropp *et al.*, 2006). Het is echter onwaarschijnlijk dat deze bevinding specifiek is voor feliene IC aangezien een gestegen blaaspermeabiliteit ook voorkomt bij andere vormen van cystitis (Westropp *et al.*, 2005). De activering van het sympathische zenuwstelsel kan de permeabiliteit doen stijgen en de gestegen activering van sensorische afferente neuronen zou op haar beurt kunnen leiden tot de ontwikkeling van een lokale ontsteking (Westropp *et al.*, 2006). Ook stress zou een rol kunnen spelen in de gestegen blaaspermeabiliteit via catecholaminen en cytokinen (Westropp *et al.*, 2006). In de meeste studies van humane IC werd er ook een gestegen permeabiliteit van de blaas waargenomen (Westropp en Buffington, 2002).

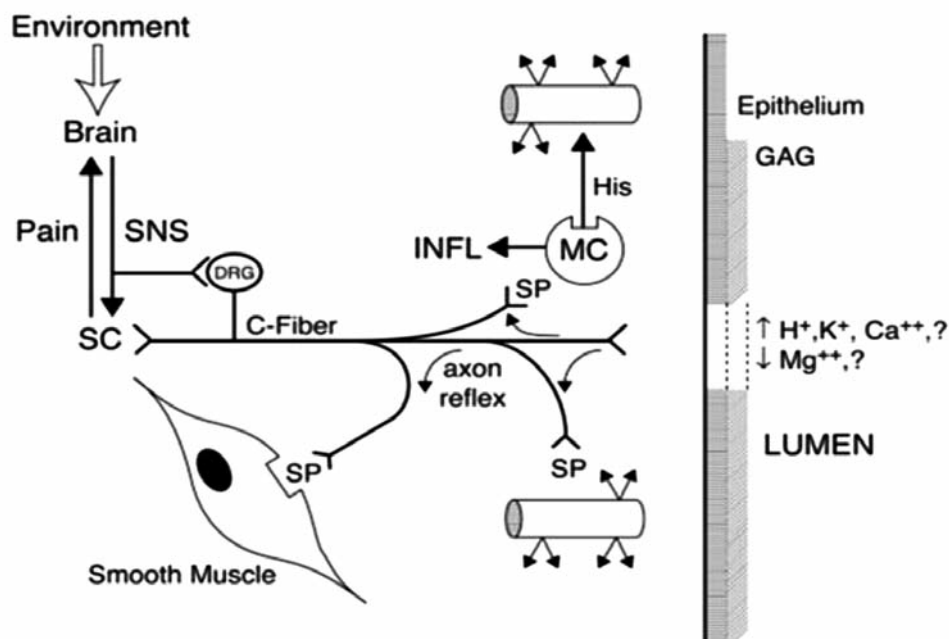
Uit de onderzoeken van Lavelle *et al.* (2000) bleek duidelijk dat er bij feliene IC een defect was in de barrière van de blaaswandpermeabiliteit. Zowel met als zonder hydrodistentie van de blaas was er een duidelijk gestegen lekkage van ionen en ureum doorheen het epitheel. Uit hun onderzoek bleek ook dat bij feliene IC de paraplucellen van elkaar loskwamen, samen met een disruptie van tight junctions. Volgens deze onderzoekers demonstrenen deze resultaten een directe epitheliale schade en tonen ze ook aan dat deze schade mogelijk de initiële letsels vormt bij feliene en humane IC.

Glycosaminoglycanen (GAG's) maken deel uit van de mucuslaag die het urothelium bedekt. Deze GAG's zijn sterk hydrofiel en binden zo water op zich (Figuur 1). Dit gevangen water vormt een beschermende barrière tussen de urine en de blaaswand (Parsons, 2007). Een defectieve GAG-laag zou bepaalde componenten uit de urine toelaten om het blootgestelde urothelium en de onderliggende weefsels te beschadigen (Buffington *et al.*, 1996a). Dit zou kunnen leiden tot een neurogene blaasontsteking (zie verder). Zowel bij mensen als katten met IC is aangetoond dat ze een significant lagere urinaire excretie van GAG's vertonen dan gezonde mensen en katten (Buffington *et al.*, 1996a). In een meer recente studie van Pereira *et al.* (2004) werd dezelfde daling van GAG's in de urine van katten met FUS aangetoond. Verschillende oorzaken voor dit fenomeen werden voorgesteld: gedaalde synthese, een toegenomen vasthechting van GAG's aan een beschadigd urothelium, de inactivering door bepaalde componenten uit de urine en de absorptie of degradatie van de GAG's ten gevolge van de schade aan de blaaswand (Buffington *et al.*, 1996a; Pereira *et al.*, 2004).

Het mucosale oppervlak van de blaas moet normaal gezien als een effectieve barrière werken om het urothelium te beschermen van de blaasinhoud. Defecten in deze barrière (verhoogde permeabiliteit, epitheliale schade, abnormale glycosaminoglycanenlaag) zouden de heropname van toxische componenten uit de urine kunnen vergroten en doen bijdragen tot het ontstaan en onderhouden van klinische symptomen bij feliene en



Figuur 1. De glycosaminoglycanen in de mucuslaag boven het urothelium (naar Parsons, 2007).



Figuur 2. De neurogene ontsteking van de urineblaas bij katten met IC (uit Westropp *et al.*, 2005). (SNS: sympathisch zenuwstelsel, SC: ruggenmerg, DRG: dorsale wortelganglion, SP: substance P, INFL: ontsteking, MC: mastcellen, His: histamine, GAG: glycosaminoglycanen)

humane IC (Lavelle *et al.*, 2000; Westropp *et al.*, 2006). Door de inwerking van toxische componenten uit de urine op de blaaswand zou cystitis kunnen ontstaan door de chemische stimulatie van afferente zenuwuiteinden (Lavelle *et al.*, 2000). De zenuwuiteinden zouden gestimuleerd kunnen worden door zowel centrale (bijvoorbeeld stress) als lokale factoren uit de urine (bijvoorbeeld protonen, kalium, magnesium en hyperosmotische vloeistoffen) (Gunn-Moore, 2003; Buffington en Chew, 2007). Vooral de hoge concentraties van kalium uit de urine zouden verantwoordelijk zijn voor de stimulatie van de zenuwuiteinden en het op gang brengen van de symptomen bij zowel feliene als humane IC (Lavelle *et al.*, 2000; Parsons, 2007).

Sensorische neuronen in de submucosa van de blaas (de zogenaamde C-vezels) zouden op deze manier geactiveerd kunnen worden en leiden tot een pijngevoel (Gunn-Moore, 2003; Sculptoreanu *et al.*, 2005).

De stimulatie van de C-vezels leidt ook tot de vrijstelling van neuropeptiden, zoals substance P (SP), uit deze zenuwuiteinden (Gunn-Moore, 2003). Een studie van Buffington en Wolfe uit 1998 toonde aan dat er een overactivering was van bepaalde SP-receptoren (NK1R) bij feliene IC terwijl andere onderzoekers een matige toename van de SP-immunoreactiviteit ontdekt hebben in de urineblaas van katten met IC (Westropp *et al.*, 2005). De binding van SP aan zijn receptoren leidt tot een gestegen blaaswandpermeabiliteit, de contractie van de gladde spieren en tot mastceldegranulatie. Deze degranulatie leidt op haar beurt weer tot de vrijstelling van allerlei ontstekingsmediatoren die de effecten van de C-vezels versterken (Gunn-Moore, 2003).

De stimulatie van de C-vezels en de daarop volgende neurogene ontsteking van de blaas zouden veel van de veranderingen bij iFLUTD kunnen verklaren (Figuur 2). Het is echter nog onduidelijk of deze neu-

rogene blaasontsteking een primaire oorzaak dan wel een secundair effect is van een nog ongekende oorzaak (Gunn-Moore, 2003).

Ook bij humane IC treft men volgens Westropp en Buffington (2002) een gelijkaardige neurogene ontsteking van de blaas aan. Men weet echter ook daar nog niet of de neurogene ontsteking een primair mechanisme van IC is dan wel of de neurogene ontsteking enkel een antwoord is van de blaas op toxische stimuli, in het bijzonder op kalium (Nazif *et al.*, 2007). Verschillende studies ondersteunen echter het concept dat het misschien tijd is om IC niet langer als een syndroom te aanzien maar wel als een ziekte waarvan de symptomen en blaasveranderingen secundair zijn aan lower urinary dysfunctional epithelium (LUDE) (Parsons, 2007).

Resultaten uit recente onderzoeken suggereren dat interacties tussen toxische urinaire kationen (TF's) en het Tamm-Horsfall proteïne (THP) een belangrijke rol zouden kunnen spelen in de pathofysiologie van humane IC (Parsons, 2007). Verschillende vroegere onderzoeken toonden enerzijds aan dat THP de cytotoxische effecten van de TF's kan neutraliseren (Parsons, 2007). Anderzijds suggereren de recente onderzoeken dat een structureel afwijkende THP een belangrijke rol zou kunnen spelen in de pathogenese van IC. Defectieve THP zou misschien zelfs de primaire oorzaak van humane IC kunnen zijn (Parsons *et al.*, 2007a, Parsons *et al.*, 2007b).

Veranderingen in het sympathisch zenuwstelsel

De klinische symptomen van iFLUTD kunnen plots opkomen en opnieuw afnemen en schijnen te verergeren in stresssituaties (Buffington *et al.*, 1996b). In een studie van Reche en Buffington (1998) werd aangetoond dat katten met IC een significant hogere tyrosine hydroxylase immunoreactiviteit (THIR) hadden in de locus ceruleus (de voornaamste bron van norepinefrine in het centrale zenuwstelsel) dan gezonde katten, zelfs gedurende perioden zonder symptomen. Tyrosine hydroxylase is de snelheidslimiterende stap in de catecholaminesynthese. De auteurs concludeerden hieruit dat de activiteit van het sympathische zenuwstelsel gestegen was bij katten met IC. De gestegen THIR bij feliene IC kan een verklaring vormen voor het op- en afgaan van de symptomen en voor het feit dat de symptomen verergerd kunnen worden door stress uit de omgeving (Westropp *et al.*, 2005). Een bevestiging van de gestegen activiteit van het sympathische zenuwstelsel kwam er met de studie van Buffington en Pacak (2001). In hun studie bleek dat katten met IC significant gestegen plasmanorepinefrine (NE) en dihydroxyfenylglycol (het primaire metaboliet van NE) gehalten hadden. Of deze gestegen activiteit oorzaak dan wel gevolg was van de blaasafwijkingen is nog niet geweten.

Omwille van deze bevindingen werden zowel gezonde katten als katten met iFLUTD blootgesteld aan een matig stressprotocol (Westropp *et al.*, 2006). Bij katten met iFLUTD waren de NE, dihydroxyfenylalanine en andere catecholaminegehalten significant meer

gestegen dan bij gezonde katten. Veel studies bij de mens suggereren dat de sympathische activiteit ook gestegen is bij IC (Buffington *et al.*, 2002).

De gestegen vrijstelling van NE kan bijdragen tot de activering van de zenuwuiteinden in de blaas, en zo een verklaring vormen voor de verergering van de symptomen bij stress. Normaal gezien is de NE-vrijstelling in de blaas onderhevig aan een negatieve feedback via $\alpha 2$ -adrenoceptoren. Op deze manier wordt het doorsturen van pijnsignalen naar de hersenen verminderd (Westropp *et al.*, 2007). Deze receptoren kunnen echter gedesensitiseerd geraken in de aanwezigheid van persistent hoge NE-gehalten (Flugge, 1996). De desensitisatie van $\alpha 2$ -adrenoceptoren bij katten met IC/iFLUTD werd bevestigd in twee studies (Buffington *et al.*, 2002; Westropp *et al.*, 2007). Deze functionele desensitisatie kan resulteren in een gestegen sympathische afvoer (Buffington en Pacak, 2001).

Veranderingen in het endocriene systeem

Naast veranderingen in het sympathische zenuwstelsel werden er ook abnormaliteiten geobserveerd in de hypothalamus-hypofyse-bijnieras bij feliene IC (Westropp, 2006). In een studie van Westropp *et al.* (2003) waarbij een hoge dosis ACTH toegediend werd, hadden de katten met IC een significant lagere serumcortisolrespons dan de gezonde katten. Het gemiddelde gewicht en volume van de bijnieren waren ook significant kleiner bij de katten met IC. Hoewel er geen duidelijke histologische abnormaliteiten te vinden waren, waren de relatieve gebieden van de zonae fasciculata en reticularis significant kleiner in de bijnieren afkomstig van de katten met IC dan in de bijnieren van de gezonde katten. Ter hoogte van de zona glomerulosa en de medulla werden er geen significante verschillen opgemerkt. Deze bevindingen suggereren dat de bijnierfunctie relatief normaal kan zijn in situaties zonder stress, maar dat de bijnieren misschien niet adequaat kunnen reageren bij stress. De onderzoekers postuleerden bijgevolg dat katten met IC mogelijk een milde primaire bijnierinsufficiëntie zouden kunnen hebben. De oorzaak hiervan werd niet geïdentificeerd. Of de kleine bijnieren een oorzaak van, een gevolg van of ongerelateerd zijn aan feliene IC moet nog bepaald worden (Westropp *et al.*, 2003). Deze resultaten suggereren dat er een gedaalde adrenocorticale reserve is bij katten met IC (Westropp *et al.*, 2006).

In twee andere studies kon er echter geen effect van feliene IC/iFLUTD op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras gevonden worden, terwijl er daarentegen wel een gestegen sympathische activiteit was bij feliene IC/iFLUTD (Buffington en Pacak, 2001; Westropp *et al.*, 2006). De onderzoekers uit beide studies concludeerden dat er een ont koppeling was van het sympathische zenuwstelsel met de hypothalamus-hypofyse-bijnieras.

De biologische respons op stress hangt in grote mate af van de activering van twee neuro-endocriene componenten, de hypothalamus-hypofyse-bijnieras en het sympathische bijniermergssysteem. Een belangrijk

controlemechanisme om een overdreven respons op stress te vermijden, is de negatieve feedback via cortisol (Negrão *et al.*, 2000). Gedurende de chronische stressstoestand waarin katten met iFLUTD zich schijnen te bevinden, lijkt het erop dat er een disproportionele activering is van het sympathische zenuwstelsel, in de afwezigheid van een gelijkaardige stijging van de productie van adrenocorticale steroïden (Buffington en Chew, 2007). Een ontkoppeling van de twee componenten van de stressrespons en/of een gereduceerde adrenocorticale reserve werd(en) al in verschillende studies gesuggereerd (Buffington en Pacak, 2001; Westropp *et al.*, 2003). Dit fenomeen kan belangrijk zijn, aangezien cortisol en andere adrenocorticale steroïden normaal gezien zorgen voor het beëindigen van de stressrespons (Buffington en Chew, 2007). Een tekort aan cortisol (en mogelijk aan andere steroïden) zou dus kunnen bijdragen tot de overmatige activering van het sympathische zenuwstelsel, vastgesteld bij katten met iFLUTD (Westropp en Buffington, 2006).

Een mogelijke hypothese om deze paradoxale combinatie te verklaren is een genetische afwijking of een ontwikkelingsstoornis bij de foetus (of een combinatie van beide) (Westropp en Buffington, 2006). Verschillende studies tonen aan dat hormonale producten van het moederdier, voortkomend uit de stressrespons het verloop van de foetale ontwikkeling kunnen beïnvloeden. Op basis van enkele studies van Leavitt *et al.* (1997, 1999) kan gesteld worden dat een daling van de bijniergrootte, en meer specifiek van de cortisolproducerende zone, het gevolg zou kunnen zijn van een glucocorticoïd gemedieerde onderdrukking van de vrijstelling van ACTH door de foetale hypofyse (Westropp en Buffington, 2006).

Abnormaliteiten zijn dus niet alleen gelokaliseerd ter hoogte van de blaas maar ook in het sympathische zenuwstelsel en het endocriene systeem. Hoe deze systemen met elkaar communiceren en uiteindelijk iFLUTD leveren bij sommige katten, is echter nog niet bekend. Het is belangrijk om te beseffen dat iFLUTD niet enkel een aandoening van de blaas is (Westropp, 2006).

Mogelijke oorzaken van een obstructie

Zo goed als alle katten met een urethrale obstructie zijn mannelijk. Katers zijn gepredisponerd voor een obstructie omwille van hun vernauwde urethrale lumen, voornamelijk ter hoogte van de isthmus en de externe urethrale opening (Scrivani *et al.*, 1997).

Verschillende oorzaken van een urethrale obstructie bij iFLUTD werden al voorgesteld: een zwelling van de urethra ten gevolge van de ontsteking, urethrale spierspasmen, een neurologische disfunctie, een intraluminale accumulatie van losgekomen weefsel, ontstekingscellen of rode bloedcellen, de vorming van matrix-kristallijne plugs (Osborne *et al.*, 1992; Kalkstein *et al.*, 1999a).

In een studie van Kruger *et al.* (1991) werd 59% van alle katers met een obstructie gediagnosticeerd met urethrale plugs. Hieruit werd besloten dat ure-

thrale plugs de meest voorkomende oorzaak van een obstructie zijn bij katers. Het zijn ongeorganiseerde structuren, meestal opgebouwd uit een grote hoeveelheid matrix (mucoproteïnen, albumine, globuline, cellen, cellulair afval, micro-organismen) en een variabele hoeveelheid kristallen. Sommige plugs bestaan echter uitsluitend uit matrix of uit kristallijn materiaal. Zo kunnen ze samengesteld zijn uit afgestoten weefsel, bloed en/of ontstekingsmateriaal. Elk type kristal kan gevangen worden in de matrix, maar uit verschillende studies blijkt echter dat struvietkristallen met grote voorsprong de meest voorkomende kristal soort in plugs zijn (Kruger *et al.*, 1991; Osborne *et al.*, 1996a; Buffington *et al.*, 1997a; Kalkstein *et al.*, 1999a; Houston *et al.*, 2003). Het is wel opvallend dat urethrale plugs nog bijna altijd samengesteld zijn uit kristallen van struviet, ondanks de stijging van de frequentie van calciumoxalaat urolithiasis (Osborne *et al.*, 1999).

Momenteel is het nog niet met zekerheid geweten hoe de matrix van urethrale plugs zich vormt; waarschijnlijk is dit het resultaat van verschillende mechanismen. Osborne *et al.* (1992) stelden de volgende hypothese voor: een ontsteking van de lagere urinewegen, met of zonder gekende oorzaak, voorkomend zonder kristallurie, resulteert in niet-obstructieve dysurie en hematurie, terwijl een ontsteking van de lagere urinewegen die samen voorkomt met kristallurie, kan leiden tot de vorming van matrixkristallijne plugs, die op hun beurt kunnen leiden tot een urethrale obstructie. In een niet-gepubliceerde studie leek het elektroforetisch patroon van de plugs op dat van albumine en zijn degradatieproducten. Daaruit hebben de onderzoekers afgeleid dat de plugs mogelijk het resultaat waren van geprecipiteerde serumproteïnen (vermeld in: Buffington *et al.*, 1996b). Op basis daarvan stelden Westropp *et al.* (2005) dat het doorsijpelen van plasmaproteïnen in de urine gedurende een actief ontstekingsproces, met om het even welke oorzaak, kan leiden tot een gestegen urinaire pH, wat dan weer bijdraagt tot de precipitatie van struvietkristallen in plugs. De lekkage van plasmaproteïnen vanuit de suburotheliale capillaire plexus en een secundaire urethritis kunnen mogelijk leiden tot het vangen van kristallen in het lumen van de urethra, wat op zijn beurt kan resulteren in een urethrale obstructie (Westropp *et al.*, 2005). Deze hypothese sluit andere mechanismen van plugvorming niet uit. Als deze theorie juist is, dan is er hiermee een verband gelegd tussen de obstructieve en niet-obstructieve vorm van iFLUTD. In 1997 vermoedden Scrivani *et al.* reeds dat het ziekteproces onderliggend aan een obstructie ten gevolge van urethrale plugs gelijkaardig was aan het onderliggende ziekteproces bij niet-obstructieve iFLUTD.

De matrix die zich op deze manier zou vormen, kan een obstructie veroorzaken zonder de aanwezigheid van kristallurie, maar bij aanwezigheid van kristallen is een obstructie nog waarschijnlijker doordat de kristallen dan gevangen worden in de matrix en de plug op die manier groter wordt. Hoewel heel erge kristallurie in zeldzame gevallen mogelijk kan resulteren in een urethrale obstructie zonder de aanwezigheid van een

matrix, levert kristallurie alleen normaal gezien geen symptomen (Gunn-Moore, 2003). Samenvattend is het waarschijnlijk dat, op zijn minst bij een deel van de katten met urethrale plugs, de onderliggende oorzaak iFLUTD is. Daarbij zorgt de blaasontsteking voor een gestegen secretie en/of lekkage van allerlei proteïnen in de urine (Sparkes, 2006).

Bij FLUTD is de ziekte niet per se beperkt tot de blaas, maar er kan ook een ontsteking optreden ter hoogte van de urethra. Zo'n geïrriteerde urethra, waarbij de ontsteking ook nog kan verergerd worden door iatrogene schade ten gevolge van het gebruik van katheters, kan mogelijk resulteren in urethrale spasmen (Sparkes, 2006). In 1995 werden in een beperkte studie zowel gladde spier- als skeletspierrelaxantia geëvalueerd door Straeter-Knowlen *et al.* voor hun effect op de urethrale druk bij 6 katers met een urethrale obstructie. De eerste conclusie was dat hun intra-urethrale druk, vóór de toediening van de spierrelaxantia, niet significant verschillend was van deze bij normale katers zonder obstructie. Deze studie demonstreerde verder ook nog dat urethrale spasmen geen substantiële rol leken te spelen in de pathogenese na het oplossen van een obstructie.

MOGELIJKE ETIOLOGISCHE FACTOREN

Hoewel een specifieke oorzaak van iFLUTD nog niet gevonden is, veronderstelt men dat er waarschijnlijk meer dan 1 oorzaak bij betrokken is (Kalkstein *et al.*, 1999b).

Bacteriële infectie

Een van de meest populaire theorieën van de jaren '60 en '70 was dat vele katten met FUS een bacteriële blaasinfectie hadden. Zo vermeldden Osbaldiston en Taussig in 1970 dat 50% van de aangetaste katten in hun studie een bacteriële urineweginfectie had (Osborne *et al.*, 1999).

Het idee dat bacteriën de oorzaak waren, werd versterkt door valspositieve bacteriële culturen ten gevolge van verkeerde technieken voor de urinestaalname alsook het gebrek om bacteriële isolaten te kwantificeren. Leukocyten kunnen afkomstig zijn van een infectie of van een ontsteking. De dipstickleukocytentest is trouwens vaak valspositief voor leukocyten bij katten, waardoor de test onbruikbaar is bij katten (Reine en Langston, 2005). Het valspositieve karakter van deze test droeg ongetwijfeld bij tot de overdiagnose van bacteriële blaasinfecties bij katten. Het vermoeden van een bacteriële oorzaak werd nogmaals versterkt doordat de symptomen vaak afnamen na een antimicrobiële therapie. Hoewel uit veel studies ondertussen al is gebleken dat bacteriën slechts een zeldzame oorzaak zijn van FLUTD bij katten jonger dan 10 jaar, zijn sommigen, nog altijd niet klaar om het idee van een bacteriële oorzaak als belangrijke etiologie van FLUTD te verlaten (Kruger *et al.*, 1991; Osborne *et al.*, 1996a; Buffington *et al.*, 1997a; Osborne *et al.*, 1999; Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Kraijer *et al.*, 2003; Gerber *et al.*, 2005).

Virale infectie

Een mogelijke hypothese stelt virussen verantwoordelijk als oorzakelijke agentia in de etiopathogenese van sommige vormen van natuurlijk voorkomende FLUTD (Kruger en Osborne, 1990). In een aantal studies uitgevoerd op het eind van de jaren '60, werden een celgeassocieerd herpesvirus (het boviene herpesvirus type-4 (BHV-4)), een calicivirus (het feliene calicivirus (FCV)) en een retrovirus (het feliene syncytium vormende virus (SFV)) geïsoleerd uit de urine en weefsels van katten met natuurlijk voorkomende FLUTD (Kruger en Osborne, 1990; Osborne *et al.*, 1999).

In een studie van Kruger *et al.* (1991) kon er geen significant verschil gevonden worden tussen de katten met FLUTD en de controlekatten wat betreft het voorkomen van antistoffen tegen BHV-4. Daaruit besloten de onderzoekers dat BHV-4 geen primaire rol kon spelen bij FLUTD. In tegenstelling tot FCV, dat gedurende een lange tijd maar in 1 studie geïsoleerd is geweest, werd SFV geïsoleerd uit urine en weefsels van vele katten met FLUTD. Het relatieve gemak en de frequentie waarmee SFV geïsoleerd werd, suggereerden een potentiële rol in de pathogenese van de ziekte (Kruger en Osborne, 1993). Andere studies hebben echter tot de conclusie geleid dat SFV geen primaire rol kon spelen, aangezien FUS ook geïnduceerd kon worden in afwezigheid van SFV (Fabricant, 1984). De daaropvolgende pogingen om een reproduceerbaar bewijs te vinden dat herpes- en calicivirussen natuurlijk voorkomende FLUTD veroorzaken, waren echter zonder succes, met als gevolg dat de theorie van een virale infectie populariteit verloor op het einde van de jaren '70 (Osborne *et al.*, 1999). Het onvermogen om virussen te detecteren bij katten met FLUTD moet echter voorzichtig geïnterpreteerd worden, gezien de mogelijk verkeerde selectie van katten met FLUTD, de virucidale eigenschappen van feliene urine, de mogelijk verkeerde staalnamen en ongevoelige of verkeerde detectiemethoden (Kruger en Osborne, 1993). De vaak tegenstrijdige resultaten bekomen uit de vele studies van de rol van verschillende virussen, leidde tot de stelling dat verder onderzoek nodig was om de rol van virussen in iFLUTD uit te klaren (Kruger *et al.*, 1996b). Hoewel nog altijd niet bewezen, werd de hypothese van een virale infectie opnieuw ondersteund door de ontdekking van virusachtige partikels, in een voorzichtige conclusie geïdentificeerd als calicivirus, in een substantieel aantal urethrale plugs van katers met een urethrale obstructie (Osborne *et al.*, 1992). Dit leidde tot nieuwe onderzoeken om de rol van calicivirussen in FLUTD te herbekijken. In 1998 werd een calicivirus geïsoleerd uit de urine van een kat met niet-obstructieve iFLUTD (Osborne *et al.*, 1999). Andere onderzoekers (Rice *et al.*, 2002) ontdekten 2 nieuwe feliene calicivirussen (FCV-U1 en FCV-U2) in de urine van katten met iFLUTD. Of het echte uropathogenen waren, werd echter niet uitgemaakt in deze studie. Twee nog niet-gepubliceerde studies uit 2007 hebben de rol van het calicivirus verder bestudeerd. De ene studie (Larson *et*

al., 2007) bevestigde de urinaire verspreiding van FCV bij katten met en zonder respiratoire symptomen en suggereerde een grotere blootstelling aan FCV bij katten met iFLUTD dan bij de controlekatten. In de andere studie (Kruger *et al.*, 2007) werden SPF-katten experimenteel geïnfecteerd met een urinaire en een respiratoire stam van FCV. De resultaten bevestigden de aanwezigheid van beide stammen in de urinewegen, alsook de capaciteit van beide stammen om letsels te induceren ter hoogte van de blaas.

Vesico-urachaal divertikel

In de late jaren '70 en de vroege jaren '80 werden vesico-urachale divertikels naar voren geschoven als factoren die een rol spelen in de etiopathogenese van sommige katten met FUS (Osborne *et al.*, 1999). Daaropvolgende studies maakten echter duidelijk dat de meeste vesico-urachale divertikels eerder een gevolg in plaats van een oorzaak van FLUTD zijn (Osborne *et al.*, 1987). De onderzoekers stelden als conclusie dat een gestegen intraluminale druk in de urineblaas, geassocieerd met FLUTD, mogelijk kan leiden tot de ontwikkeling van divertikels. Eens de onderliggende oorzaak van de gestegen druk weg is, verdwijnen deze divertikels.

Struvietkristallurie

Een andere hypothese over de oorzaak van iFLUTD is dat kristallurie, struvietkristallurie in het bijzonder, cystitis en urethritis kan induceren bij katten (Kalkstein *et al.*, 1999b). Er is echter geen geloofwaardig bewijs dat kristallurie gelinkt kan worden aan symptomen van de lagere urinewegen bij de kat (Polzin, 2007). In een prospectieve studie van Kruger *et al.* (1991) werd kristallurie gevonden bij 50% van de katten met niet-obstructieve iFLUTD. De prevalentie van kristallurie bij katten met iFLUTD was echter niet significant verschillend van die bij de onaangetaste controlekatten. Struvietkristallurie wordt ook frequent gevonden bij klinisch gezonde katten. Al deze gegevens suggereren dat andere etiologische factoren dan kristallurie zeker ook een rol moeten spelen (Kruger *et al.*, 1996a).

Defectieve glycosaminoglycanenlaag ter hoogte van de blaaswand

Hiervoor wordt verwezen naar de hierboven besproken pathofysiologie: veranderingen in de urineblaas.

Genetische oorzaak / ontwikkelingsstoornis

Een mogelijke verklaring voor de combinatie van een gestegen sympathische activiteit in de aanwezigheid van een gereduceerde adrenocorticale respons en kleine *zonae fasciculata* en *reticularis* van de bijnier zonder andere schijnbare abnormaliteiten, is een genetische aandoening of een ontwikkelingsstoornis bij de foetus (of de combinatie) (Westropp en Buffington, 2006). Hiervoor wordt verwezen naar de hierboven be-

schreven pathofysiologie: veranderingen in het endocrien systeem.

Stress

Hoewel het onwaarschijnlijk is dat stress op zich een primaire oorzaak van iFLUTD is, kunnen stressgeïnduceerde immune en endocriene veranderingen alsook ontstekingsresponsen de symptomen van iFLUTD bevorderen, ongeacht de onderliggende oorzaak (Kalkstein *et al.*, 1999b). Hiervoor wordt verwezen naar de reeds besproken risicofactoren stress en omgeving en naar de pathofysiologie: veranderingen in het sympathisch zenuwstelsel en veranderingen in het endocrien systeem.

Andere voorgestelde mogelijkheden

Zowel een voedselallergie als een immuungemedieerde ontsteking werd vroeger al voorgesteld als mogelijke oorzaak van FLUTD. Deze mogelijkheden werden echter nog niet specifiek onderzocht bij katten (Kalkstein *et al.*, 1999b; Senior, 2006).

De aanwezigheid van een toxische metaboliet in de urine wordt ook voorgesteld. Ook hier zijn er echter nog geen specifieke onderzoeken naar gebeurd (Kalkstein *et al.*, 1999b; Senior, 2006). Wel is het zo dat geconcentreerde urine een constant kenmerk is bij katten met iFLUTD (Buffington *et al.*, 1997a). Hoge concentraties van normale en/of abnormale urinecomponenten zouden irriterend kunnen zijn voor de urineblaas van katten met IC (Kalkstein *et al.*, 1999b).

SYMPTOMEN

Katten met FLUTD worden meestal aangeboden met symptomen van strangurie, dysurie, hematurie, pollakisurie, periurie en al dan niet gecombineerd met een urethrale obstructie (Kruger *et al.*, 1991; Gunn-Moore, 2003). Deze symptomen gaan bij niet-obstructieve iFLUTD meestal binnen de 5 tot 7 dagen over zonder enige behandeling. Ze kunnen echter terugkomen na een variabele tijd en opnieuw weggaan zonder behandeling (Kruger en Osborne, 1995; Kruger *et al.*, 1996a). In een andere studie van Kruger *et al.* (2003) duurden de episoden van 1 tot 10 dagen, met een gemiddelde van 3,6 ($\pm 2,4$) dagen. De grote variatie in de duur van de episoden werd opnieuw aangetoond in de studie van Gunn-Moore en Shenoy (2004), waar de duur van de episoden varieerde tussen 1 en 64 dagen, met een gemiddelde van 4 dagen.

In een onderzoek van Kruger *et al.* uit 1991 had 81% van de katten zonder obstructie en met iFLUTD macroscopische hematurie, 87% strangurie, 76% pollakisurie, 29% dysurie en 27% periurie. In een gelijkaardige studie van Buffington *et al.* (1997a) werd macroscopische hematurie bij 61% van de katten zonder obstructie en met iFLUTD gevonden, terwijl strangurie werd vastgesteld in 70% van de gevallen, pollakisurie in 79%, dysurie in 50% en periurie in 93% van de gevallen. Tenslotte kwamen in een studie van Gerber

et al. (2005) dysurie en strangurie het meest voor (50%), terwijl macroscopische hematurie bij 43%, microscopische hematurie bij 71%, pollakisurie bij 48% en periurie bij 34% van alle katten met iFLUTD voorkwamen.

DIAGNOSE

Men kan pas spreken over iFLUTD als de oorzaak van de symptomen van de lagere urinewegaandoeningen niet gevonden kan worden na het uitvoeren van de correcte diagnostische technieken (Osborne *et al.*, 1996a). Gekende oorzaken, zoals urolithiasis, een urineweginfectie en een neoplasie, dienen dus eerst uitgesloten te worden aangezien er geen enkele specifieke diagnostische test of procedure beschikbaar is die pathognomonisch is voor iFLUTD (Kalkstein *et al.*, 1999c; Buffington en Chew, 2007).

Analyse en kwantitatieve cultuur van de urine

De resultaten van de urineanalyse zijn nuttig, maar niet sensitief, noch specifiek (Hostutler *et al.*, 2005; Buffington en Chew, 2007). De klassieke bevindingen bij iFLUTD zijn een duidelijke hematurie en proteïnurie, geen leukocyten, geen bacteriën en al dan niet wat kristallen. Verder is de urine meestal acidotisch en is het urinair soortelijk gewicht meestal boven de 1035 (Kalkstein *et al.*, 1999c). In een klassiek geval kan men ook spreken over een hemorragisch ontstekingsbeeld, wat inhoudt dat er een overmacht van rode bloedcellen samen met enkele neutrofielen aanwezig is in het urinesediment (Buffington en Chew, 2007). De afwezigheid van hematurie sluit een diagnose van iFLUTD echter niet uit (Hostutler *et al.*, 2005). Pyurie wordt meestal niet gevonden, maar aangezien het ook aanwezig kan zijn bij een steriele cystitis -meestal in kleine hoeveelheden- kan pyurie dus ook bij iFLUTD voorkomen. (Westropp, 2007). De aan- of afwezigheid van kristallen heeft geen diagnostische waarde bij niet-obstructieve vormen van iFLUTD voorkomen (Buffington en Chew, 2007). Een negatieve kwantitatieve urinecultuur is nodig om een urineweginfectie te kunnen uitsluiten. Cystocentese wordt beschouwd als de methode bij uitstek voor de evaluatie van een mogelijke urineweginfectie bij katten, om een overdiagnose van een bacteriële infectie te vermijden (van Duijkeren *et al.*, 2004).

Beeldvorming van de urinewegen

Abdominale radiografie (RX) is een nuttig diagnostisch middel bij katten met FLUTD om radiodense calculi te identificeren. Bij katten met recidiverende of persisterende symptomen zijn andere beeldvormingstechnieken nodig, aangezien een normale RX een neoplasie, anatomische abnormaliteiten of urolithiasis met radiolucente of hele kleine calculi niet kan uitsluiten (Kalkstein *et al.*, 1999c; Buffington en Chew, 2007). Contraststudies van de blaas en de urethra zijn bij katten met niet-obstructieve iFLUTD

meestal normaal, hoewel er bij ongeveer 15% van de gevallen een diffuse of asymmetrische verdikking van de blaaswand gezien kan worden (Scrivani *et al.*, 1997). Contraststudies zijn in het bijzonder aangewezen bij oudere katten (> 10 jaar), aangezien een diagnose van iFLUTD bij hen minder waarschijnlijk is (Westropp *et al.*, 2005). Echografie is interessant omdat het een minder invasieve techniek is dan contrast urethrocytografie. Een verdikking van de blaaswand is de voornaamste bevinding bij iFLUTD. Het is echter wel een minder goede techniek om de urethra te visualiseren, aangezien een groot deel ervan niet onderzocht kan worden met echografie (Buffington en Chew, 2007). In vergelijking met de vorige beeldvormingstechnieken is urethrocytoscopie sensitiever en specifiek om letsels in de urethra en urineblaas te identificeren en te lokaliseren (Kalkstein *et al.*, 1999c).

Onderscheid tussen FLUTD en een gedragsprobleem

In het geval van periurie dient er in de eerste plaats gezocht te worden naar een onderliggend medisch probleem (Neilson, 2004). Op zijn minst zijn een gedragsanamnese, een klinisch onderzoek en een analyse van de urine aangewezen (Tynes *et al.*, 2003). Het is ook belangrijk te erkennen dat medische en gedragsproblemen elkaar niet uitsluiten.

MANAGEMENT

In de laatste 40 jaar werden er al meer dan 30 verschillende behandelingsmethoden aanbevolen voor iFLUTD, maar slechts weinig van al deze voorgestelde behandelingen werden reeds geëvalueerd in gecontroleerde klinische studies. De beoordeling van de efficiëntie van de behandelingen wordt ook gecompliceerd door het vaak zelflimiterende karakter van de aandoening (Krugger *et al.*, 2003).

Dieettherapie

De overschakeling naar zoveel mogelijk blikvoer of het toevoegen van water aan droogvoer wordt aanbevolen bij iFLUTD en is waarschijnlijk de beste manier om recidieven van iFLUTD tegen te gaan (Buffington en Chew, 2007). De theorie hierachter is dat de urine op deze manier verdund wordt, zodat de urinaire concentratie van irriterende stoffen voor de blaasmucosa zou verminderen. Het verschaffen van blikvoer aan katten wordt geassocieerd met een hogere dagelijkse wateropname dan droogvoer. Het verhogen van de voederfrequentie doet de wateropname ook significant toenemen (Forrester en Roudebush, 2007).

In een niet-gerandomiseerde prospectieve studie van Markwell *et al.* (1999) vertoonden de katten die gevoederd werden met een acidifiërend blikvoer significant minder recidieven dan de katten die enkel droogvoer kregen. De katten die blikvoer kregen, hadden ook een significant lager urinair soortelijk gewicht. De auteurs leidden daaruit af dat de verlaging

van het urinair soortelijk gewicht bijgedragen kon hebben tot de reductie van het aantal recidieven. In een studie van Gunn-Moore en Shenoy uit 2004, die opgezet werd om het effect van glucosamine-supplementatie bij iFLUTD te bestuderen, vertoonden de meeste katten in beide groepen (glucosamine en placebo) een significante klinische verbetering in vergelijking met in het begin van de studie. Deze verbetering werd toegewezen aan het blikvoer aangezien het merendeel van de eigenaars de hoeveelheid blikvoer verhoogd had bij de start van de studie omdat ze bij de start ook geïnformeerd werden over het gunstige effect van een verhoogde wateropname bij iFLUTD. De resultaten uit deze studies hebben geleid tot de aanbeveling om blikvoer te geven aan katten met iFLUTD. Deze studies waren echter geen gerandomiseerde of gecontroleerde studies (Bartges en Kirk, 2006). Aangezien de obstructieve vorm van de ziekte frequent gecombineerd is met struvietkristallurie worden preventieve anti-struvietdiëten traditioneel aanbevolen. Struvietkristallen beschadigen een gezond urothelium echter niet. Struvietkristallurie op zich is dus geen abnormaliteit, aangezien ook vele gezonde katten kristallurie vertonen (Sparkes, 2006). Er bestaat dan ook nog geen enkel bekend voordeel om urineverzurende en magnesiumbeperkende diëten te geven aan katten met iFLUTD (Westropp *et al.*, 2005). Kalkstein *et al.* (1999d) suggereerden echter dat urineverzuring wel nuttig zou kunnen zijn in de preventie van struvietbevattende urethrale plugs, maar dat dit waarschijnlijk geen nut zou hebben bij de behandeling van niet-obstructieve iFLUTD. Ook Sparkes (2006) vermoedde dat men, door het elimineren van de kristalloïde component van de plugs, de kans op de hervorming van obstructieve plugs kan doen verminderen. Hoewel de kristallen op zich dus geen oorzaak van de ziekte zijn, kunnen ze immers wel bijdragen tot een obstructie. Een van de weinige studies die deze aanbeveling ondersteunen, is een gerandomiseerde maar niet-gecontroleerde studie van Osborne *et al.* (1991) waarin het nut van een calculolytisch dieet voor katten met urethrale plugs werd bevestigd door er een succesvolle preventie van recurrenente obstructies met een dieet dat zorgde voor een lagere urinaire pH-, magnesium- en fosforconcentratie.

Het is ook belangrijk om de frequentie van dieetveranderingen te limiteren, aangezien verschillende klinische ervaringen suggereren dat dieetveranderingen soms een recidief kunnen induceren (Holloway en Buffington, 2000). Waarschijnlijk wordt dit door sommige katten als stresserend beschouwd. Om de stress bij deze verandering te beperken, is het aanbevolen om het nieuwe dieet van blikvoer in het begin aan te bieden naast het oorspronkelijke dieet (Westropp *et al.*, 2005). Als de kat het blikvoer echter weigert, wat mogelijk is bij katten die hun hele leven enkel droogvoer gekregen hebben, kunnen andere manieren aangewend worden om de vochtname toch te verhogen, zoals waterfonteintjes, lopende kranen, extra waterbakjes, het

verhogen van de zoutopname en het toevoegen van bijvoorbeeld vleesnat aan het droogvoer (Forrester en Roudebush, 2007).

Omgevingsverrijking en stressreductie

Omgevingsverrijking en stressreductie worden aanbevolen als onderdeel van de initiële therapie, hoewel dit eigenlijk nog niet geëvalueerd werd in gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studies (Forrester en Roudebush, 2007). Aangezien stress beschouwd wordt als een belangrijke trigger om iFLUTD uit te lokken, wordt stressreductie aanbevolen om recidieven en/of de ernst van iFLUTD te reduceren (Gunn-Moore en Cameron, 2004). Het doel van een omgevingsverrijking bestaat er dus in de omgeving van de kat zodanig aan te passen dat de kans op de activering van het systeem van de stressrespons verlaagd wordt en op deze manier de symptomen van iFLUTD gereduceerd worden (Buffington *et al.*, 2006b). In een studie van Westropp *et al.* (2006) werd aangetoond dat de catecholamineconcentraties daalden na de toepassing van een omgevingsverrijking. Recentelijk werd er in een prospectieve, observationele studie van Buffington *et al.* (2006b) ook aangetoond dat er met een multimodale omgevingsverrijking significant minder FLUTD-symptomen en minder angst en nervositeit gerapporteerd werden door de katteneigenaars.

Westropp en Buffington (2004) adviseren ook om de 1+1-regel, die traditioneel al wordt toegepast voor het aantal kattenbakken (1 kattenbak per kat in huis plus 1 extra), uit te breiden naar alle relevante voorzieningen in het huishouden, vooral naar de voederbakken en drinkgelegenheden. De auteurs raden eveneens aan deze voorzieningen te verspreiden over verschillende locaties in huis, zodat de katten ze kunnen gebruiken zonder gestoord te worden door elkaar. Dit is volgens de auteurs een belangrijke manier om de belangrijkste oorzaak van conflict tussen binnenhuis-katten, namelijk de competitie voor die voorzieningen, te reduceren.

Samengevat bestaan omgevingsverrijking en stressreductie uit het geleidelijk voorzien van alle nodige voorzieningen, een verhoogde interactie met de eigenaars, het minimaliseren van conflicten met andere katten, het voorzien van mogelijkheden om te spelen en te slapen, een verbeterd kattenbakmanagement (Forrester en Roudebush, 2007).

Een andere voorgestelde manier om stressreductie te bekomen is het gebruik van synthetische feromonen. De resultaten uit een studie van Griffith *et al.* (2000) toonden namelijk aan dat zo'n feromonetherapie een anxiolytisch effect zou hebben bij sommige katten. In een dubbelblinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde klinische studie van Gunn-Moore en Cameron (2004) werd er nagegaan of deze feromonetherapie kon zorgen voor een reductie van de ernst en het aantal recidieven van iFLUTD. Hoewel er geen significant verschil gevonden werd in deze kleine studie met 12 katten, was het wel opmerkelijk dat de katten die blootgesteld werden aan de feromonen minder angst,

minder erge episoden en minder recidieven vertoonden. Een feromonthherapie kan dan ook in overweging genomen worden indien een omgevingsverrijking en methoden om de wateropname te verhogen onvoldoende blijken als behandeling (Forrester en Roudebush, 2007).

Medicamenteuze therapie

Analgetica en spierrelaxantia

Hoewel er nog geen betrouwbare klinische studies uitgevoerd zijn die het effect van analgetica en NSAID's (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) bij iFLUTD hebben geëvalueerd, wordt er toch vaak aanbevolen deze producten te gebruiken tijdens acute episoden van iFLUTD om het ongemak dat daarmee gepaard gaat te verminderen (Forrester en Roudebush, 2007). Voorbeelden van aanbevolen analgetica zijn onder andere buprenorfine, butorfanol, fentanyl, meloxicam, ketoprofen en piroxicam (Buffington en Chew, 2007). Aangezien vooral cholinerge parasymphatische effecten verantwoordelijk zijn voor de contractie van de blaas, lijken anticholinerge producten een logische keuze in de behandeling van de blaashypercontractiliteit bij FLUTD. Ook hier ontbreken echter goede klinische studies betreffende de efficiëntie en de dosis bij iFLUTD. Enkel propantheline, een anticholinerg geneesmiddel, werd al geëvalueerd bij iFLUTD in een beperkte studie. Er werd echter geen significant verschil gevonden tussen de behandelde katten en de controlegroep wat betreft de snelheid van de reductie van symptomen. Mogelijk kan een meer langdurige behandeling met propantheline wel effect hebben, aangezien de toediening in deze studie slechts eenmalig was (Kruger *et al.*, 1996a). Ook andere gladde (fenoxibenzamine, acepromazine, prazosin) en dwarsgestreepte (dantrolene, diazepam) spierrelaxantia werden al aanbevolen voor de symptomatische behandeling van urethrale spasmen geassocieerd met FLUTD. Hoewel sommige van deze geneesmiddelen een significante vermindering van de intra-urethrale druk kunnen veroorzaken bij katten met een obstructie, moet de rol van urethrale spasmen bij iFLUTD nog bewezen worden (Kalkstein *et al.*, 1999d).

Tricyclische antidepressiva

Amitriptyline zou een gunstig effect kunnen hebben op verschillende factoren die een rol spelen in de pathogenese van iFLUTD. *In vitro* werd er bewezen dat het de vrijstelling van histamine uit mastcellen kan inhiberen. Mogelijk heeft het ook inhiberende effecten op sensorische zenuwen, en verder heeft amitriptyline ook nog analgetische, anticholinerge en sympatholytische effecten (Reche en Buffington, 1998; Kraijer *et al.*, 2003). Gebaseerd op de huidige kennis lijkt amitriptyline echter geen gunstig effect te hebben bij een kortdurende behandeling, aangezien het bij een behandelingsduur van 7 dagen, in 2 gelijkaardige studies van Kraijer *et al.* (2003) en Kruger *et al.* (2003)

niet kon zorgen voor een significante daling van de ernst van de symptomen noch voor een daling van het aantal recidieven in vergelijking met de controlegroep. In de studie van Kruger *et al.* was het aantal recidieven kort na het stopzetten van de therapie zelfs significant hoger bij de met amitriptyline behandelde katten. In een kleine prospectieve studie van Chew *et al.* (1998) bij 15 katten met chronisch recurrenente iFLUTD waarbij andere behandelingen niet geholpen hadden, ging een amitriptylinetoediening van 12 maanden gepaard met verminderde klinische symptomen bij 9 (60%) van de 15 katten. Een langdurige behandeling met amitriptyline zou dus interessant kunnen zijn bij iFLUTD. Jammer genoeg was er in de studieopzet geen blinding aanwezig en er was ook geen controlegroep. Op basis van deze resultaten adviseren Chew *et al.* een langdurige behandeling met amitriptyline, echter enkel in die gevallen waarbij de symptomen terugkeren ondanks de standaardbehandelingsmethoden. Ook omwille van de talrijke neveneffecten die kunnen optreden, zoals sedatie, gewichtstoename, een ruwe vacht, urineretentie, neutropenie en trombocytopenie, wordt amitriptyline enkel aanbevolen bij chronische gevallen (Kalkstein *et al.*, 1999d).

Glycosaminoglycaan (GAG) supplementatie

Een behandeling met GAG's werd voorgesteld als therapie voor katten met iFLUTD, aangezien defecten in de GAG-laag, die het urinaire epitheel bedekt en beschermt, een rol zouden kunnen spelen in de pathogenese van de ziekte (Forrester en Roudebush, 2007). In een gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde studie van Gunn-Moore en Shenoy (2004) werd er nagegaan of de orale toediening van N-acetylglucosamine gedurende 6 maanden de ernst en het aantal recidieven van iFLUTD kon doen verminderen ten opzichte van de placebogroep. Hoewel de eigenaars van de met glucosamine behandelde katten een klinische verbetering vermeldden die iets beter was dan bij de placebogroep, was dit verschil niet significant. Opvallend was wel nog dat bij 4 van de 40 katten de toediening niet gestopt kon worden zonder het terugkeren van de symptomen. Dit suggereert dat deze behandeling bij sommige katten meer effect zou kunnen hebben dan bij andere.

Chirurgie

Perineale urethrostomie is een effectieve methode om recurrenente obstructies in de peniele urethra tegen te gaan. Er moet eerst een contrasturethrografie uitgevoerd worden om te bevestigen dat de obstructie zich (enkel) in de peniele urethra bevindt (Kalkstein *et al.*, 1999d). Bij het beslissen tot een perineale urethrostomie moet er afgewogen worden of de profylactische voordelen van het minimaliseren van het risico op urethrale obstructies opwegen tegen de mogelijke complicaties van deze chirurgie, zoals recidiverende urineweginfecties, urolithiase en

Tabel 1. De huidige aanbevolen behandeling van katten met iFLUTD (naar Forrester en Roudebush, 2007).

Aanbevolen standaardbehandeling:

- blikvoer en andere methoden om wateropname te verhogen
- stressreductie
- omgevingsverrijking

Analgetica en spierrelaxantia tijdens acute episoden

Bij chronisch recurrenente gevallen, waarbij standaardbehandeling onvoldoende is:

- feromONENTherapie
- amitriptyline
- glycosaminoglycanen

urethrale stricturen. Naargelang de studie werden postoperatief bacteriële urineweginfecties vastgesteld bij 22 tot 45% van de katten behandeld met perineale urethrostomie (Osborne *et al.*, 1991; Kalkstein *et al.*, 1999d).

Het is ook belangrijk te beseffen dat de onderliggende oorzaak met chirurgie niet kan worden aangepakt en dat nieuwe episoden van iFLUTD dus nog altijd kunnen voorkomen (Westropp *et al.*, 2005).

Andere voorgestelde behandelingsmethoden

Antibiotica

Antibiotica werden lange tijd aanbevolen en gebruikt bij katten met iFLUTD, waarschijnlijk omdat hun toediening geassocieerd leek te zijn met het verdwijnen van de symptomen en omdat veel dierenartsen toch maar een behandeling wilden instellen bij katten van gefrustreerde eigenaars (Forrester en Roudebush, 2007). Gezien het beperkte voorkomen van urineweginfecties bij de meeste jonge tot volwassen katten met FLUTD zijn antibiotica echter zelden aangewezen bij deze katten. Een uitzondering hierop vormen katten die een perineale urethrostomie ondergaan hebben of die gekatheteriseerd werden (Buffington en Chew, 2007). Antibiotica zijn enkel aangewezen indien een urineweginfectie bevestigd wordt door middel van een kwantitatieve urinecultuur (Forrester en Roudebush, 2007).

Glucocorticoiden

Omwille van hun sterke ontstekingsremmende eigenschappen lijken glucocorticoiden een logische keuze bij iFLUTD. Een dubbelblinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie van Osborne *et al.* (1996b) bij 12 katten met iFLUTD toonde aan dat anti-inflammatoire doses van prednisolone geen effect hadden op de duur en ernst van de klinische symptomen. Op basis van deze resultaten raden Osborne *et al.* het gebruik van prednisolone bij deze aandoening dan ook af.

Antihistaminica

Hoewel de exacte rol van mastcelactivering in de pathogenese van humane IC nog niet echt gekend is, wordt hydroxyzine, een product dat uniek is binnen de antihistaminica omdat het de mastcelactivering belet, frequent gebruikt bij humane IC (Moldwin *et al.*, 2007). Anekdotische bevindingen van verschillende klinici leken erop te wijzen dat sommige katten met iFLUTD klinisch verbeterden met hydroxyzine, maar echte studies hieromtrent ontbreken (Kalkstein *et al.*, 1999d).

Conclusie management

De conclusie wordt weergegeven in Tabel 1.

PROGNOSE

Uit verschillende studies blijkt dat het aantal katten met iFLUTD die recidiveren, hoog is (Barsanti *et al.*, 1982; Willeberg, 1984; Markwell *et al.*, 1999; Kruger *et al.*, 2003; Gunn-Moore en Shenoy, 2004; Gerber *et al.*, 2005). Samengevat bevond het aantal recidieven in deze studies zich tussen de 39 en 66%. Volgens Westropp (2006) kon verwacht worden dat tot 50% van alle katten met iFLUTD een of meerdere nieuwe episoden zouden krijgen binnen het jaar. In de studie van Markwell *et al.* (1999) kon het aantal recidieven binnen het jaar echter beperkt worden tot 11% door middel van het voederen met blikvoer.

Betrouwbare mortaliteitscijfers zijn er niet te vinden in de literatuur. Uit de beschikbare gegevens kan de mortaliteit ten gevolge van FLUTD geschat worden tussen de 6 en 36% (Willeberg, 1984). Ook wordt euthanasie van ongewenste katten in dierenasielen beschouwd als de belangrijkste doodsoorzaak bij katten. Het urineren (of defeceren) op ongepaste plaatsen wordt beschouwd als de belangrijkste reden voor het achterlaten van katten in dierenasielen (Patronek *et al.*, 1996). Ongetwijfeld kan de periurie bij een deel van deze katten door iFLUTD verklaard worden.

LITERATUUR

- Barsanti J.A., Finco D.R., Shotts E.B., Ross L. (1982). Feline urologic syndrome: further investigation into therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 18, 387-390.
- Barsanti J.A., Brown J., Marks A., Reece L., Greene C.E., Finco D.R. (1996). Relationship of lower urinary tract signs to seropositivity for feline immunodeficiency virus in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10, 34-38.
- Bartges J.W., Kirk C.A. (2006). Nutrition and lower urinary tract disease in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36, 1361-1376.
- Bernard M.A. (1978). Feline urological syndrome: a study of seasonal incidence, frequency of repeat visits and comparison of treatments. *Canadian Veterinary Journal* 19, 284-288.
- Buffington C.A., Blaisdell J.L., Binns S.P., Woodworth Jr. B.E. (1996a). Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 155, 1801-1804.
- Buffington C.A., Chew D.J., DiBartola S.P. (1996b). Interstitial cystitis in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26, 317-326.
- Buffington C.A., Chew D.J., Kendall M.S., Scrivani P.V., Thompson S.B., Blaisdell J.L., Woodworth B.E. (1997a). Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210, 46-50.
- Buffington C.A., Chew D.J., Woodworth B.E. (1997b). Animal model of human disease – feline interstitial cystitis. *Comparative Pathology Bulletin* 29 (3), 6.
- Buffington C.A., Wolfe S.A. Jr. (1998). High affinity binding sites for (3H) substance P in urinary bladders of cats with interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 160, 605-611.
- Buffington C.A., Chew D.J., Woodworth B.E. (1999). Feline interstitial cystitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 682-687.
- Buffington C.A., Pacak K. (2001). Increased plasma norepinephrine concentrations in cats with interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 165, 2051-2054.
- Buffington C.A. (2002). External and internal influences on disease risk in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 994-1002.
- Buffington C.A., Teng B., Somogyi G.T. (2002). Norepinephrine content and adrenoceptor function in the bladder of cats with feline interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 167, 1876-1880.
- Buffington C.A., Westropp J.L., Chew D.J., Bolus R.R. (2006a). Risk factors associated with clinical signs of lower urinary tract disease in indoor-housed cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228, 722-725.
- Buffington C.A., Westropp J.L., Chew D.J., Bolus R.R. (2006b). Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 261-268.
- Buffington C.A., Chew D.J. (2007). Management of non-obstructive idiopathic/interstitial cystitis in cats. In: Elliott J. and Grauer G.F. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. Second edition. British Small Animal Veterinary Association, 264-281.
- Cameron M.E., Casey R.A., Bradshaw J.W.S., Waran N.K., Gunn-Moore D.A. (2004). A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. *Journal of Small Animal Practice* 45, 144-147.
- Chew D.J., Buffington C.A., Kendall M.S., DiBartola S.P., Woodworth B.E. (1998). Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 1282-1286.
- Chew D.J., Buffington C.A. (2007). Non-obstructive idiopathic/interstitial cystitis in cats: thinking outside the (litter) box. In: *Proceedings WSAVA 2007*.
- Clasper M. (1990). A case of interstitial cystitis and Hunner's ulcer in a domestic shorthaired cat. *New Zealand Veterinary Journal* 38, 158-160.
- Eggertsdóttir A.V., Lund H.S., Krontveit R., Sórurum H. (2007). Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease: a clinical study of 134 cases in Norway. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, 458-465.
- Fabricant C.G. (1984). The feline urologic syndrome induced by infection with a cell-associated herpesvirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 14, 493-502.
- Flugge G. (1996). Alterations in the central nervous α -adrenoceptor system under chronic psychosocial stress. *Neuroscience* 75 (1), 187-196.
- Forrester S.D., Roudebush P. (2007). Evidence-based management of feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 37, 533-558.
- Freeman L.M., Brown D.J., Smith F.W.K., Rush W.E. (1997). Magnesium status and effect of magnesium supplementation in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Canadian Journal of Veterinary Research* 61, 227-231.
- Gao X., Buffington C.A., Au J.L. (1994). Effect of interstitial cystitis on drug absorption from urinary bladder. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 271, 818-823.
- Gerber B., Boretti F.S., Kley S., Luluha P., Müller C., Sieber N., Unterer S., Wenger M., Flückiger M., Glaus T., Reusch C.E. (2005). Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *Journal of Small Animal Practice* 46, 571-577.
- Griffith C.A., Steigerwald E.S., Buffington C.A. (2000). Effects of a synthetic facial pheromone on behavior of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 1154-1156.
- Gunn-Moore D.A. (2003). Feline lower urinary tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5, 133-138.
- Gunn-Moore D.A., Cameron M.E. (2004). A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 133-138.
- Gunn-Moore D.A., Shenoy C.M. (2004). Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 219-225.
- Heidenberger E. (1997). Housing conditions and behavioural problems of indoor cats as assessed by their owners. *Applied Animal Behaviour Science* 52, 345-364.
- Holloway C., Buffington C.A. (2000). Diet recommendations for feline lower urinary tract disorders. *Veterinary Technician*, 625-628.
- Hostutler R.A., Chew D.J., DiBartola S.P. (2005). Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 35, 147-170.
- Houston D.M., Moore A.E.P., Favrin M.G., Hoff B. (2003). Feline urethral plugs and bladder uroliths: a review of

- 5484 submissions 1998-2003. *Canadian Veterinary Journal* 44, 974-977.
- Jones B.R., Sanson R.L., Morris R.S. (1997). Elucidating the risk factors of feline lower urinary tract disease. *New Zealand Veterinary Journal* 45, 100-108.
- Kalkstein T.S., Kruger J.M., Osborne C.A. (1999a). Feline idiopathic lower urinary tract disease. Part I. Clinical Manifestations. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 21, 15-26.
- Kalkstein T.S., Kruger J.M., Osborne C.A. (1999b). Feline idiopathic lower urinary tract disease. Part II. Potential Causes. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 21, 148-154.
- Kalkstein T.S., Kruger J.M., Osborne C.A. (1999c). Feline idiopathic lower urinary tract disease. Part III. Diagnosis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 21, 387-394.
- Kalkstein T.S., Kruger J.M., Osborne C.A. (1999d). Feline idiopathic lower urinary tract disease. Part IV. Therapeutic options. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 21, 497-509.
- Kraijer M., Fink-Gremmels J., Nickel R.F. (2003). The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5, 191-196.
- Kruger J.M., Osborne C.A. (1990). The role of viruses in feline lower urinary tract disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4 (2), 71-78.
- Kruger J.M., Osborne C.A., Goyal S.M., Wickstrom S.L., Johnston G.R., Fletcher T.F., Brown P.A. (1991). Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199, 211-216.
- Kruger J.M., Osborne C.A. (1993). The role of uropathogens in feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 23, 101-123.
- Kruger J.M., Osborne C.A. (1995). Recurrent, nonobstructive, idiopathic feline lower urinary tract disease: an illustrative case report. *Journal of the American Animal Hospital Association* 31, 312-316.
- Kruger J.M., Osborne C.A., Lulich J.P. (1996a). Management of nonobstructive idiopathic feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26, 571-588.
- Kruger J.M., Osborne C.A., Venta P.J., Sussman M.D. (1996b). Viral infections of the urinary tract. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26, 281-296.
- Kruger J.M., Conway T.S., Kaneene J.B., Perry R.L., Hagenlocker E., Golombek A., Stuhler J. (2003). Randomized controlled trial of the efficacy of short-term amitriptyline administration for treatment of acute, nonobstructive, idiopathic lower urinary tract disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222, 749-758.
- Kruger J.M., Pfent C.P., Clark A.K., Strom P.R., Thompson J., Wise A.G., Fitzgerald S.D., Kiupel M.J., Maes R.K. (2007). Feline calicivirus-induced urinary tract disease in specific-pathogen-free cats. In: *Proceedings ACVIM 2007*.
- Larson J., Kruger J.M., Wise A.G., Kaneene J.B., Pfent C., Clark A.K., Strom P.R., Thompson J., Maes R.K. (2007). Epidemiology of feline calicivirus urinary tract infection in cats with idiopathic cystitis. In: *Proceedings ACVIM 2007*.
- Lavelle J.P., Meyers S.A., Ruiz W.G., Buffington C.A., Zedel M.L., Apodaca G. (2000). Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *American Journal of Physiology: Renal Physiology* 278, F540-F553.
- Leavitt M.G., Aberdeen G.W., Burch M.G., Albrecht E.D., Pepe G.J. (1997). Inhibition of fetal adrenal adrenocorticotropic receptor messenger ribonucleic acid expression by betamethasone administration to the baboon fetus in late gestation. *Endocrinology* 138, 2705-2712.
- Leavitt M.G., Albrecht E.D., Pepe G.J. (1999). Development of the baboon fetal adrenal gland: regulation of the ontogenesis of the definitive and transitional zones by adrenocorticotropic. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 3831-3835.
- Lekcharoensuk C., Osborne C.A., Lulich J.P. (2001). Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 1429-1435.
- Markwell P.J., Buffington C.A., Chew D.J., Kendall M.S., Harte J.G., DiBartola S.P. (1999). Clinical evaluation of commercially available urinary acidification diets in the management of idiopathic cystitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 361-365.
- McMillan F.D. (2006). The health impact of stress on patients: the technician's role. In: *Proceedings ACVIM 2006*.
- Moldwin R.M., Evans R.J., Stanford E.J., Rosenberg M.T. (2007). Rational approaches to the treatment of patients with interstitial cystitis. *Urology* 69 (4A), 73-81.
- Nazif O., Teichman J.M.H., Gebhart G.F. (2007). Neural up-regulation in interstitial cystitis. *Urology* 69 (4A), 24-30.
- Negrão A.B., Deuster P.A., Gold P.W., Singh A., Chrousos G.P. (2000). Individual reactivity and physiology of the stress response. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 54, 122-128.
- Neilson J.C. (2004). Thinking outside the box: feline elimination. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 5-11.
- Osbaldiston G.W., Taussig R.A. (1970). Clinical report on 46 cases of feline urologic syndrome. *Veterinary Medicine / Small Animal Clinician* 65, 461-468.
- Osborne C.A., Johnston G.R., Polzin D.J., Kruger J.M., Poffenbarger E.M., Bell F.W., Feeney D.A., Goyal S., Fletcher T.F., Newman J.A., Stevens J.B., McMenemy M.F. (1984). Redefinition of the feline urologic syndrome: feline lower urinary tract disease with heterogeneous causes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 14, 409-438.
- Osborne C.A., Johnston G.R., Kruger J.M., O'Brien T.D., Lulich J.P. (1987). Etiopathogenesis and biological behavior of feline vesicourachal diverticula: don't just do something – stand there. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 17, 697-733.
- Osborne C.A., Caywood D.D., Johnston G.R., Polzin D.J., Lulich J.P., Kruger J.M. (1991). Perineal urethrostomy versus dietary management in prevention of recurrent lower urinary tract disease. *Journal of Small Animal Practice* 32, 296-305.
- Osborne C.A., Kruger J.M., Lulich J.P., Bartges J.W., Polzin D.J., Molitor T., Beauclair K.D., Onffroy J. (1992). Feline matrix-crystalline plugs: a unifying hypothesis of causes. *Journal of Small Animal Practice* 33, 172-177.
- Osborne C.A., Kruger J.M., Lulich J.P. (1996a). Feline lower urinary tract disorders. Definition of terms and concepts. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26, 169-179.
- Osborne C.A., Kruger J.M., Lulich J.P., Johnston G.R., Polzin D.J., Ulrich L.K., Sanna J. (1996b). Prednisolone

- therapy of idiopathic feline lower urinary tract disease: a double-blind clinical study. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26, 563-569.
- Osborne C.A., Kruger J.M., Lulich J.P., Polzin D.J. (1999). Feline urologic syndrome, feline lower urinary tract disease, feline interstitial cystitis: what's in a name? *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 1470-1480.
- Parsons C.L. (2007). The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology* 69 (4A), 9-16.
- Parsons C.L., Rajasekaran M., Arsanjani A.H., Chenoweth M., Stein P. (2007a). Role of sialic acid in urinary cytoprotective activity of Tamm-Horsfall Protein. *Urology* 69 (3), 577-581.
- Parsons C.L., Stein P., Zupkas P., Chenoweth M., Argade S.P., Proctor J.G., Datta A., Trotter R.N. (2007b). Defective Tamm-Horsfall Protein in patients with interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 178, 2665-2670.
- Patronek G.J., Glickman L.T., Beck A.M., McCabe G.P., Ecker C. (1996). Risk factors for relinquishment of cats to an animal shelter. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 582-588.
- Pereira D.A., Aguiar J.A.K., Hagiwara M.K., Michelacci Y.M. (2004). Changes in cat urinary glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta* 1672 (1), 1-11.
- Polzin D. (2007). The dysuric cat. In: *Proceedings SCIVAC 2007*.
- Reche Junior A., Buffington C.A. (1998). Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus ceruleus of cats with interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 159, 1045-1048.
- Reche Junior A., Hagiwara M.K. (2004). Similarities between the feline idiopathic lower urinary tract disease and human interstitial cystitis. *Ciência Rural* 34, 315-321.
- Reine N.J., Langston C.E. (2005). Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clinical Techniques in small animal practice* 20, 2-10.
- Rice C.C., Kruger J.M., Venta P.J., Vilnis A., Maas K.A., Dulin J.A., Maes R.K. (2002). Genetic Characterization of 2 novel feline caliciviruses isolated from cats with idiopathic lower urinary tract disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 293-302.
- Rochlitz I. (2005). A review of the housing requirements of domestic cats kept in the home. *Applied Animal Behaviour Science* 93, 97-109.
- Rush J.E., Freeman L.M., Fenollosa N.K., Brown D.J. (2002). Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 202-207.
- Sant G.R., Kempuraj D., Marchand J.E., Theoharides T.C. (2007). The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology* 69 (4A), 34-40.
- Scrivani P.V., Chew D.J., Buffington C.A., Kendall M., Léveillé R. (1997). Results of retrograde urethrography in cats with idiopathic, nonobstructive lower urinary tract disease and their association with pathogenesis: 53 cases (1993-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211, 741-748.
- Sculptoreanu A., de Groat W.C., Buffington C.A., Birder L.A. (2005). Protein kinase C contributes to abnormal capsaicin responses in DRG neurons from cats with feline interstitial cystitis. *Neuroscience Letters* 381, 42-46.
- Senior D.F. (2006). Feline lower urinary tract disease. In: *Proceedings WSAVA 2006*.
- Sparkes A.H. (2006). Feline lower urinary tract disease. In: *Proceedings WSAVA 2006*.
- Straeter-Knowlen I.M., Marks S.L., Rishniw M., Speth R.C., Wirth W., Knowlen G.C. (1995). Urethral pressure response to smooth and skeletal muscle relaxants in anesthetized, adult male cats with naturally acquired urethral obstruction. *American Journal of Veterinary Research* 56, 919-923.
- Tynes V.V., Hart B.L., Pryor P.A., Bain M.J., Messam L.L.M. (2003). Evaluation of the role of lower urinary tract disease in cats with urine-marking behavior. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223, 457-461.
- Van de Maele I., Depuydt D., Daminet S. (2004). Retrospective study of 53 cats with lower urinary tract disease (LUTD). In: *Proceedings BSAVA 2004*.
- van Duijkeren E., van Laar P., Houwers D.J. (2004). Cystocentesis is essential for reliable diagnosis of urinary tract infections in cats. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 129, 394-396.
- van Ophoven A., Pokupic S., Heinecke A., Hertle L. (2004). A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 172, 533-536.
- Westropp J.L., Buffington C.A. (2002). In vivo models of interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 167, 694-702.
- Westropp J.L., Welk K.A., Buffington C.A. (2003). Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. *The Journal of Urology* 170, 2494-2497.
- Westropp J.L., Buffington C.A. (2004). Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1043-1055.
- Westropp J.L., Buffington C.A., Chew D.J. (2005). Feline lower urinary tract diseases. In: Ettinger S.J. and Feldman E.C. (editors). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Sixth edition, vol. 2, Elsevier Saunders, Missouri, p. 1828-1850.
- Westropp J.L. (2006). Feline idiopathic cystitis – demystifying the syndrome. *Hill's European Symposium on Advances in Feline Medicine 2006*, Brussel, 64-69.
- Westropp J.L., Buffington C.A. (2006). Etiopathogenesis of feline idiopathic cystitis. In: August J.R. (editor). *Consultations in Feline Internal Medicine*, vol. 5, Elsevier Saunders, Missouri, p. 435-439.
- Westropp J.L., Kass P.H., Buffington C.A. (2006). Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *American Journal of Veterinary Research* 67, 731-736.
- Westropp J.L. (2007). Cats with lower urinary tract signs. *Veterinary Focus* 17, 10-30.
- Westropp J.L., Kass P.H., Buffington C.A. (2007). In vivo evaluation of $\alpha 2$ -adrenoceptors in cats with idiopathic cystitis. *American Journal of Veterinary Research* 68, 203-207.
- Willeberg P. (1984). Epidemiology of naturally occurring feline urologic syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 14, 455-469.