

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

KCU Repetitorium



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

- Zentrallaboratorium -

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Strasse 33

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

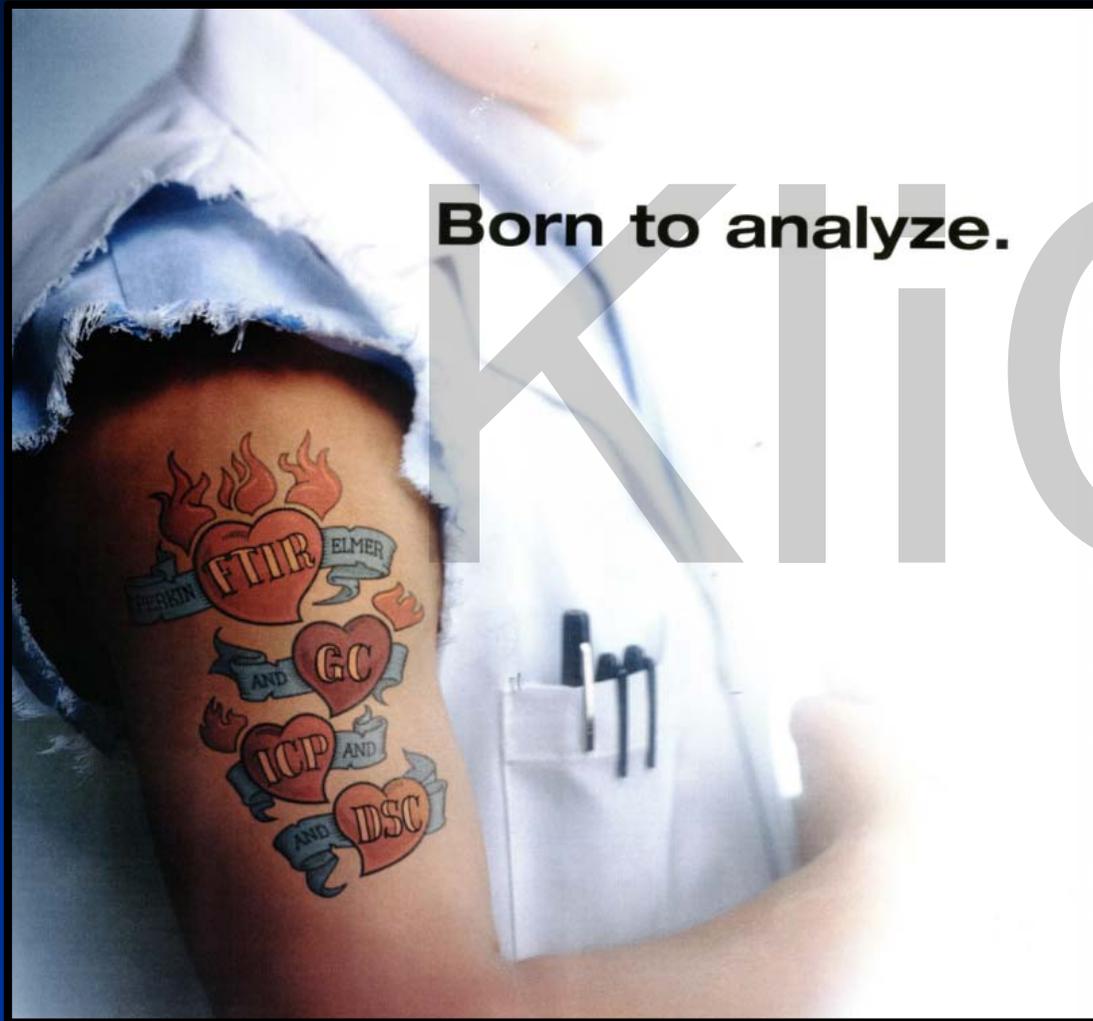
klicki.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

KCU Repetitorium



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

- Zentrallaboratorium -

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Strasse 33

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

klicki.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

KCU-Repertorium



*Semesterabschlussprüfung -
Showdown at Dawn: October 2012*



*Showdown -
Semesterabschlussprüfung*

Kilich



*Showdown -
Stunde der Wahrheit
Oktober 2012*



Zahnmedizin 9. Semester

Klinisch-Chemischer Untersuchungskurs (KCU-Kurs)

Klausur Oktober 2012

Klausurtermin: 10.2012, Anatomie - Mikroskopiesaal

Anzahl der Fragen: 30-35

Zuständigkeit:

Fachlich: Dr. M. Erren, Dr. M. Fobker

Organisatorisch: IfAS; Herr Dr. M. Schölling, Frau E. Sandmann

- Anmeldung überprüfen
- Personalausweis, Immatrikulationsbescheinigung
- Kursaal Anatomie, zugewiesene Sitzplätze (randomisiert)



Zahnmedizin 9. Semester

Klinisch-Chemischer Untersuchungskurs (KCU-Kurs)

Klausur: 10.2012

Thema I

- Infektionsdiagnostik (8 Fragen)
- Leber- und Pankreasdiagnostik (2 Frage)

Thema II

- Hämostaseologie (5 Fragen)

Thema III

- Kardiale Diagnostik (5 Fragen)

Thema IV

- Entzündung (5 Fragen)

Thema V

- Diabetes mellitus (2 Fragen)

Thema VI

- Niere (2 Fragen)

Thema VII

- Präanalytik (2 Fragen)

Zahnmedizin 9. Semester

Klinisch-Chemischer Untersuchungskurs (KCU-Kurs)

Klausur: 10.2012

EXAMATE

KIICHI Podcast & Download Center

Version: 05.07.2012

WWW.KLICHI.UNI-MUENSTER.DE

1. Klinisches Semester (Humanmedizin): folgt

Thema	Dozent	Vorlesungsfolien	Vorlesungshandouts	Seminarfolien	Vorlesungspodcasts iPad2 / iPhone S4	Vorlesungspodcasts YouTube (1080p HD)
-------	--------	------------------	--------------------	---------------	---	--

2. Klinisches Semester (Humanmedizin)

Thema	Dozent	Vorlesungsfolien	Vorlesungshandouts	Seminarfolien	Vorlesungspodcasts iPad2 / iPhone S4	Vorlesungspodcasts YouTube (1080p HD)
Hämostaseologie	Prof. Dr. med. Rolf Mesters	2,9 MB	0,3 M	---	2,0 GB	2,0 GB
Kardiologie	Dr. med. Michael Erren	1,0 MB	0,3 MB	---	2,1 GB	2,1 GB
Arteriosklerose	Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer	4,3 MB	1,3 MB	1,2 MB	1,7 GB	1,7 GB

3. Klinisches Semester (Humanmedizin)

Thema	Dozent	Vorlesungsfolien	Vorlesungshandouts	Seminarfolien	Vorlesungspodcasts iPad2 / iPhone S4	Vorlesungspodcasts YouTube (1080p HD)
Leber und Pankreas	Dr. med. Michael Erren	1,2 MB	0,3 MB	13,1 MB	1,9 GB	1,9 GB
Hepatitis und HIV	Dr. med. Michael Erren	2,6 MB	0,9 MB	13,1 MB	2,0 GB	2,0 GB
Niere und Urin	Dr. med. Michael Erren	4,0 MB	0,9 MB	24,1 MB	2,0 GB	2,0 GB
Schilddrüse	Dr. rer. nat. Manfred Fobker	4,3 MB	1,2 MB	5,5 MB	1,9 GB	1,9 GB
Spezielle Endokrinologie I	Prof. Dr. med. Jerzy-R och Nofer	2,9 MB	0,6 MB	5,5 MB	1,9 GB	1,9 GB
Spezielle Endokrinologie II	Prof. Dr. med. Jerzy-R och Nofer	2,9 MB	0,9 MB	5,5 MB	1,9 GB	1,9 GB

9. Fachsemester (Zahnmedizin): folgt

Thema	Dozent	Vorlesungsfolien	Vorlesungshandouts	Seminarfolien	Vorlesungspodcasts iPad2 / iPhone S4	Vorlesungspodcasts YouTube (1080p HD)
-------	--------	------------------	--------------------	---------------	---	--





Bescheinigung für's Finanzamt: 3D-Shutter-Brille

Offizielle
Bescheinigung für's
FA, wie essentiell
sinnhaft die
Anschaffung einer 3D-
Brille für den Kursus



Laboratoriumsmedizin
ist, stellen wir Ihnen
ebenfalls gerne zur
Verfügung!

AD(H)S

Hochbegabung vs. AD(H)S

Bundesverband Arbeitskreis
„Überaktiver Zahni e.V.“



Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Hepatitis und HIV



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33

D-48149 Münster

Telefon: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

zlab-lehre.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

Akute Virushepatitis: Klinik

Asymptomatisch (70%), insb. Kinder

Inkubationszeit (2-4 Wochen)

Prodromalstadium (1 Woche)

- Grippale Symptome
- Gastrointestinale Beschwerden
- Ev. Athralgien/Exanthem (HBV 10%)

Organmanifestation (4 - 8 Wochen)

- Häufig Lebervergrößerung
- Ev. Milz-/Lymphknotenvergrößerung (15%)
- **Ikterischer Verlauf (30%; < 10% Kinder)**
(Urin, Stuhl, Ikterus, Pruritus)
- **Cholestatische Verlaufsform (5%)**
intrahepatische Cholestase, gute Prognose

Labor

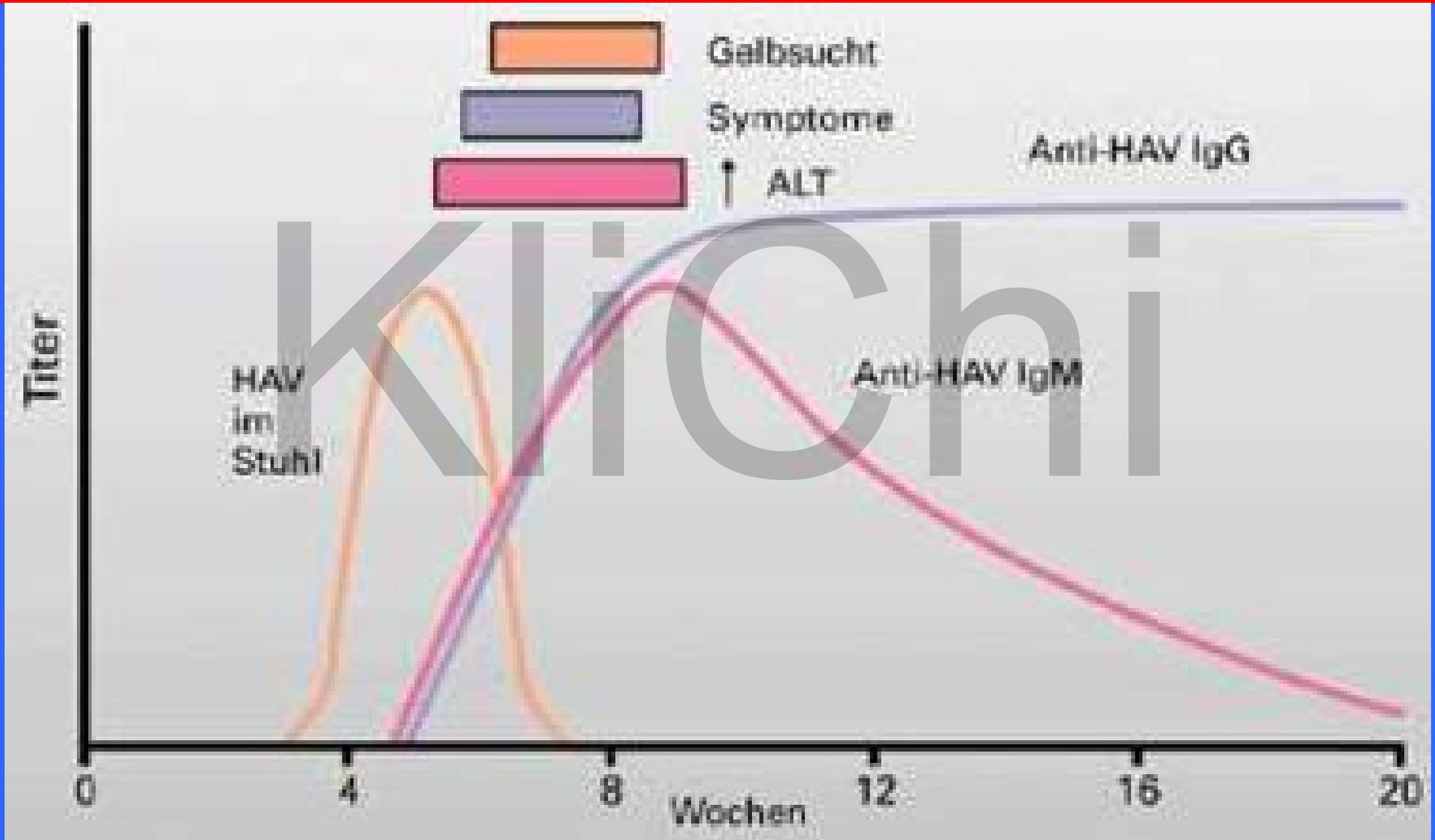
- GPT > GOT (500 - 3.000 U/l; De Ritis Quotient GOT/GPT < 1)
- Serum: dir. Bilirubin ↑; Urin: dir. Bilirubin ↑ + Urobilinogen ↑
- Ev. γ -GT ↑, aP ↑ (Cholestatische Verlaufsform)
- Serumeisen ↑, Kupfer ↑, γ -Globuline (IgG) ↑
- Ev. Lymphozyten ↑
- Ev. Eiweißelektrophorese α 1 ↑ + α 2 ↑, BSG ↑, CRP ↑
- Leberinsuffizienz: PCHE ↓, Quick ↓, Albumin ↓
- Spezifische Serologie: IgG alt (Immunstatus)
IgM frisch od. HBV-Reaktivierung

Virushepatitis	A	B	C	D	E
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Übertragungsweg	fäkal-oral	parenteral sexuell perinatal	parenteral (sexuell) perinatal	parenteral	fäkal-oral (Tier-Reservoir)
Fulminant	0,2% - 3% (10%)	1% (10%)	selten	>2%	3% (20%)
Chronisch, Zirrhose, Karzinom	nein	ja	ja!!!	ja	nein
Impfung aktiv/passiv	ja/ja	ja/ja	nein/nein	(nein/nein)	ja/nein
Antivirale Therapie (akut/chronisch)	nein	ja	ja	-	nein

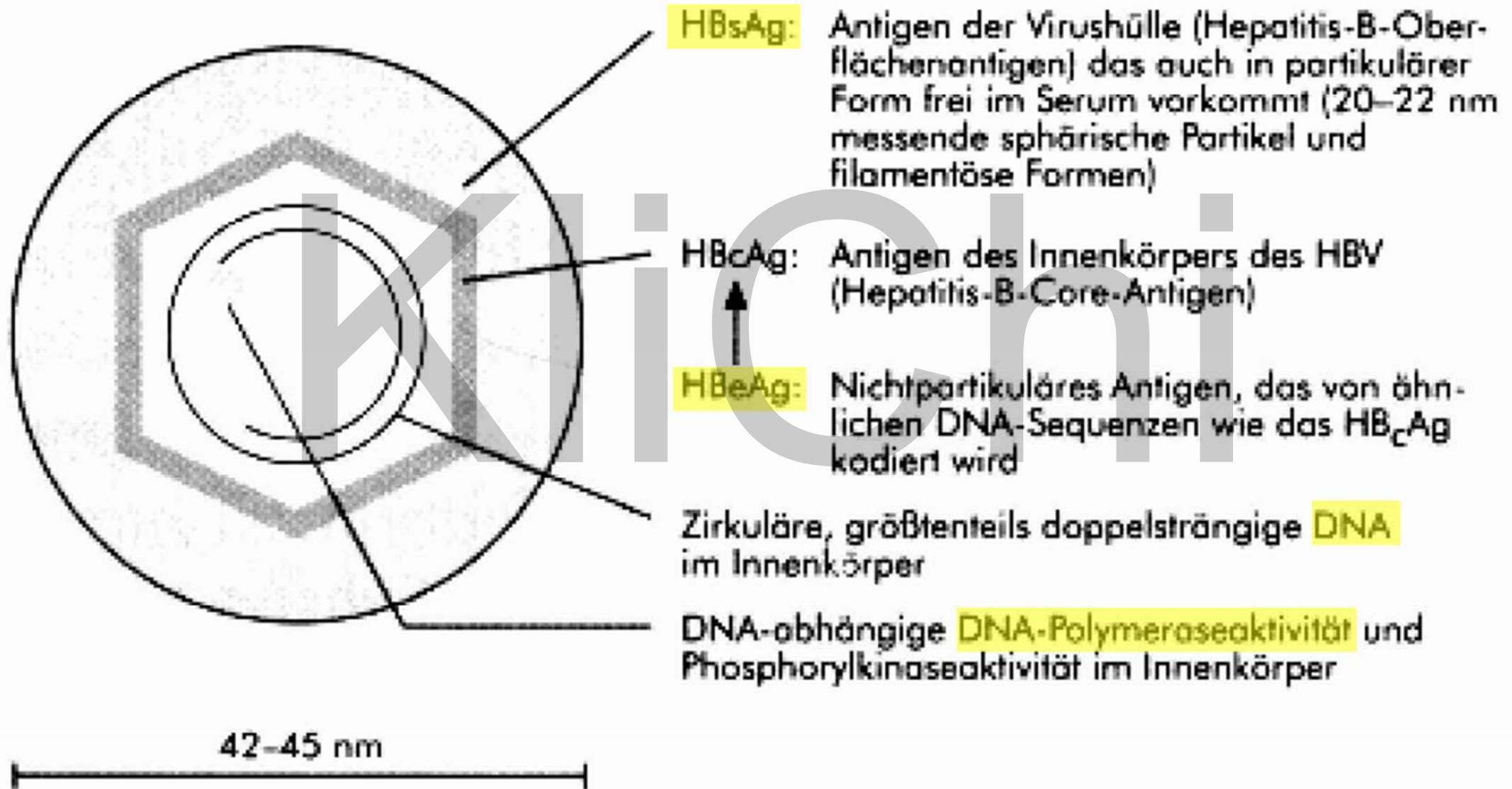
Hepatitis A: Diagnostische Marker

Marker	Definition	Bedeutung
Anti-HAV (total)	Antikörper gegen HAV (IgG + IgM)	Durchseuchungsmarker => Immunität
Anti-HAV-IgM	Antikörper gegen HAV (IgM)	frische Infektion
HAV-RNA (Stuhl)	RNA des HAV	direkter Virusmarker, beweist akute Infektion
HA-Ag (Stuhl)	HAV-Antigen (Antigen der Virusoberfläche)	Infektiositätsmarker

Hepatitis A: serologischer Verlauf

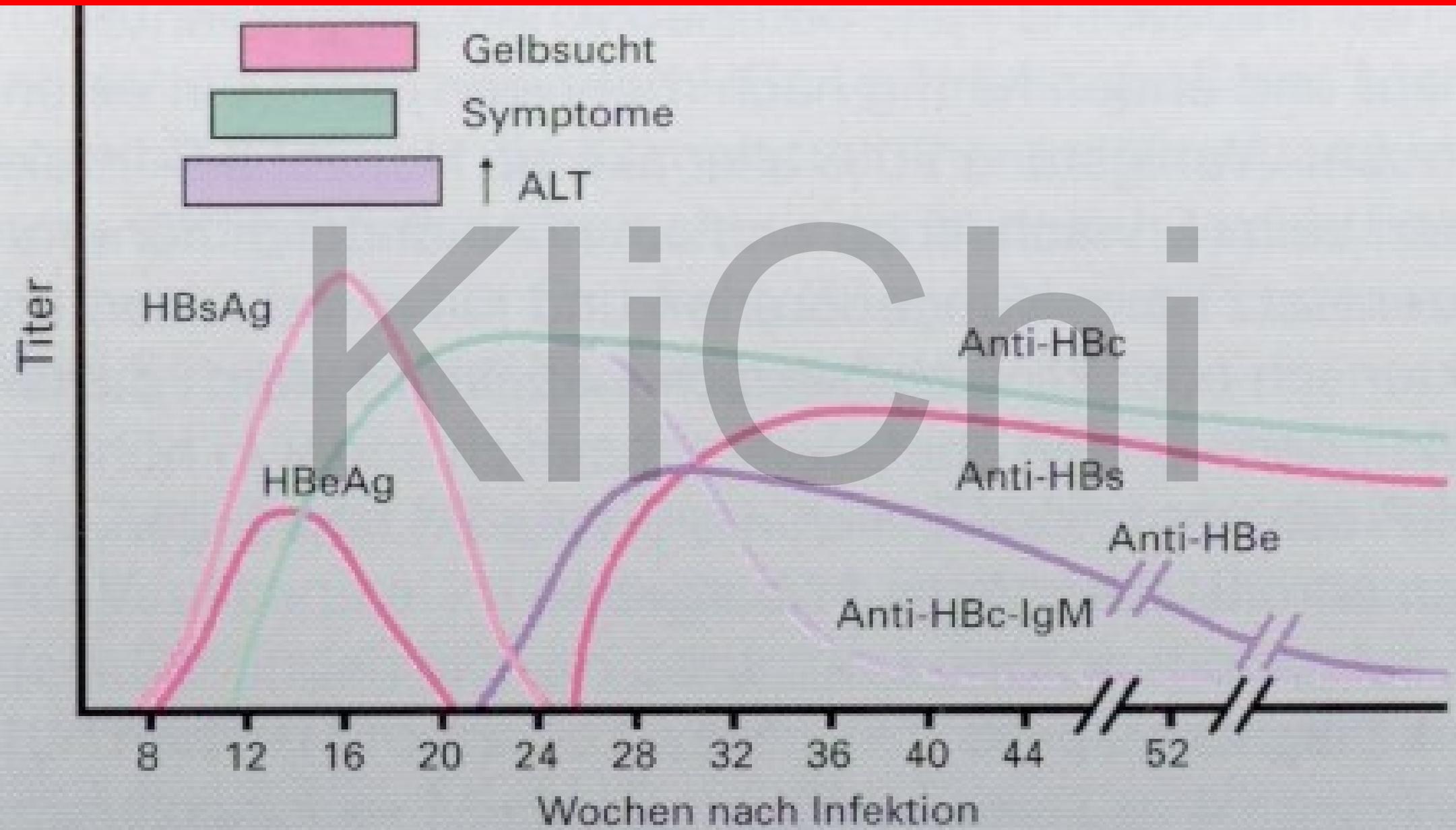


Hepatitis B: Schematischer Aufbau



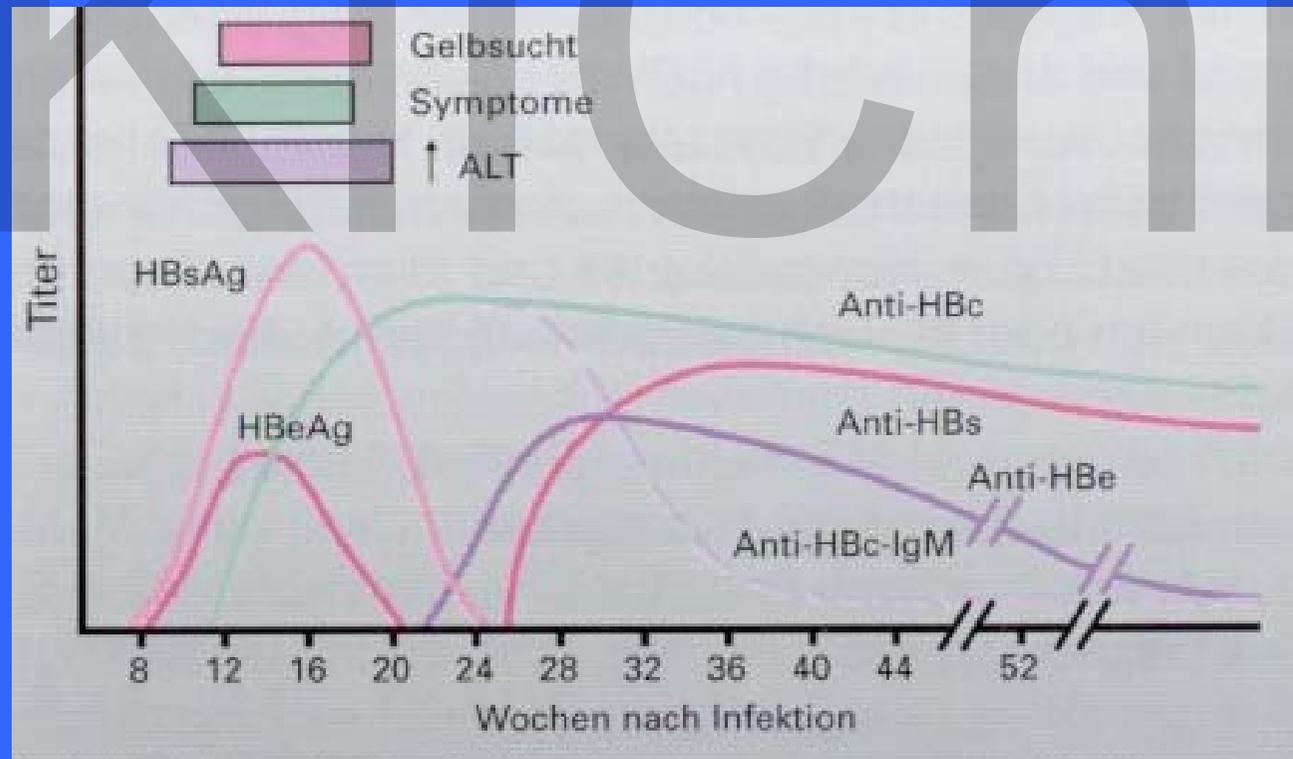
Marker HBV	1. Viruslast (Goldstandard)	
HBV-DNA	2. HBsAg (infektiös)	
HBsAg	3. HBsAg + HBeAg (stark infektiös)	
	4. Isolierter Anti-HBc Status (potentiell infektiös)	frühester Marker, Infektiosität
HBeAg	ins Blut sezerniertes Virusprotein (teilweise identisch mit HBcAg)	Infektionsmarker: hohe Infektiosität
Anti-HBc (isoliert Anti-HBc)	Antikörper gegen HBcAg (IgG + IgM)	Durchseuchungsmarker , lebenslang positiv nach HBV- Kontakt (akute/chronische, abgelaufene Hep.-B)
Anti-HBc-IgM	Antikörper gegen HBcAg (IgM)	hohe Titer beweisen akute Hep.-B-Infektion
Anti-HBe	Antikörper gegen HBeAg	löst HBeAg ab; spricht für geringere/fehlende Infektiosität
Anti-HBs (isoliert Anti-HBs)	Antikörper gegen HBsAg	abgelaufene Hep.-B (in Verbindung mit Anti-HBc); Immunität (einziger Antikörper nach Hepatitis-B- Impfung)

Hepatitis B akut: serologischer Verlauf



Hepatitis B ausgeheilt: Befundkonstellation

Analyse	Referenzbereich	47501	2085	56475	0716	56475	0228
Hepatitis B							
HBsAg		neg.				neg.	
Anti-HBs		pos.	①			pos.	①
Anti-HBc		pos.				pos.	



Hepatitis D

Hepatitis Delta-Virus (HDV)

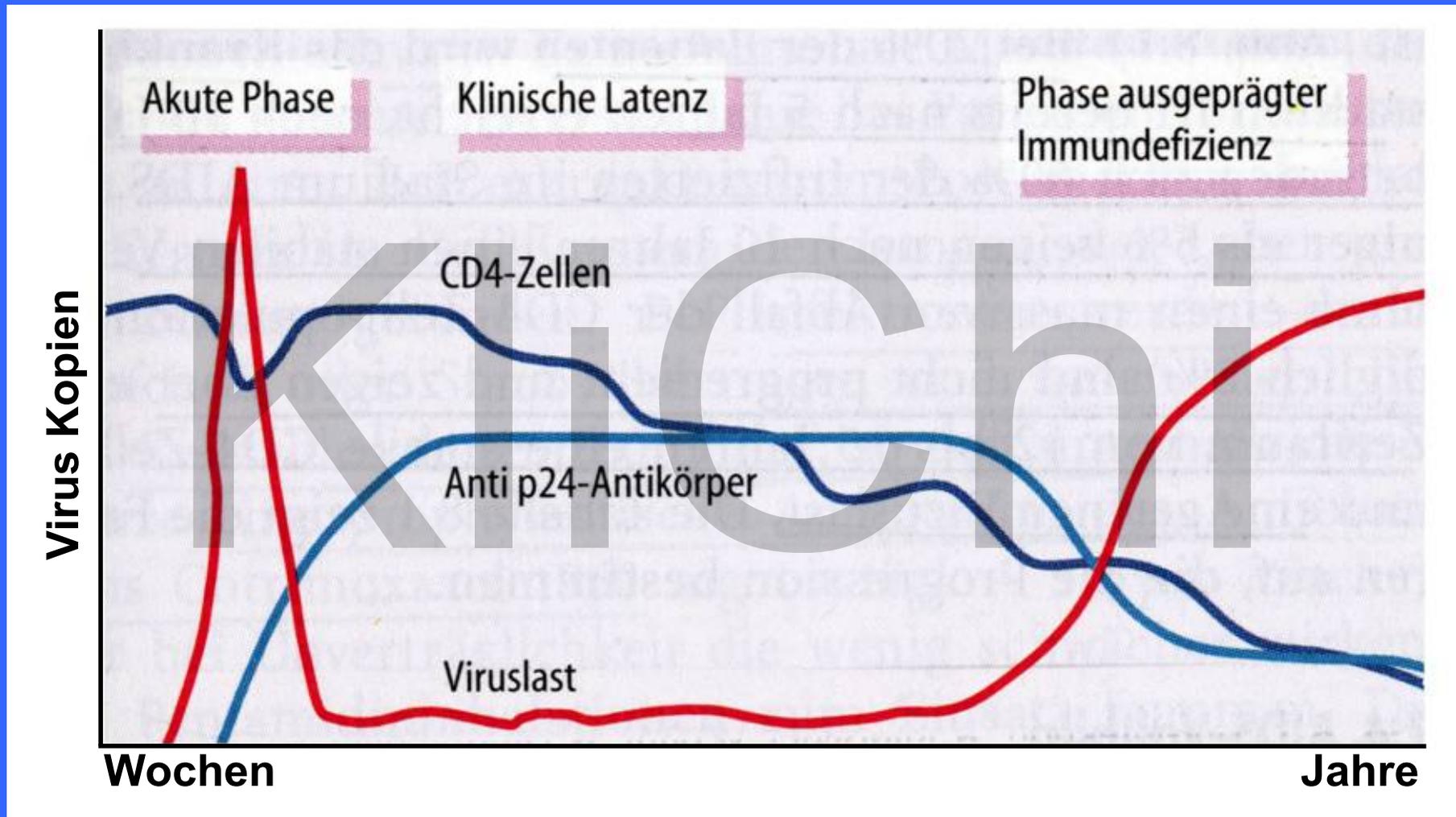
- inkomplettes (nacktes) Virus (Viroid), benötigt für Replikation Hülle des HBV (HBsAg), 3 Genotypen

Hepatitis D Virus (HDV)	korrespondierende Antikörper
Hülle: HBsAg (Leih-Ag)	anti-HBs
Kern: HDV-Ag	anti-HDV
Kern: HDV-RNA	

→ Simultan-Infektion : HBV + HDV (selten, 2 Transaminasen-Gipfel, Heilung 90%)

→ Super-Infektion : HBsAg-Trägers (häufig, fulminant/chronisch)

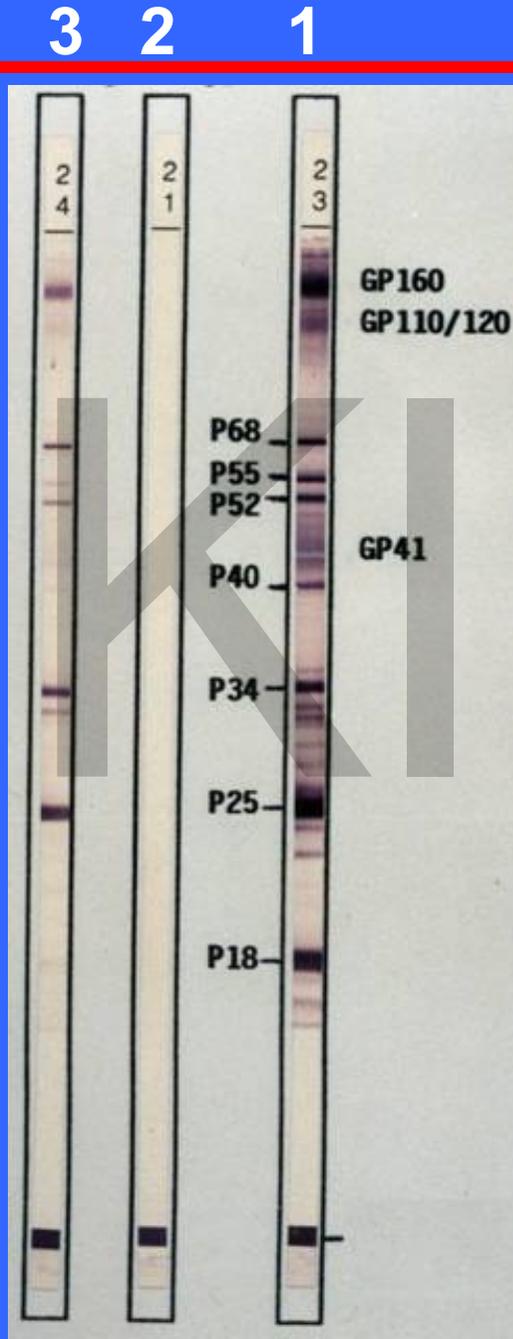
HIV: Verlauf Laborparameter



HIV: Diagnostik

- ELISA : HIV1 + 2 (Screening)
- Westernblot : HIV1 + 2 (Bestätigung)
- RT-PCR (Viruslast; nur HIV1) : nur HIV1!!!; cave: O-Typen
- HIV-Subtypisierung : Sequenzierung (Therapie-Versager)
- T-Helfer-Lymphozyten : Durchflußzytometrie (Stadieneinteilung)
- Neopterin : ELISA (Screening auf virale Infektion)

HIV: Western Blot



1 = Positive Kontrolle

2 = Negative Kontrolle

3 = positiver Patient

Nachweis von Antikörpern,
die gegen verschiedene Epitope
(Hülle, Kern) des HIV-Virus gerichtet
sind

Infektionsrisiko bei Nadelstichverletzung

Hepatitis B	30%
Hepatitis C	3%
HIV	0,3%

Häufigste Ursachen:

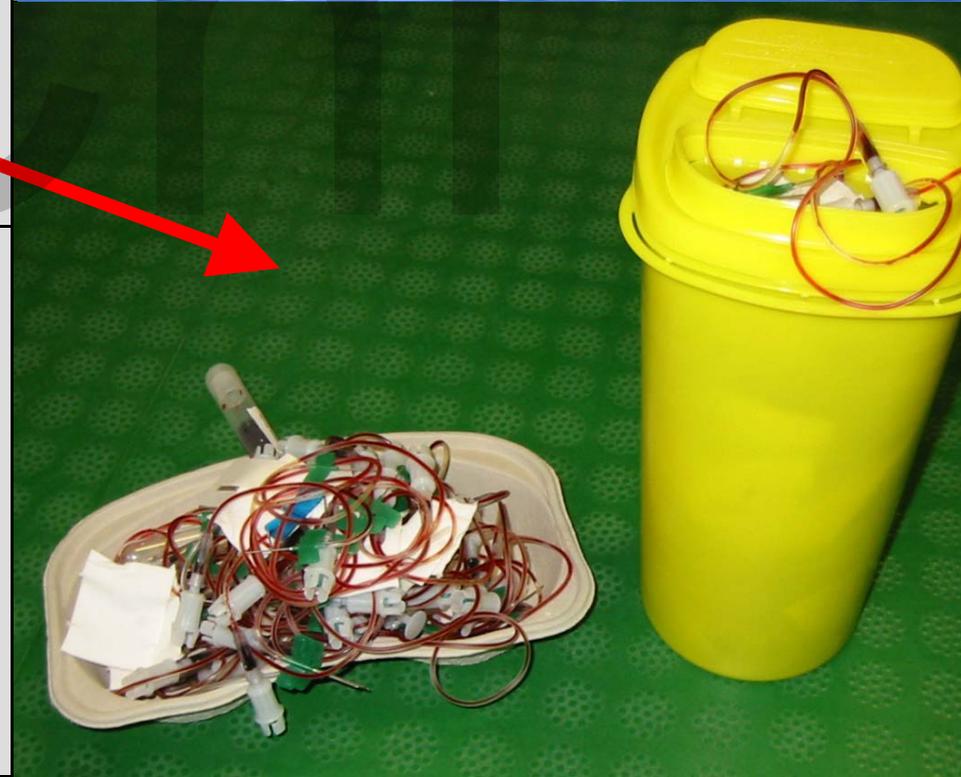
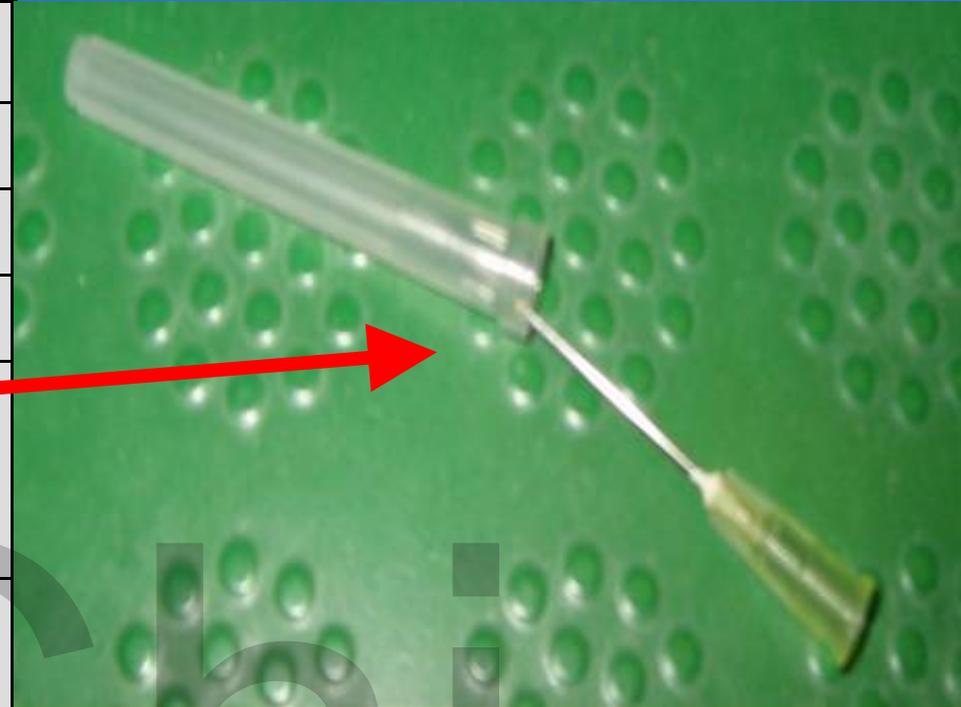
- Recapping
- Desorganisation

Modulatoren:

- Virus-Konzentration
- Verletzungsumfang (Kanüle/Nadel)
- Immunität (Impfung)
- Genetische Disposition

Procedere:

- Blutung forcieren - **NICHT STILLEN!**
- Desinfektion (10 Min.)
- Durchgangsarzt (D-Arzt Verfahren), HIV-Ambulanz
- Testung des Verletzten (Ausgangsbefund, 1, 3, 6, 12 Monate)
- Testung des Patienten (Risikoabschätzung)
- Postexpositionelle Prophylaxe (spätestens nach 2 Std. für 2 - 4 Wochen; starke Nebenwirkungen => Compliance?)



Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Leber- und Pankreasdiagnostik



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Albert-Schweitzer-Strasse 33

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47229

Fax: 0251 83-47229

wwwlabor.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

Laborparameter

- Zellschädigung: GPT (ALT), GOT (AST), GLDH
- Synthesemarker: PCHE, Albumin/Präalbumin, Gerinnungsfaktoren (Protrombinkomplex, Faktor V)
- Cholestasemarker: Bilirubin, AP (Isoenzyme), γ -GT, (LAP, 5-Nukleosidase)
- Entgiftung: Ammoniak (hepatische Enzephalopathie)
- Virusserologie: Hepatitis A, B, C, D, (E); EBV, CMV
- Fibrosemarker: Prokollagen III-Peptid, Transforming Growth Factor β (TGF- β), Hyaluronsäure, ...
- Autoimmunmarker: ANA, SMA, LKM, ...
- Tumormarker: α 1-Fetoprotein
- Fe- + Cu-Stoffwechsel: (DD: Hämochromatose vs M. Wilson, Hepatitis vs Cholestase)
- Alkoholmissbrauch: γ -GT, CDT, Blutbild (makrozytäre Anämie)
- Funktionsteste: Koller-Test, Biotransformation-Teste
- Genuntersuchungen: Hämochromatose, Wilson, Meulengracht, ...

Lebererkrankungen Differentialdiagnostik (Quotientenbildung)

Quotient	Diagnose
GOT/GPT (De Ritis) < 1 > 1	Entzündungstyp Nekrosetyp
GPT/GLDH < 10 > 10	Verschlußikterus Hepatozellulärer Ikterus
GOT + GPT/GLDH (Schmidt) < 20 30-40 40-50 > 50	Verschlußikterus Metastasenleber Biliäre Zirrhose, CAH Cholestatische Hepatose Akute Hepatitis Alkoholhepatitis
LDH5/LDH1,2 (HBDH) > 1,7 < 1,3	Leberparenchymschaden Hämolyse, Herzinfarkt
γ-GT/GOT > 6 < 6	Alkoholhepatitis Akute Virushepatitis

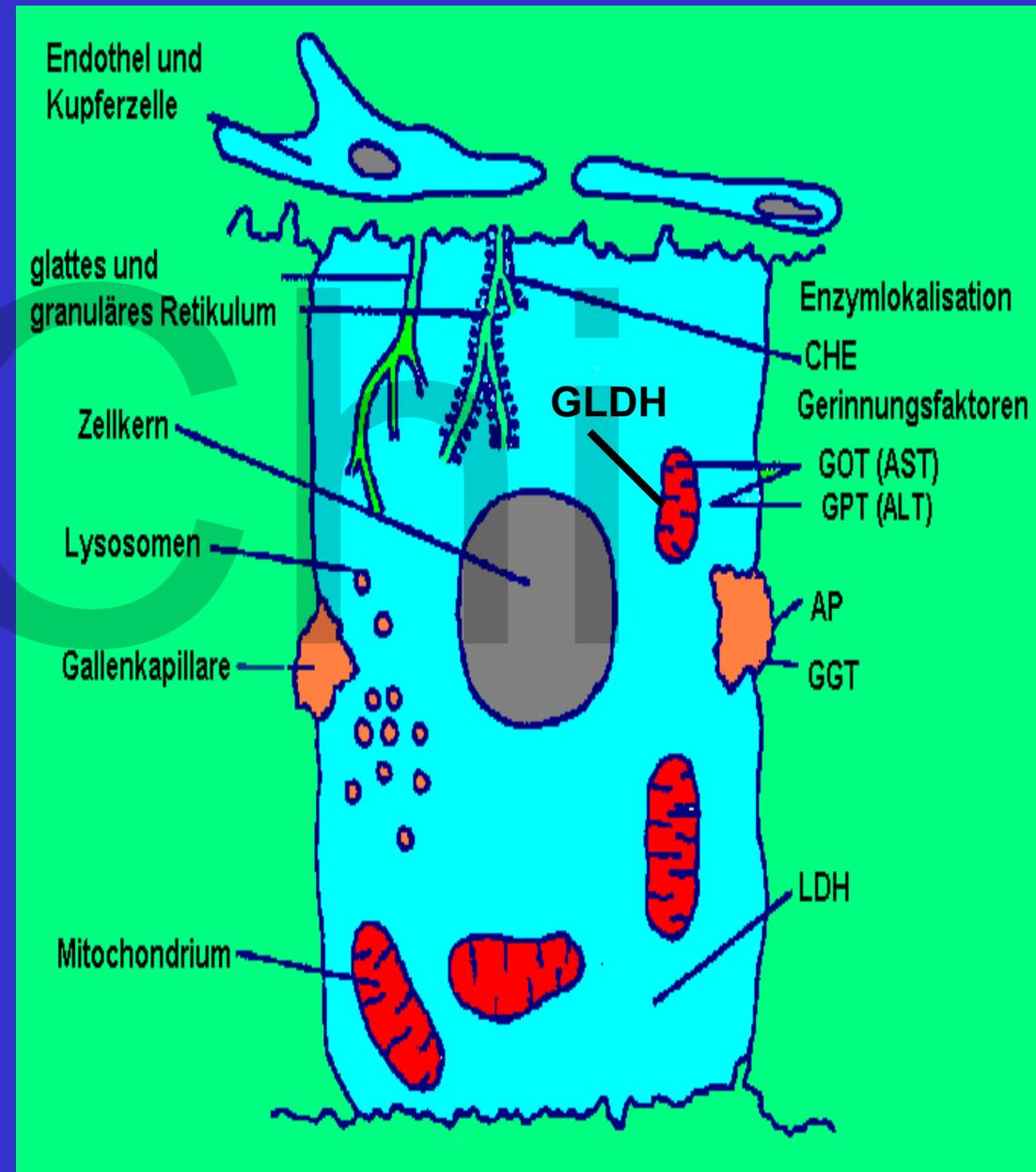
Zelluläre Topographie

Zellulärer Enzyme

- Zytoplasma: GPT, GOT (30%), LDH₅
- Mitochondrien: GOT (70%), GLDH
- Membrangebunden: AP, γ -GT, (LAP)

Sekretionsenzyme

- PCHE
- Gerinnungsfaktoren:
Protrombinkomplex, Faktor V
- Albumin, Präalbumin

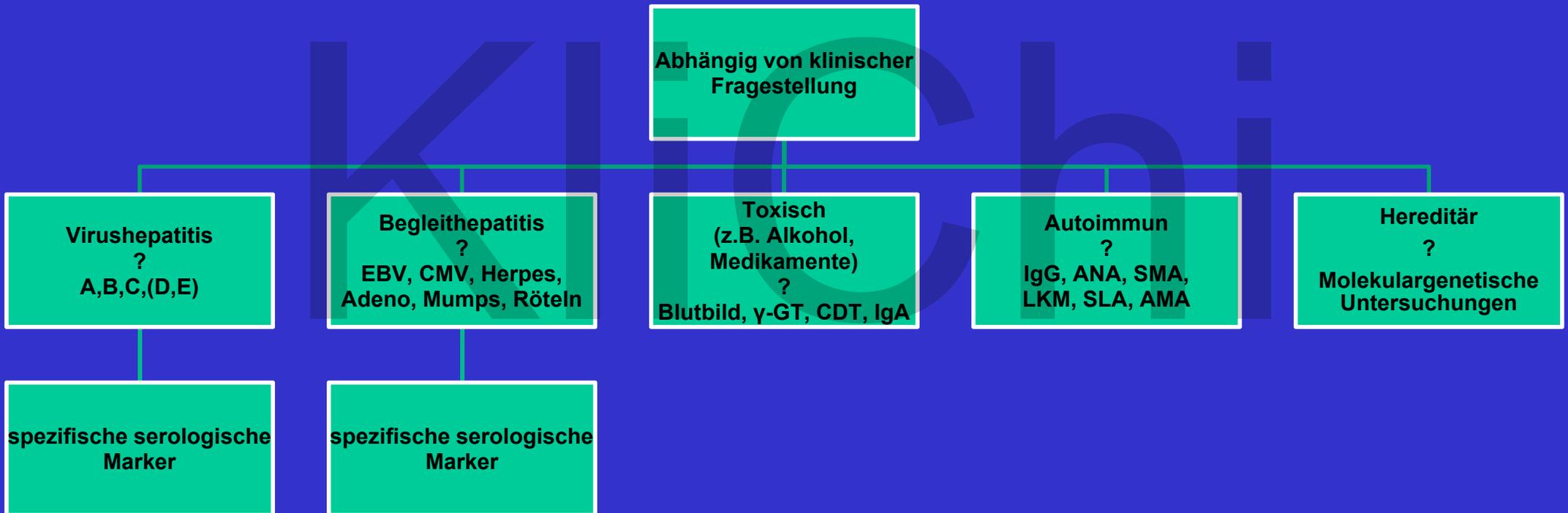


Leberenzyme

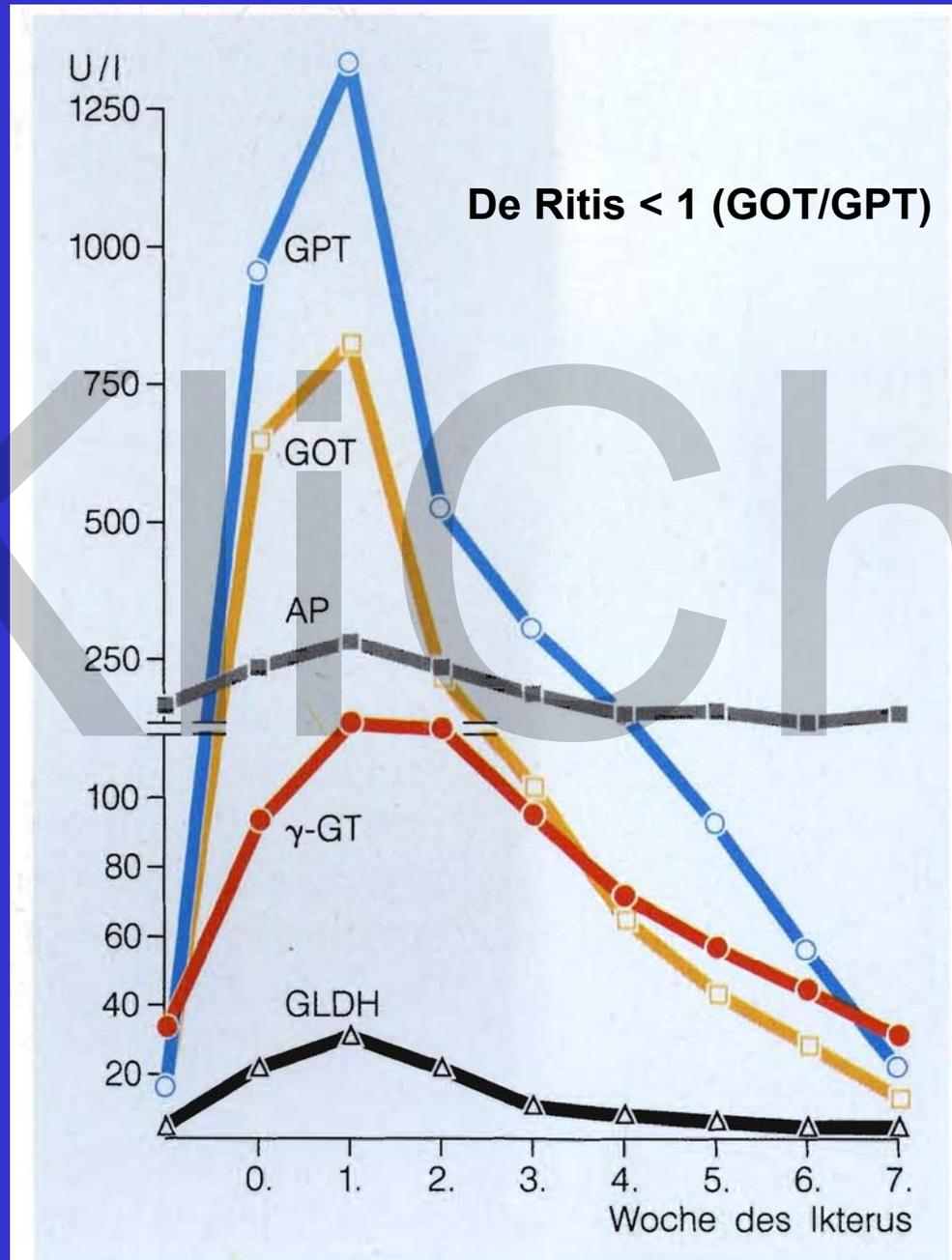
Enzym	Lokalisation		Organspezifisch
	Zytoplasma	Mitochondrien	
GPT (ALT)	+		ja
GOT (AST)	+ (30%)	+ (70%)	nein DD: Herzinfarkt Muskeltrauma
GLDH		+	ja
AP	Membrangebunden (Leber +, Gallengänge ++)		nein (Knochen, Plazenta)
γ -GT	membrangebunden induzierbar		ja (Niere)
PCHE	+ (RER)		Ja

Lebererkrankungen

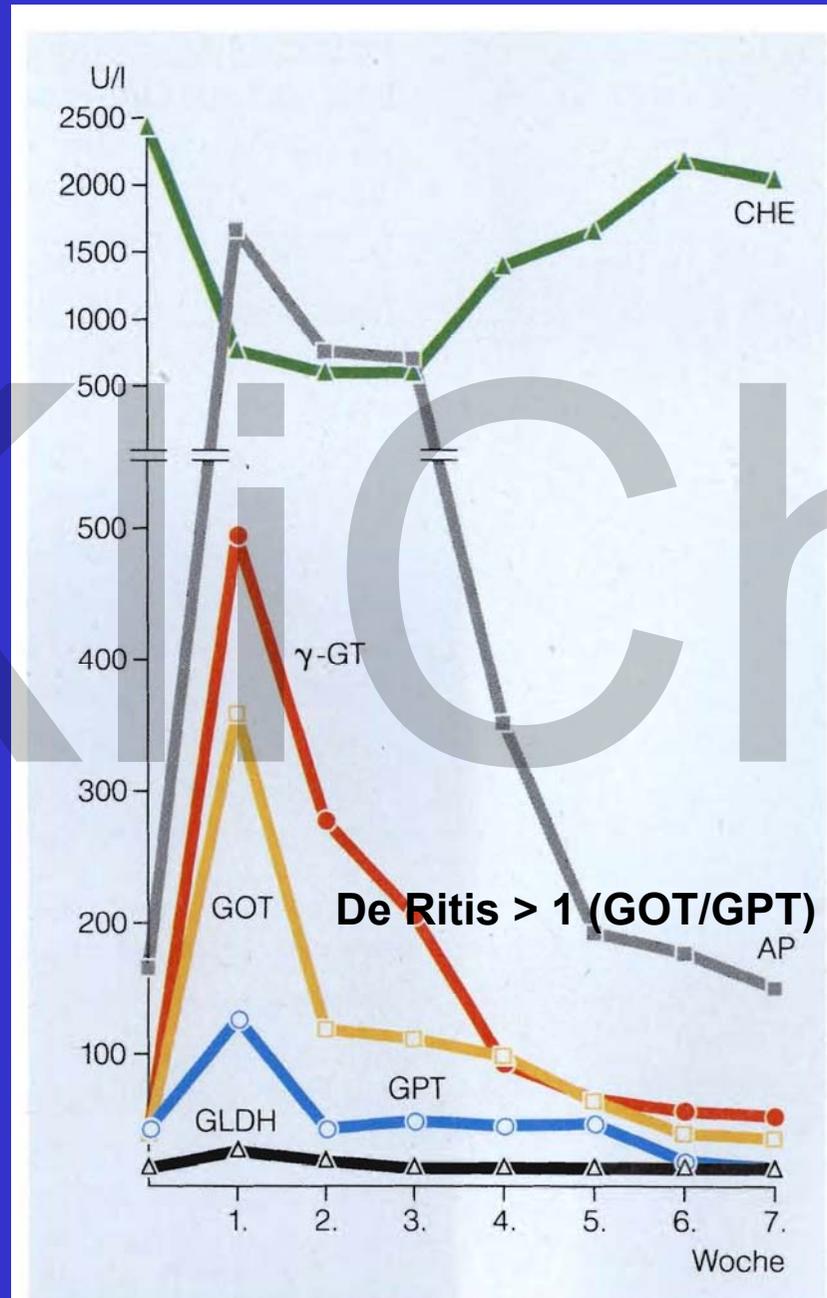
Erweiterte Diagnostik



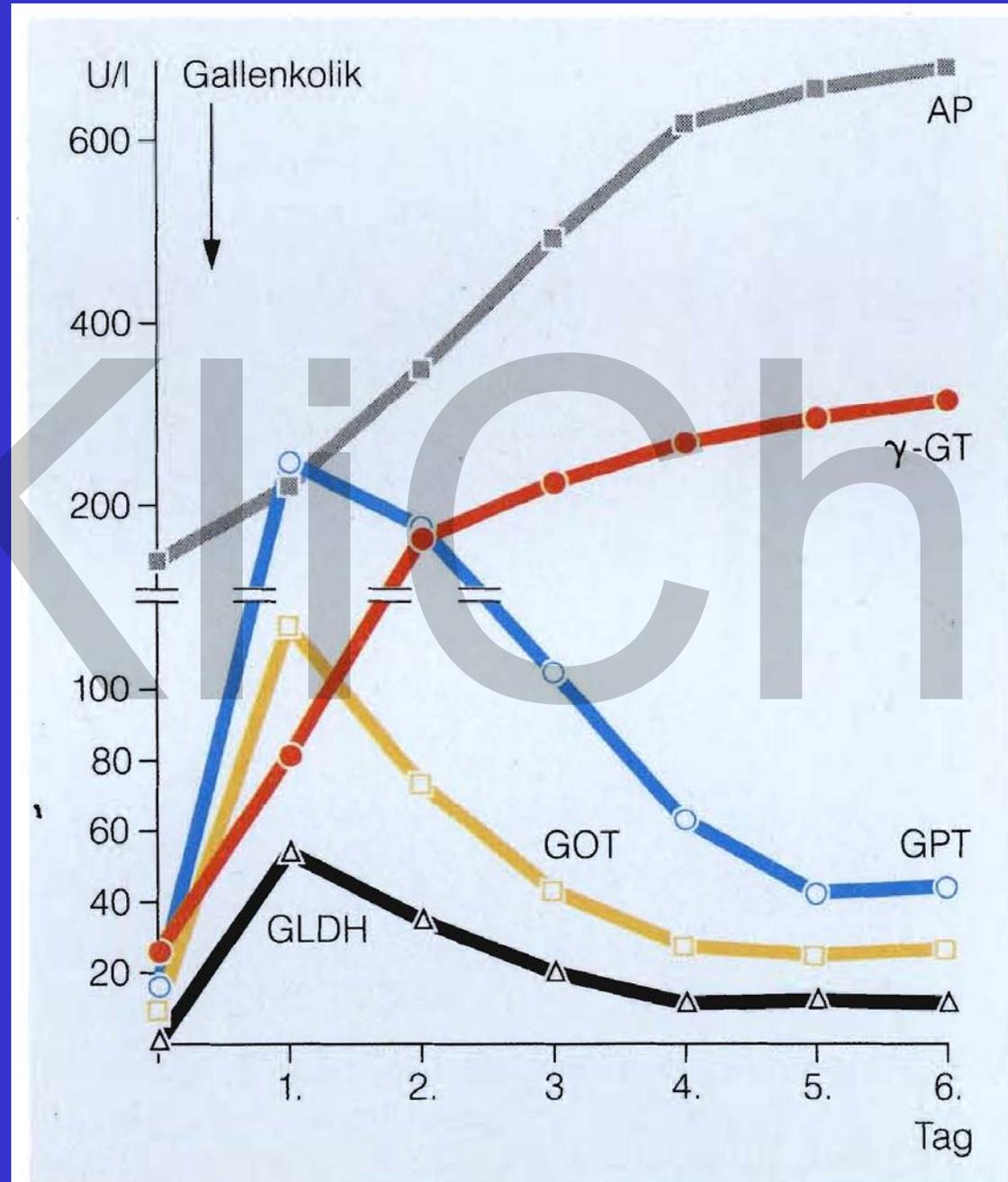
Akute Virushepatitis



Akute Alkoholhepatitis

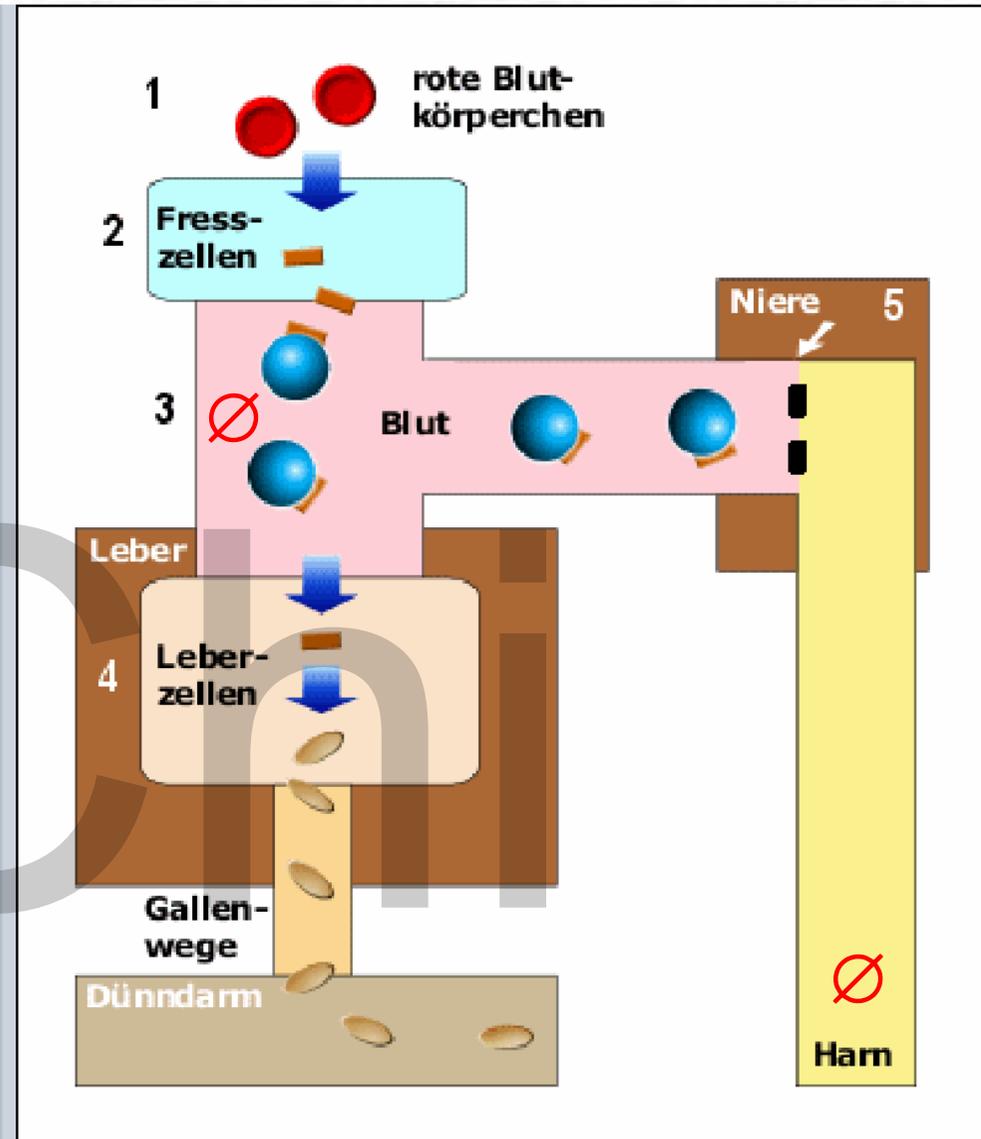


Cholestase



Bilirubin Metabolismus (gesunder Proband)

Klinik



-  **unkonjugiertes Bilirubin (Bili_u)**
-  **Albumin-gebundenes Bilirubin \approx indirektes Bilirubin**
-  **konjugiertes Bilirubin (Bili_c) \approx direktes Bilirubin**

Intrahepatisch (z.B. Hepatitis)

Cholestase intrahepatisch:

- Blut:

- direktes Bilirubin $\uparrow\uparrow$

- indirektes Bilirubin \uparrow

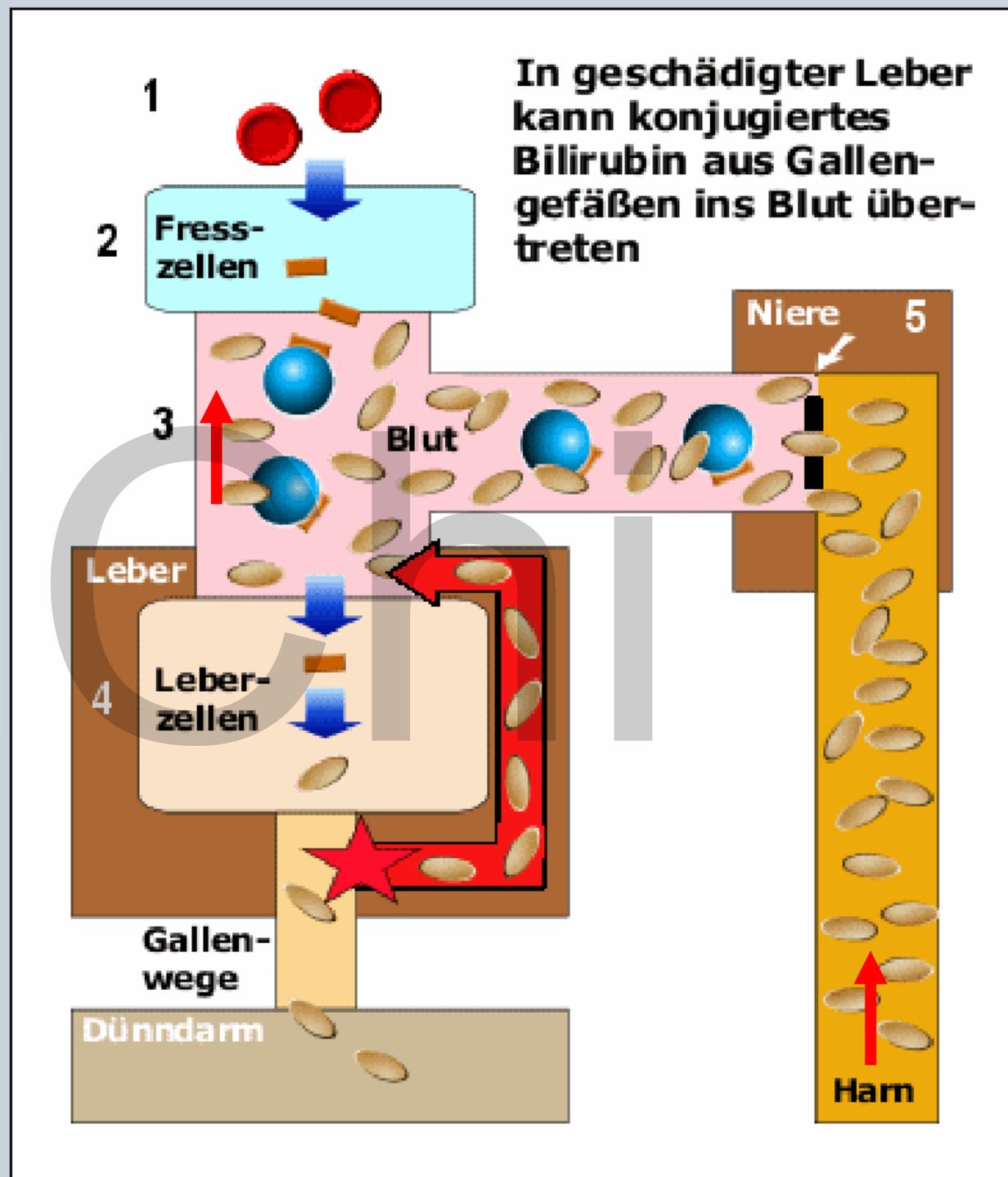
Blut: GPT \uparrow ; GOT \uparrow (AP \uparrow , γ GT \uparrow)

- Stuhl: leicht entfärbt

(Sterkobilinogen reduziert gebildet)

- Harn: dunkel

(direktes Bilirubin \uparrow , Urobilinogen \uparrow)



Bilirubin im Serum

Ikterus	Pathophysiologie	Gesamt Bilirubin	Indirektes Bilirubin	Direktes Bilirubin	Erkrankung
Prähepatisch	Glukuronidierungs-Kapazität der Leber unzureichend	↑	↑↑	∅	Hämolytische Anämie (Haptoglobin, Retikulozyten)
Hepatisch	Bilirubinausscheidungs/verwertungsstörung der Leber	↑	↑	↑	Hepatitis (GPT, GOT)
Posthepatisch	Abflußbehinderung des direkten Bilirubins	↑	∅	↑↑	Cholestase (gGT, AP)

Bilirubin und Urobilinogen im Urin



Ikterus	Bilirubin	Urobilinogen
Prähepatisch	∅	↑↑
Hepatisch	↑	↑
Posthepatisch	↑↑	∅

Pankreasdiagnostik

- Ischämie/Nekrose: Lipase (akut: > 3x, chronisch: häufig nicht erhöht)
Amylase (auch Urin), Pankreas-Isoamylase,
cave: Makroamylase (Serum vs Urin), hereditäre Hyperamylasämie, Niereninsuffizienz
- Endzündung/Nekrose: CRP, Leukozyten, LDH
- Cholestase: γ GT, AP, direktes Bilirubin (Obstruktion)
- Ätiologie: Alkohol (Bullenkopp), Triglyceride (2.000 mg/dl),
Calcium (Ätiologie, Prognose), Parathormon
- Komplikationen: Glucose, Insulin, C-Peptid
- Tumormarker: CA 19-9

Funktionsteste:

Direkt:

- (Sekretin-Pankreozymin-Test; zu aufwendig)

Indirekt:

- (Fluorescein-Dilaurat-Test; Problem: Maldigestion, Leber- und Niereninsuffizienz)
- Chymotrypsin (Präparate absetzen) oder **Elastase-1** im Stuhl

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Hämostaseologie



Prof. Dr. med. Rolf Mesters

Medizinische Klinik und Poliklinik
– Innere Medizin A –
Hämatologie, Onkologie,
Hämostaseologie, Pneumologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Strasse 33

D-48149 Münster

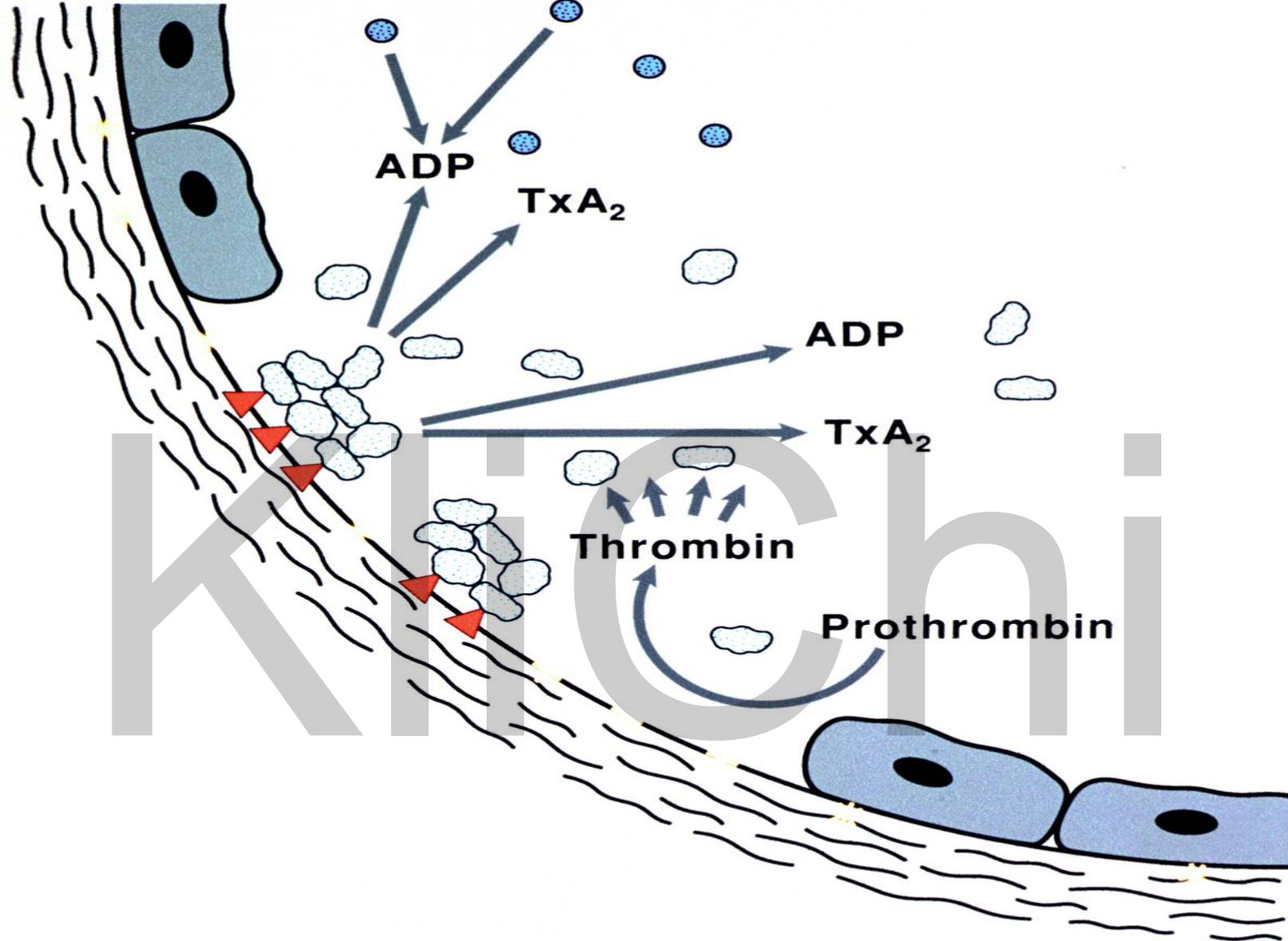
Tel.: 0251 83-47594

Fax: 0251 83-49667

<http://medweb.uni-muenster.de/institute/meda>
mesters@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

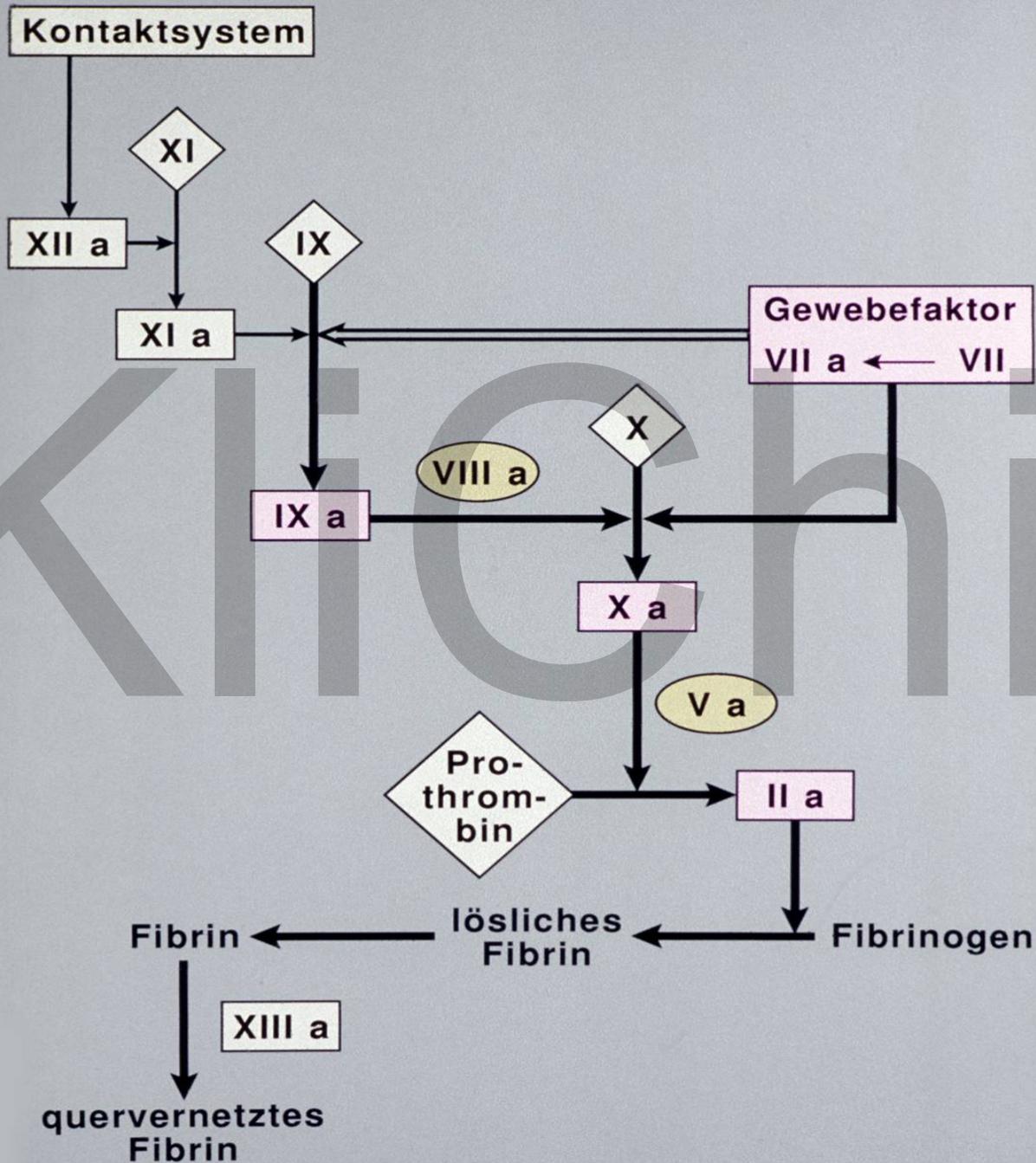
Hämorrhagische Diathese



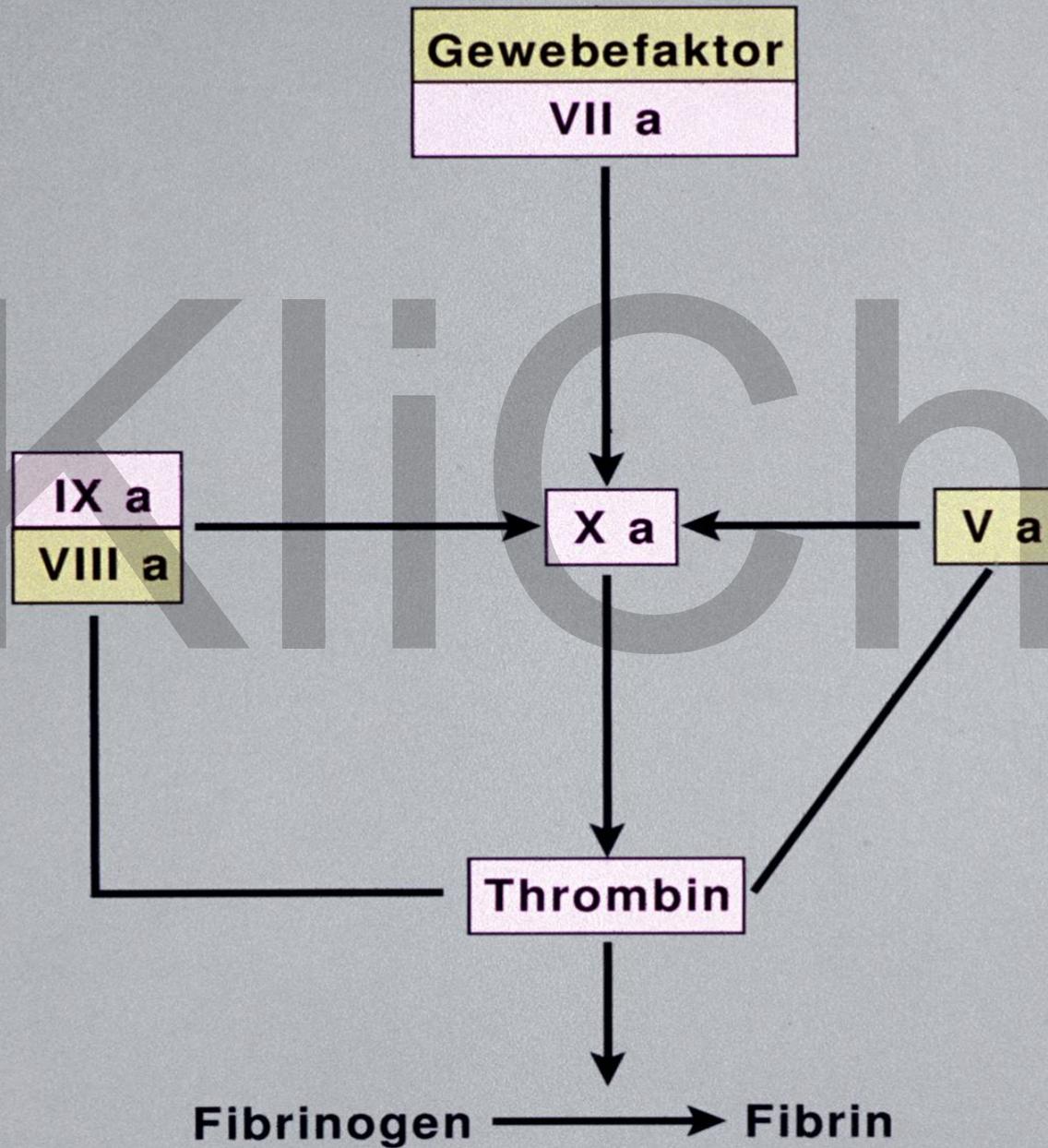
- | | | | |
|---|---------------|---|----------------------|
|  | Tissue factor |  | Endothelzelle |
|  | vWF |  | Thrombozyt (n. akt.) |
|  | Kollagen |  | Thrombozyt (akt.) |

INTRINSISCH

EXTRINSISCH



Plasmatische Gerinnung in vivo



Hämorrhagische Diathese

Symptome und Befunde

- Petechien
- Hauthämatome/-Muskelhämatome
- Gelenkblutung
- Epistaxis
- Blutungen nach Verletzung/OP
- Menorrhagien/-Metrorrhagien
- Familienanamnese
- Medikamentenanamnese

Hämorrhagische Diathese

Leitsymptome

- petechiale / purpuriforme Blutungen
- Gelenk-/Weichteilblutung
- großflächige Haut-/Muskelhämatome
- kombinierter Blutungstyp

Hämorrhagische Diathese

Differentialdiagnose

- **Thrombozytopenien / Thrombozytopathien**
- **Koagulopathien** inkl. Hyperfibrinolyse
- **Vasopathien**

Hämorrhagische Diathese

Labor-Basisdiagnostik

- **Thrombozytenzahl / - Morphologie**
- **Thromboplastinzeit n. Quick**
- **Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (APTT)**

Thrombozytäre Gerinnungsstörungen

Klinische

Thrombozytopenien

Ursachen

- **Bildungsstörungen**
 - verminderte Megakaryozytopoese
 - ineffektive Thrombozytopoese
- **Erhöhter Verbrauch**
 - immunologische Mechanismen
 - nicht-immunologische Mechanismen
- **Sequestration bei Splenomegalie**

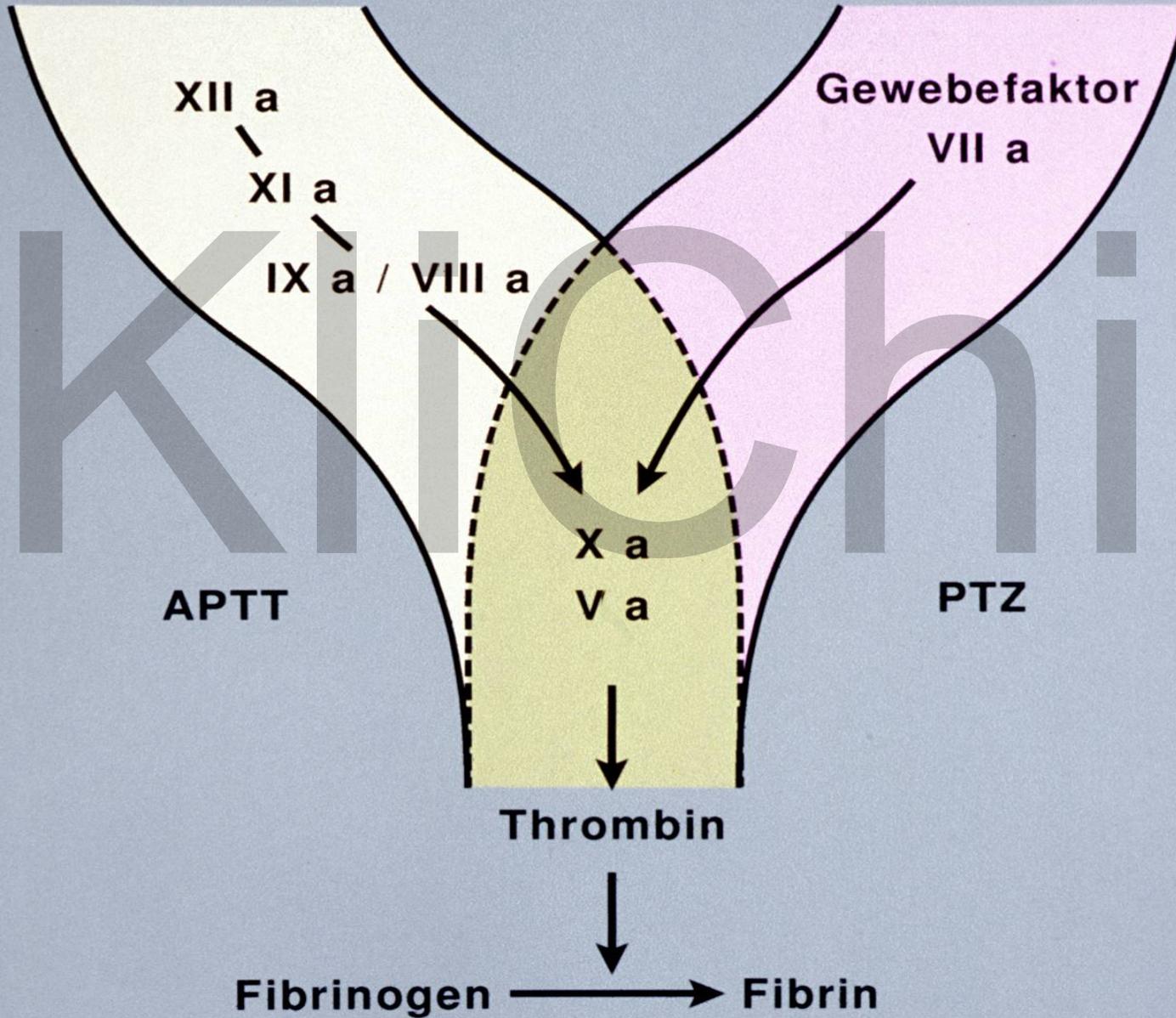


Kliichhi

Klinische **Koagulopathien**

Intrinsisch

Extrinsisch





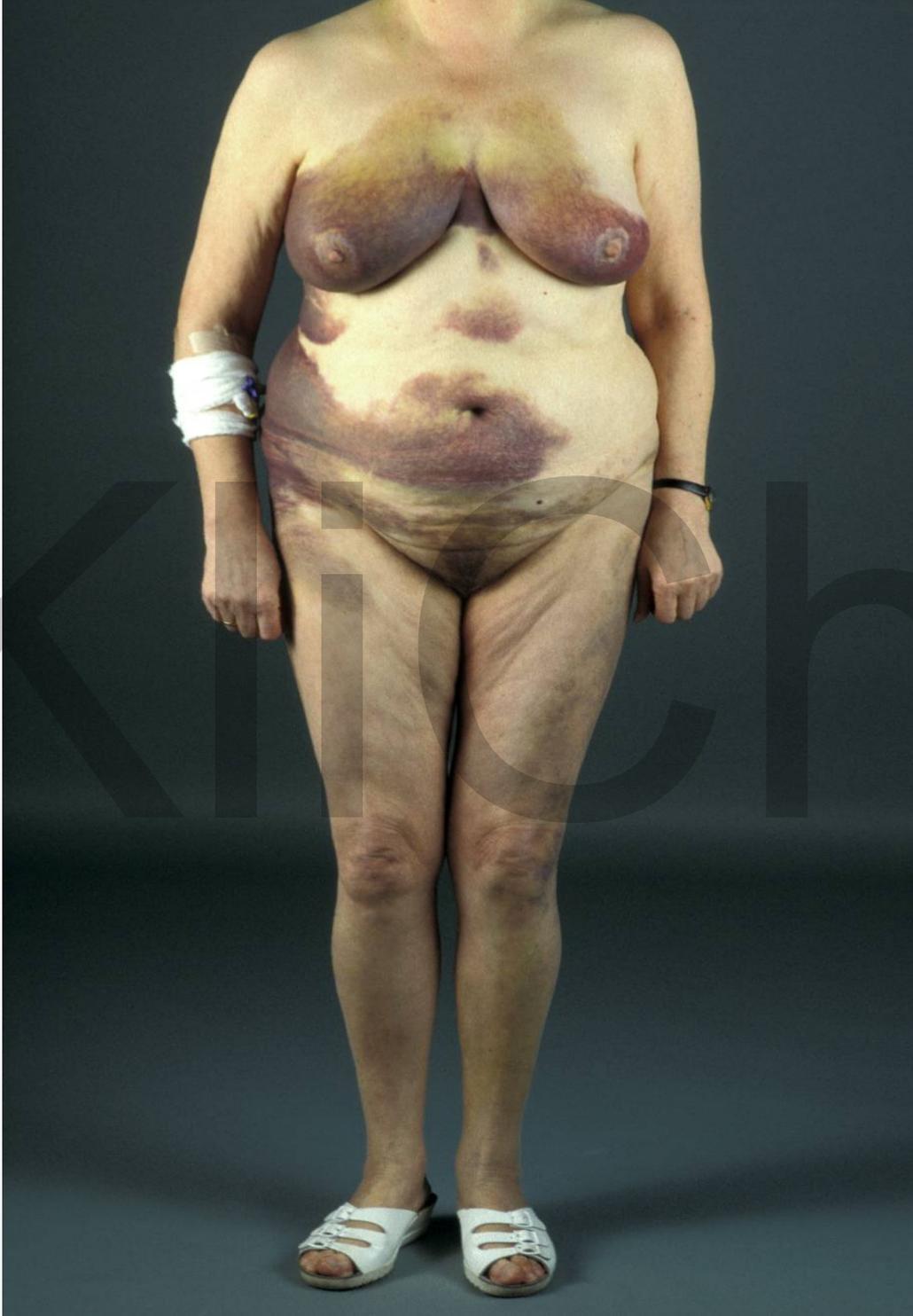


Kliichi

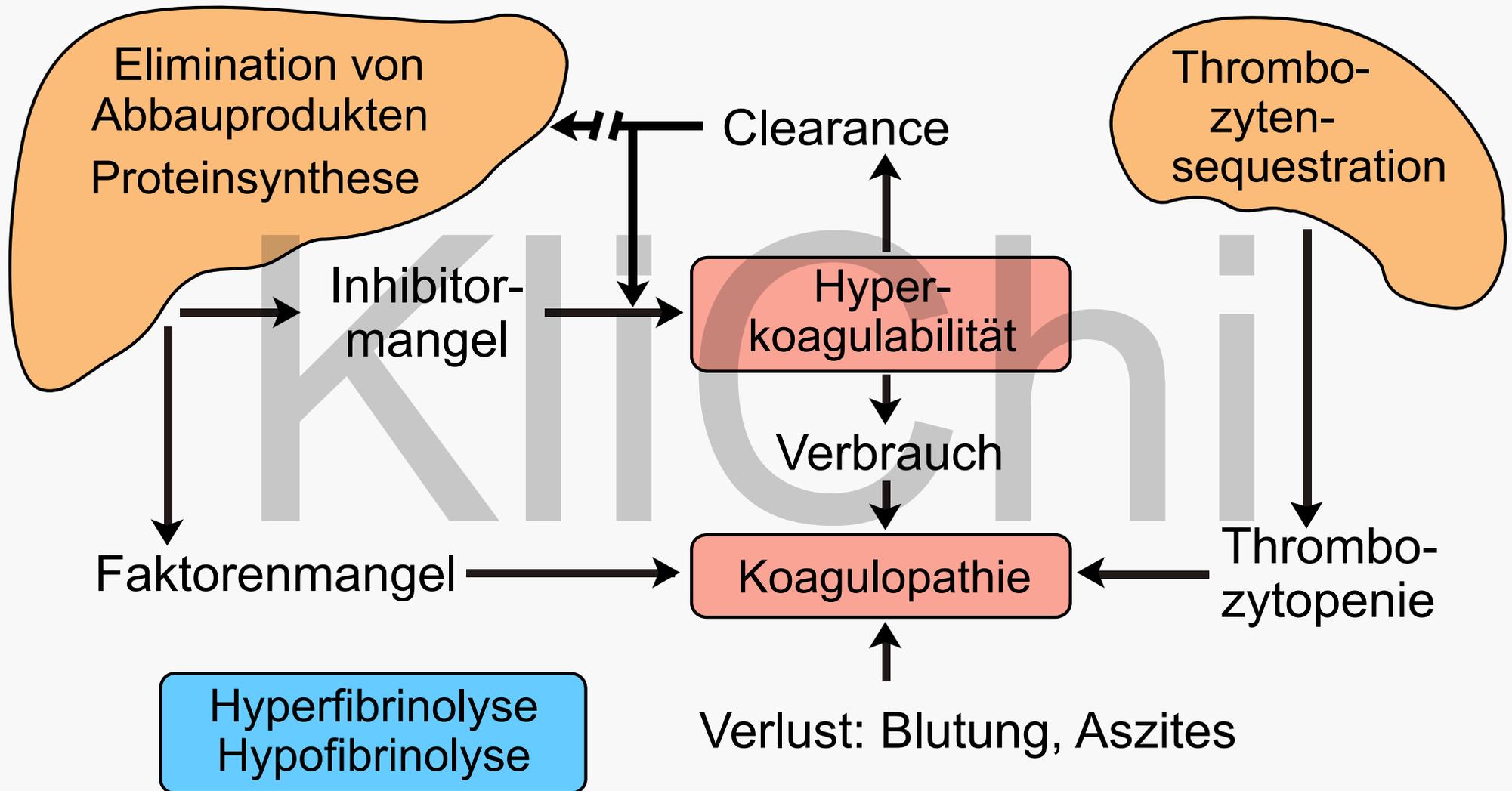
Erworbene hämorrhagische Diathesen

Ursachen

- **Lebersynthesestörungen**
- **Vitamin K-Mangel/-Antagonisten**
- **DIC / Hyperfibrinolyse**
- **Verlustkoagulopathie**
- **Medikamente**
- **Inhibitoren**

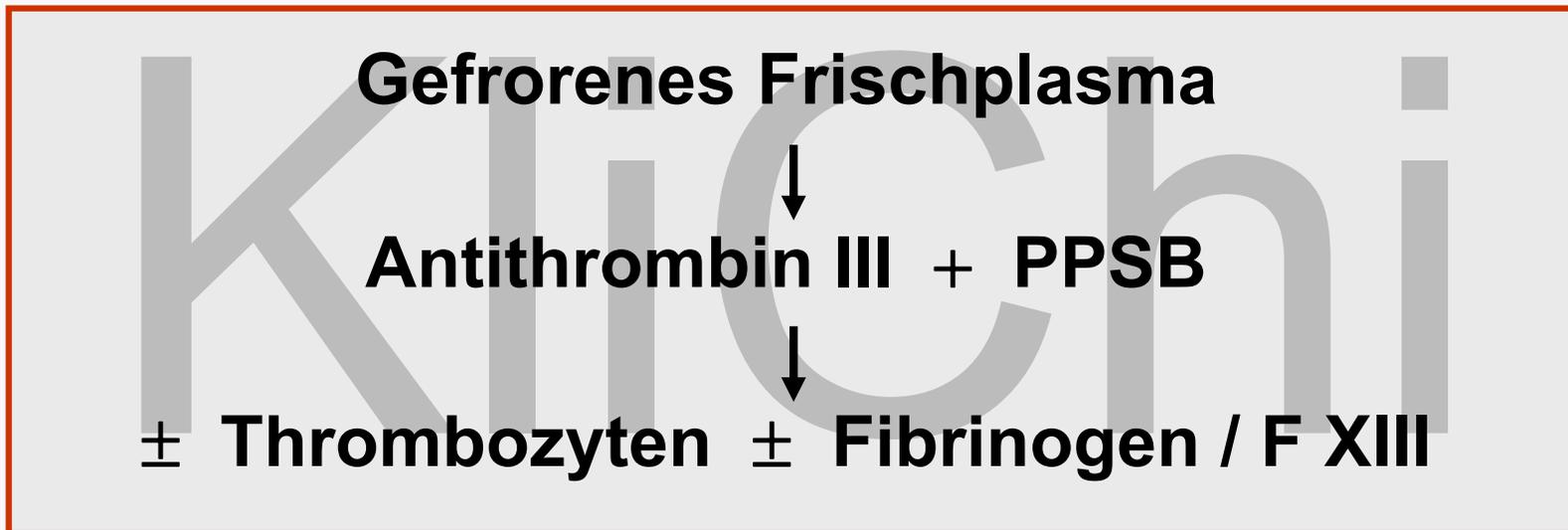


Leberzirrhose



Hämotherapie bei Leberzirrhose

**Strenge Indikationsstellung !
(Blutungen, Operationen, Punktionen)**

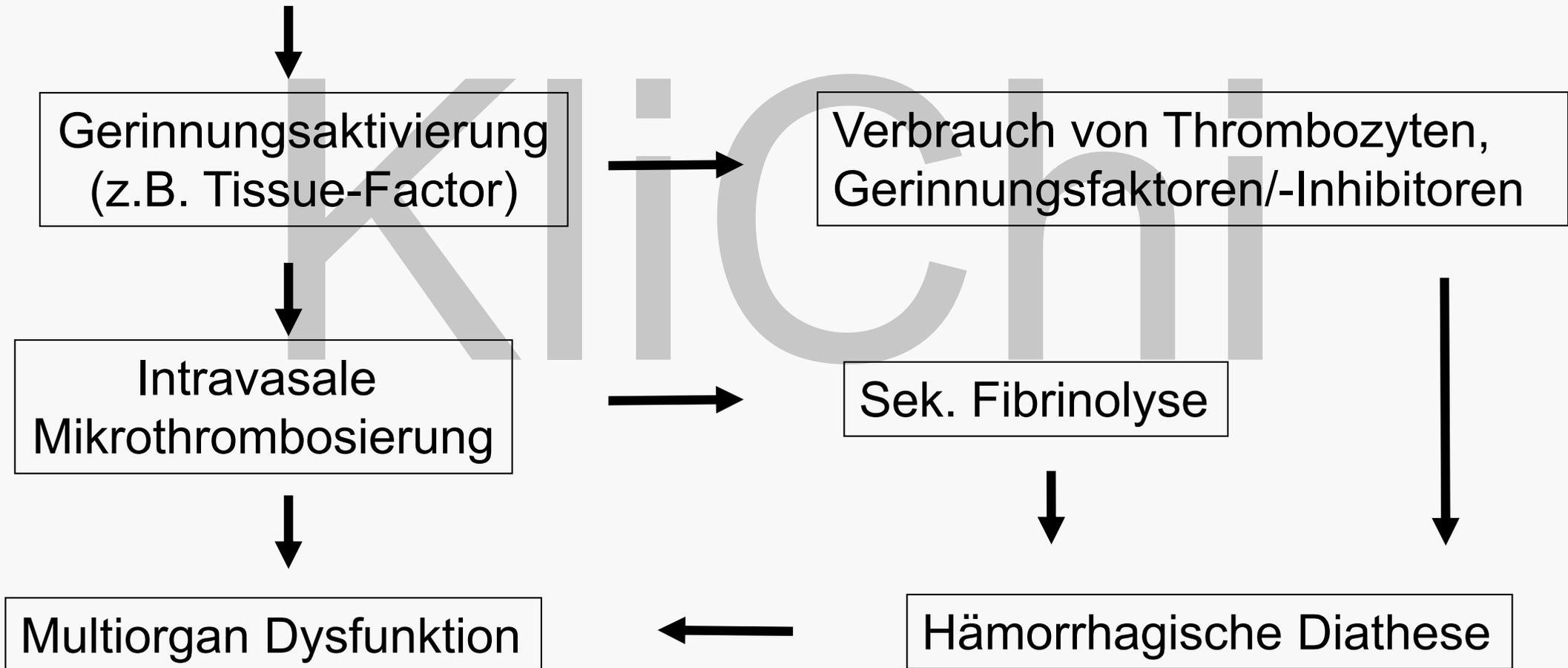


- **Aprotinin:** dominante Hyperfibrinolyse (Transplantation)
 - Fragl. Stellenwert: **DDAVP** (ineffektiv bei akuter GI-Blutung)
-



DIC - Pathophysiologie

Grunderkrankung (z.B. Sepsis)



Disseminierte intravasale Gerinnung

Diagnose

1. Typische Grunderkrankung

2. Progrediente Systemaktivierung:

- Thrombingeneration / Fibrinbildung: **FM - D-Dimere - (F 1+2 / TAT)**
- Inhibitorverbrauch: **Antithrombin III, Protein C**

3. Globale Gerinnungsparameter:

- **Thrombozyten, Quick, APTT, Fibrinogen**

→ Verbrauchskoagulopathie

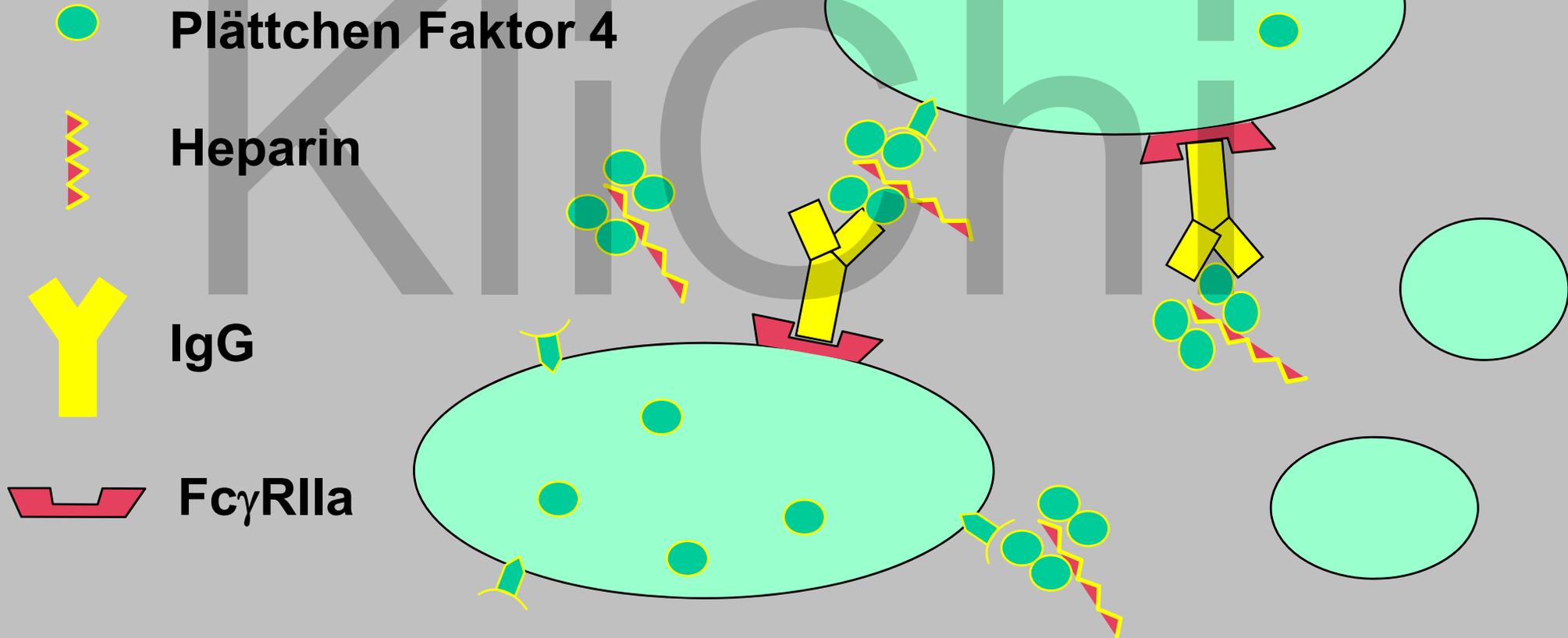
Anamnese

J.L., 41 Jahre

- **Cholezystektomie bei Cholezystolithiasis**
- **9. postoperativer Tag: livide Schwellung des linken Arms**
- **innerhalb weniger Stunden massivste Schmerzen, Marmorierung u. Blasenbildung**
- **dopplersonographisch fehlender venöser u. arterieller Fluß**

Heparin-induzierte Thrombozytopenie - Pathogenese -

Thrombozyten



Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Nicht-immunologisch

Immunologisch

Beginn

Tag 1- 2

Tag 5 -14
(Reexposition?; nach Absetzen?)

Häufigkeit

5 - 10%

1-3%

Thrombozytopenie

>100,000/ μ l

<100,000/ μ l oder Abfall >50%
(Mittelwert: \approx 50,000/ μ l)

Klinische Präsentation

Asymptomatisch

Thromboembolien

Therapie

∅

Danaparoid / Lepirudin

Vaskuläre hämorrhagische Diathesen

Ursachen

- **Angeboren**
 - M. Osler
 - Bindegewebserkrankungen
- **Erworben**
 - Vaskulär-allergische Purpura
 - Purpura senilis
 - Amyloidose
 - M. Cushing, Kortikosteroide
 - Vitamin C-Mangel (Skorbut)





Hämorrhagische Diathese

Labor-Spezialdiagnostik

- **Blutungszeit**
- **Fibrinogen / Thrombinzeit**
- **Ristocetin-Kofaktor Akt, vWF-Ag, -Multimere**
- **Faktor XIII**
- **alpha-2 Antiplasmin**
- **Thrombozytenaggregometrie**
- **Einzelfaktoren-Analyse**



Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Klinisch-chemischer Untersuchungskurs

Vorlesung: Entzündung



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47229

zlab-lehre.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

Entzündung

Definition:

Unspezifische Antwort von biologischem Gewebe auf äußeren/inneren Reiz mit der Funktion, den Schädigungsreiz zu **erkennen/neutralisieren/abzubauen/beseitigen** und Gewebe zu **reparieren**.

• Reaktion lokal:

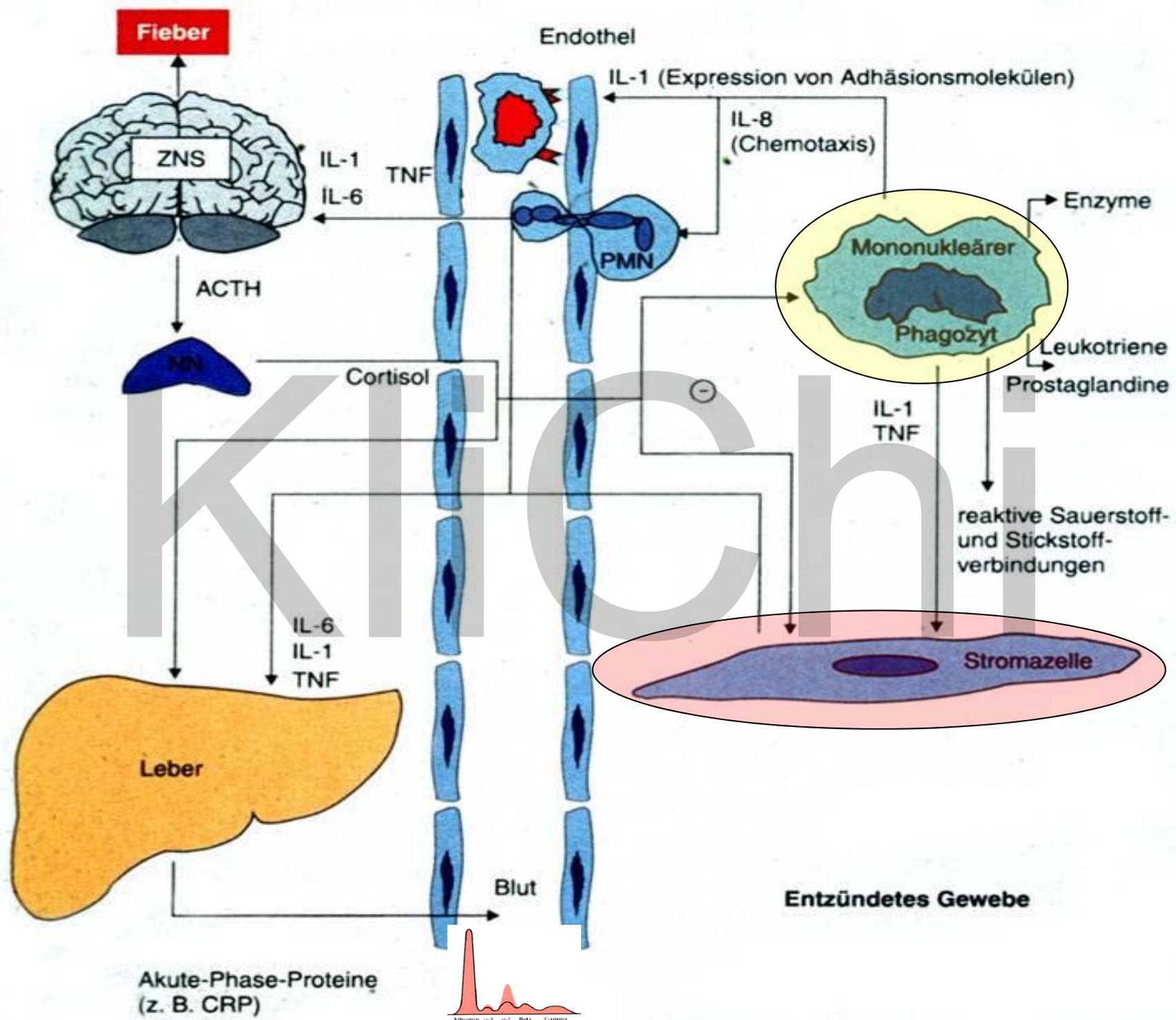
- Schmerz (Dolor)
- Rötung (Rubor)
- Erwärmung (Calor)
- Schwellung (Tumor)
- eingeschränkte Funktion (Functio laesa)

• Reaktion systemisch:

- neurohumoral, metabolisch, immunologisch

Immunsystem

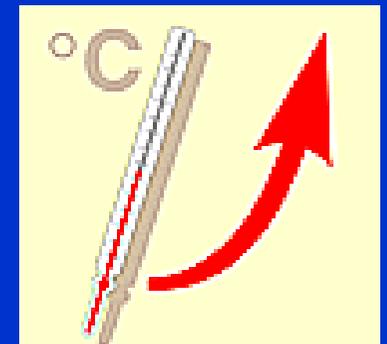
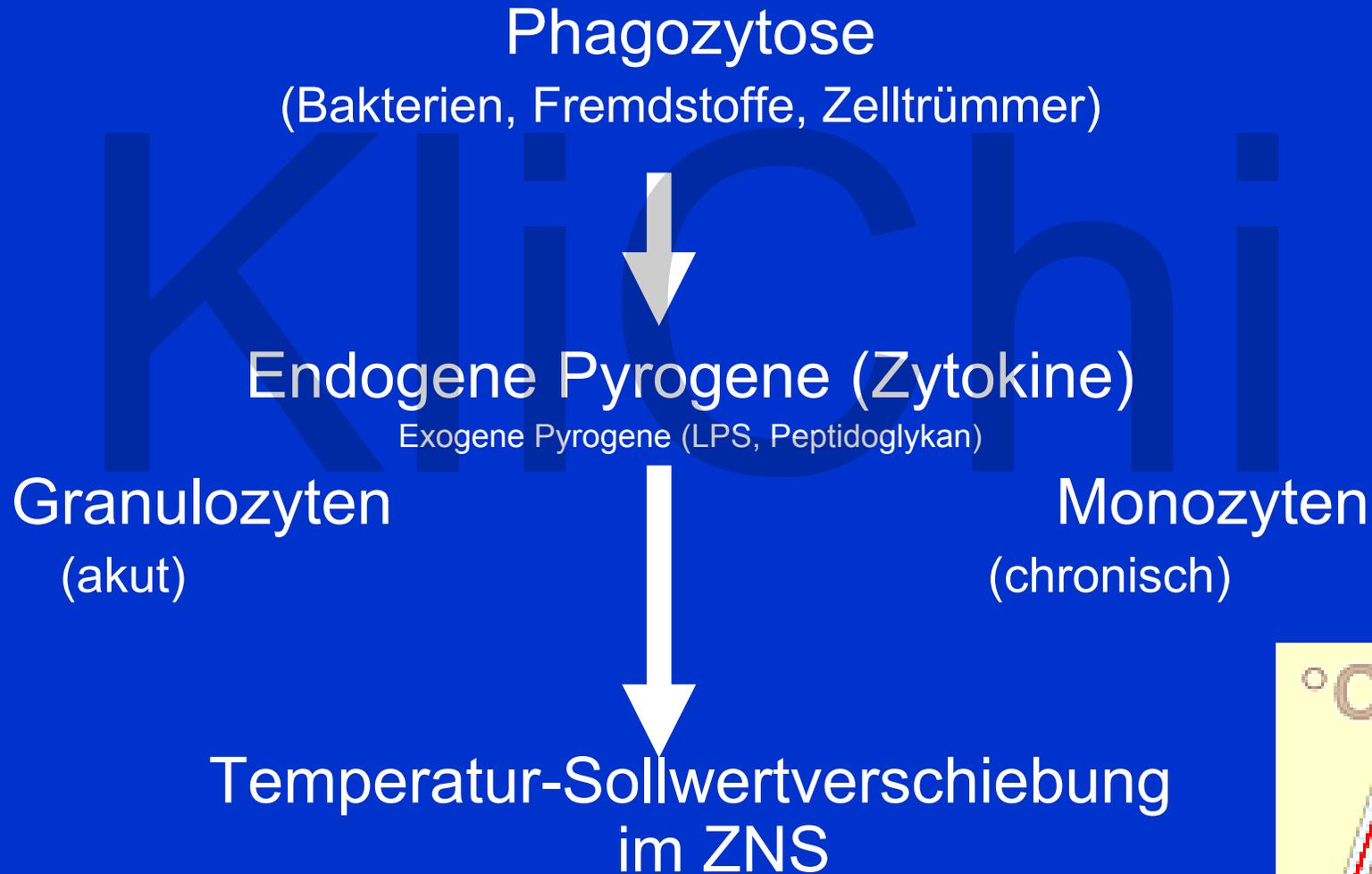
	Antigen-unspezifisch	Antigen-spezifisch
Humoral (lösliche Faktoren)	Zytokine (TNF, IL6, IL10) Akute-Phase-Proteine (CRP) Komplementsystem (C3, C4) Gerinnungssystem (Fibrinogen)	Antikörper - IgA - IgE - IgG - IgM - (IgD)
Zellulär	Granulozyten Monozyten/Makrophagen Natürliche Killer-Zellen (NK)	T-Lymphozyten B-Lymphozyten



Diagnostische Parameter

1. Fieber
2. Blutsenkung (BSR)
3. Kleines und großes Blutbild
4. Durchflußzytometrie
5. Eiweißelektrophorese
6. Akute-Phase-Proteine (CRP, SAA)
7. Zytokine (IL6, TNF)
8. Procalcitonin, Neopterin, LBP
9. Komplementfaktoren
10. Immunglobuline, spezifische Antikörper

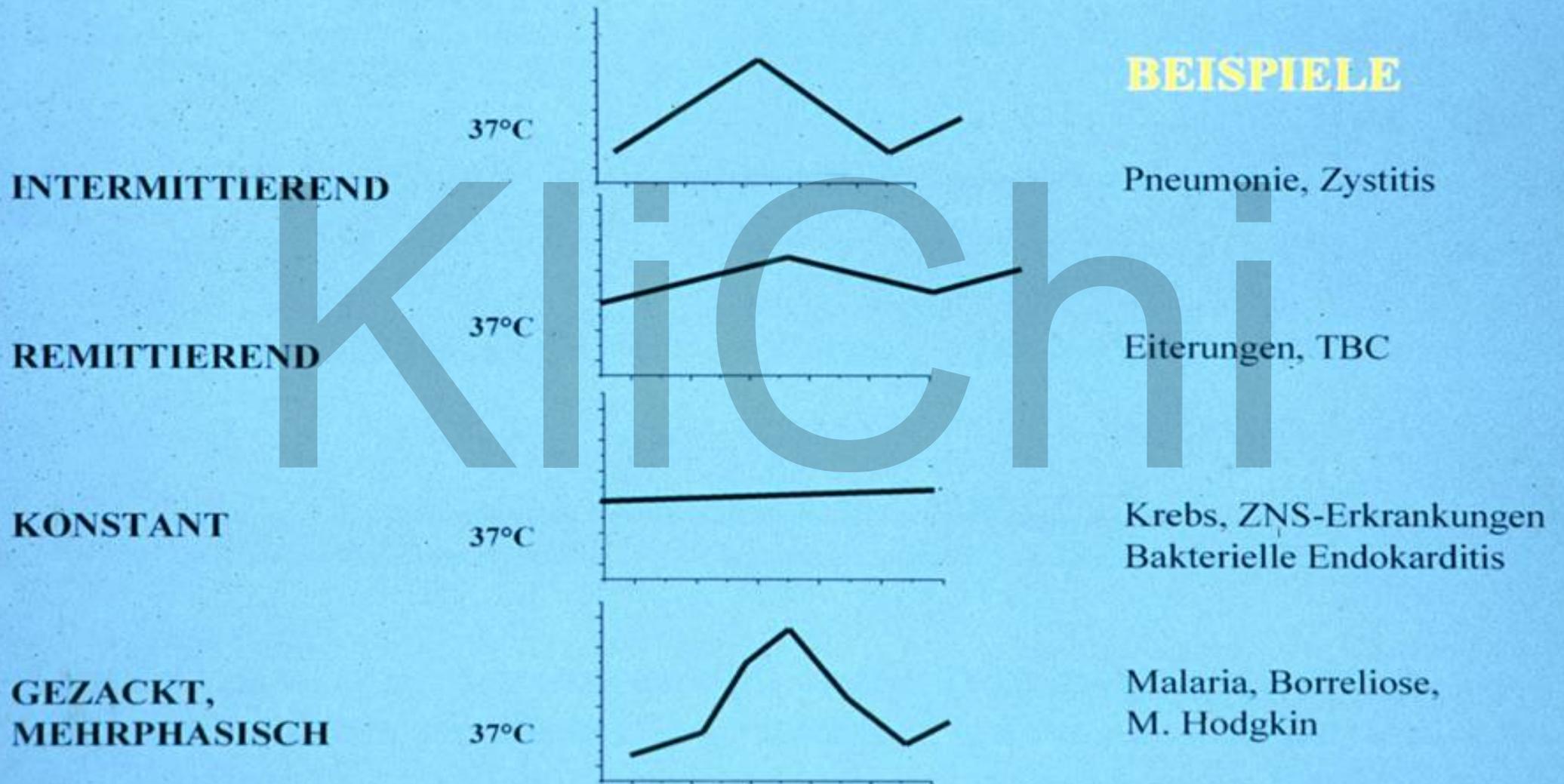
Fieber



Fieber

- Anamnese
- Messpunkte: rektal > axillar > oral
- Herzfrequenz: Basis +10 Herzschläge / Min. \cong +1°C
- Antiphlogistika/Antipyretika
- Cave: Kinder und Alte
- Cave: kalte Sepsis
- Wichtige Grenzwerte: 37°C, 38,5°C, 42°C

Typische Fieberkurven



Unklare Fieberzustände (> 1 Woche)

- 40% Infektionen
- 20% Autoimmunerkrankungen
- 20% Neoplasien
- 10% Verschiedene
Leber- & Darmerkrankungen, **!!! MEDIKAMENTE !!!**
- 10% ungeklärt

Blutsenkungsreaktion (BSR)

Dysproteinämie

Neutralisation (akut)

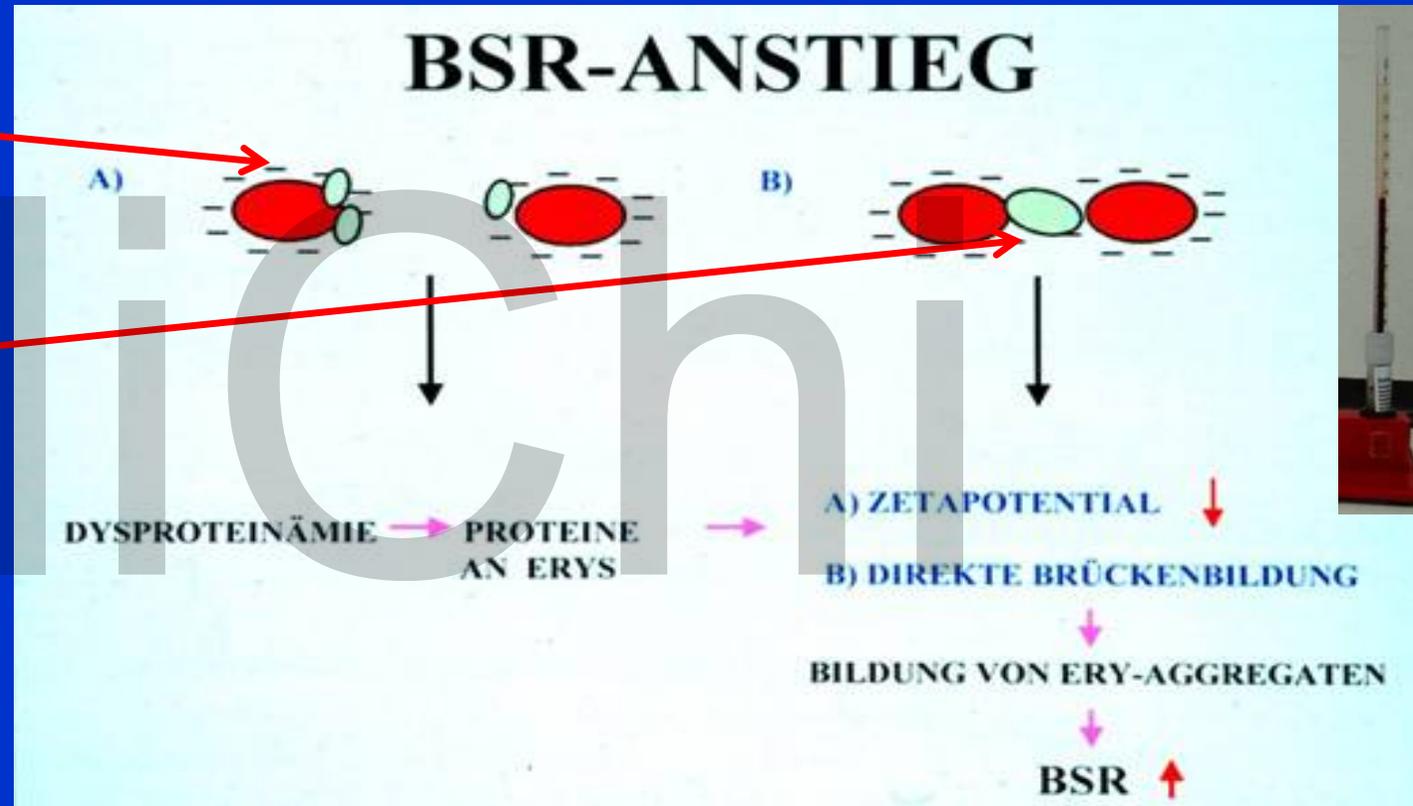
- $\alpha_{1/2}$ -Proteine

Brückenbildung (chronisch)

- Fibrinogen
- Immunglobuline (IgM)
- Immunkomplexe

Indikation: BSR vs. CRP

- Lupus erythematoses
- Polymyalgia rheumatica
- Arteriitis temporalis
- Neoplasien



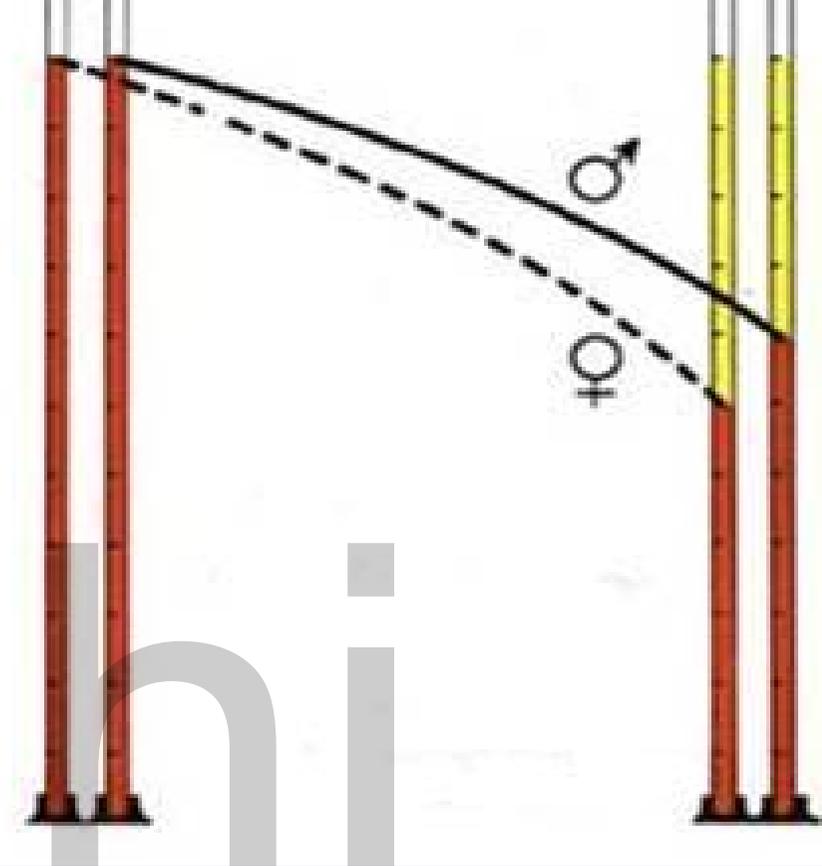


Ansatz

- 0,4 ml Natrium-Citrat 3,8%
- 1,6 ml Blut
- 20 cm graduierte Glas-/Plastikröhrchen

Fehlerquellen

- Volumen + Mischfehler
- Temperatur (21° vs 27°C)
- Anämie ↑, Antiplogistika ↓



Referenzwerte

- Männer < 15 mm / 1. Std.
- Frauen < 20 mm / 1. Std.
- Kinder niedriger
- Im Alter höher

Leukozytosen

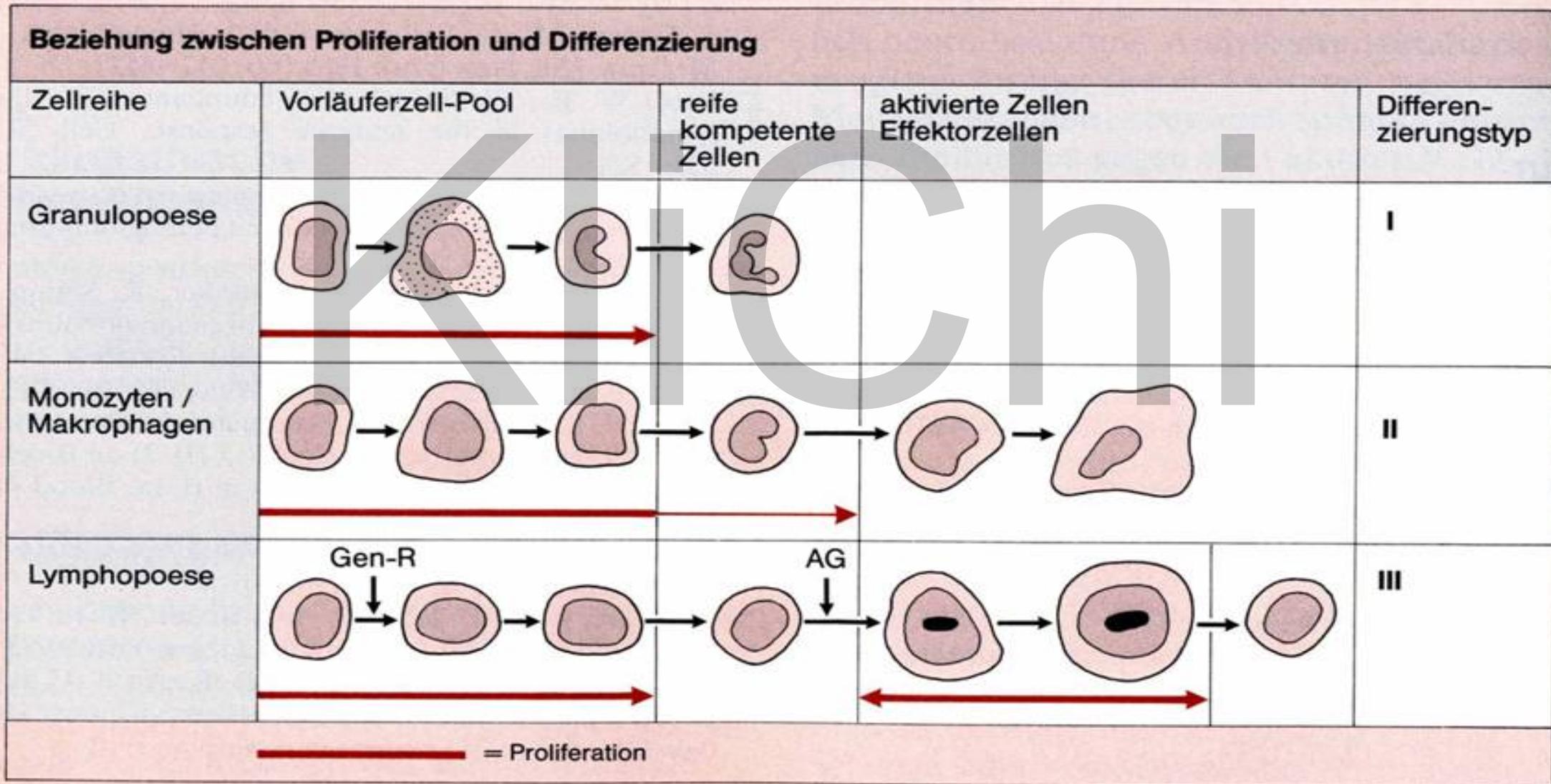
(Granulozytose, Lymphozytose, Monozytose)

- Infektionen (lokal/systemisch)
- Nekrose (Trauma, OP, Myokard-Infarkt)
- Stoffwechselstörungen
(Gicht, Urämie, Azidose, Vergiftung)
- Tumoren
- Artefakte:
Körperliche Belastung, Schreileukozytose
- **Cave: Glucocorticoid-Therapie!**

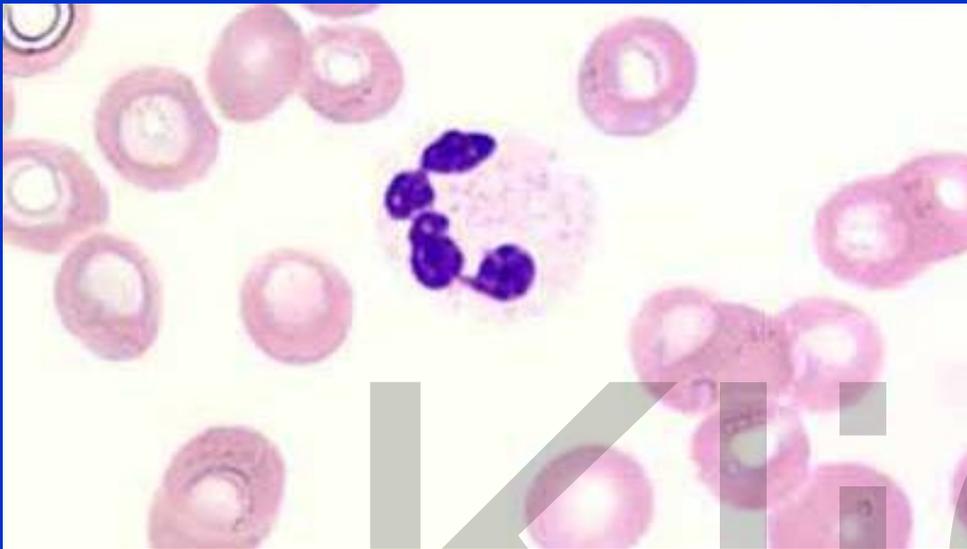
Differential-Blutbild

	Bakteriell	Viral	Steril	Allergisch	Chronisch
Neutrophile Granulozyten	(↑↑↑) (cave: kalte Sepsis)	(↕)	↑	(↑)	(↑)
Links- verschiebung	↑		(↑)		
Monozyten					↑
Lymphozyten		↑ (↓ ^{CMV}) CTL, NK			
Eosinophile Granulozyten				↑ Morgenröte der Genesung	

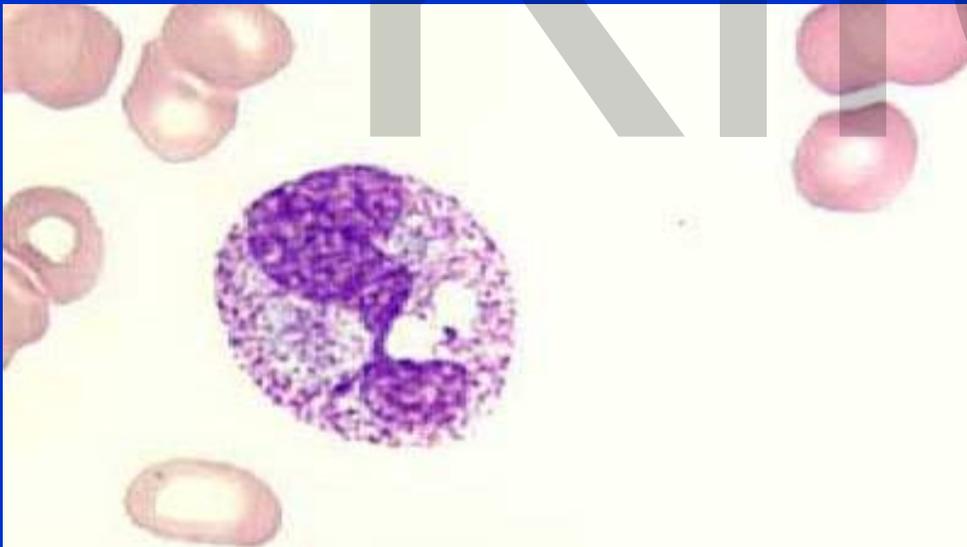
Linksverschiebung



Segmentkerniger

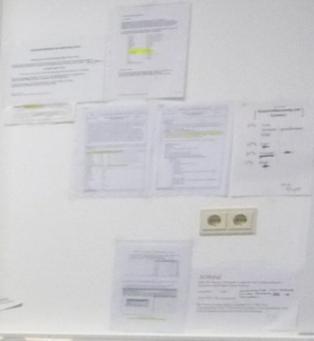


Stabkerniger



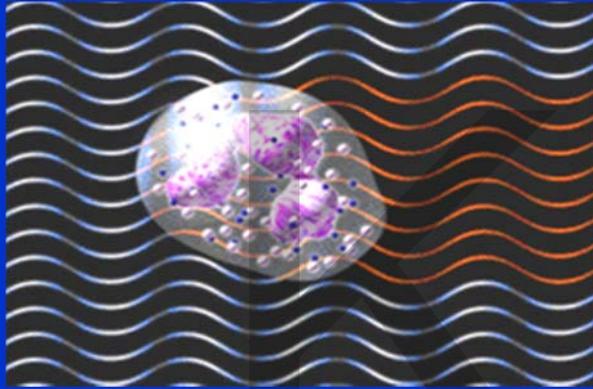
Toxische Granula

Döhle-Körperchen



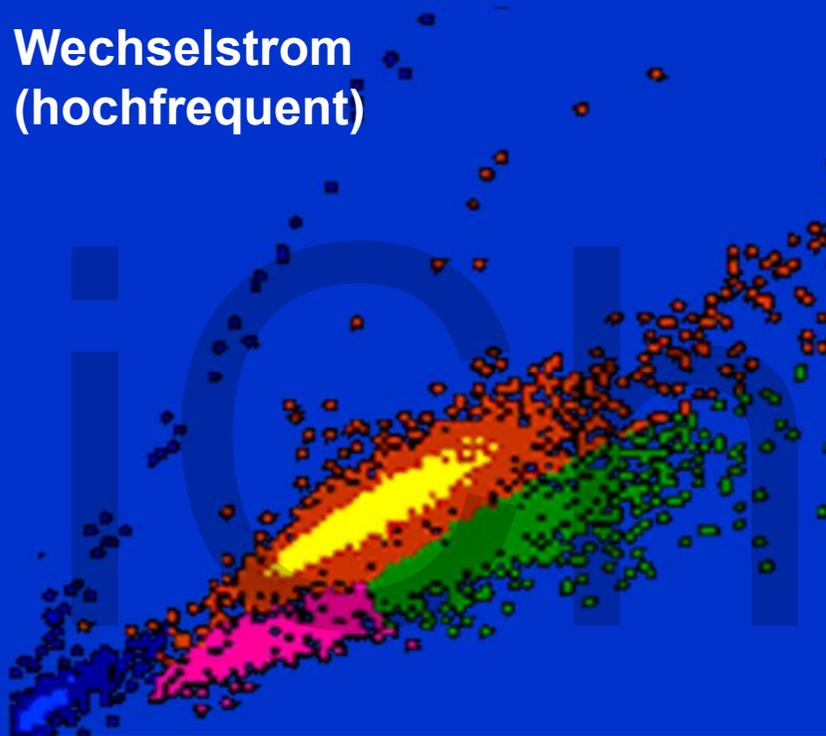
PHOTO

Leukozyten-Differenzierungs-Kanal (AC/DC Widerstandsmeßprinzip)

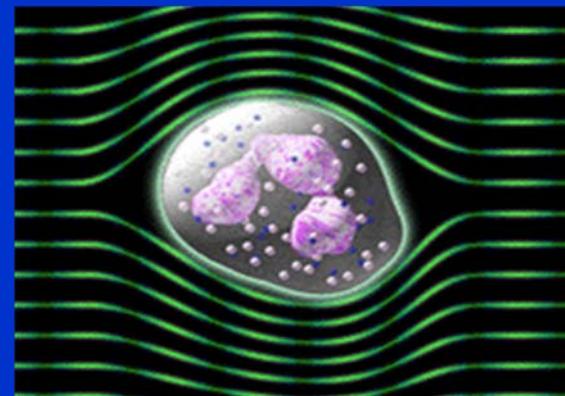


Kern/Plasma-Verhältnis

Wechselstrom
(hochfrequent)

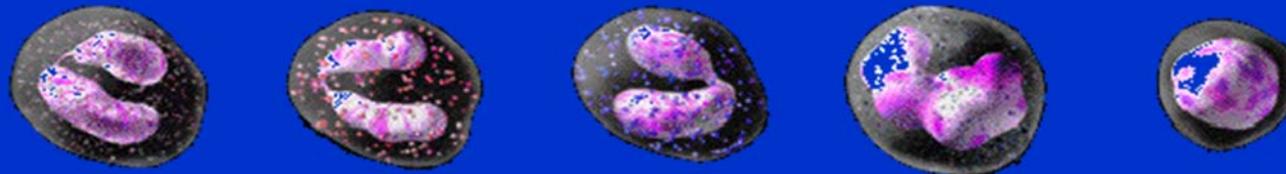
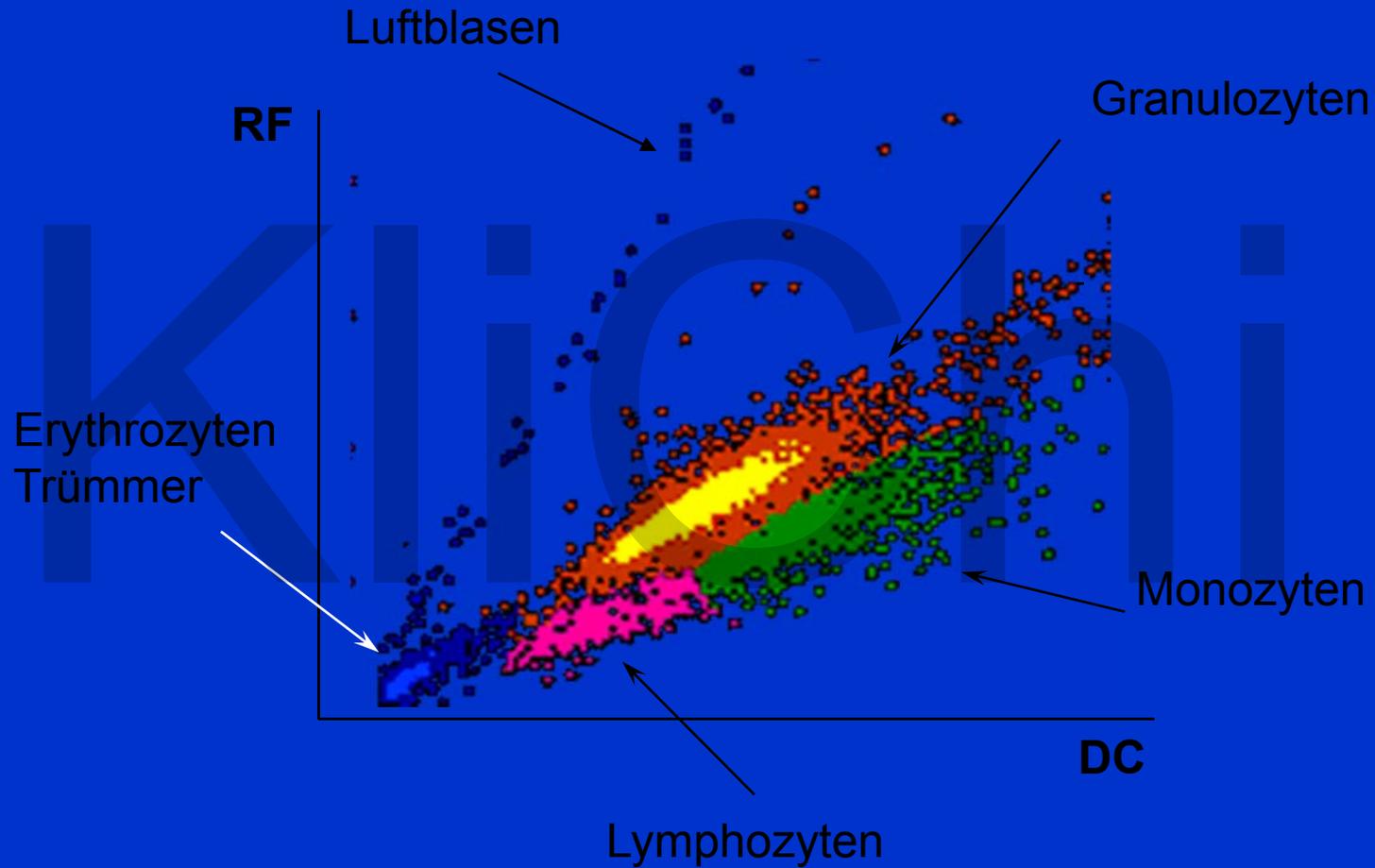


Gleichstrom



Zellvolumen

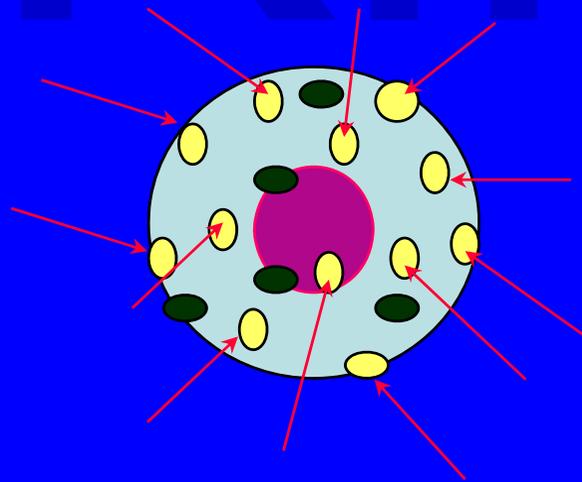
Leukozyten-Differenzierungs-Kanal



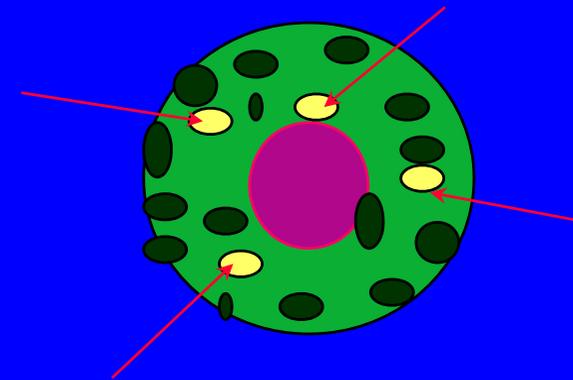
Prinzip der Reagenz-Wirkung im Immature-Myeloid-Information Kanal

- Proteine
- Apo-Lipoproteine
- ← Lyse-Reagenz

Reifer Leukozyt

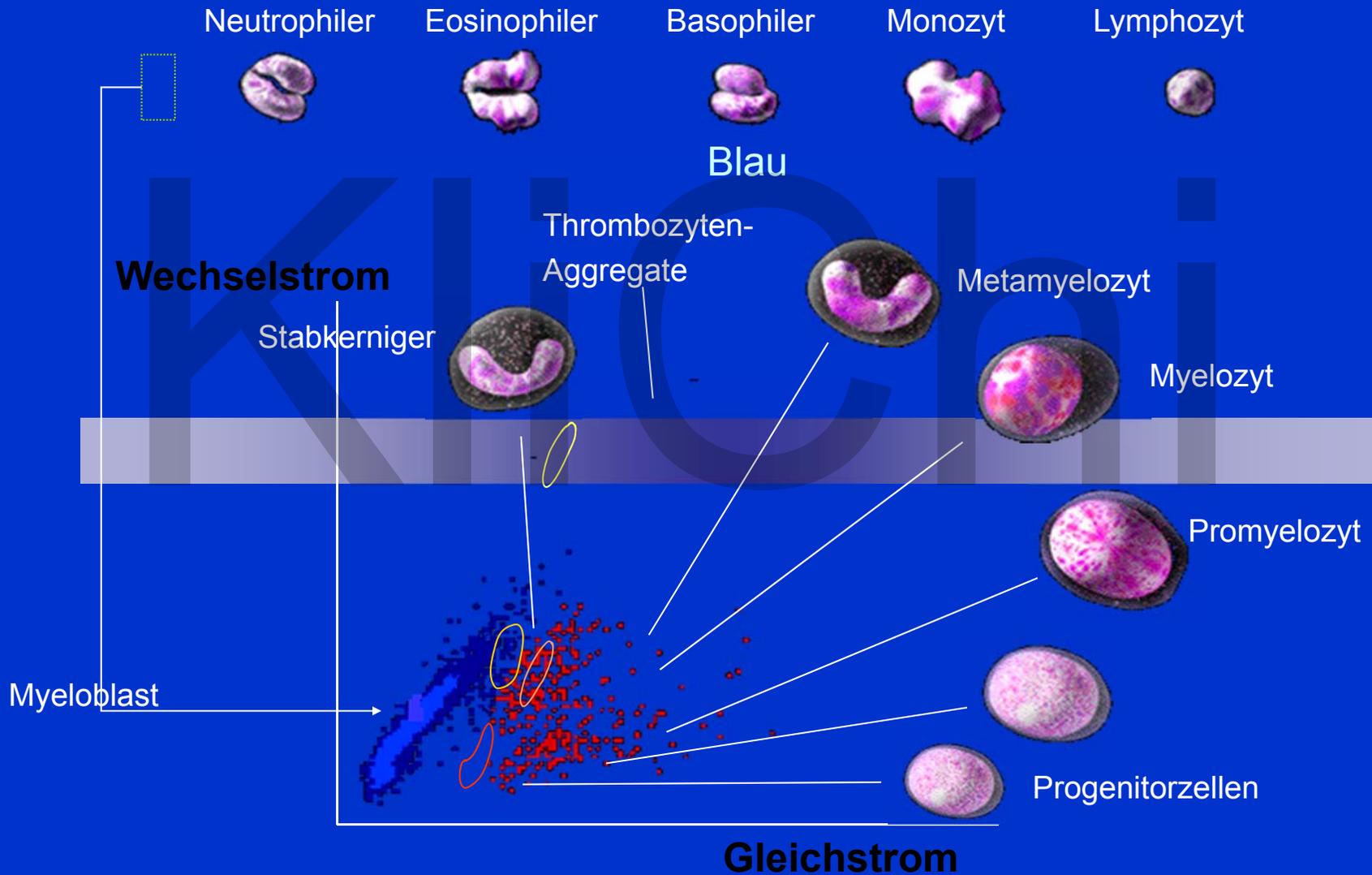


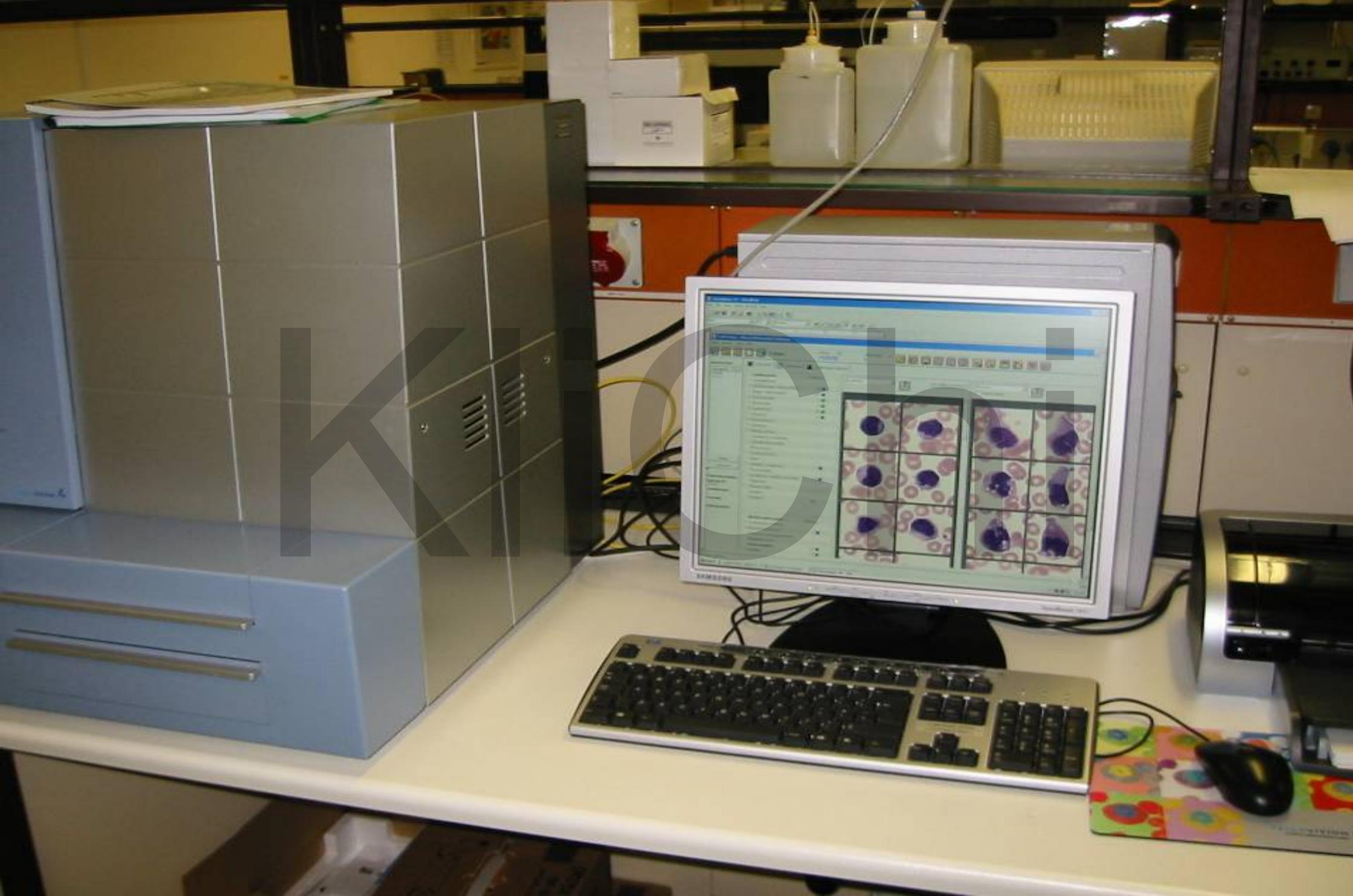
Unreifer Leukozyt



IMI-Kanal

Immature Myeloid Information (IMI)







Fehler

Auftrag: 713122

Objektträger: 1



Arbeitsliste

Auftrags-ID	O...
973098	1
713122	1

Leukozyten Erythrozyten Objektträger validieren

Leukozyten	Zählung
• Unidentifiziert	-
• Stöbkerniger Neutrophiler	10
• Segm. Neutrophiler	118
• Eosinophiler	2
• Basophiler	2
• Lymphozyt	45
• Monozyt	13
• Promyelozyt	-
• Myelozyt	-
• Metamyelozyt	-
• Unreifer Eosinophiler	-
• Unreifer Basophiler	-
• Promonozyt	-
• Prolymphozyt	-
• Blast	-
• Variant. Lymphozyt	3
• Plasmazelle	-
• Lymphozyt, große granuläre	2
• Heazelle	-
• Sézary-Zelle	-
• Andere	-
• Gesamt	195

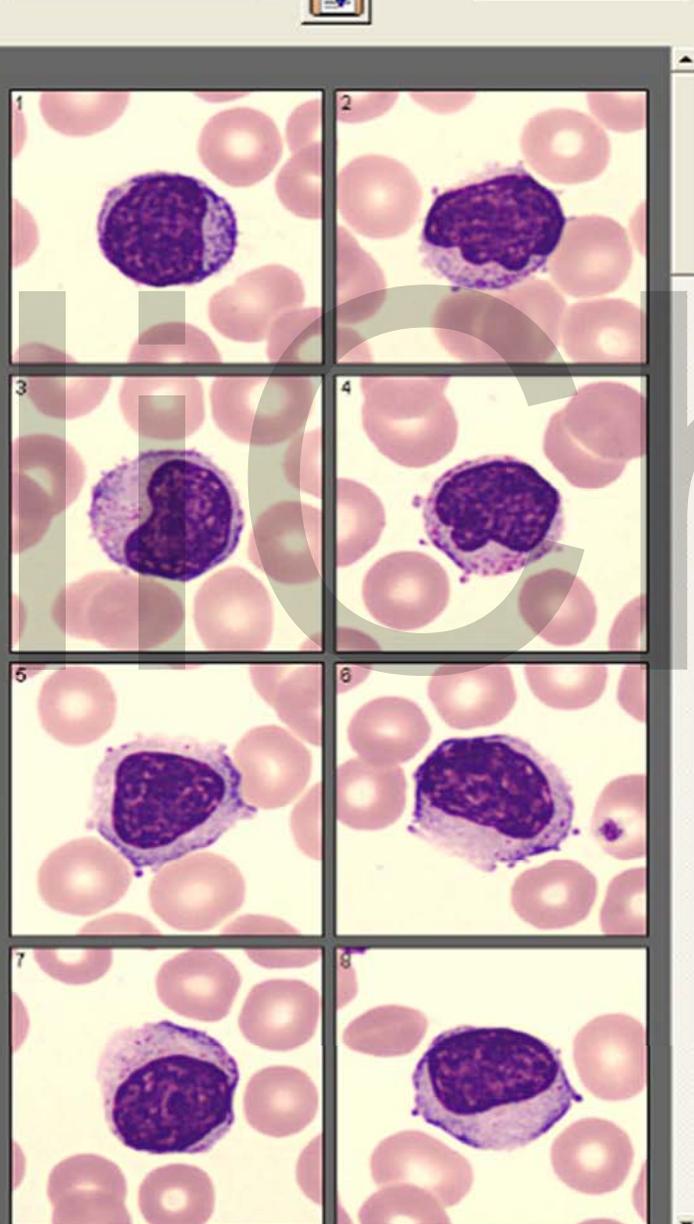
Nicht-Leukozyten	Zählung
• Erythroblast (NRBC)	-
• Riesenthrombozyt	3
• Thrombozytenaggregation	-
• Megakaryozyt	-
• Kernschatten	24
• Artefakt	3
• Nicht klassifiziert	-

Leukozytenanmerkung

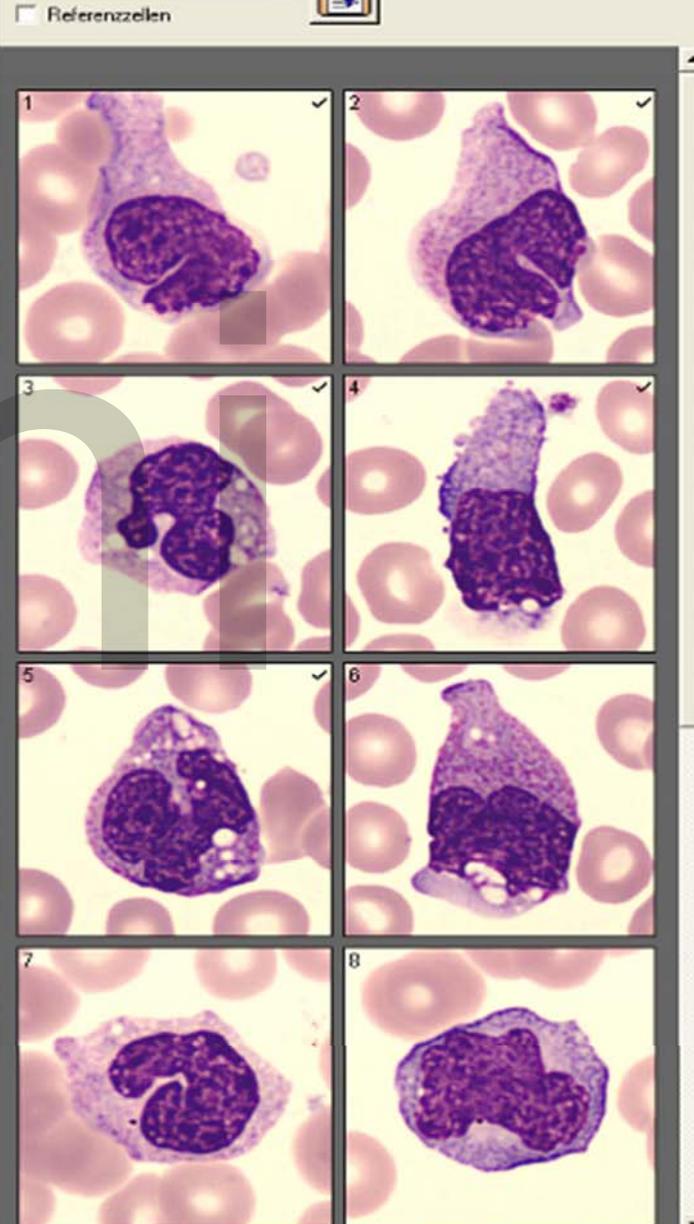
Öffnen
Enthemen

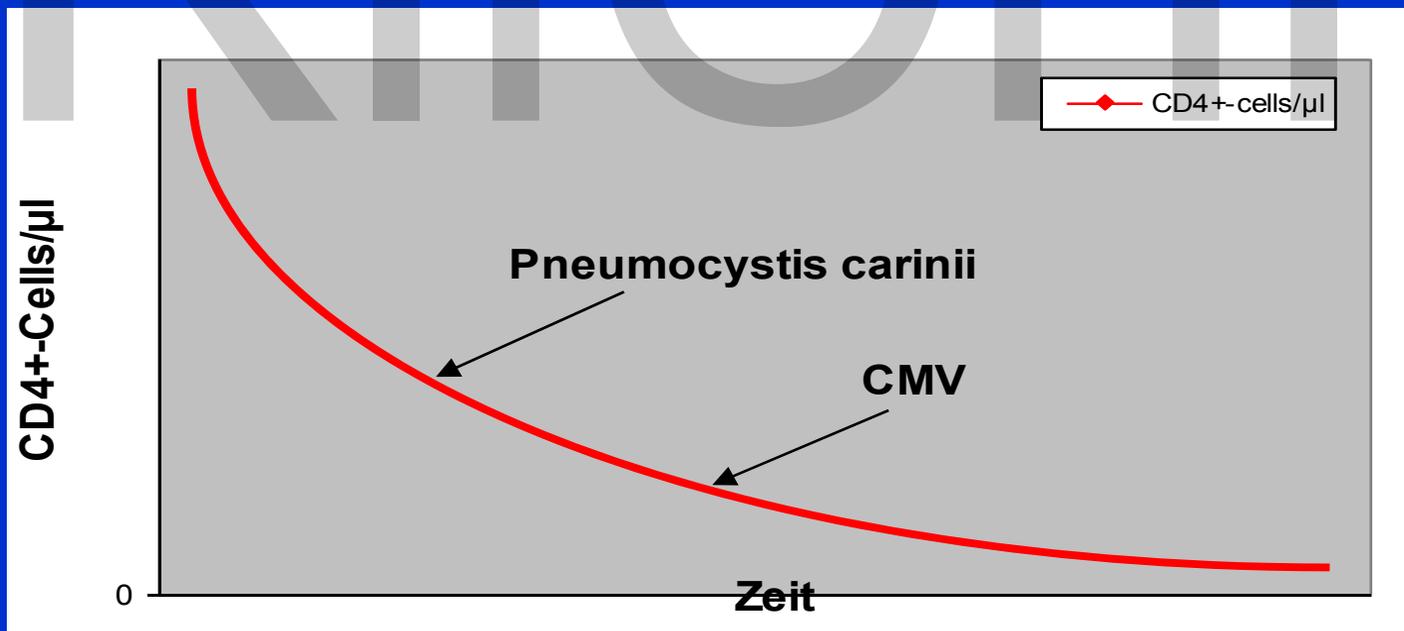
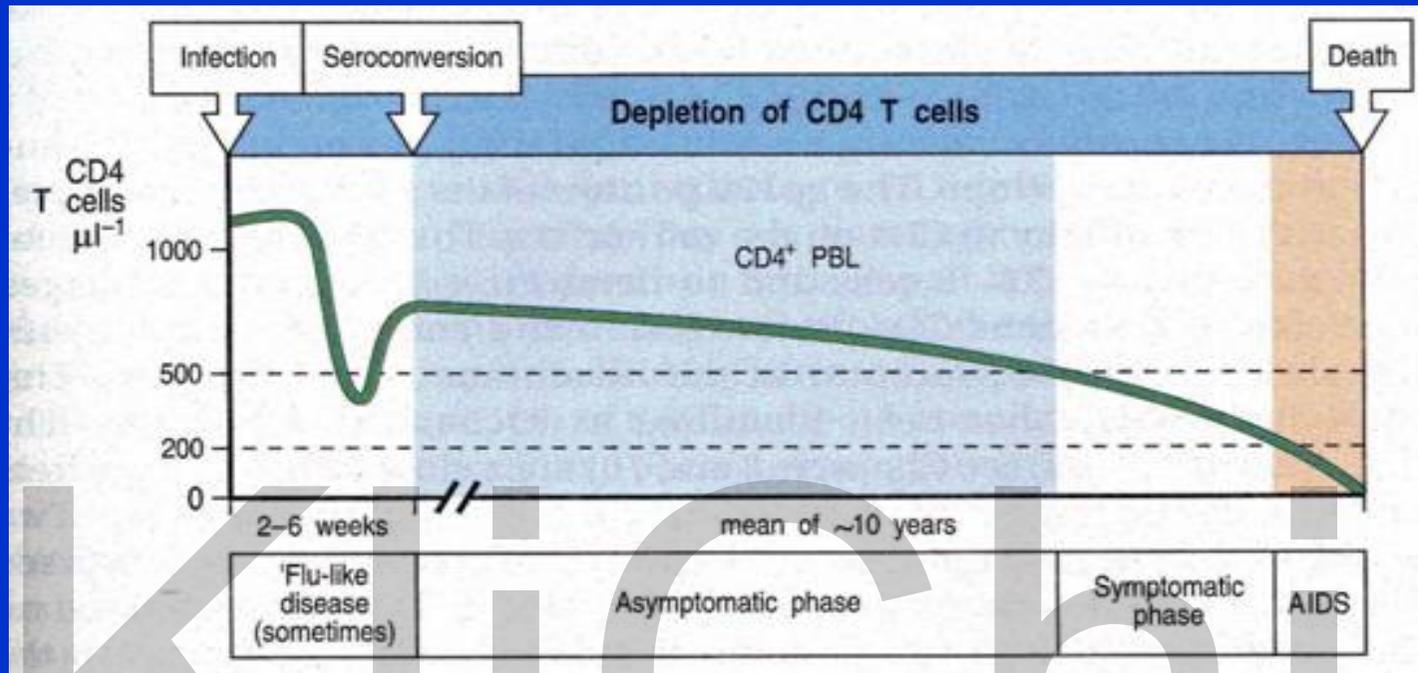
Patientendaten
Auftrags-ID: 713122
Familienname:
Vorname:
Geburtsdatum:

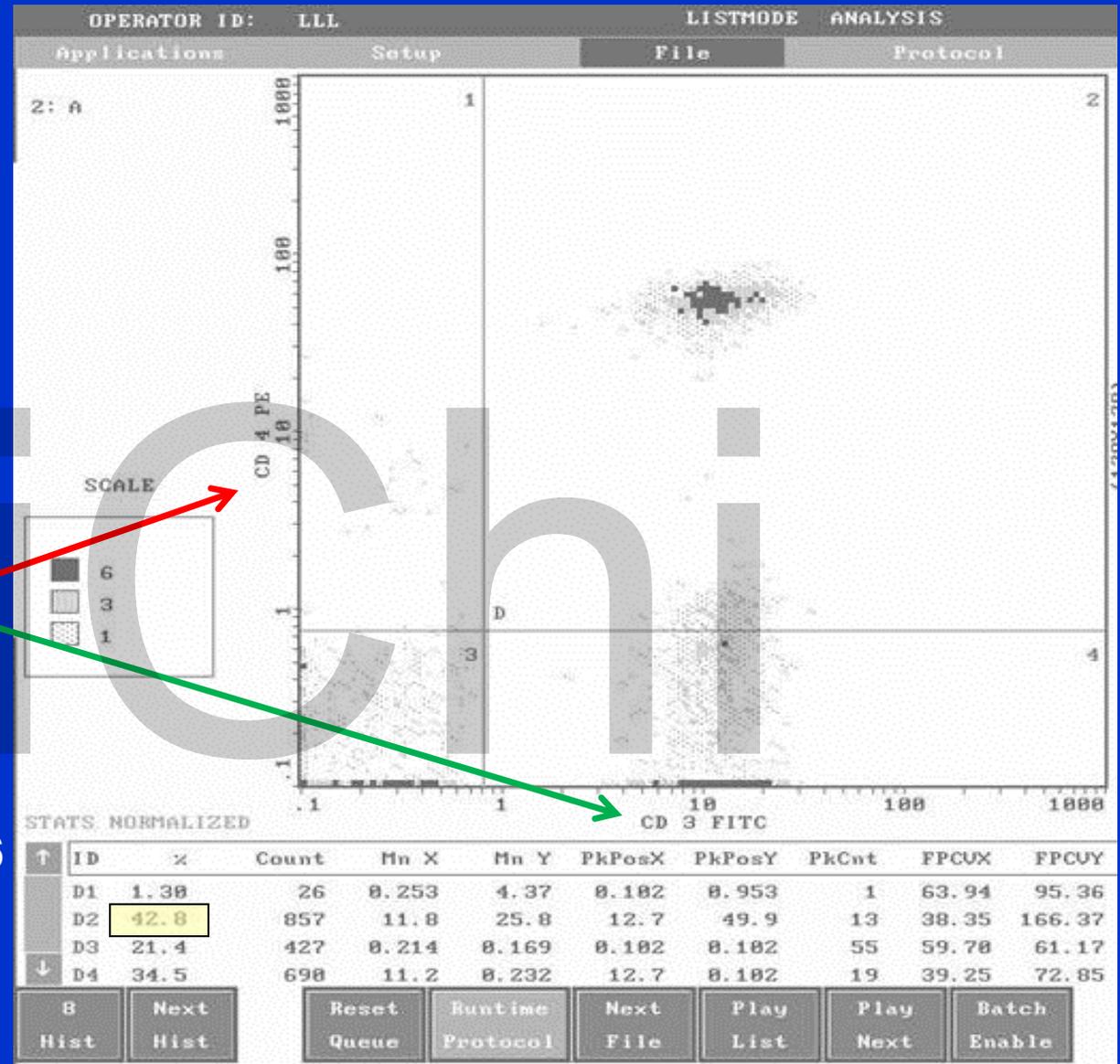
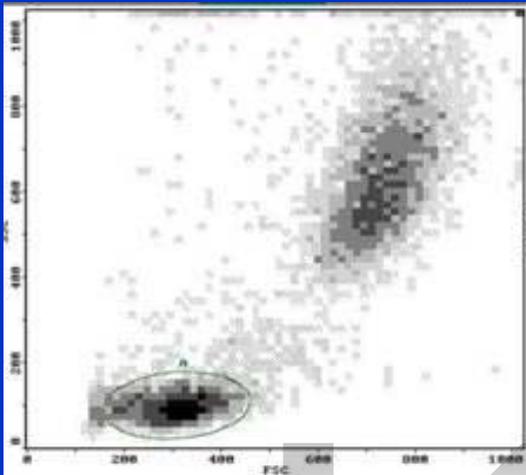
Lymphozyt Ref.-Zellen in Ansicht: 2



Monozyt Referenzzellen



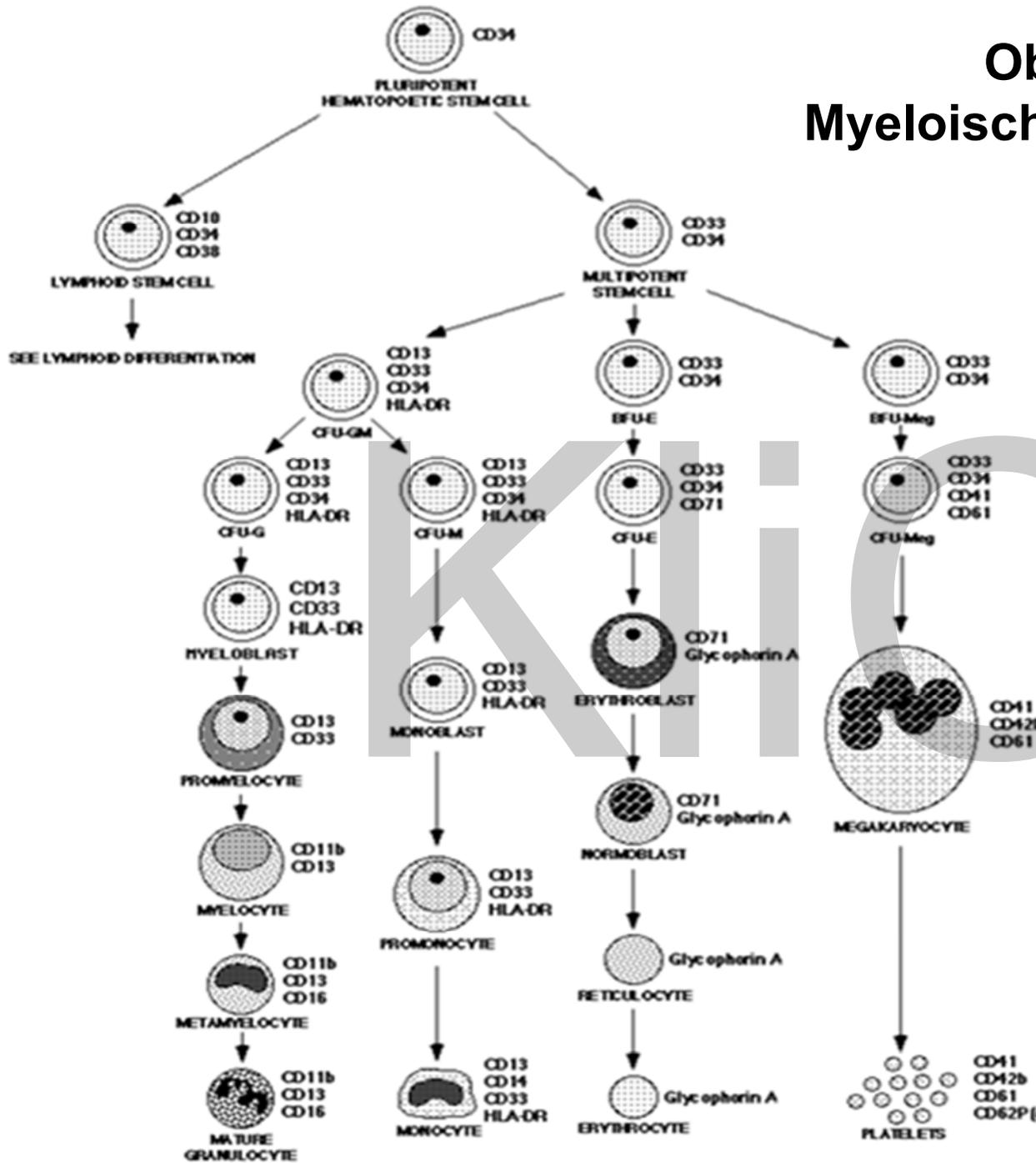




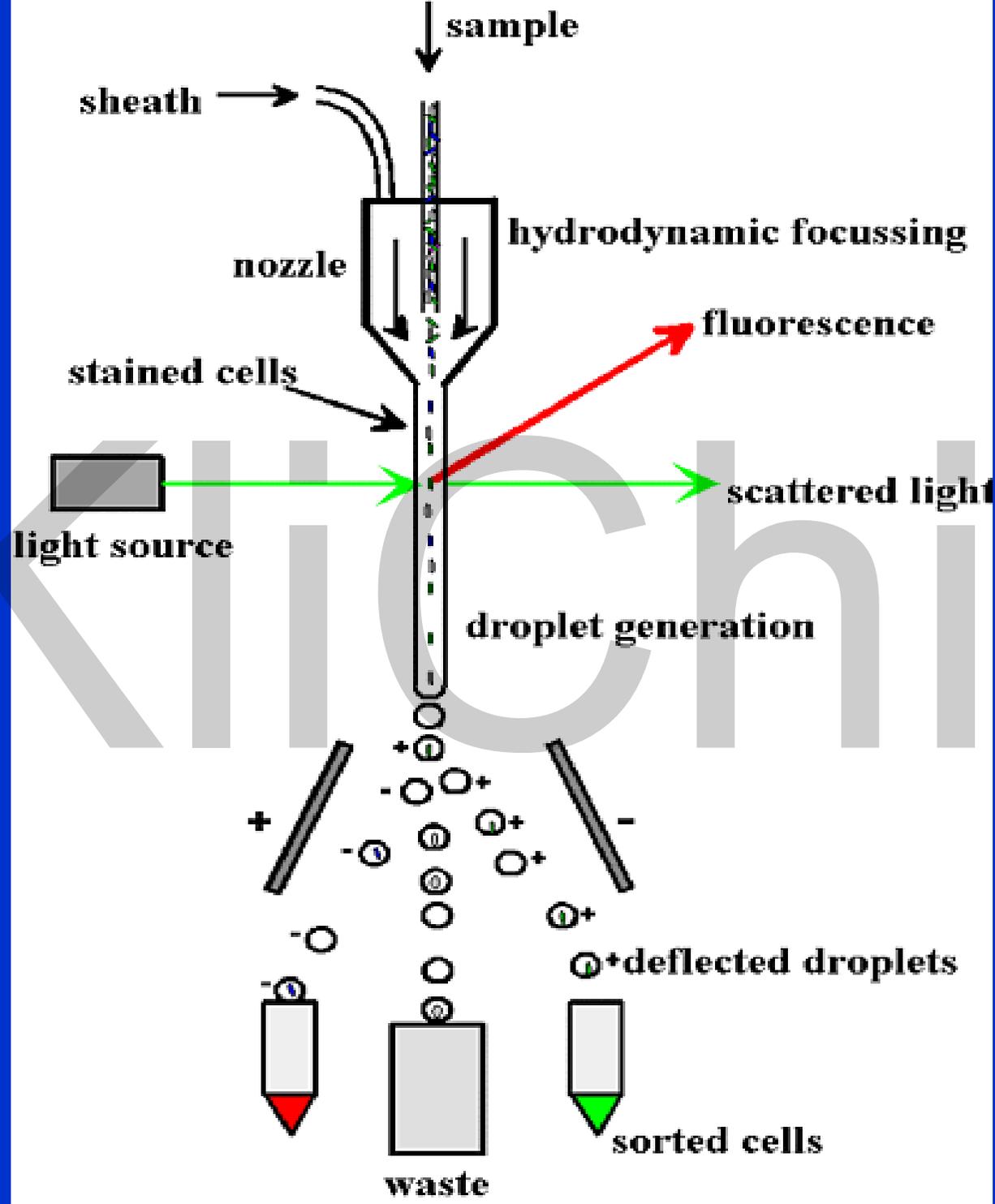
Lymphozyten-Subpopulationen

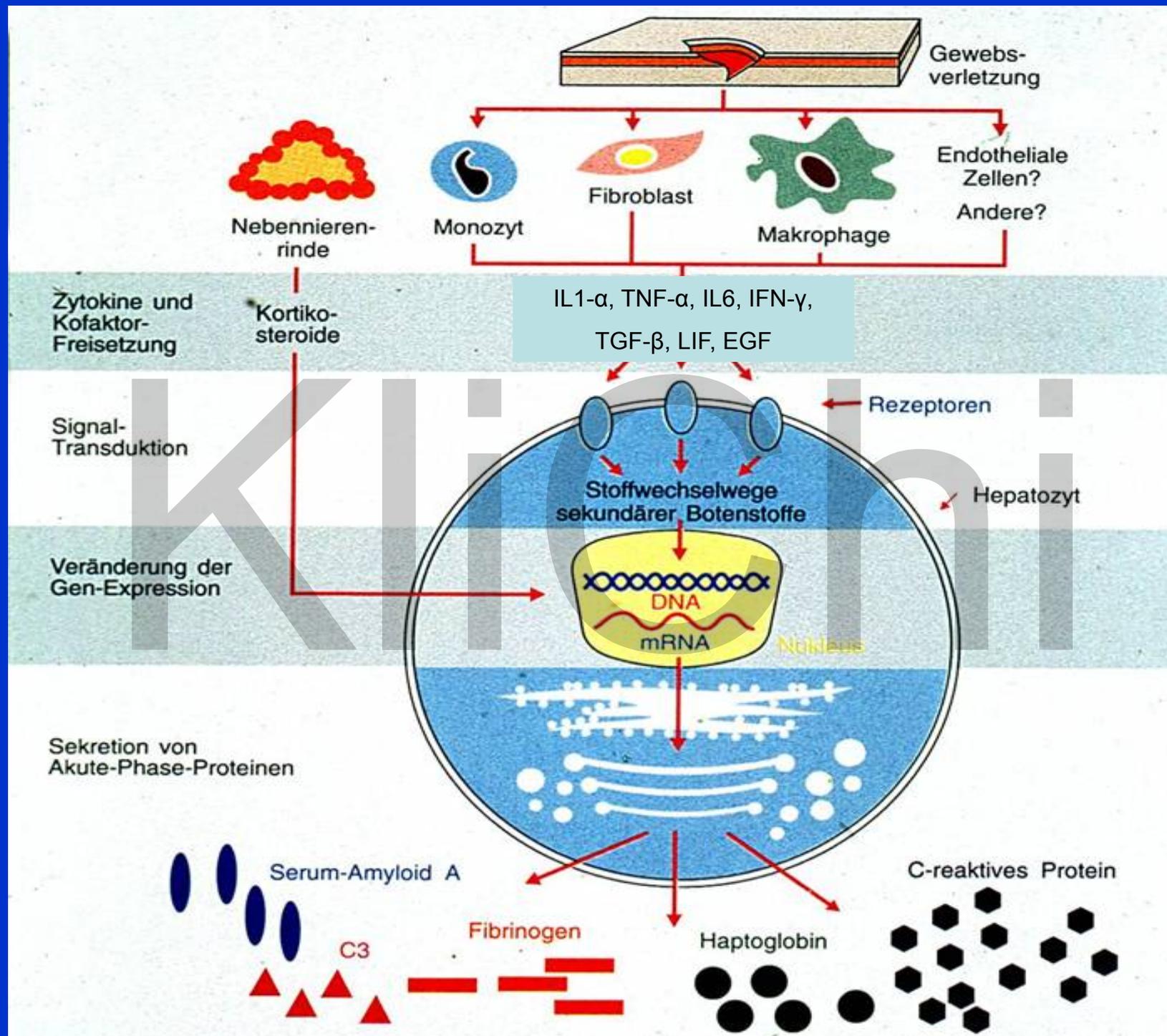
1. T-Lymphozyten (CD3)
 - T-Helfer (CD4)
 - T-Suppressor (CD8)
2. B-Lymphozyten (CD19)
3. Natürliche Killerzellen (NK; CD16 + 56)

Oberflächenmarker: Myeloische Reihe + AML-Subtypen



	M 0	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5a	M 5b	M 6	M 7
CD7	+/-	+/-	-	-	-	+/-	-	-	-
CD11c	-	-	-	-	+/-	+/-	+	-	-
CD13	+/-	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-
CD14	-	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-
CD15	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	-	-
CD19	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
CD33	+/-	+/-	+/-	+	+	+	+	+/-	+/-
CD34	+	+	+/-	-	+/-	-	-	-	-
CD41a	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CD42b	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CD45	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-
CD61	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CD68	-	-	-	+	+/-	+	+	-	-
CD71	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Glyc A	-	-	-	-	-	-	-	+	-
HLA-DR	+	+	+	-	+	+	+	+/-	+/-
MPO	+/-	+/-	+	+	+	+	+/-	-	-
TdT	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-





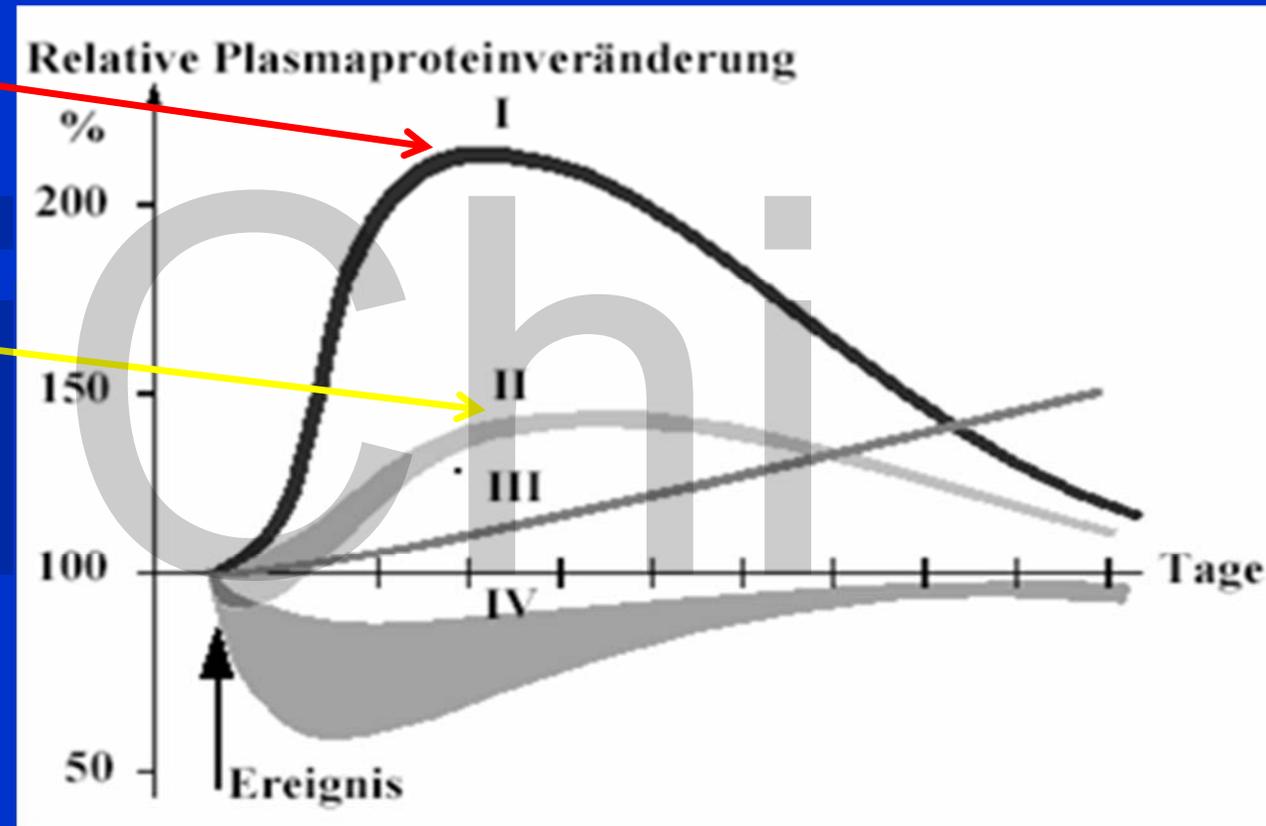
Positive + Negative Akute-Phase-Proteine

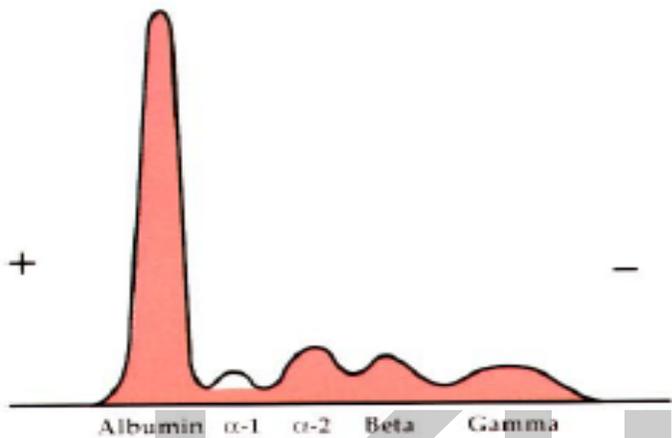
I. Akute-Phase-Proteine
- C-reaktives Protein (CRP)
- Serum-Amyloid A (SAA)

II. - α_1 : α_1 -Antitrypsin
- α_2 : Haptoglobin
Caeruloplasmin
- β : Fibrinogen

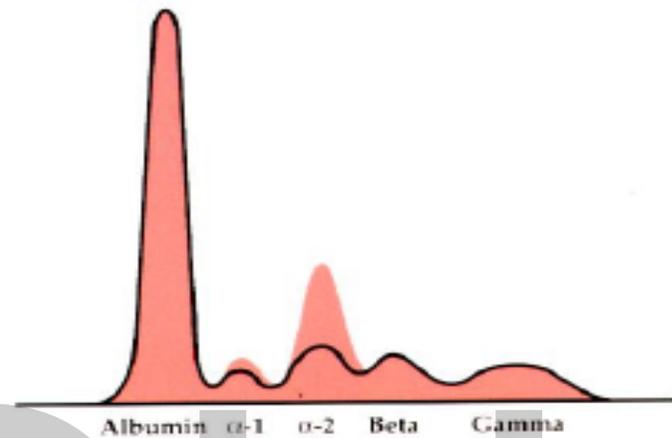
III. Immunglobuline

IV. Transportproteine
- Albumin

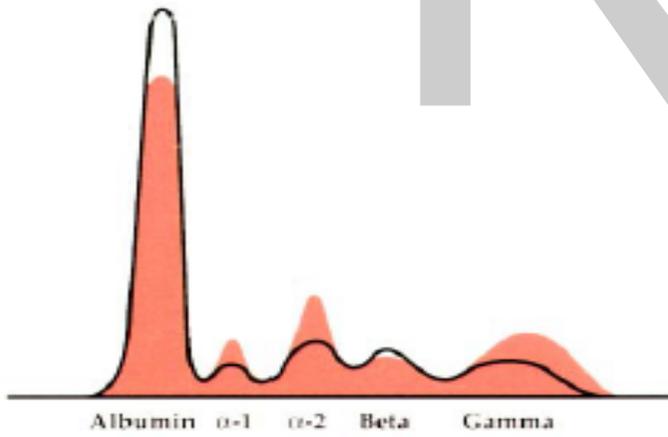




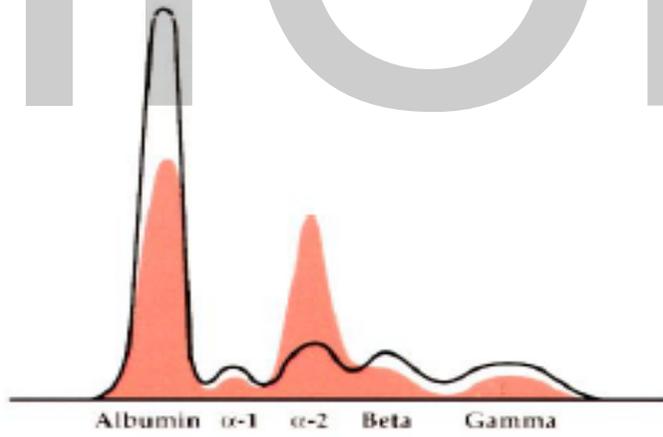
Alpha-1 Antitrypsin-Mangel



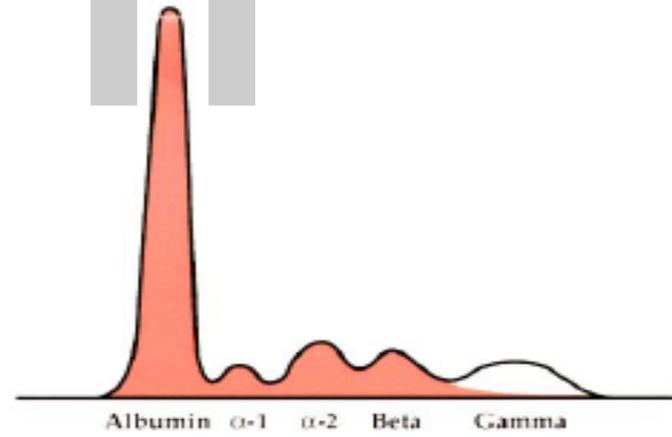
Akute Entzündung



Chronische Entzündung

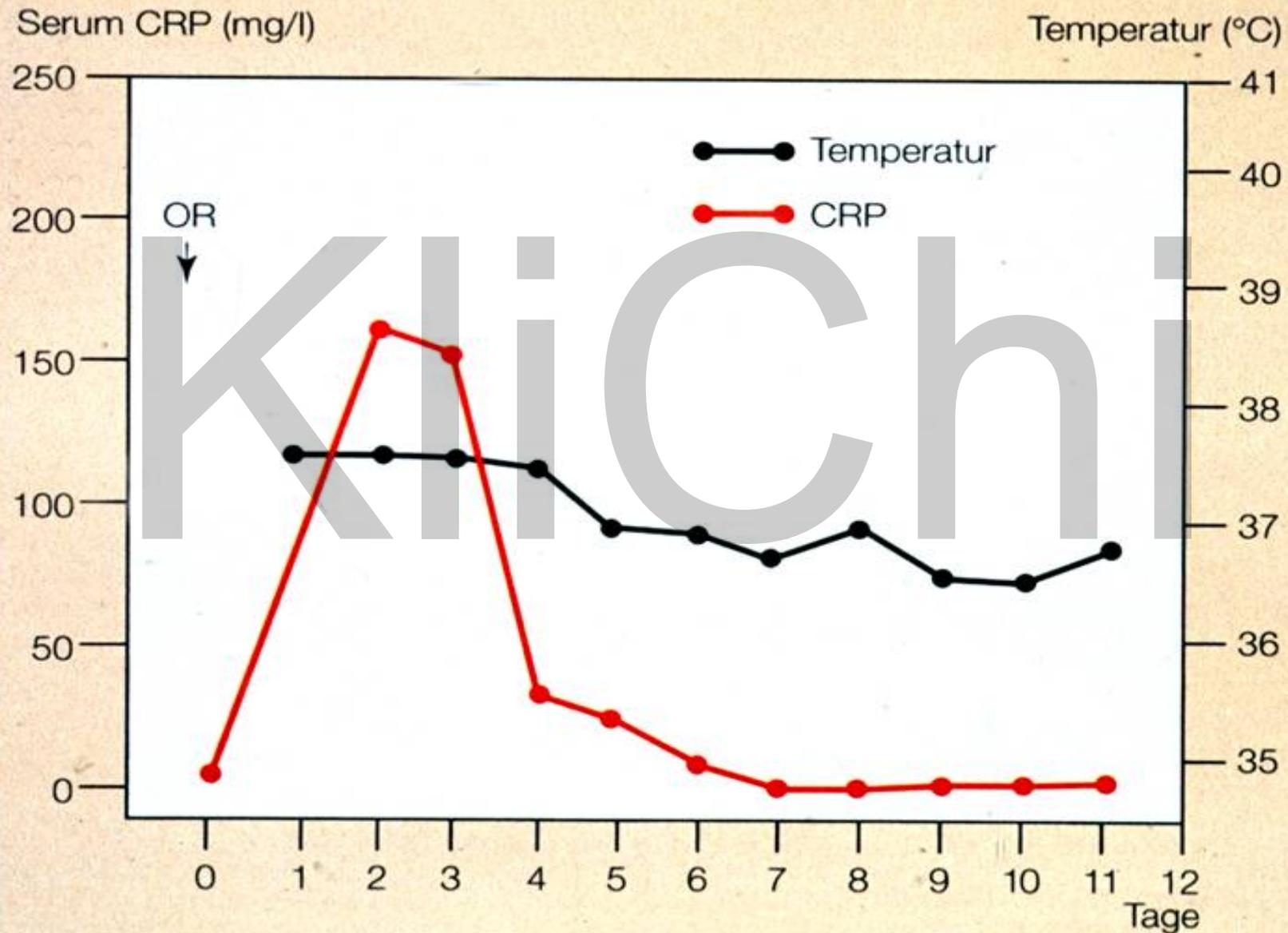


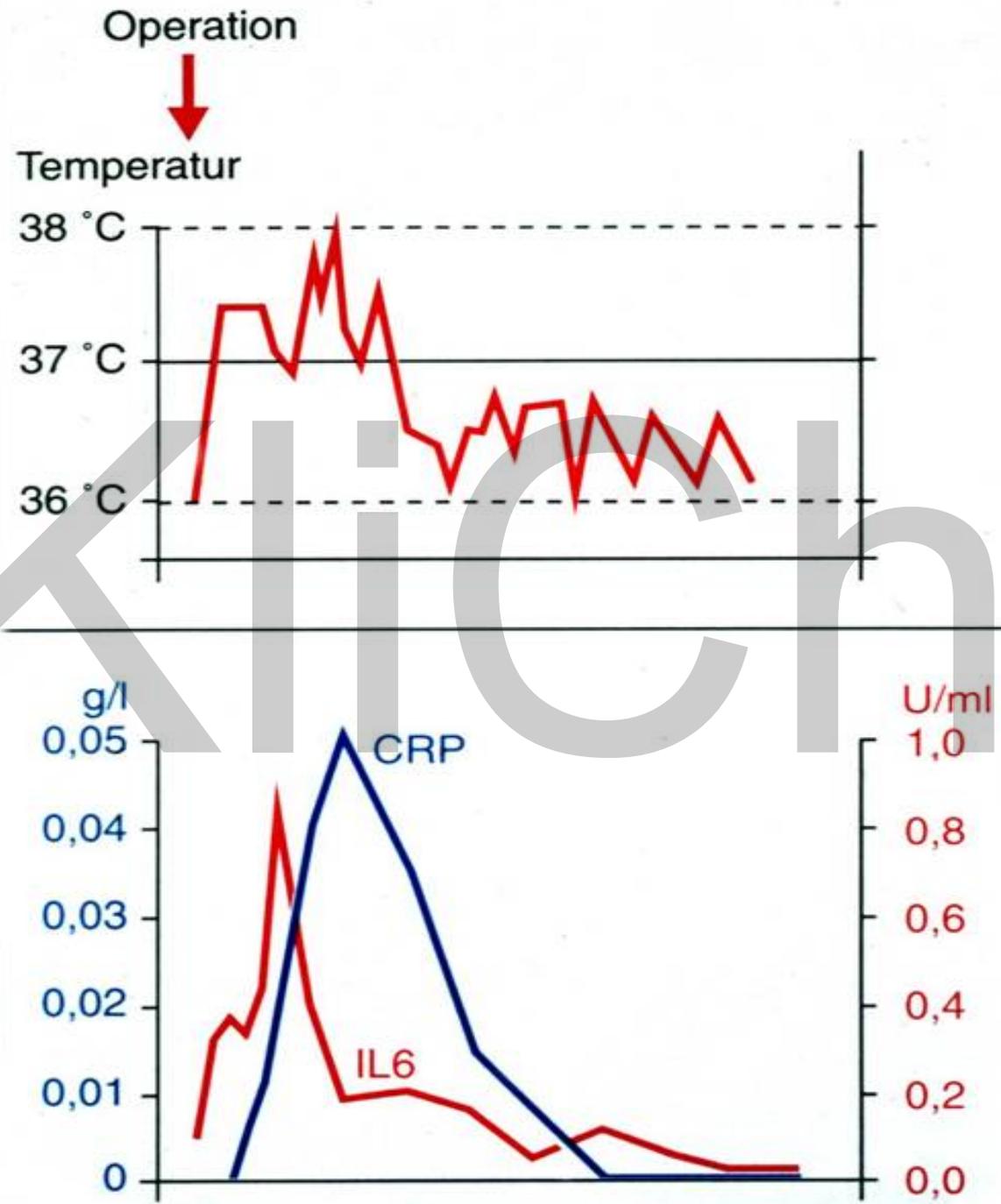
Nephrotisches Syndrom



Hypogammaglobulinämie

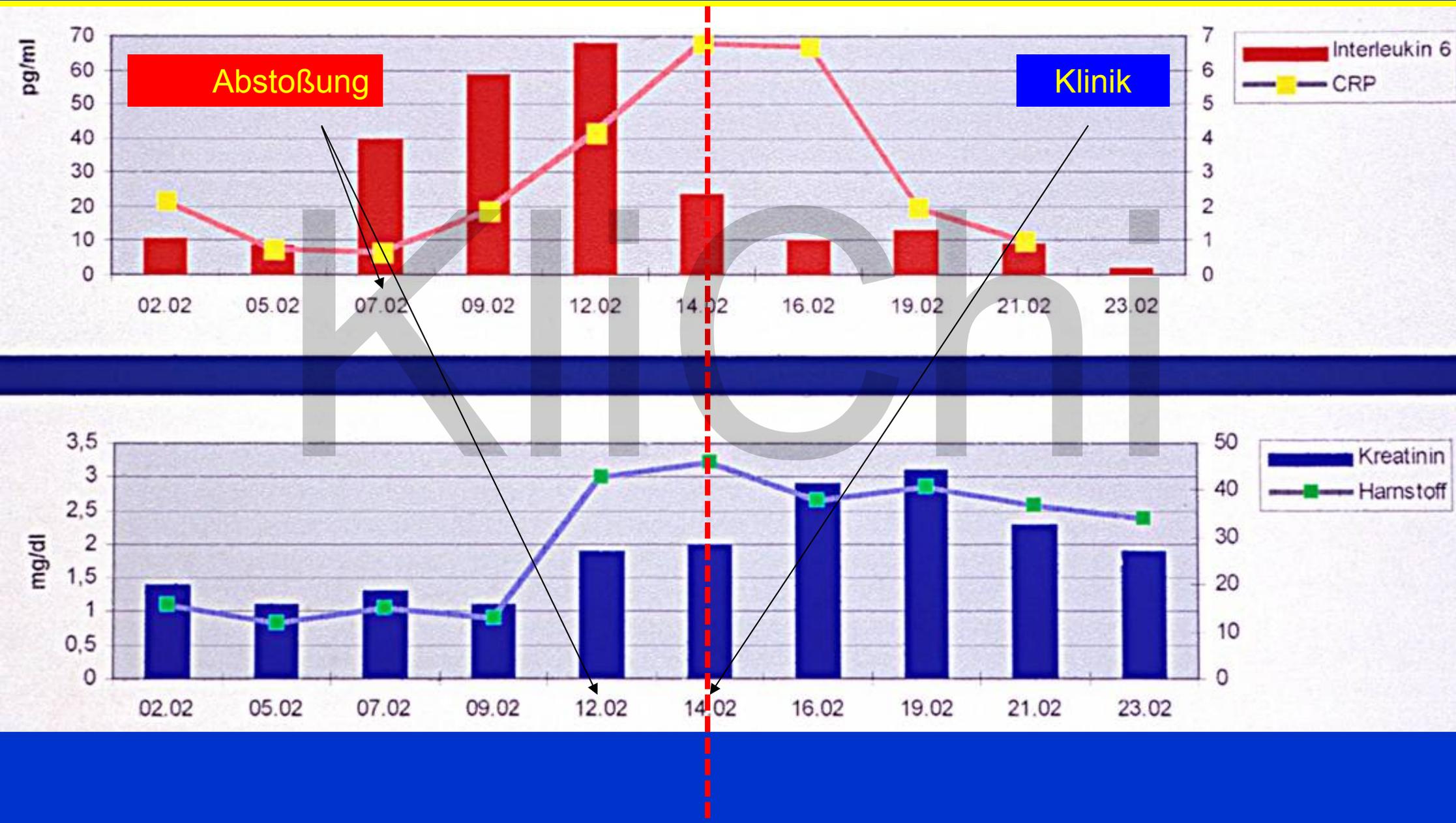
Verlaufsbeurteilung eines Patienten nach operativer Kolonresektion (OR)





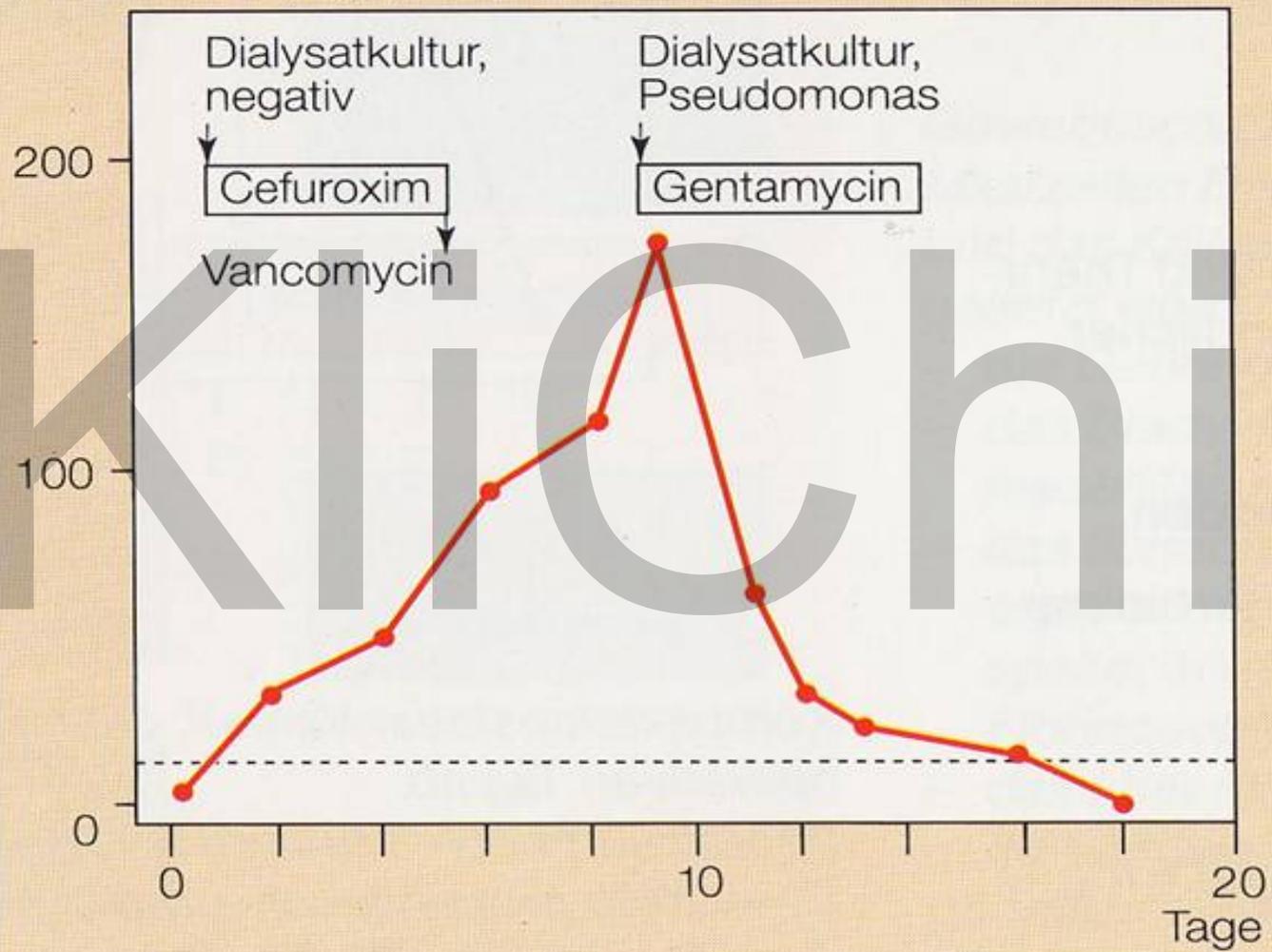
Abstoßung nach Nierentransplantation:

Immunologische Parameter als Frühindikatoren



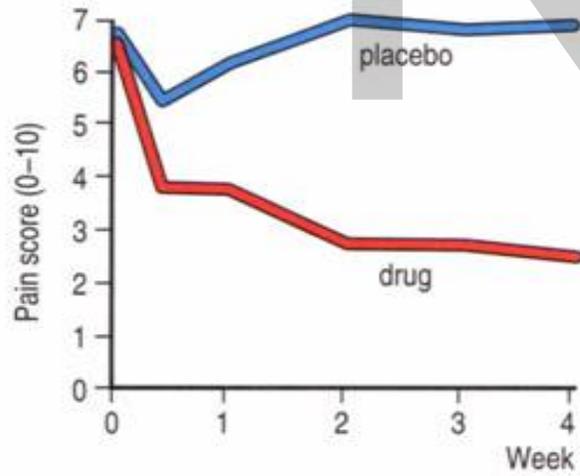
Infektion bei ambulanter Peritonealdialyse

Serum CRP (mg/l)

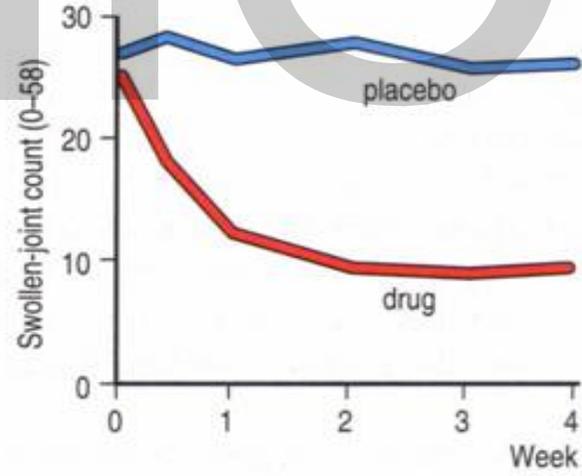




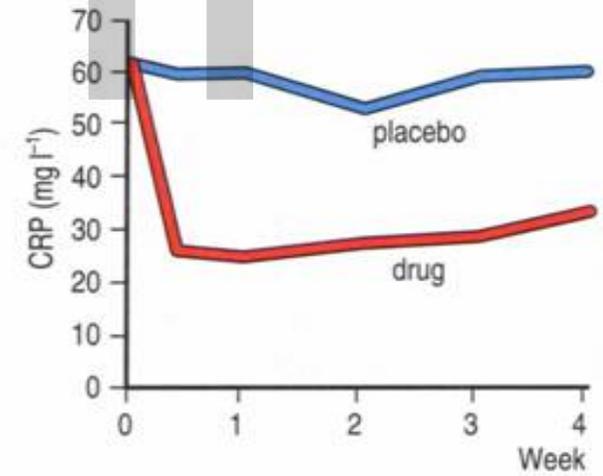
Subjective pain score



Swollen-joint count



C-reactive protein (CRP)





Neonatologie

– Amnion-Infekt-Syndrom (AIS)

- Klinik:
Vorzeitiger Blasensprung,
fetale + mütterliche Tachykardie,
weicher Uterus,
Fieber, Leukozytose
- Entscheidungsgrenze:
CRP > 20 mg/l
IL6 > 10 ng/l



Pädiatrie

– Frühgeborenen-Sepsis

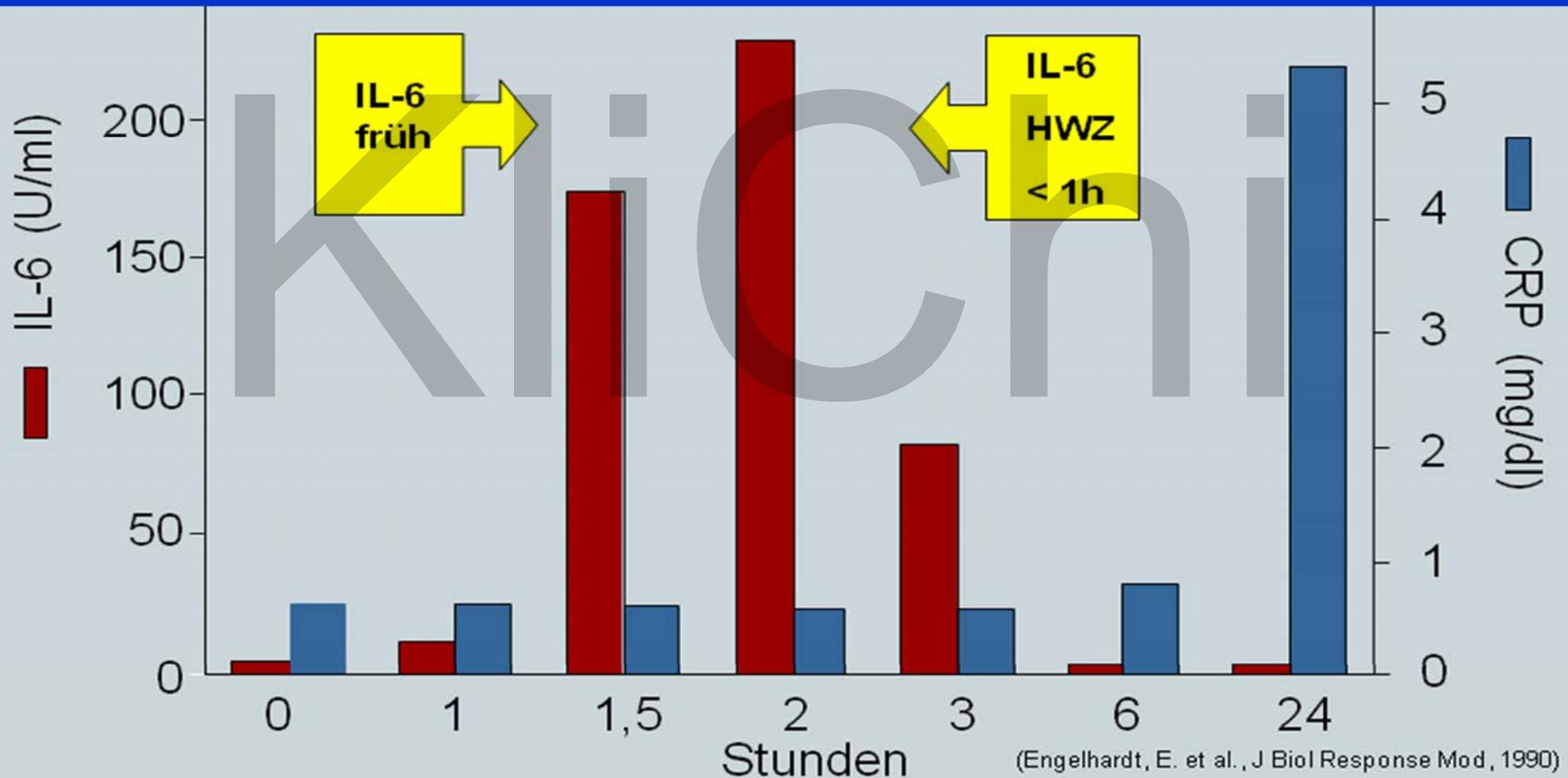
- Klinik
Neutropenie + Linksverschiebung, Thrombopenie

**DD: fetale Asphyxie, Mekonium-Aspiration,
zerebrale Blutung, kardio-vaskulärer Schock**

- Entscheidungsgrenze:
CRP > 10 mg/l
IL6 > 10 ng/l
TNF- α > 10 ng/l

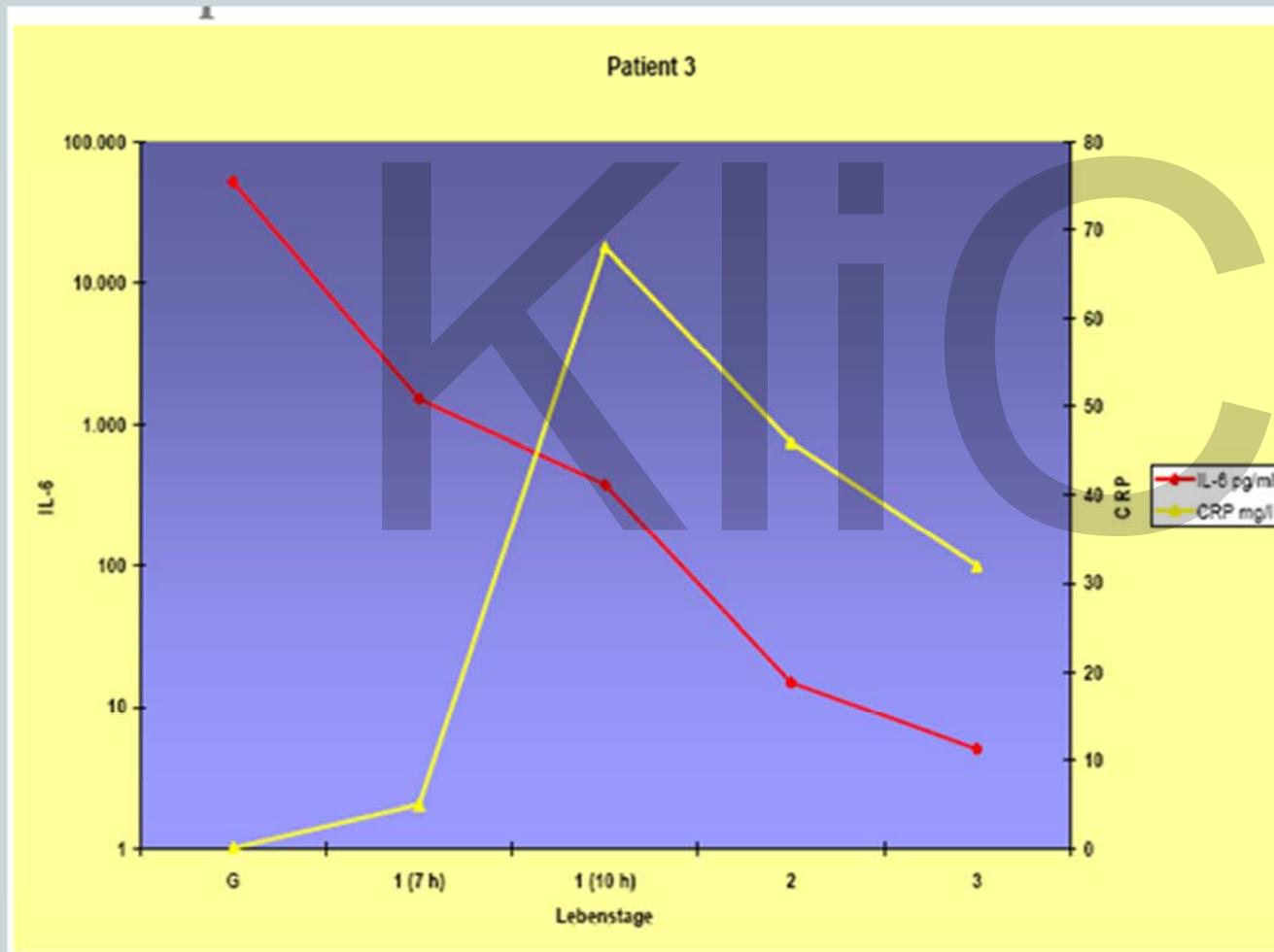
IL-6 in der Neonatologie

Zeitverlauf von IL-6 und CRP nach LPS-Injektion



IL-6 in der Neonatologie

B-Streptokokken-Sepsis

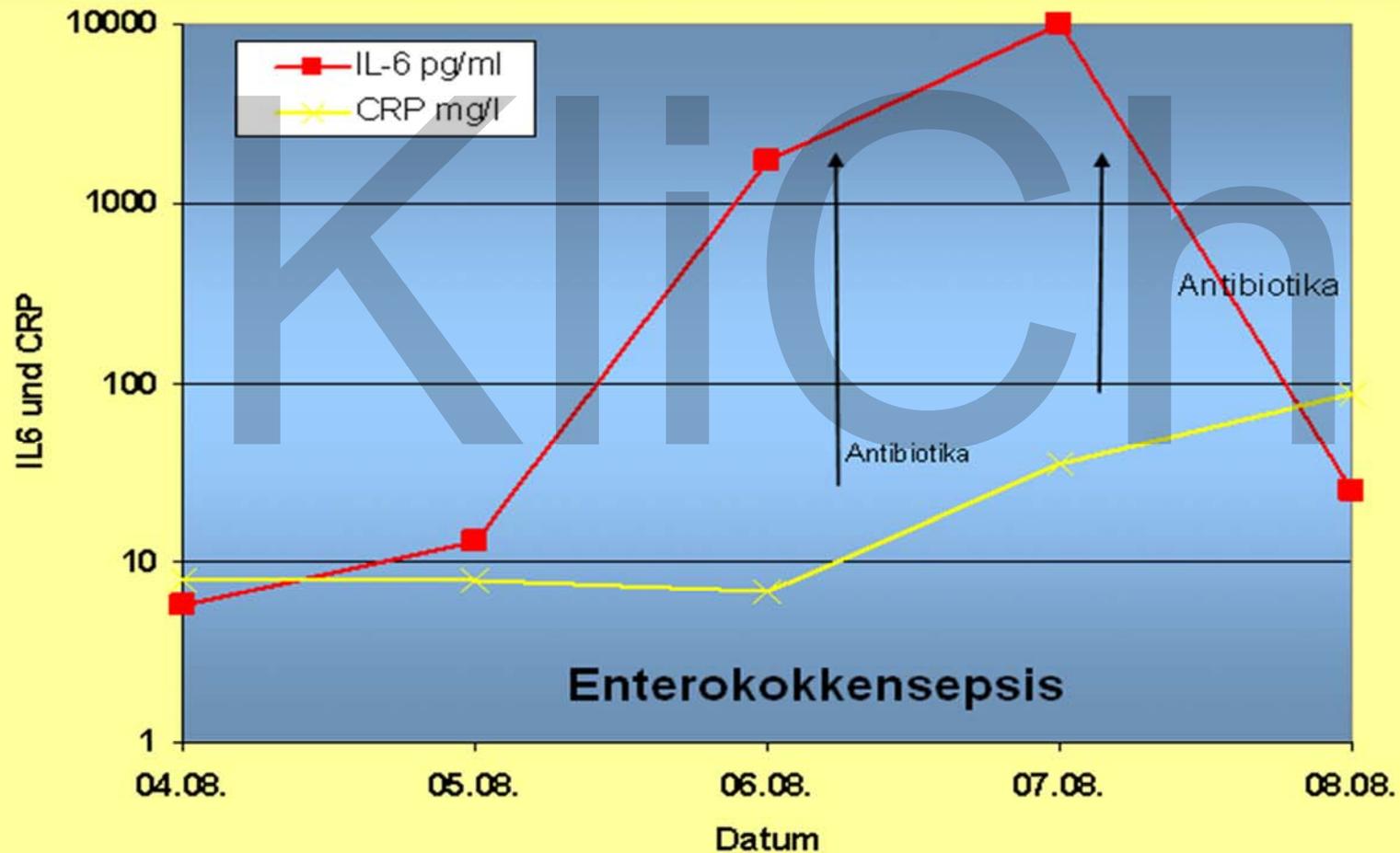


B-Streptokokken-Sepsis

- Neugeborenes bei Geburt als überwärmt aufgefallen
- Temperatur 37,8 °C, Apgar 9/10/10, NSpH 7,22
- normales Blutbild (I/T 0,1)
- CRP (< 0,1 mg/l);
- **IL6 51300 pg/ml**
- umgehend antibiotisch behandelt
- IL6 ging innerhalb von 24 h zurück
- CRP war nach 7 h noch normal, nach 10 h 68 mg/l (erstmal erhöht!), normalisierte sich nach 4 Tagen
- Neugeborenes ohne klinische Symptome, kein Fieber mehr
- Retrospektiver Befund: Mutter Infekt mit CRP 91 mg/l, Vaginalabstrich Streptokokken der Gruppe B

IL-6 in der Neonatologie

Enterokokkensepsis



IL-6 in der Neonatologie

positiver und negativer prädiktiver Wert von IL-6 für die frühe neonatale Sepsis

Neonatales Blut	IL-6 (> 160 pg/ml)
PPW (%)	67
NPW (%)	100

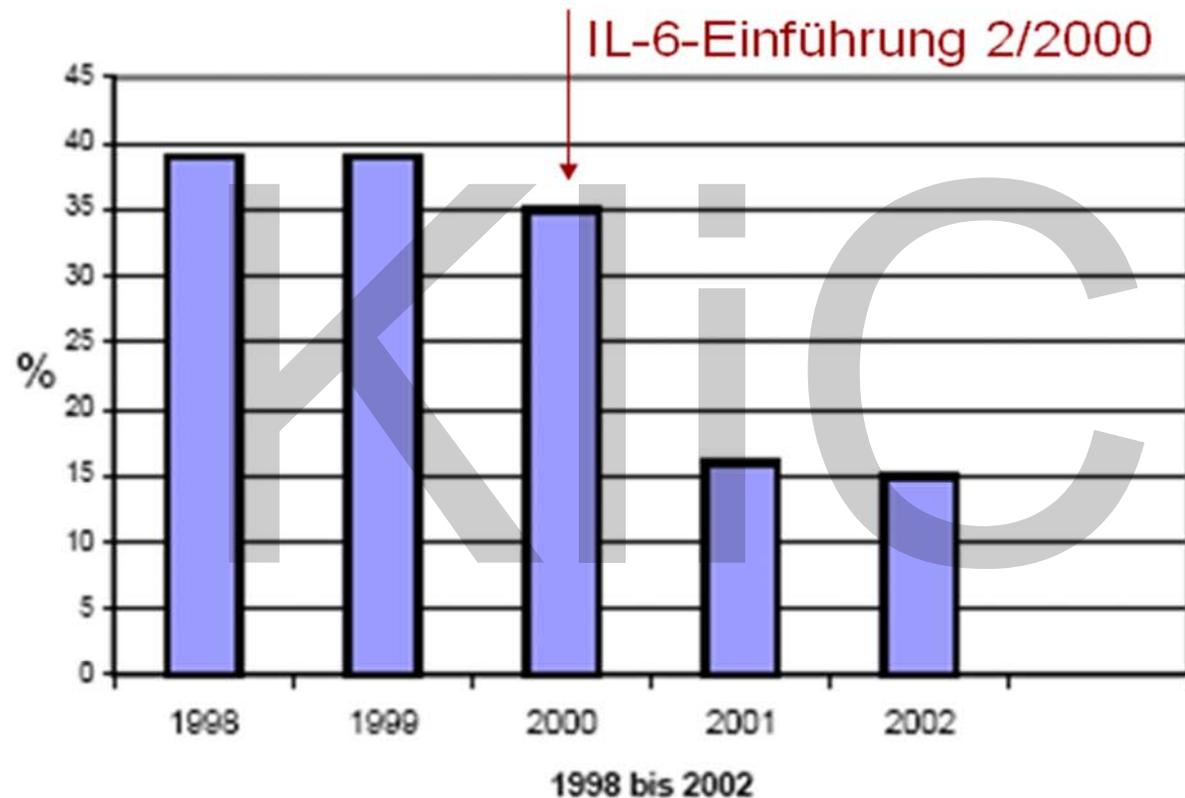
Martin et al.; Pediatrics 2001

Nabelschnurblut	IL-6 (> 100 pg/ml)
PPW (%)	76
NPW (%)	97

Berner et al.; Pediatr Res 1998;44:469-77
35 NG mit pos. Blutkultur oder mit klin. Sepsis, 66 „nicht-infizierte“ NG mit initialem V.a. Sepsis.

IL-6 in der Neonatologie

Qualitätssicherung

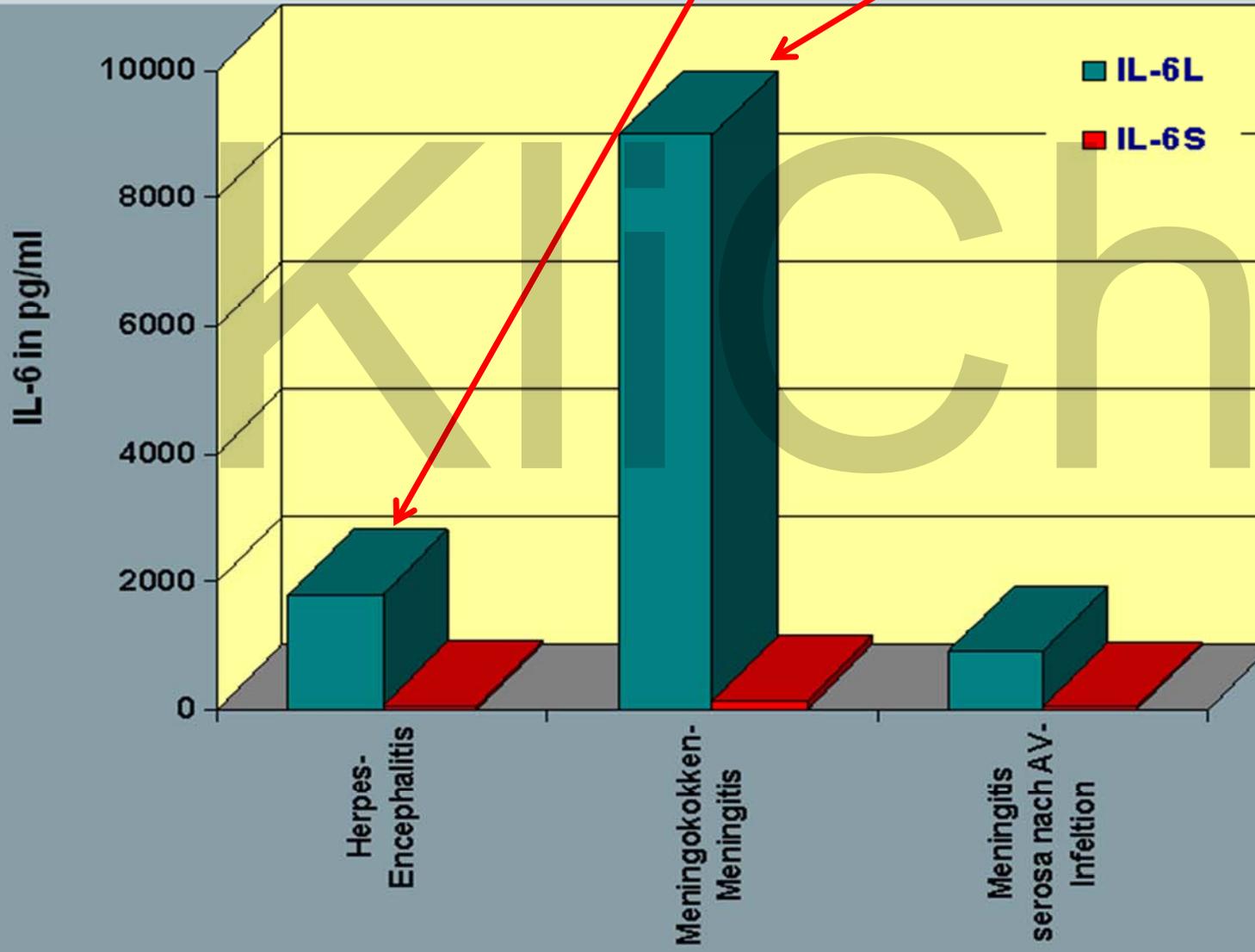


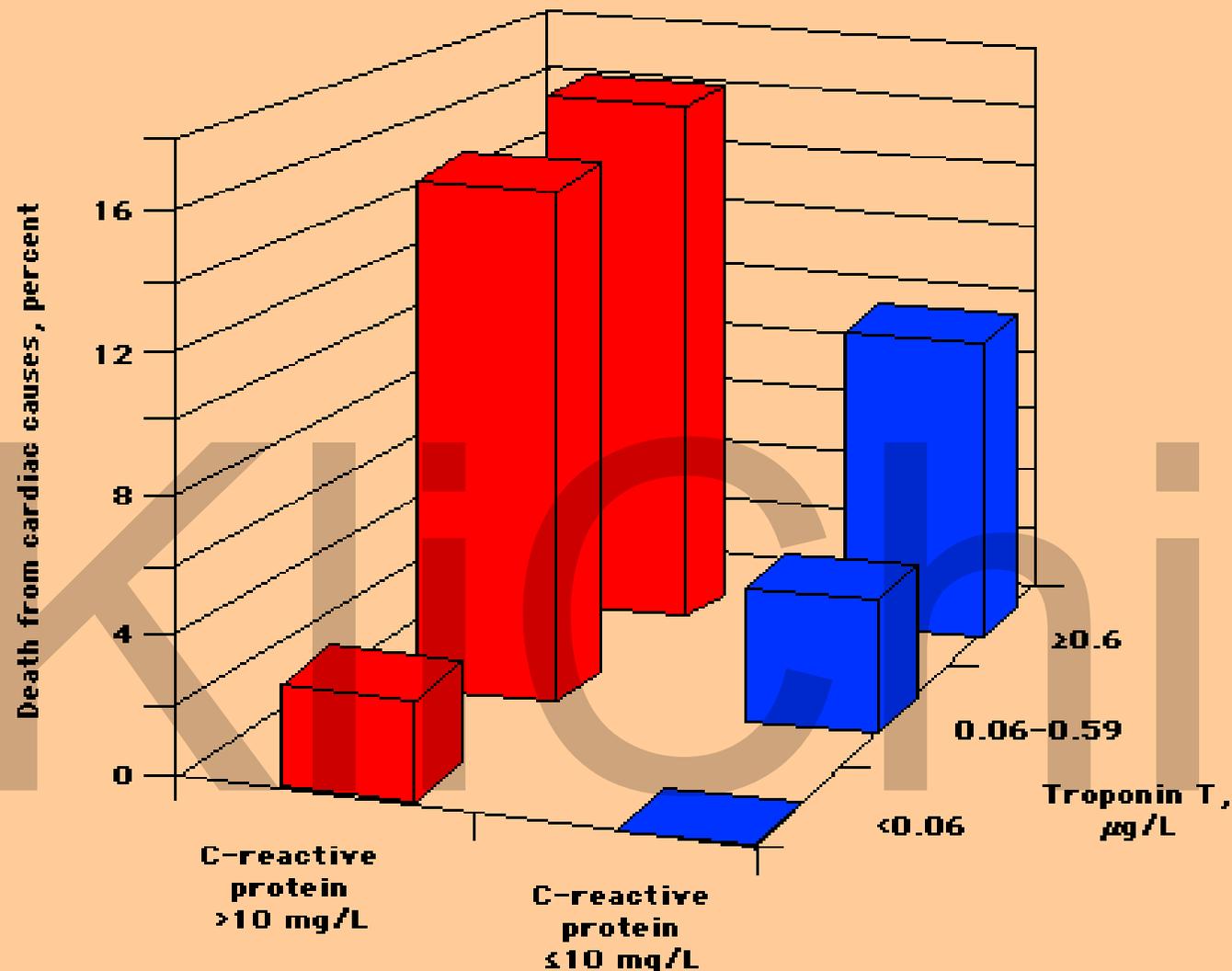
Perinatologische und
Neonatologische
Qualitätssicherung im
Freistaat Sachsen
Ergebnisse 2002
Erfahrungen mit
Interleukin 6
Pernice, W
KKH Torgau

Abbildung 16: Antibiotikatherapie bei Neugeborenen mit Infektionsverdacht

IL-6 in der Neonatologie

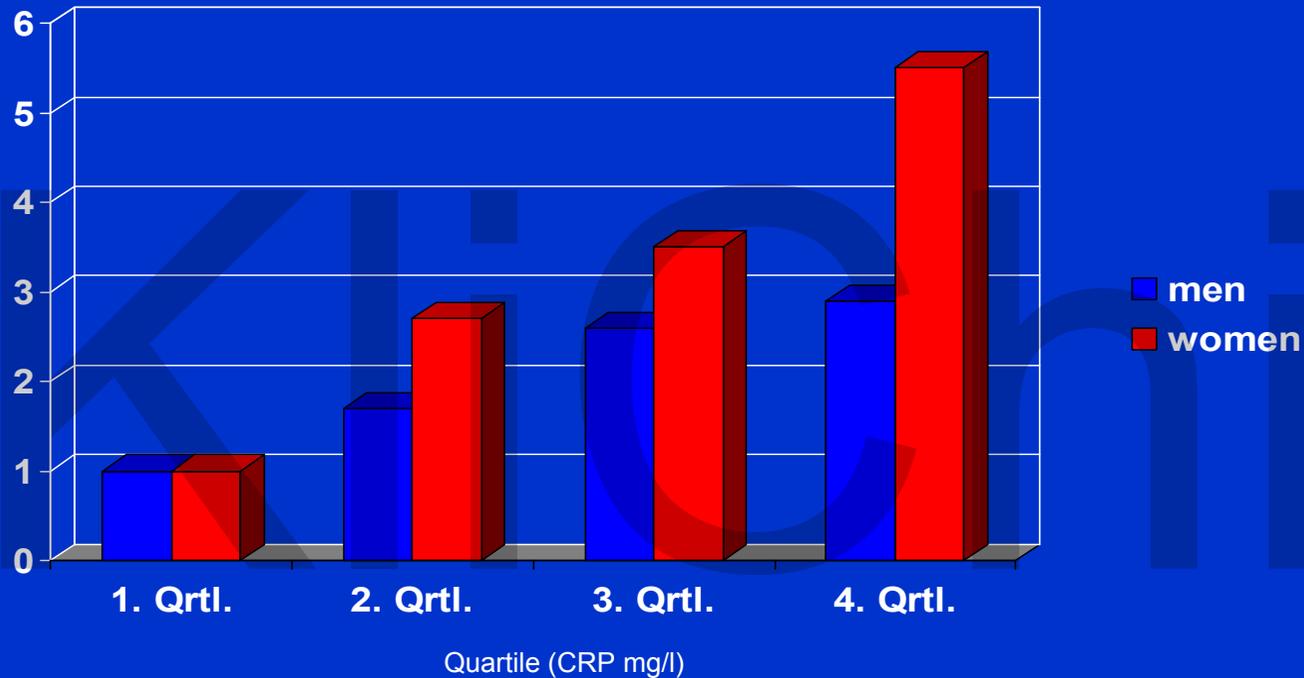
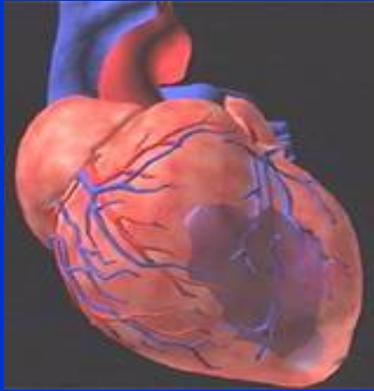
Meningitidsdiagnostik: DD virale vs. bakterielle Infektion





Elevated levels of C-reactive protein predict long-term outcome in unstable angina In the FRISC trial of 917 patients with unstable angina, elevated levels of C-reactive protein, obtained within 24 hours, are associated with an increased incidence of death from cardiac causes at two years; its effects are additive to maximal troponin T levels. (Data from Lindahl, B, Toss, H, Siegbahn, A, et al, N Engl J Med 2000; 343:1139.)

Herzinfarkt: CRP und relatives Risiko



Grenzwert: < 10 mg/l

women	<1.5	1.5-3.7	3.8-7.3	>7.3
men	<0.6	0.6-1.1	1.2-2.1	>2.1

Women's Health Study (Ridker PM NEJM, 1997)

Physicians' Health Study (Ridker PM Circulation, 1998)

Procalcitonin (PCT) vs. Mikrobiologie

Systemische Infektion

- Gram negative Bakterien
> 100 ng/ml
- Gram positive Bakterien
> 50 ng/ml
- Parasiten & Pilze
> 10 ng/ml
- Negativ bei:
Viren, intrazellulären Erregern
=> **Neopterin**

Lokale Infektion

- 0,05 - 0,5 ng/ml
- < 0,05 ng/ml (gesund)

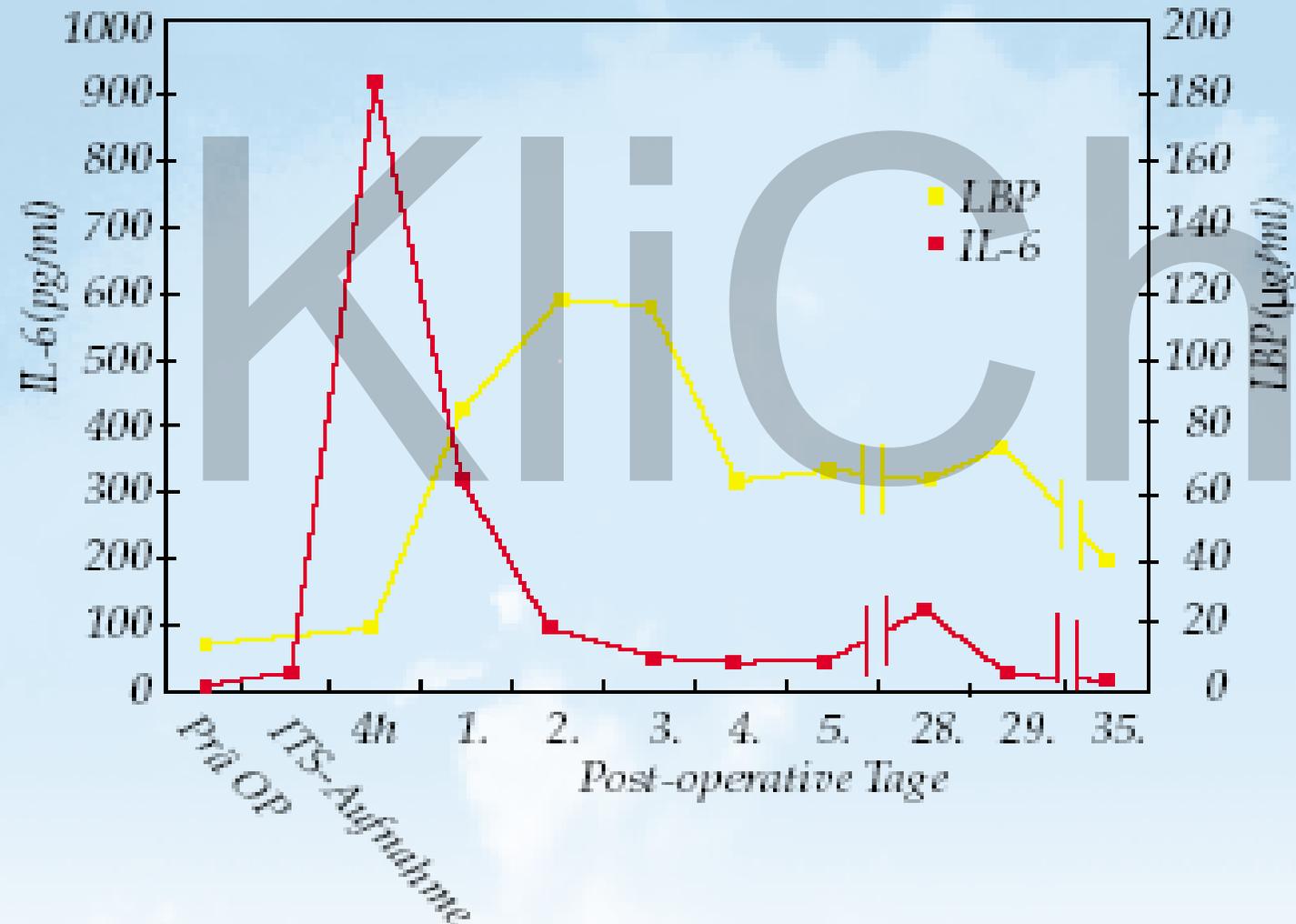
Vorteile

- Abnahmezeitpunkt jederzeit
- Volumen klein
- Gefäße, Transport & Lagerung unproblematisch
- Keine Kontamination
- Auch gekapselte Prozesse (Abszess)
- Schnelles Ergebnis (2 Std.)
- **Quantitatives Ergebnis**
- Preiswert

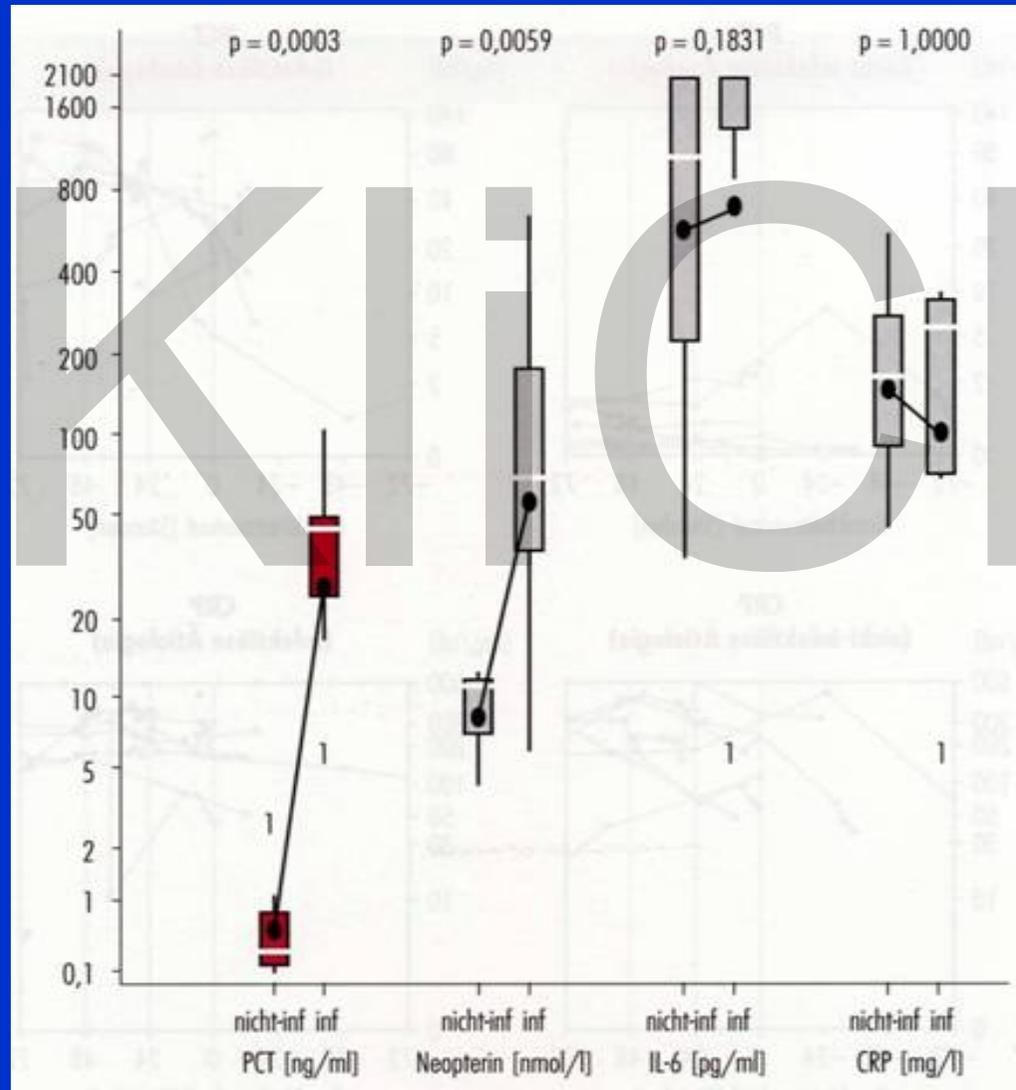
Nachteile

- **Keine Keimidentifizierung**
- **Kein Antibiogramm**

Lipopolysaccharid-Bindendes-Protein (LBP) bei Abszess



Procalcitonin + Neopterin vs. CRP + Interleukin 6

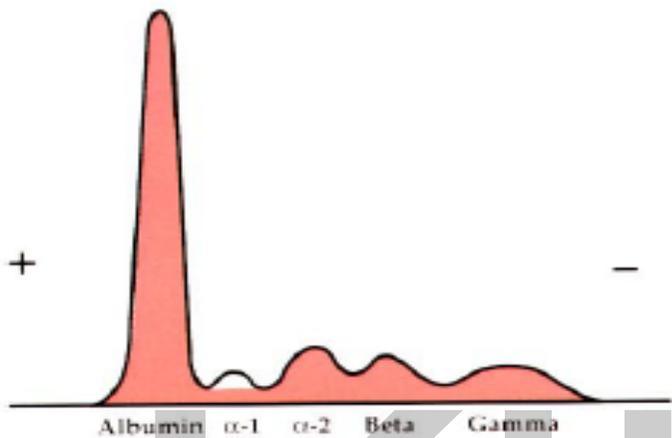


KLAUSUR HINWEIS

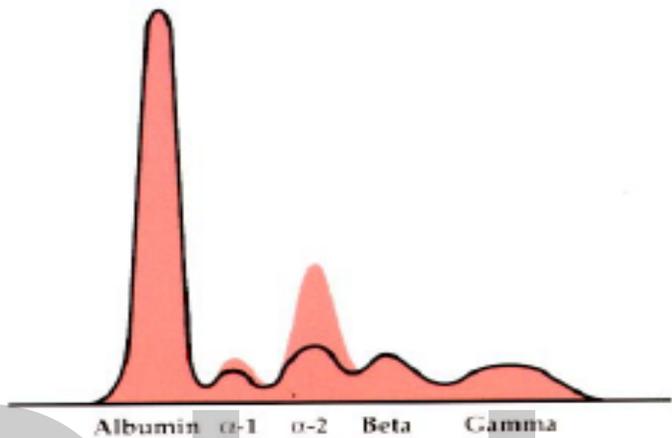


Differential-Blutbild

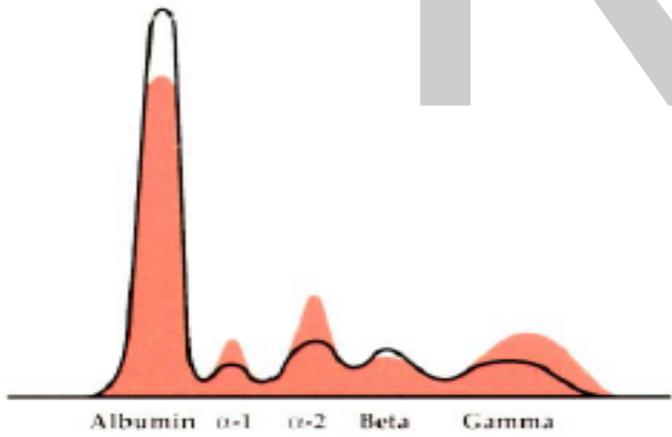
	Bakteriell	Viral	Steril	Allergisch	Chronisch
Granulozyten	(↑↑↑)	(↕)	↑	(↑)	(↑)
Links- verschiebung	↑		(↑)		
Monozyten					↑
Lymphozyten		↑ (↓)			
Eosinophile				↑	



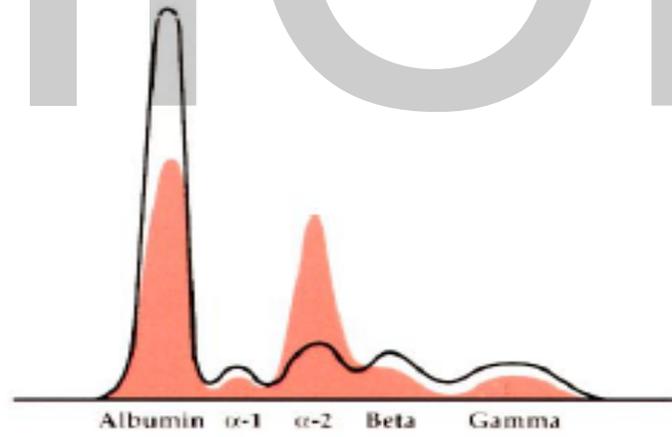
Alpha-1 Antitrypsin-Mangel



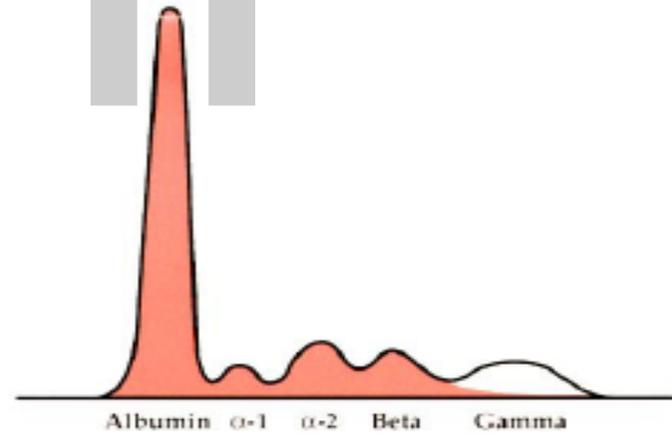
Akute Entzündung



Chronische Entzündung



Nephrotisches Syndrom



Hypogammaglobulinämie

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Kardiale Diagnostik



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Strasse 33

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

zlab-lehre.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

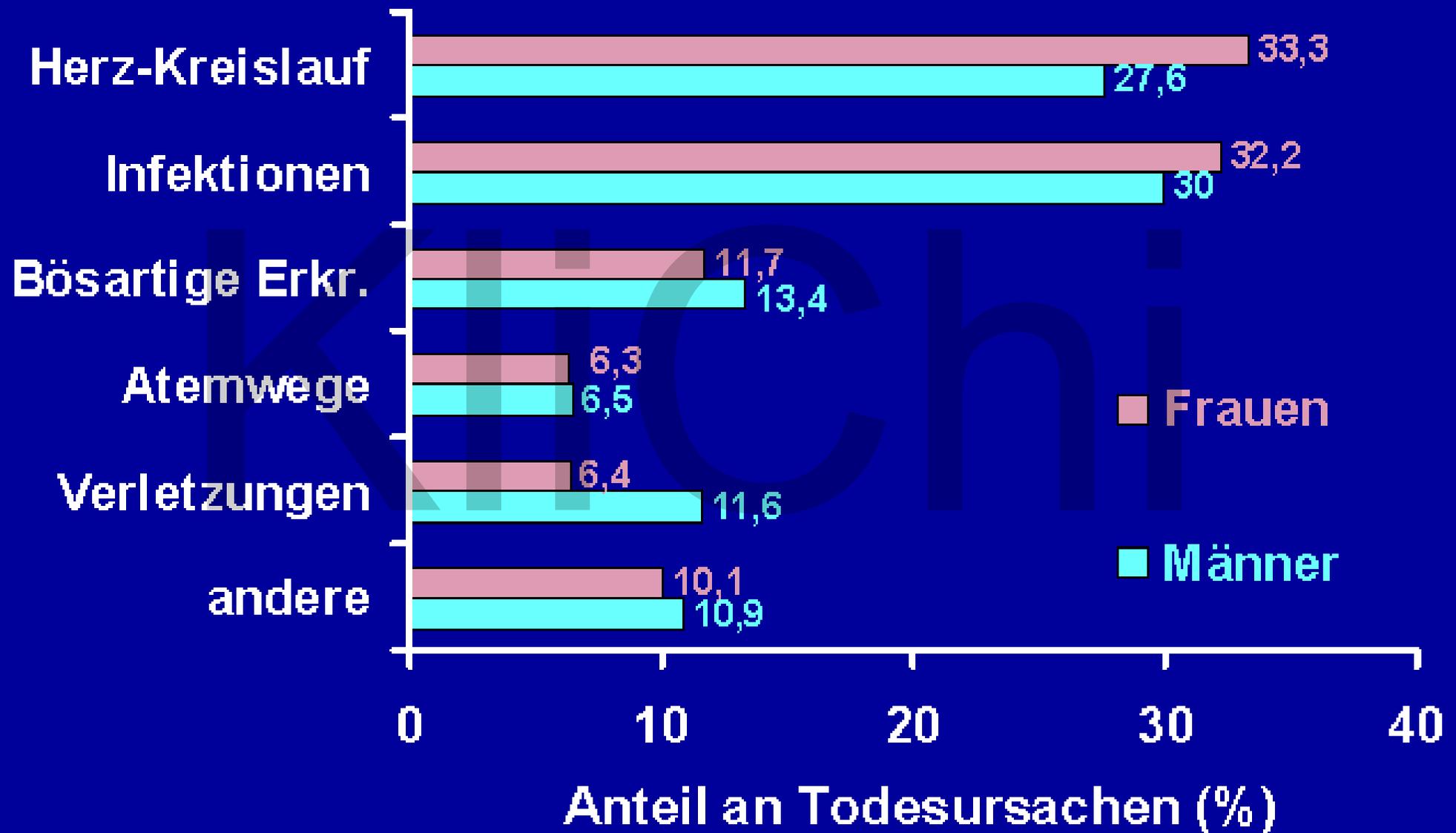
Sommersemester 2012

Kardiale Diagnostik

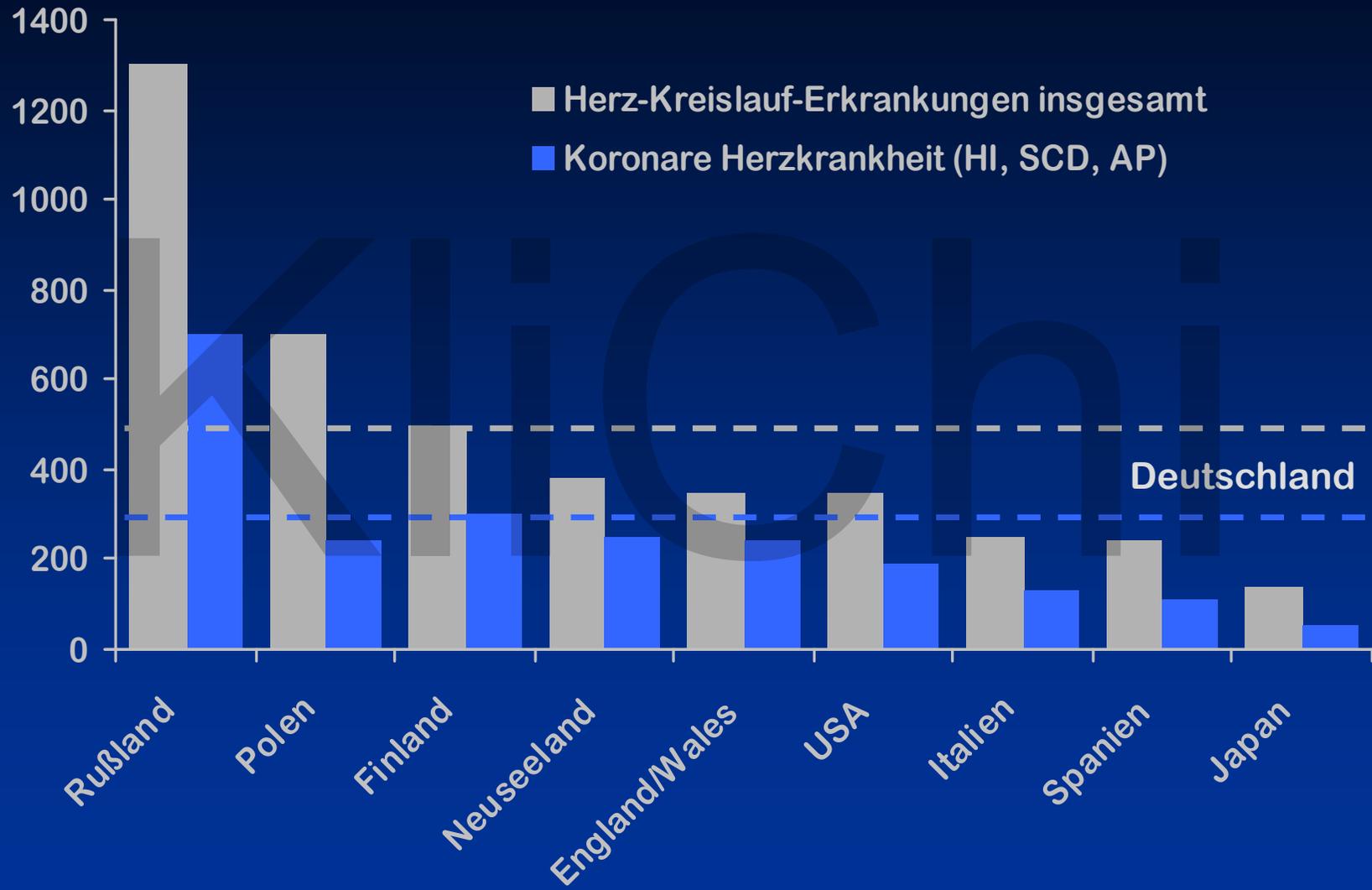
Akutes Koronarsyndrom (ACS)
& akuter Myokardinfarkt (AMI)

Herzinsuffizienz

Todesursachen weltweit 1999



Jährliche Todesfälle/
100.000 Einwohner



Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Nicht modifizierbar

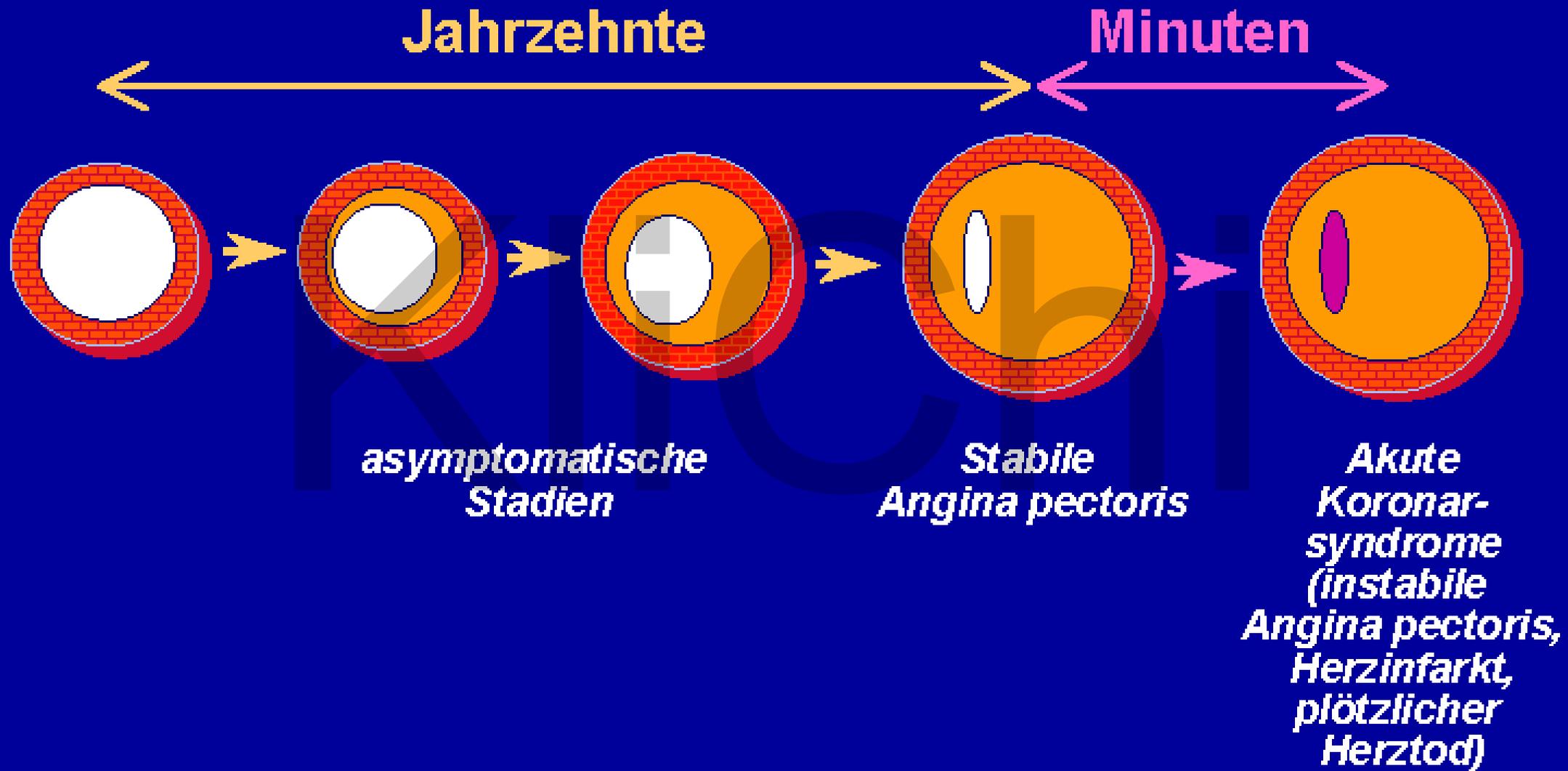
- Positive Familienanamnese
- Positive Eigenanamnese
- Geschlecht (männlich)
- Alter (M > 45 J., F > 55 J.)

Modifizierbar

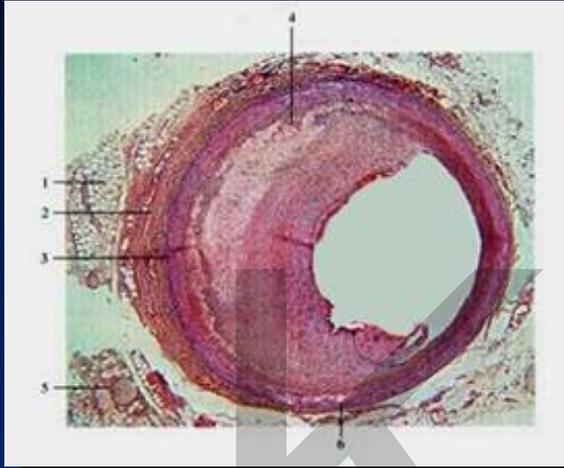
- Rauchen
- Ernährung / Übergewicht
- Exzessiver Alkoholmißbrauch
- Körperliche Inaktivität

- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Dyslipidämien / Hyperlipidämien
 - hohes LDL-Cholesterin
 - niedriges HDL-Cholesterin
 - hohe Triglyceride
 - [hohes Lipoprotein(a)]
- Hyperhomocysteinämie
- Entzündung

Zeitablauf der Koronaren Herzkrankheit



Arterielle Thrombose

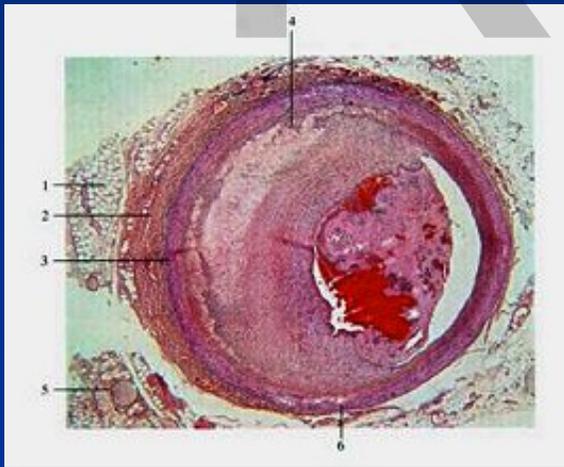


Arteriosklerose

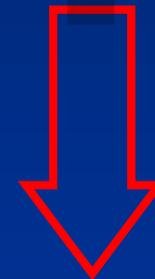
langsam
(Jahre)



Plaqueruptur



schnell
(Minuten)



Gefäßverschuß

Manifestationen

Häufig

Herzinfarkt

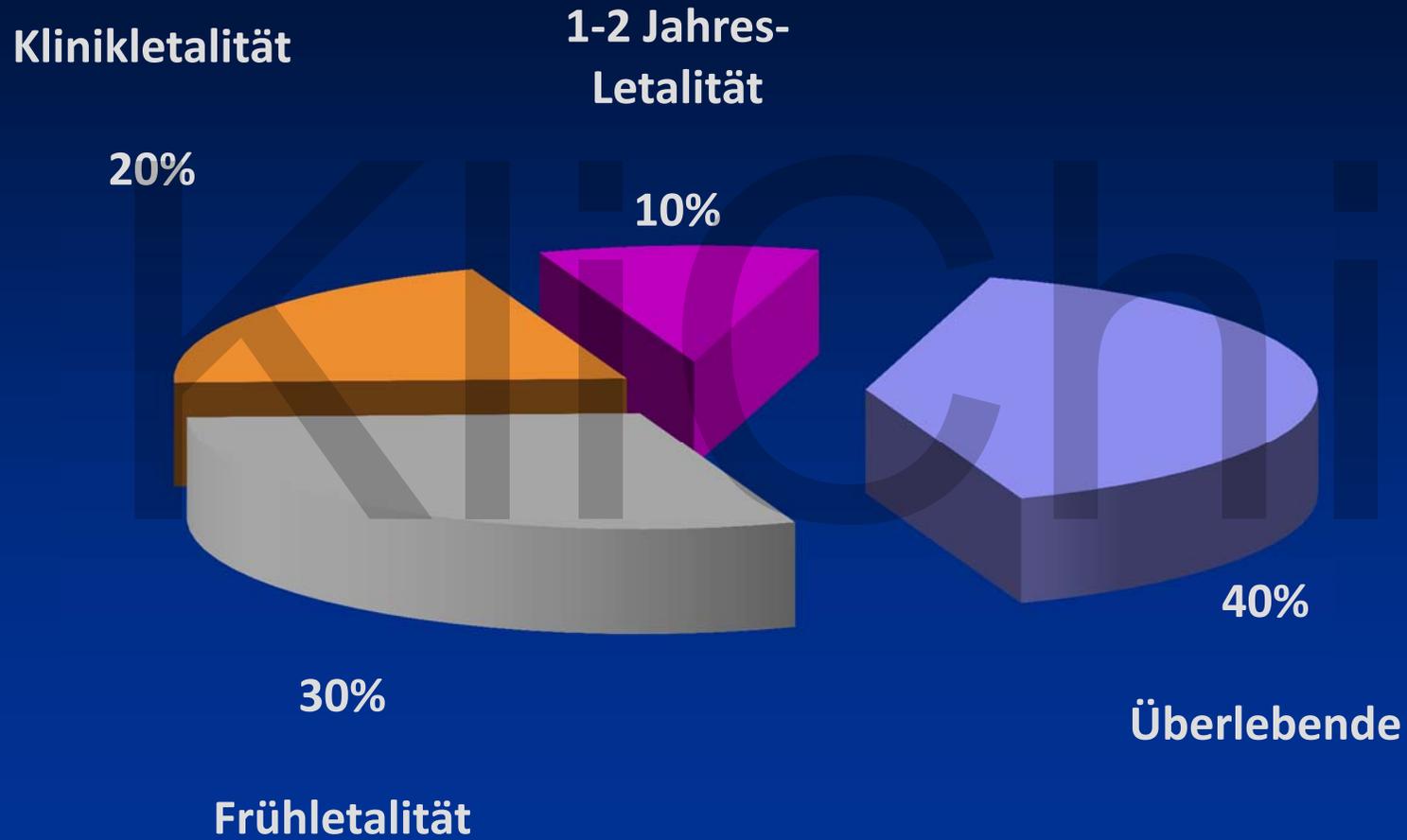
Schlaganfall



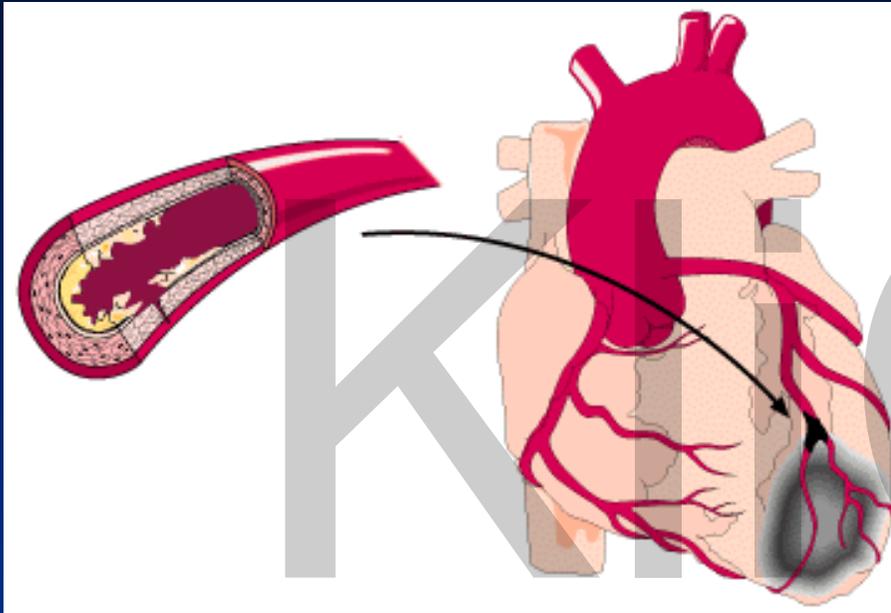
Selten

Extremitäten- und Viszeralarterien

Letalität



Betroffene Gefäße

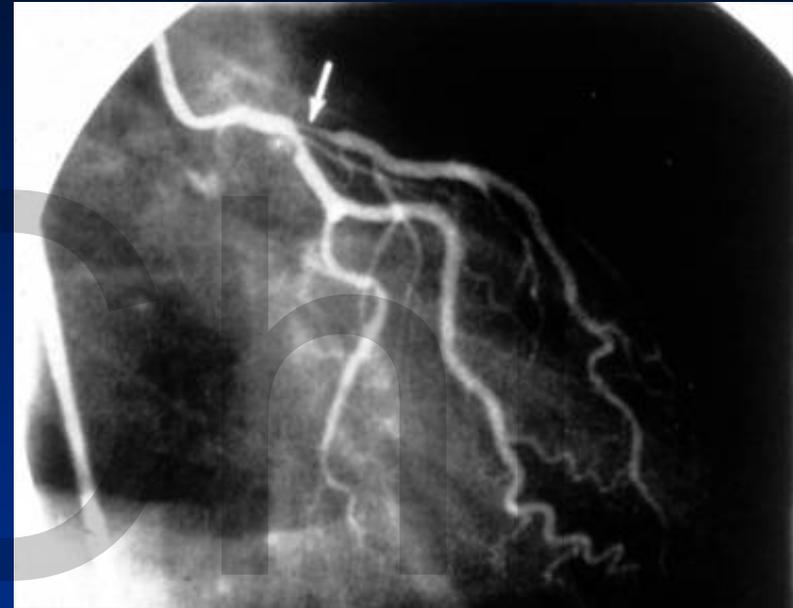


Herzkranzgefäße

A. coronaria dextra

A. coronaria sinistra

(R. circumflexus, R. interventr. ant.)

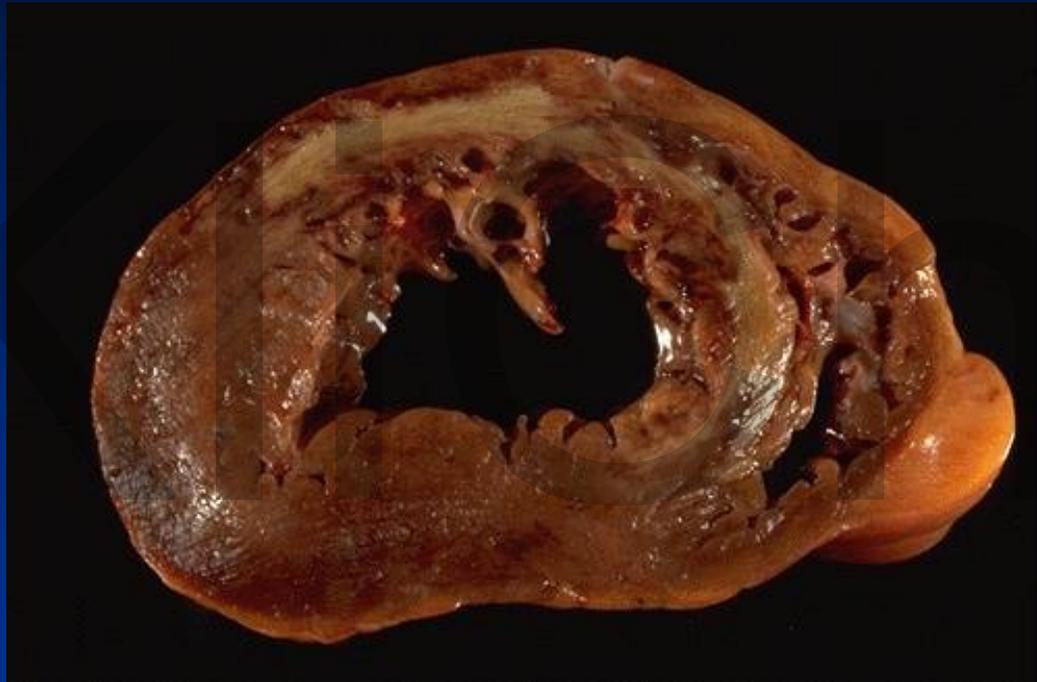


Koronarangiographie

Stenose der A. coronaria sinistra

Herzinfarkt

Ischämische Myokardnekrose



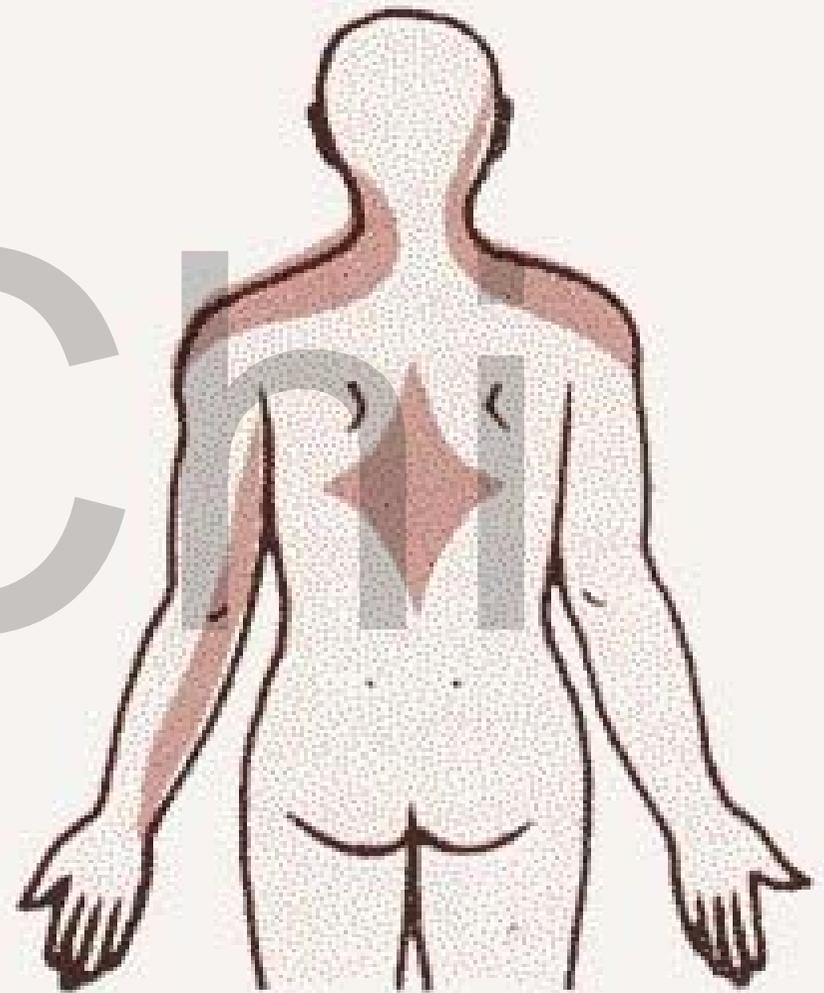
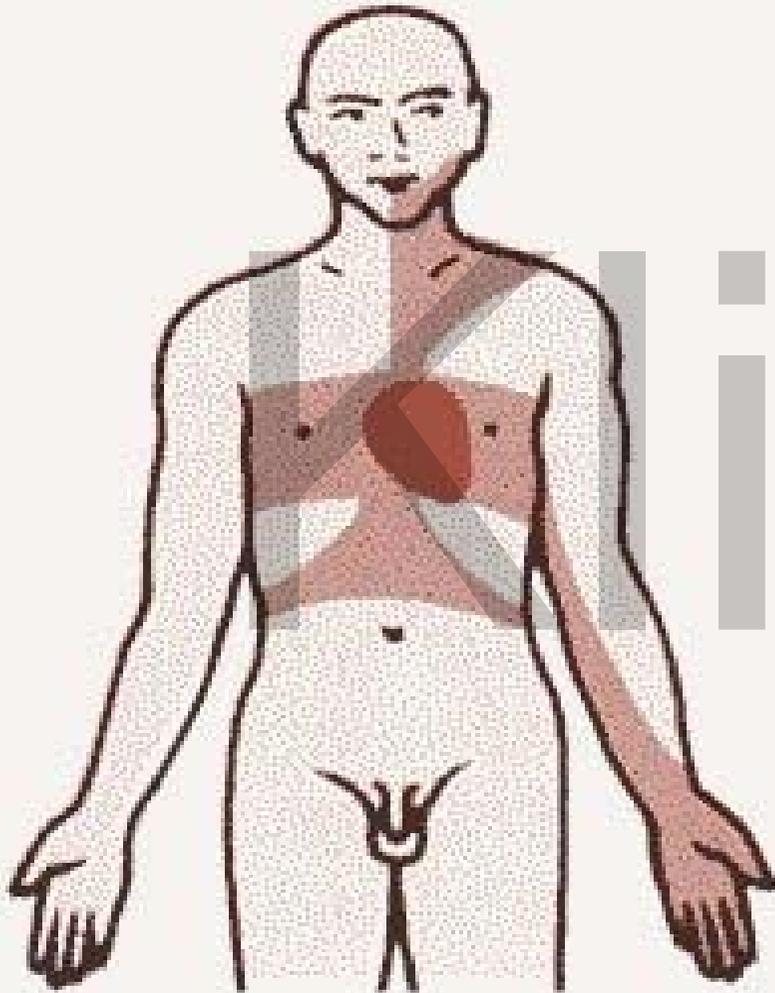
„durch Minderdurchblutung hervorgerufenes Absterben von Herzmuskelzellen“

Klinisches Bild



Intensive Präkordialschmerzen, die durch Ruhe oder Nitroglycerin kaum zu beeinflussen sind.

Schmerzzonen



Schmerzzonen bei Angina pectoris

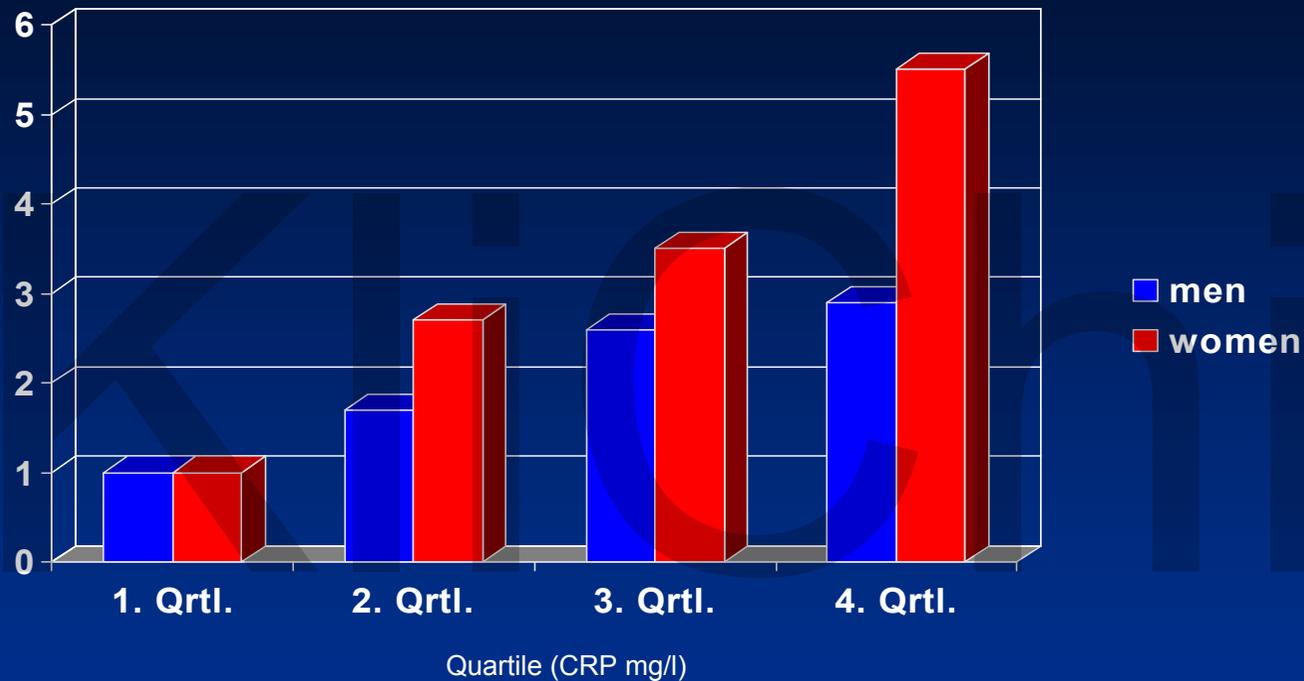
Stabiler
Plaque

Lokale/systemische
Entzündung

hsCRP, SAA, IL-6

Klinichi

Herzinfarkt: CRP und relatives Risiko

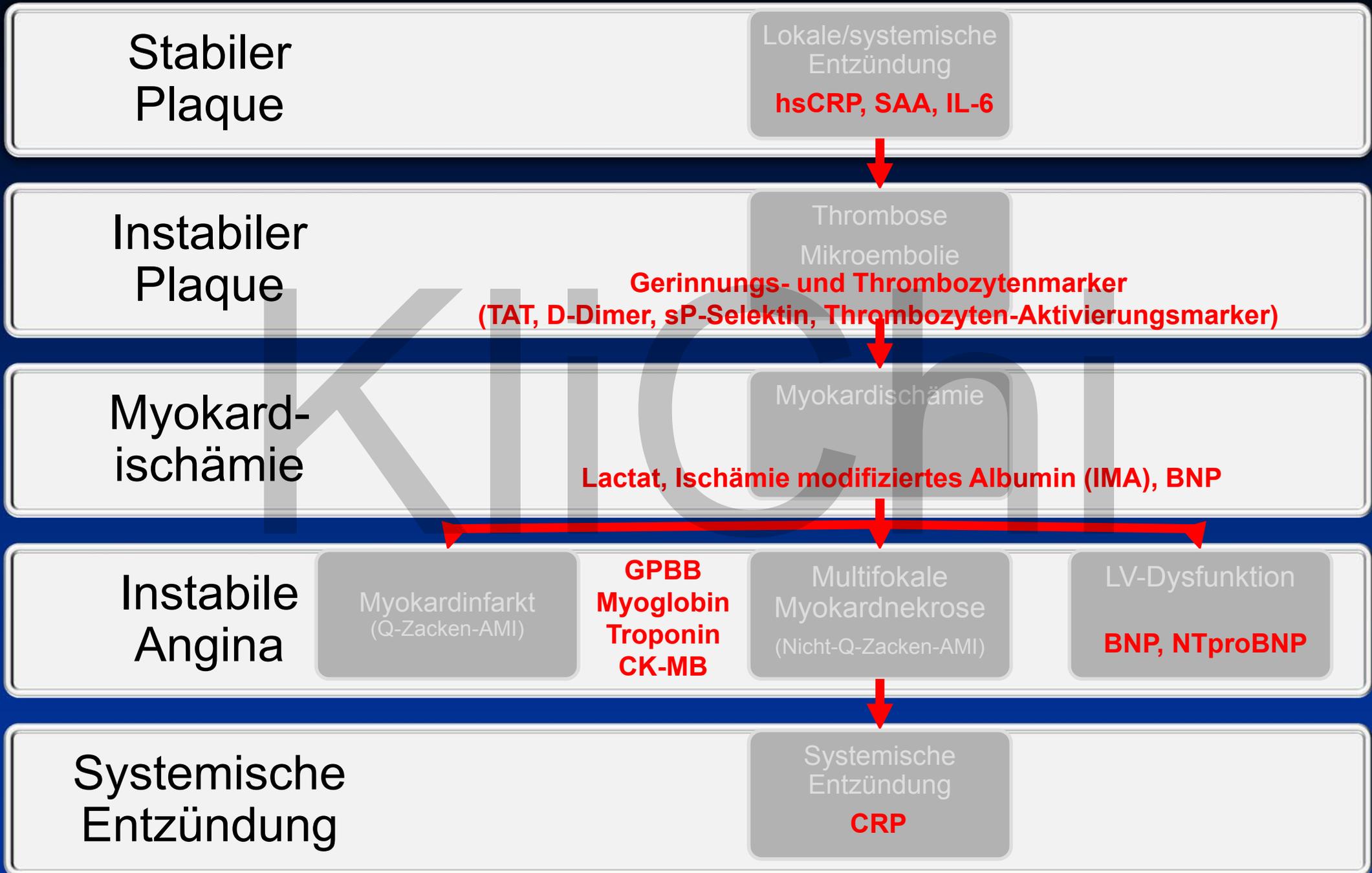


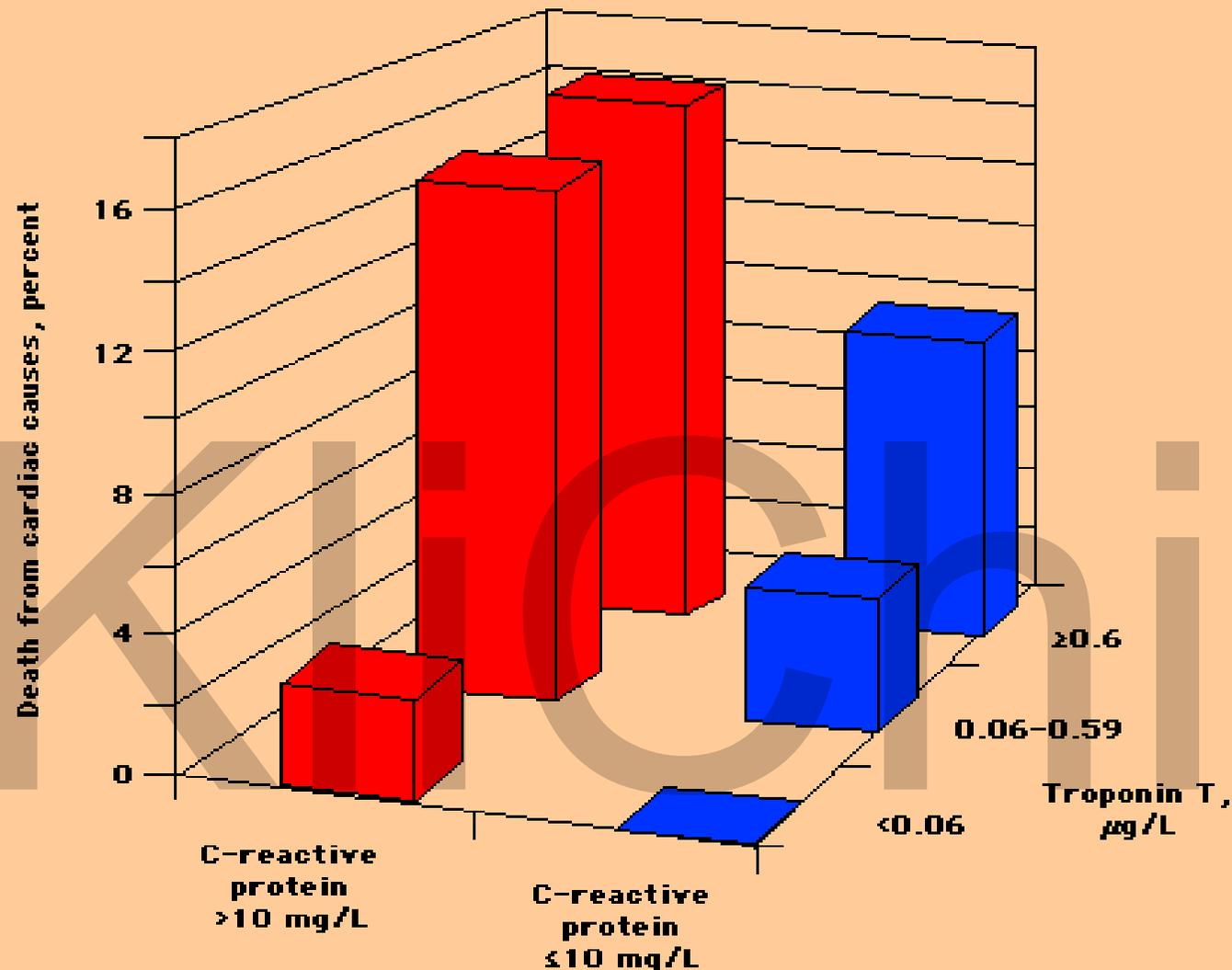
women	<1.5	1.5-3.7	3.8-7.3	>7.3
men	<0.6	0.6-1.1	1.2-2.1	>2.1

Women's Health Study (Ridker PM NEJM, 1997)

Physicians' Health Study (Ridker PM Circulation, 1998)

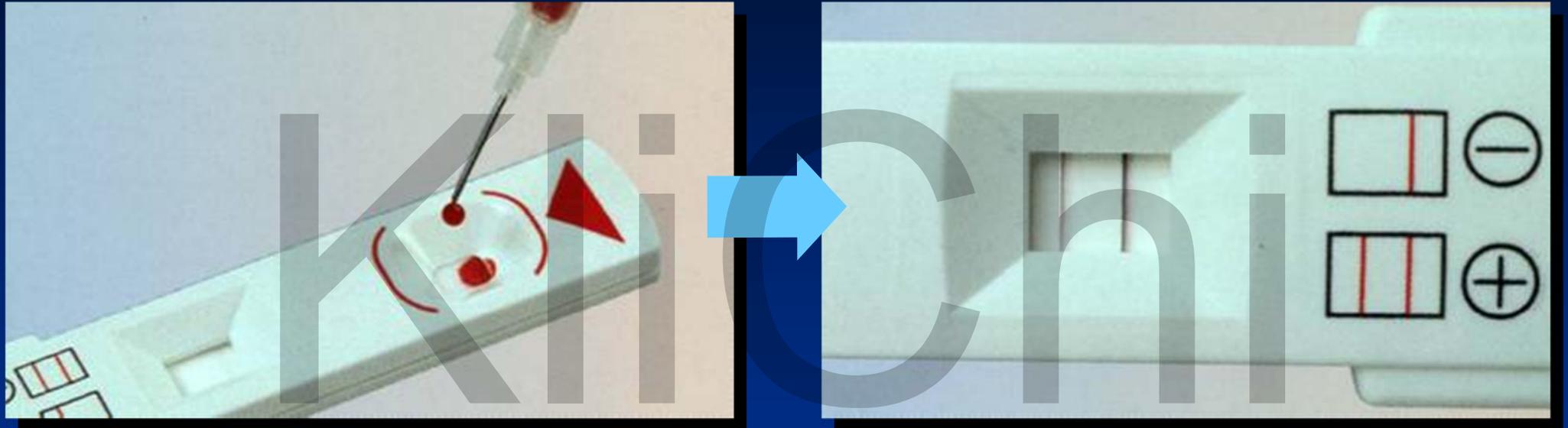
Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms (ACS): Zuordnung geeigneter Laboruntersuchungen





Elevated levels of C-reactive protein predict long-term outcome in unstable angina In the FRISC trial of 917 patients with unstable angina, elevated levels of C-reactive protein, obtained within 24 hours, are associated with an increased incidence of death from cardiac causes at two years; its effects are additive to maximal troponin T levels. (Data from Lindahl, B, Toss, H, Siegbahn, A, et al, N Engl J Med 2000; 343:1139.)

Point-of-Care Testing von Herzmarkern



Ist schneller besser?

Nekrose: **Troponin**, Myoglobin, CK-MB

Entzündung: **CRP**

Herzinsuffizienz: **BNP**

Alte AMI-Kriterien der WHO (1994)

Erfüllung von mindestens 2 der 3 nachfolgenden Kriterien:

1. Brustschmerz

> 20 Minuten, resistent auf Nitroderivate

2. Infarkttypische EKG-Veränderungen

in 2 benachbarten Ableitungen des 12-Kanal EKG

(ST-Hebung/Senkung, T-Wellen-Inversion, Q-Wellen, verbreiteter QRS-Komplex)

3. Herzmarker

Anstieg der Aktivitäten kardialer Enzyme im Blut (CK-MB, GOT, LDH-1)

[Sensitivität und Spezifität unzureichend]

Aktuelle AMI-Kriterien der ESC / ACC (2000)

[ESC: European Society of Cardiology; ACC: American College of Cardiology]

Wesentlicher Unterschied: Neuformulierung des Laborteils

Typischer Anstieg und Abfall biochemischer Herzmarker

(cTnI oder cTnT, CK-MB)

Gleichzeitig eines der folgenden zwei Kriterien:

- Ischämie-Symptome
- EKG-Veränderungen
(pathologische Q-Wellen/ST-Hebung oder -Senkung)
bzw. pathologischer Coro-Befund

DD Myokardinfarkt:

Myokarditis, Lungenembolie, toxische oder traumatische Schädigung

Diagnostik (ESC / ACC) – Alter Myokardinfarkt

Neu aufgetretene pathologische Q-Zacke im EKG
(serielle Untersuchung!)

Obduktionsbefund

Der ideale Herzmarker

Hohe Sensitivität

- Hohe Konzentration im Myokard
- Geringe Molekülgröße
- Schnelle Freisetzung (Frühdiagnostik)
- Lange Halbwertszeit (Spätdiagnostik)

Hohe Spezifität

- Nicht in anderem Gewebe vorhanden
- Nicht im Blut Gesunder vorhanden

Klinische Bewertung

- Freisetzung
proportional zum Schaden
- Prognostische Aussagen
- Diagnostische und/oder
Therapeutische Konsequenzen

Analytische Bewertung

- Einfache und schnelle Methoden
- Gute Präzision und Richtigkeit
- Kostengünstig

Biochemische Herzmarker

Ja:

- CK und CK-MB (Creatinkinase und Creatinkinase vom Herzmuskeltyp)
- Troponin I oder Troponin T
- Myoglobin

Nein:

- LDH und α -HBDH (Lactat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase Typ I)
- GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)

Neue Parameter:

- H-FABP, GPBB, IMA

Charakteristika von Laborparametern für die Myokardinfarkt-Diagnostik

Laborparameter	MG (kD)	Anstieg (Stunden)	Normalisierung (Tage)
GPBB <small>neu</small>	194 (aktive + passive Ausschleusung)	1-4	1-2
H-FABP <small>neu</small>	15	2-5	1
Myoglobin	18	2-6	1
Troponin I	24	3-8	7-10
Troponin T	39	3-8	7-14
CK	86	3-12	3-4
CK-MB	86	3-12	2-3
GOT (AST)	93	6-12	3-4
LDH-1 (HBDH)	135	6-12	7-14

Creatinkinase (CK)

Eigenschaften und Funktion

Intrazellulär lokalisiertes Enzym des Energiestoffwechsels:



Nichtkardiale Ursachen hoher CK-Werte

- Intramuskuläre Injektionen
- Reanimation, Elektrokardioversion
- Trauma
- Chirurgische Eingriffe
- Rhabdomyolyse
- Dermatomyositis, Polymyositis
- Muskeldystrophie Duchenne
- Starke körperliche Belastung (Sport!)

„Immer dann, wenn Muskelgewebe zerstört wird ...“

Creatinkinase (CK)

Dimere aus zwei Proteinen M und / oder B

Skelettmuskel	➔	CK-MM
Herzmuskel	➔	CK-MB
Gehirn, Darm, Uterus	➔	CK-BB
Mitochondrien	➔	CK-MiMi

CK bei Herzinfarkt

Gesamt-CK: > 100 U/L

CK-MB: 6 - 20% der Gesamt-CK

(innerhalb von 6 bis 36 Stunden nach infarktverdächtigem Ereignis)

„Falsch hohe“ CK-MB-Werte

Makro-CK

Typ I (Alter)

Immunkomplexe (aus CK-BB und IgG, in bis zu 1% der Fälle)

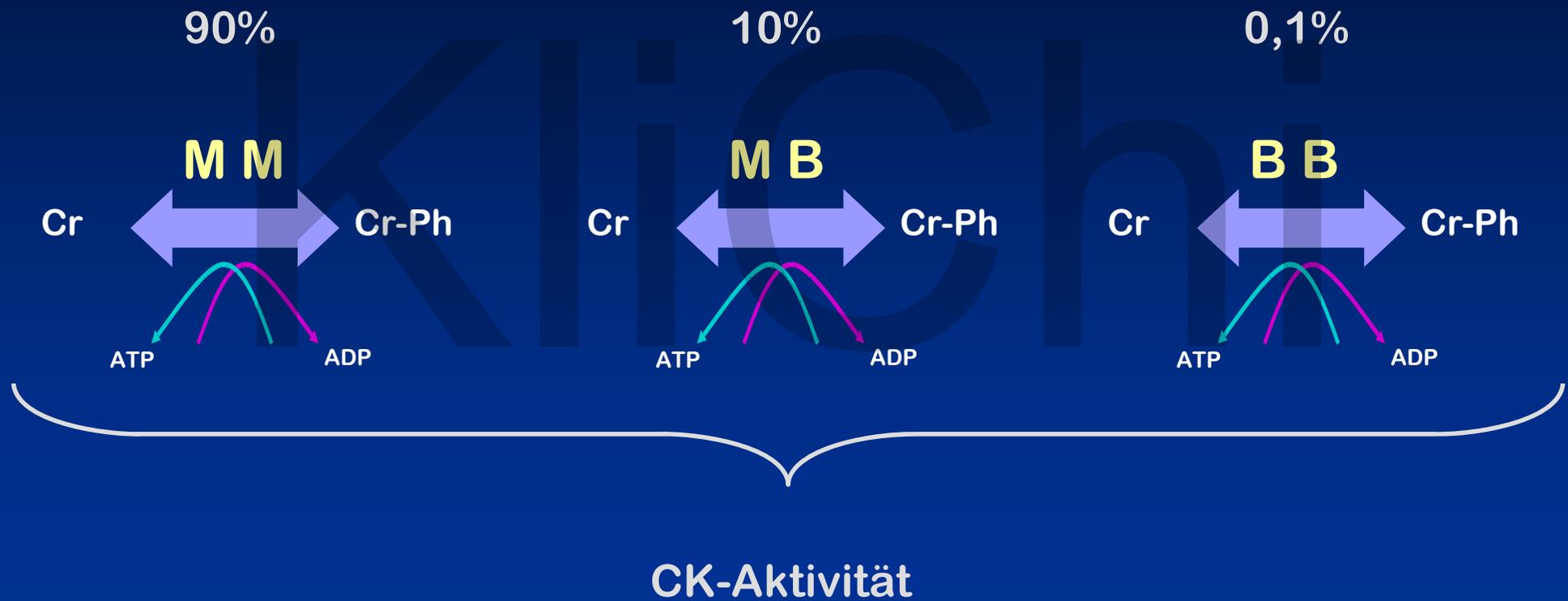
Typ II (Tumoren)

Aggregate (aus CK-MiMi)

CK-BB

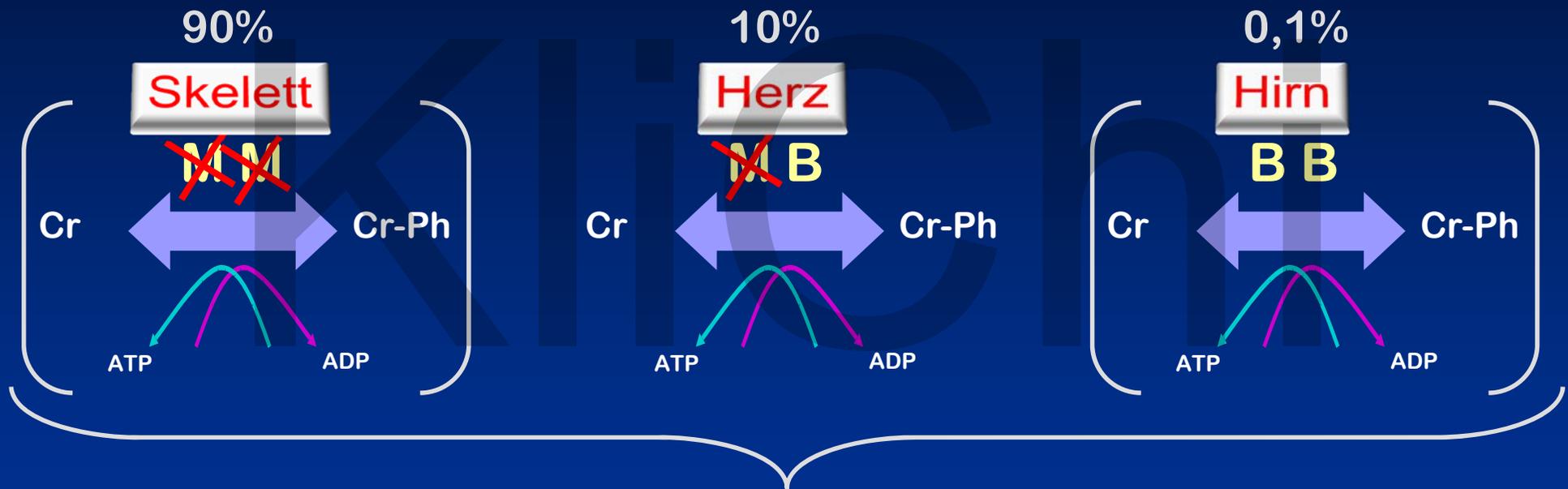
Tumoren, neurologische Erkrankungen, MDT

Bestimmung der CK



Bestimmung der CK-MB

Hemmung der M-Untereinheit



Ergebnis x 2 = CK-MB Aktivität

Gewebeverteilung der CK und ihrer Isoenzyme

Gewebe	CK-Aktivität (U/g Feuchtgewicht)	CKMM (%)	CKMB (%)	CKBB (%)
Skelettmuskel	2500–3000			
schnelle (»weiße«) Fasern		97–99	1–3	< 0,1
langsame (»rote«) Fasern		95 Falsch positiv	5 Jogger	
Myokard	500–700			
normal		95 Falsch negativ	5 Junge	
pathologisch verändert		70–80	20–30	
Gehirn	200–300		Falsch positiv	100
Gastrointestinaltrakt	120–150			100
Blase	85			100
Uterus				
ohne Schwangerschaft	165			100
während Schwangerschaft	245		6	94
Plazenta	250	19	1	80
Prostata	85			100
Lunge	15	0–20		80–100

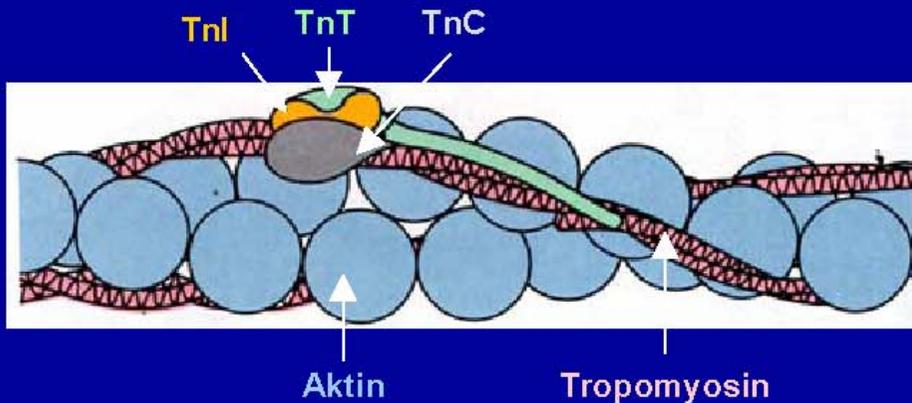
Troponine

5% des Gesamtproteins im quergestreiften Muskel

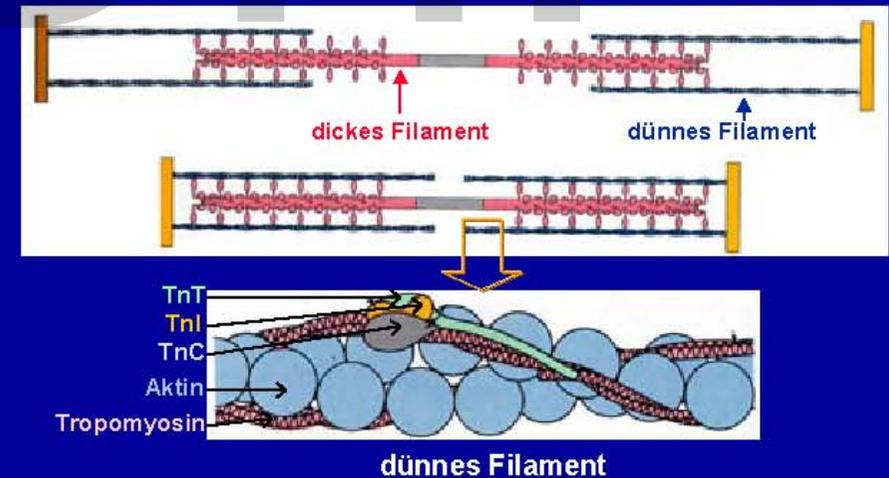
MG des TnICT-Komplexes: 78 kDa

Untereinheiten:	Troponin	T (30 kDa)
	Troponin	I (30 kDa)
	Troponin	C (18 kDa) nicht herzspezifisch!

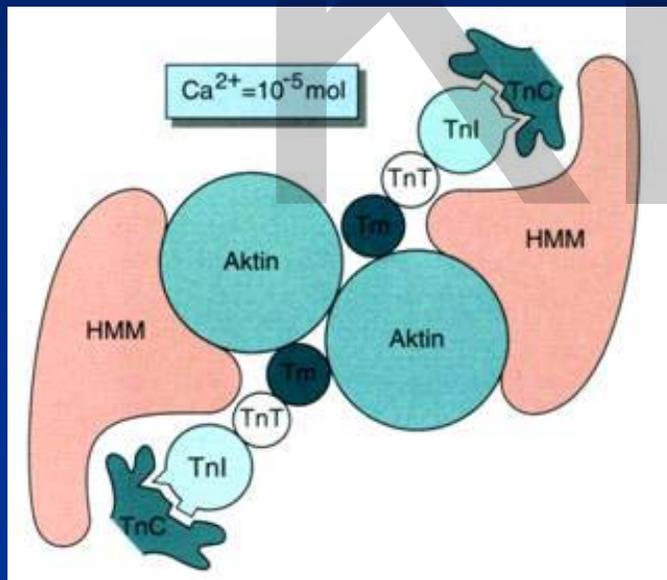
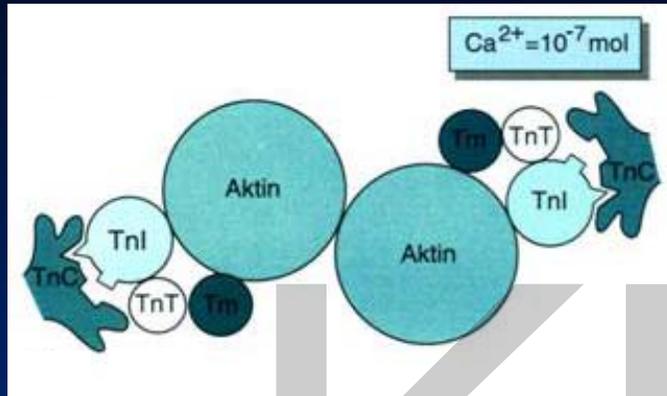
Dünnes Filament



Dicke und dünne Filamente



Troponine



TnT Bindung an Tropomysin

TnI in Ruhe:
Hemmung der Aktin / Myosin-Brücke

nach Ca-Einstrom:
Ca-Bindung an TnC
und Aufhebung der Hemmung

TnC Ca-Bindung

	<u>Troponin T</u>	<u>Troponin I</u>
Herzspezifische Isoform	ja	ja !!!
Frei im Zytoplasma	6-8% (2 Gipfel)	3-4% (1 Gipfel)
Diagnostisches Fenster	14-21 Tage	9-12 Tage
Komplexe im Serum	(-)	C/I und C/I/T
Proteolyse	(-)	amino- und carboxyterminal
Sonstige Formen	(-)	oxidiert, reduziert, phosphoryliert

Troponin C: keine herzspezifische Isoform!

Testsystem		99%- Perzentile	10% Imprazision (Grenzwert)
Abbott AxSYM	(cTnl)	0,50	1,22
Bayer ACS:180		0,10	0,37
Bayer Centaur		0,15	0,33
Beckmann Access		0,04	0,06
Biomerieux Vidas		0,10	0,36
Byk Sangtec Liaison		0,03	0,07
Dade Behring Dimension		0,07	0,26
Dade Behring Stratus CS		0,05	0,10
DPC Immunlite		0,20	0,32
Ortho Vitros ECi		0,10	0,44
Tosoh AIA 21		0,06	0,09
<hr/>			
Roche Elecsys/E170	(cTnT)	0,01	0,04

* Gema IFCC C-SMCD 2003 /⁵⁴/; Angaben in $\mu\text{g/l}$

Referenzbereich

Herzinfarkt:

Meßwert oberhalb der
99%-Perzentile eines gesunden Referenzkollektivs

Variationskoeffizient im Entscheidungsbereich:
< 10% (z.B. < 0,03 ng/ml)

Troponin – auch erhöht bei ...

Kardiotoxischer Chemotherapie

Poly- und Dermatomyositis

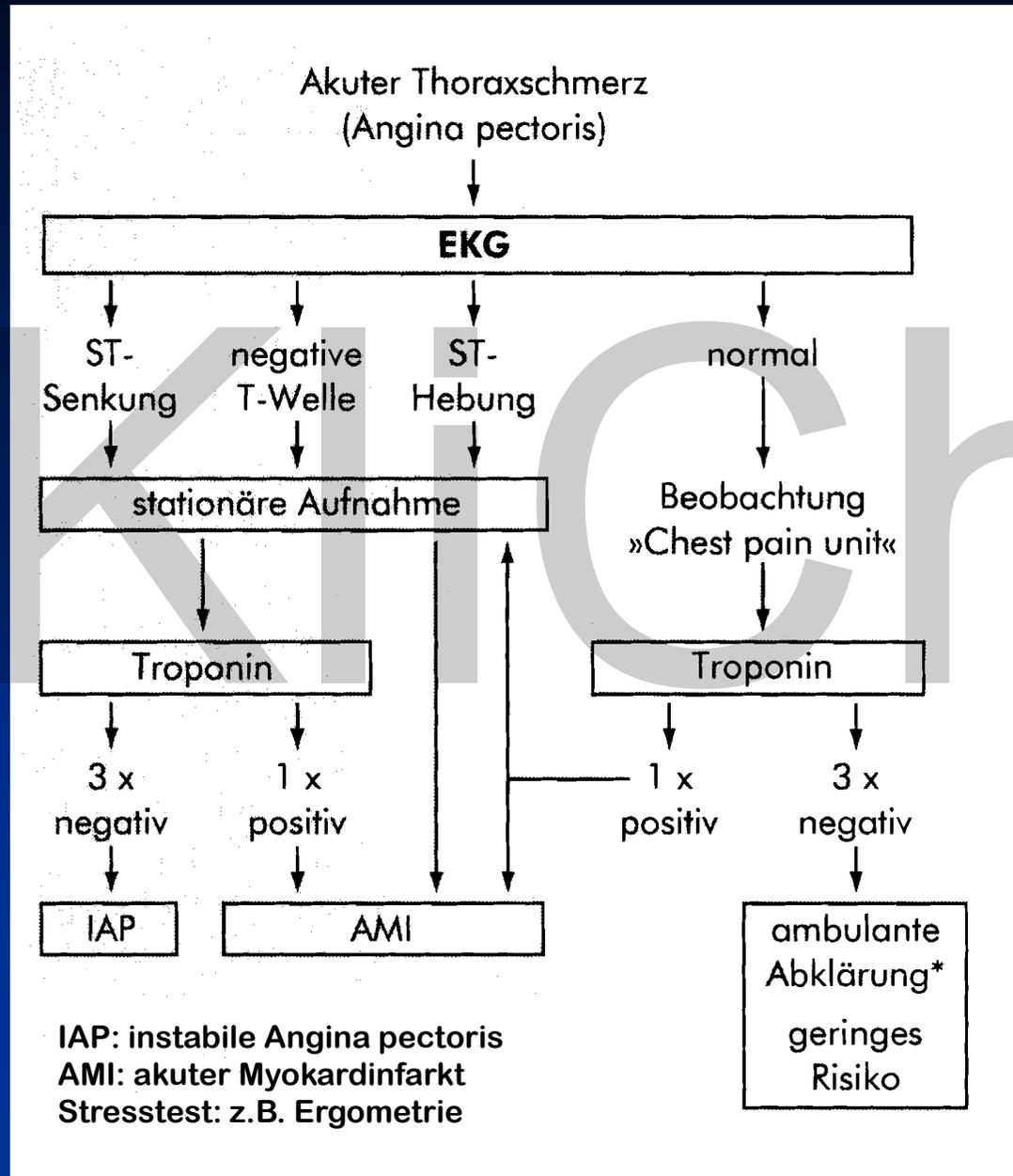
erhöhte Expression kardialer Isoformen im quergestreiften Muskelgewebe
bei chronischen Muskelerkrankungen

Niereninsuffizienz

Korrelation zu chronischer Myositis

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Troponin-gestützte Diagnose-Strategie



Myoglobin

Eigenschaften

Intrazellulärer Transport von O₂ im Muskelgewebe

Pathophysiologie

Herzinfarkt: Freisetzung aus geschädigten Herzmuskelzellen

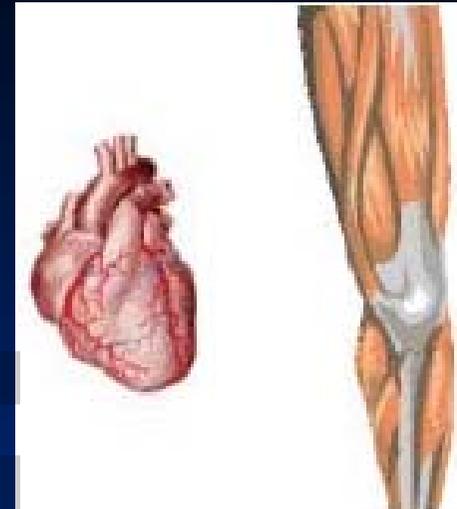
Vorteile als Herzmarker

Hohe Sensitivität, früher Anstieg, schneller Abfall

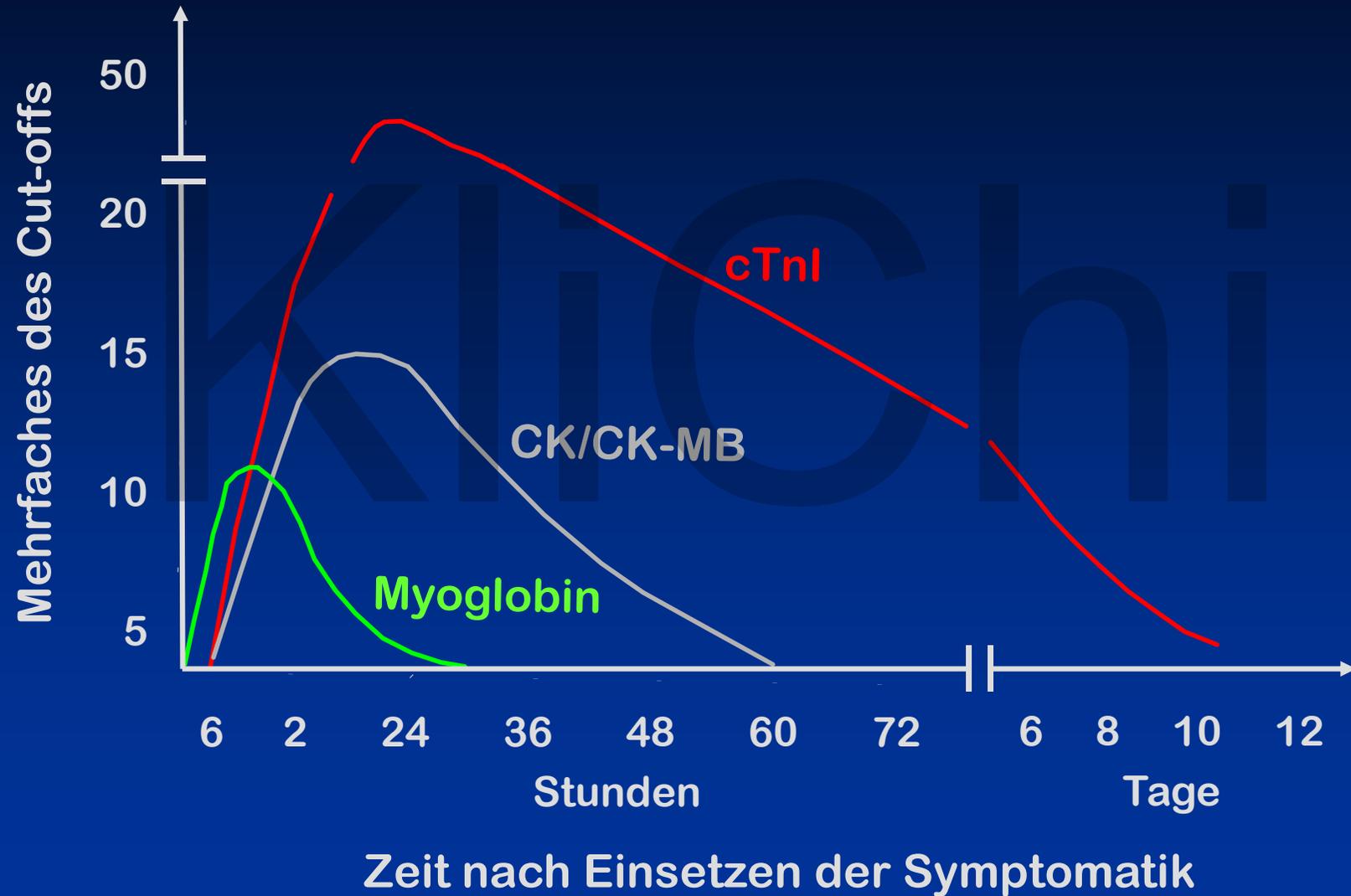
[hohe Zeitauflösung: Reinfarkt, Thrombolysetherapie, PCI]

Nachteile

Niedrige Spezifität, Verfügbarkeit



Verlauf ohne Thrombolyse



Diagnostische Sensitivität bei V.a. Myokardinfarkt

Stunden nach Schmerzbeginn

0 - 2

3 - 4

5 - 6

ST-Strecken-Senkung - - **41%**

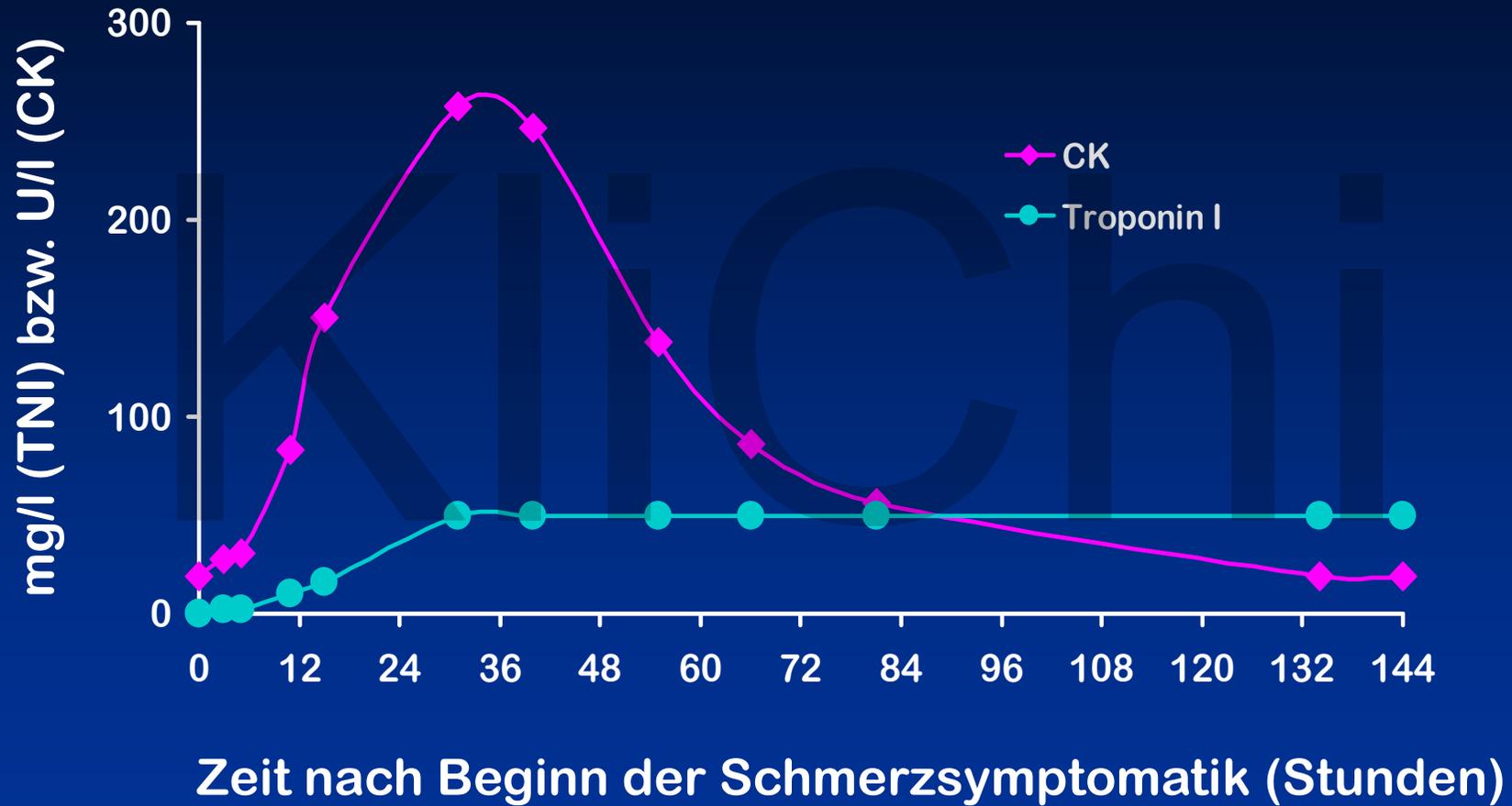
Myoglobin 35% 80% 95%

CK-MB Masse 30% 70% 90%

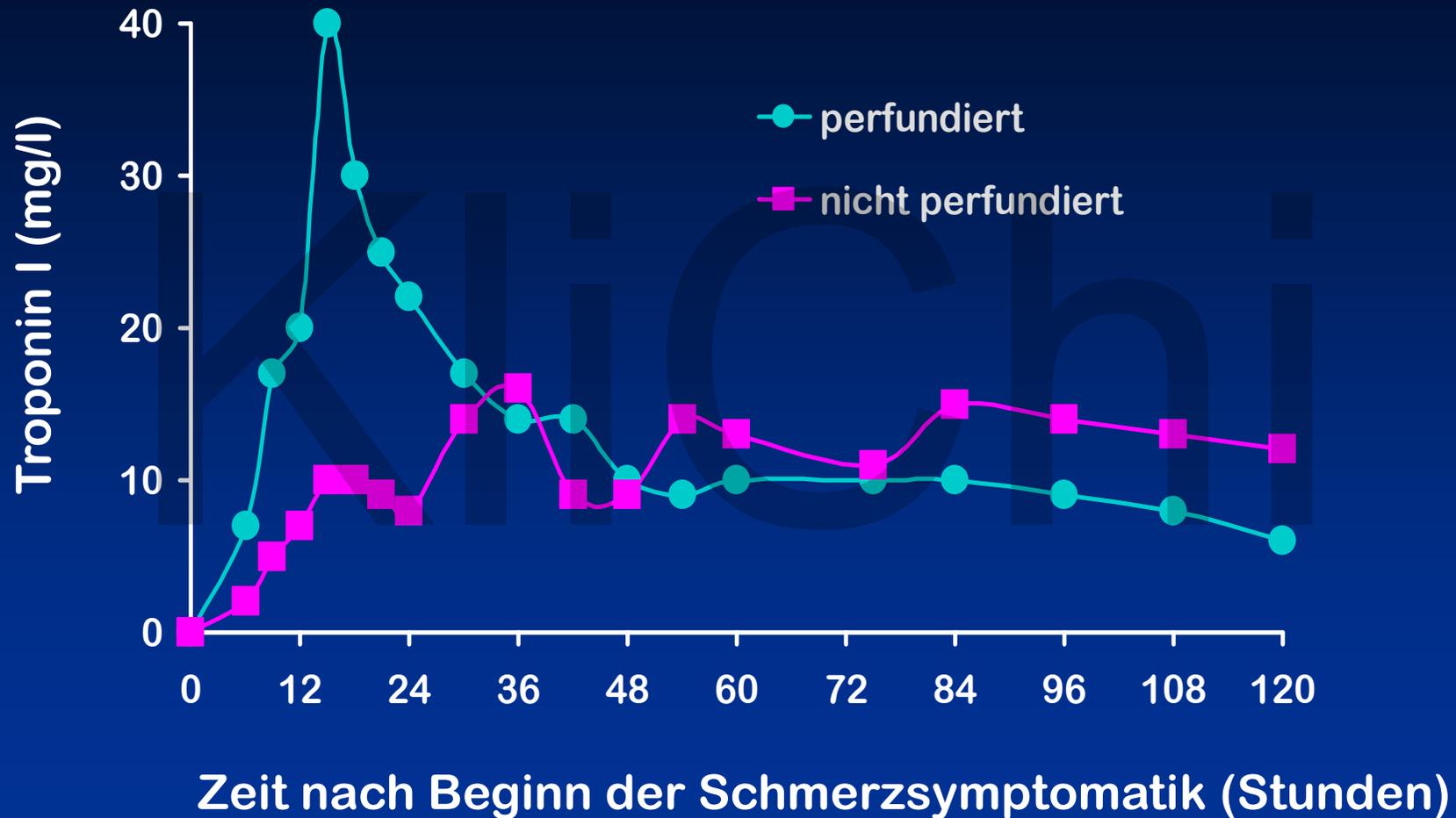
CK-MB Aktivität 10% 25% 55%

Troponin I od. T 25% 60% 80%

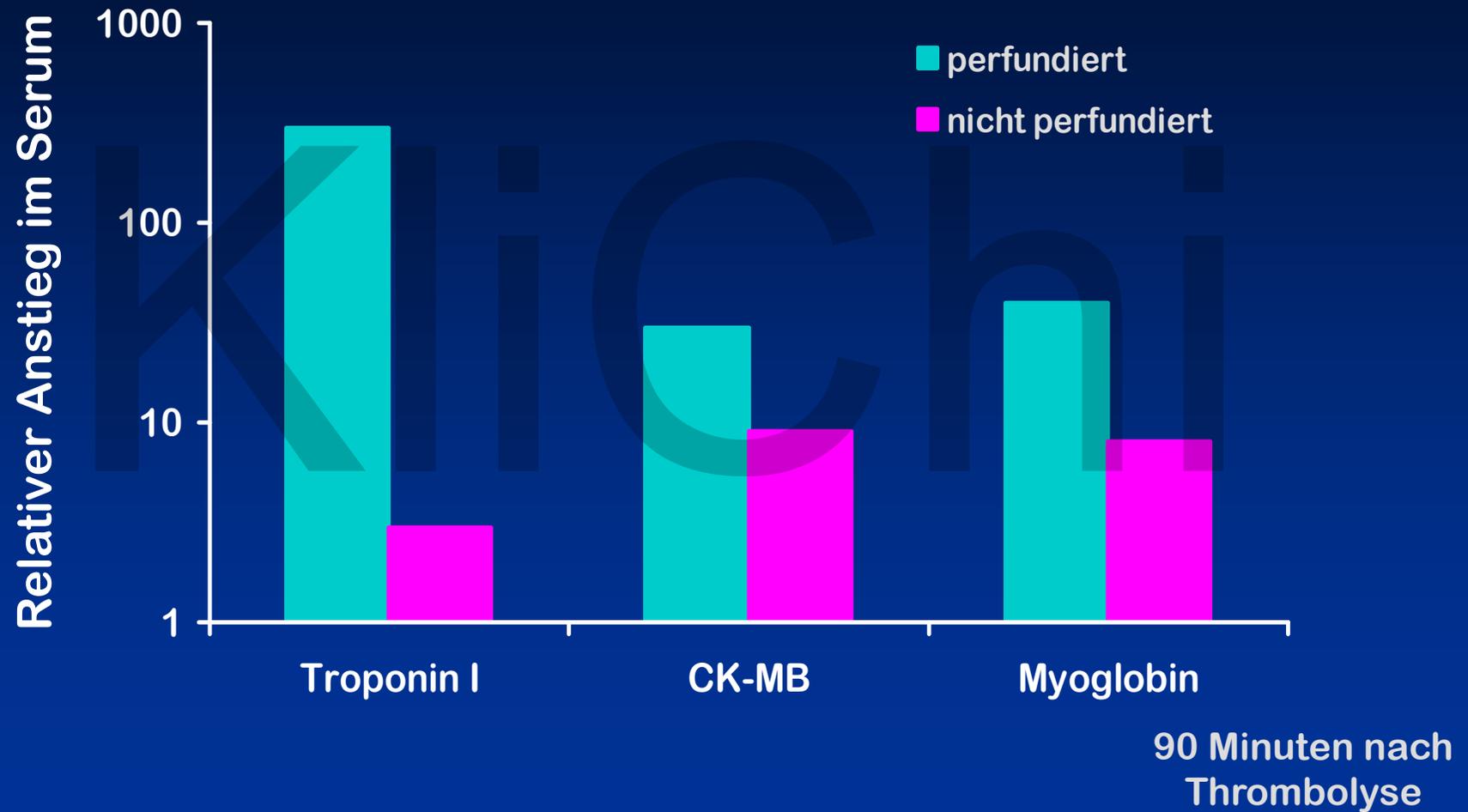
Verlauf ohne Thrombolyse



Verlauf bei Thrombolyse



Herzinfarkt-Marker nach Thrombolyse



Biochemische Herzmarker

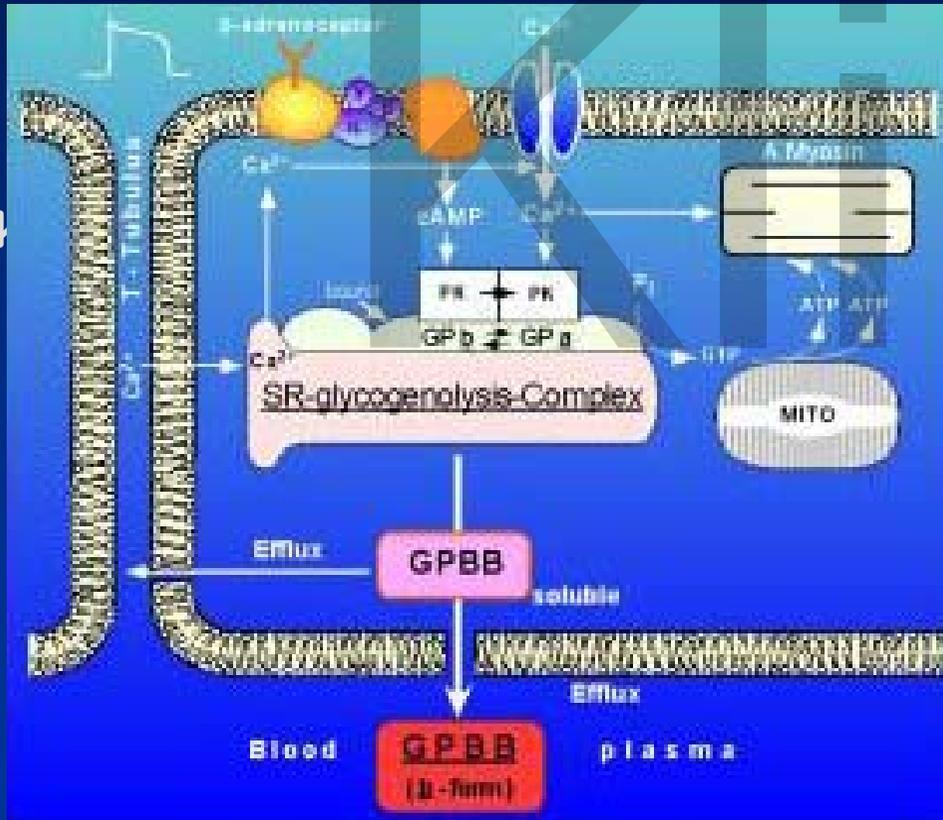
Neue Parameter:

- **Nekrose: H-FABP (Heart Fatty Acid Binding Protein; MG 15 kD)**

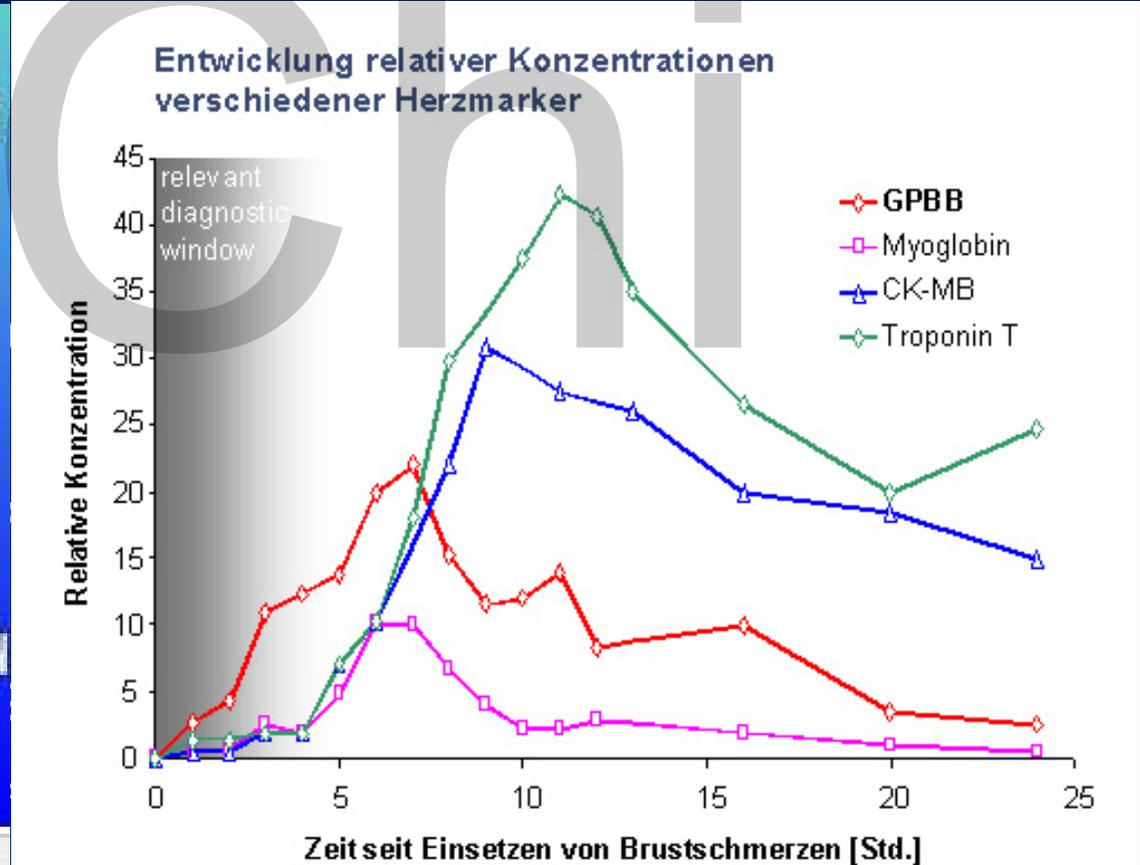
Myoglobin / H-FABP: < 10 => Herz; > 20 => Skelett (Frühdiagnostik)

- **Ischämie: GPBB (Glykogenphosphorylase Isoenzym BB, herzspezifisch)**

Ischämie (nicht andere Genese) => Hypoxie + Hypoglykämie => Glykogenolyse => Freisetzung sehr früh (aktiv!), Spezifität = CK-MB



Freisetzung der GPBB durch Ischämie



Zusammenfassung - Herzinfarktdiagnostik

Diagnose

Troponine: spezifischer Marker

CK und CK-MB: Kompromiß zw. Sensitivität und Spezifität,
Verfügbarkeit und Kosten (!)

Myoglobin: sensitiver Marker

Verlaufskontrolle

Rezidiverkennung (CK, CK-MB)

Reperfusionmarker (Troponine, Myoglobin)

[Klinisches Monitoring]

Ursachenabklärung

Risikofaktoren

Herzinsuffizienz I

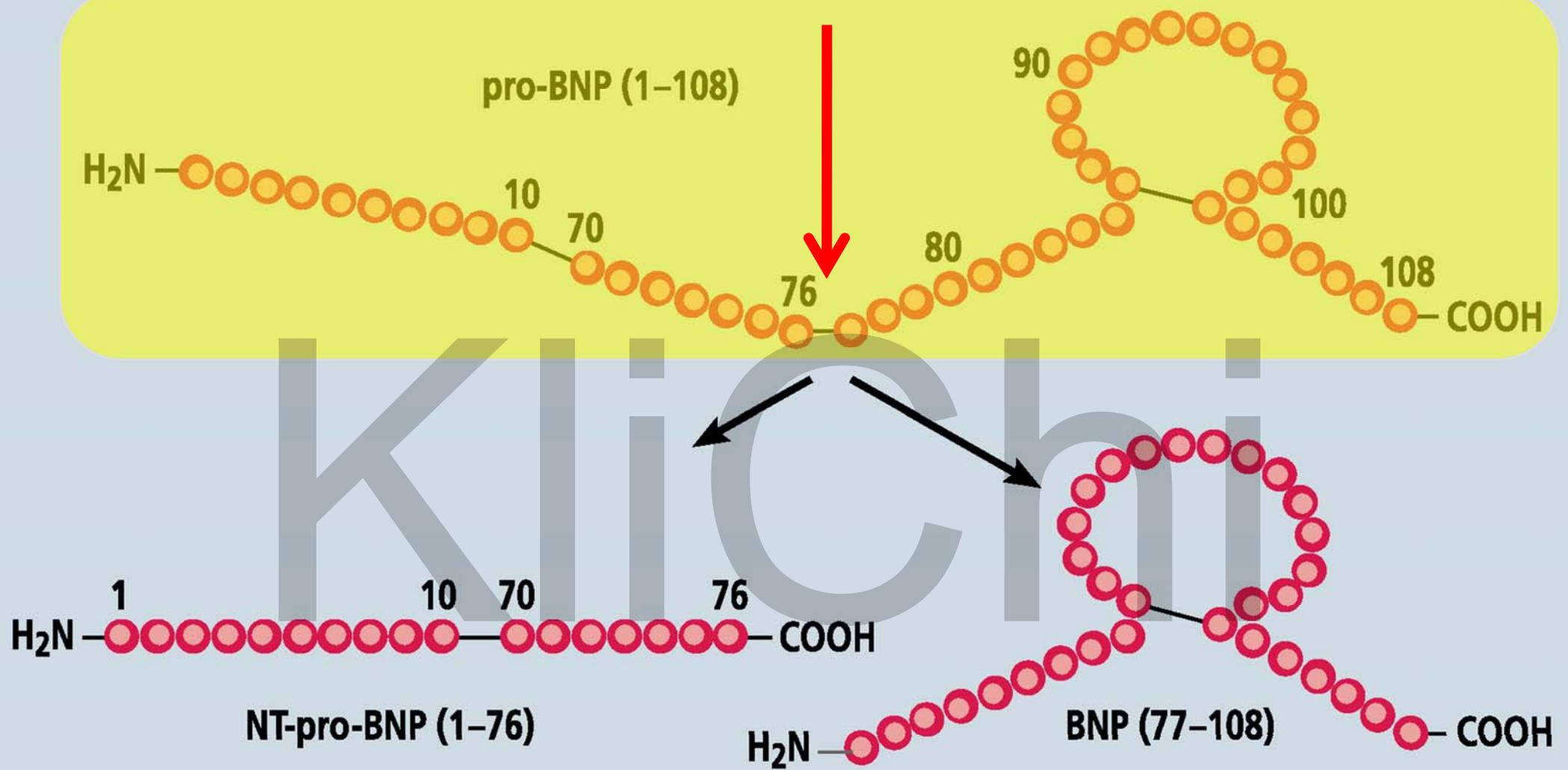
- Struktureller Umbau (Remodeling) + neuroendokrinologische Aktivierung (Sympathikus, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Vasopressin, Endothelin, Zytokine)
- Bewertung: akut = positiv, chronisch = negativ
- Endogene Antagonisten:
kardiales natriuretisches Peptidsystem (ANP, BNP, CNP) + NO = Vasodilatation + Diurese
- Duales System: ANP + BNP
 - ANP (Vorhöfe, Dehnung, Speicherung, akut)
 - BNP (Kammer, Spannung, keine Speicherung, chronisch)
- Sekretionsmuster :
Frühstadium: Vorhofüberdehnung ANP
Spätstadium: Kammerhypertrophie BNP
- BNP:
 - negativ: Ausschlußdiagnostik (hoher prediktiver Wert)
 - positiv => kardiologische Abklärung
- Indikationen:
Herzinsuffizienz: Diagnose, Risikostratifizierung, Verlaufs- + Therapiekontrolle
AMI + ACS: Risikostratifizierung

Herzinsuffizienz II

- BNP / ANP: > 1
- BNP: proportional NYHA-Stadium (jedoch große Überlappung)
- BNP: < 100 pg/ml Ausschluß
- BNP: 100 - 400, Vielzahl DD
- BNP: > 400 pg/ml HI od. LV-Dysfunktion bei AMI oder ACS (cave Niereninsuffizienz)
- BNP: > 800 pg/ml Hochrisiko
- Therapiekontrolle: => Abnahme; Zielwert unklar (interindividuelle Streuung, Alter)
- Risikostratifizierung: AMI + ACS
- Standardisierte Abnahme nicht nötig: nicht circadian, Körperlage, Aktivität, RT-stabil
- Cave: Nieren-/Leberinsuff., Hypervolämie
- BNP: therapeutisch, HWZ nur 2 Std.
- cGMP:
 - Second Messenger von ANP, BNP, C-Typ-natriuretisches Peptid (Endothel)
 - klinisch nicht mehr bedeutsam

	BNP	NT-proBNP
Molekulargewicht	3,5 kD	8,5 kD
Halbwertszeit	22 min.	120 min.
Clearance	Neutrale Endopeptidase (Spaltung der Ringstruktur)	renal
Altersabhängigkeit	↑	↑↑↑
Korrelation mit GFR	-0,20	-0,60
Hormonelle Aktivität	ja	nein
POCT	verfügbar	in Entwicklung
Anzahl Publikationen	↑↑↑↑	↑

Peetz et al., Laboratory Medicine, 2005



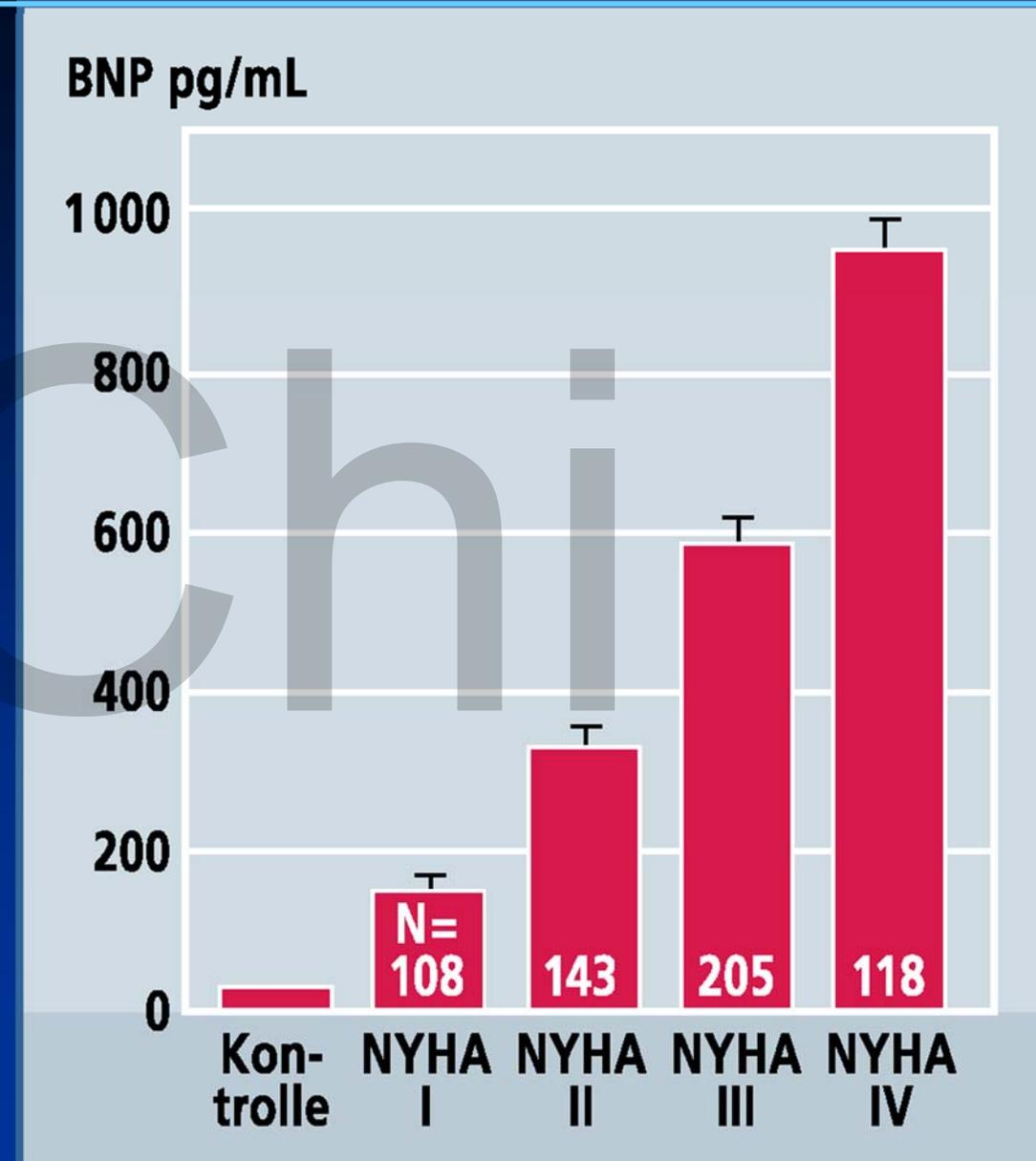
Einflußgrößen von BNP

	Einflussgröße	Effekt
Kardial	Auswurffraktion ↓	Marker ↑
	Linksventrikuläre Masse ↑	Marker ↑
	Vorhofgröße ↑	Marker ↑
Extrakardial	Alter ↑	Marker ↑
	weibliches Geschlecht	Marker ↑
	Glomeruläre Filtration ↓	Marker ↑
	ACE-I/AT-RB*	Marker ↓
	Diuretika	Marker ↓

* Therapie mit ACE-Inhibitor oder Angiotensin-Rezeptorblocker; ACE, angiotensin converting enzyme

Ausmaß der Herzinsuffizienz und BNP-Konzentration

- BNP: proportional NYHA-Stadium (jedoch große Überlappung)
- BNP: < 100 pg/ml Ausschluß
- BNP: 100 - 400, Vielzahl DD
- BNP: > 400 pg/ml HI od. LV-Dysfunktion bei AMI oder ACS
- BNP: > 800 pg/ml Hochrisiko
- Therapiekontrolle: => Abnahme; Zielwert unklar (intra-/interindividuelle Streuung, Alter)
- Risikostratifizierung: AMI + ACS
- Standardisierte Abnahme nicht nötig: nicht circadian, Körperlage, Aktivität, RT-stabil
- Cave: Nieren-/Leberinsuff., Hypervolämie
- BNP: therapeutisch, HWZ nur 2 Std.

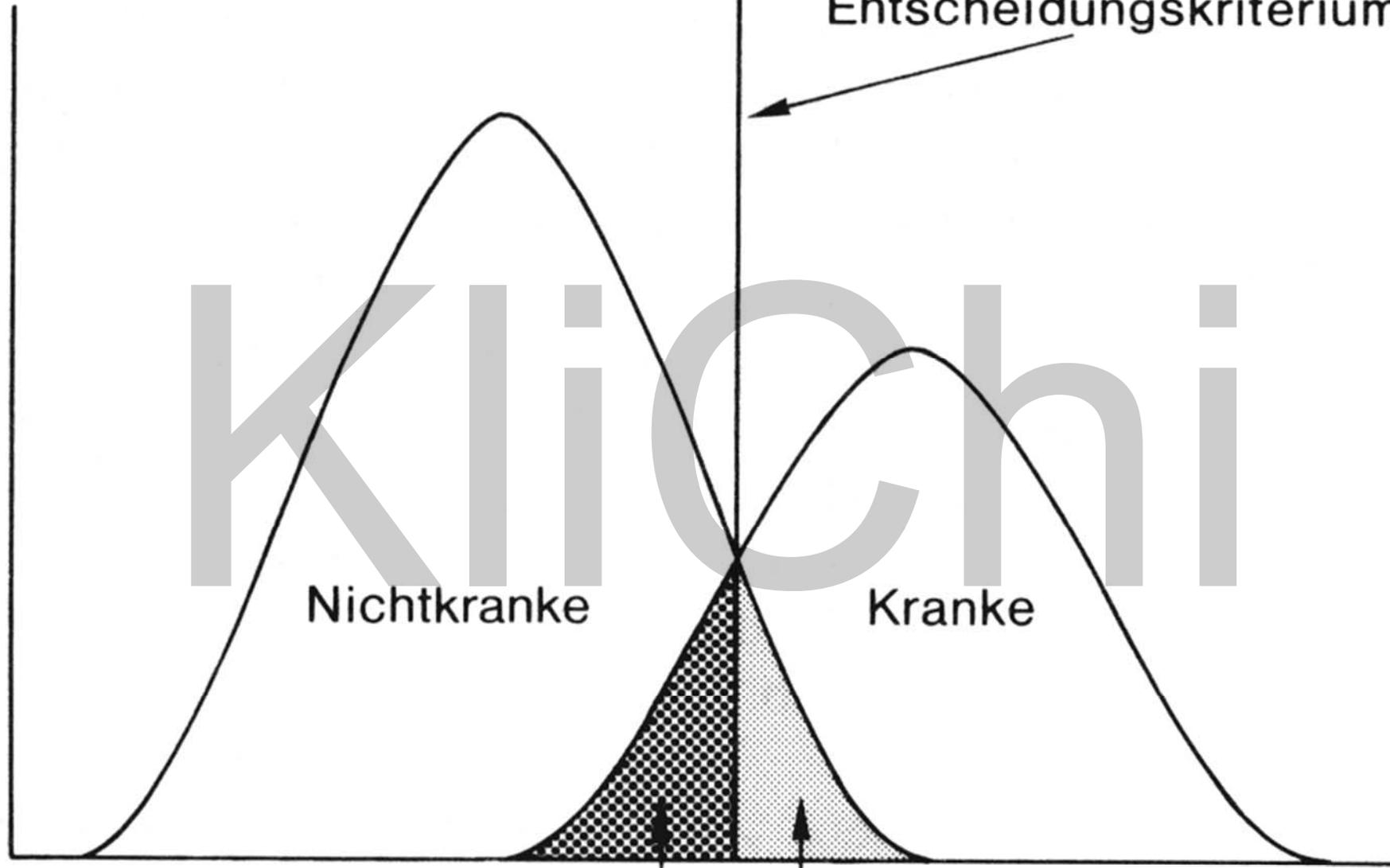


Sensitivität erhöht

Spezifität erhöht

Entscheidungskriterium

Häufigkeit ↑



Nichtkranke

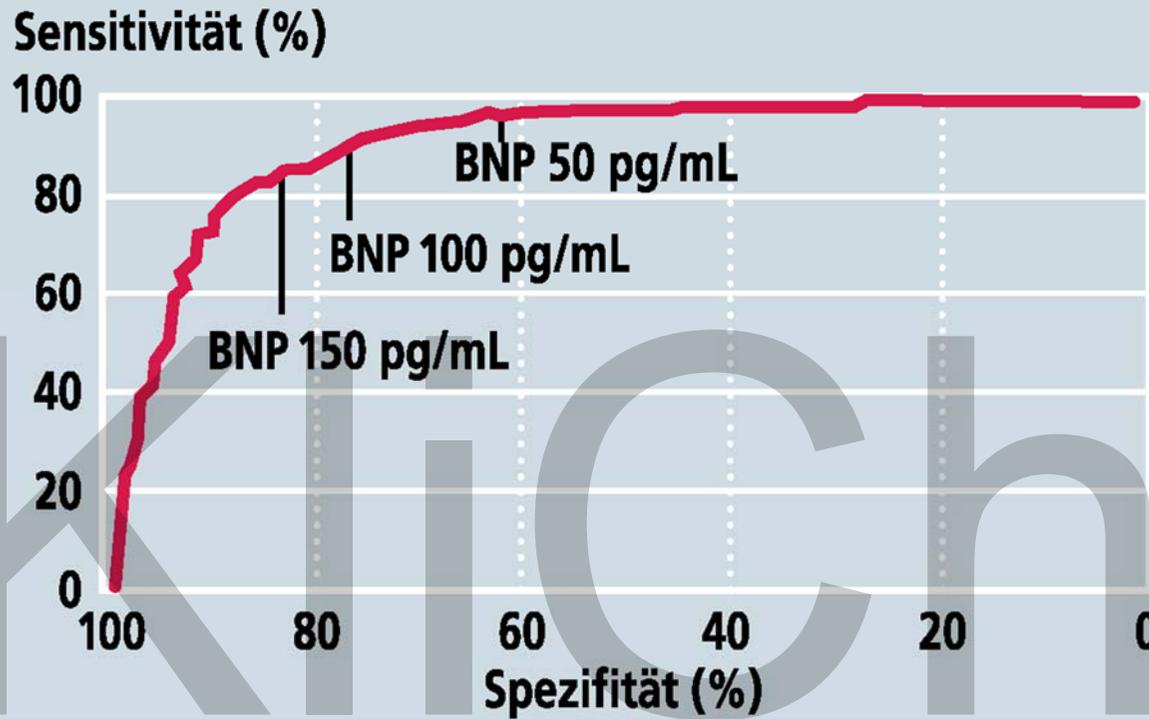
Kranke

Merkmal →

falsch negativ

falsch positiv

Diagnostische Performance von BNP



BNP (pg/mL)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)
50	97	62	71	96
100	90	76	79	89
150	85	83	83	85

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Seminar: Diabetes mellitus



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33

D-48149 Münster

Telefon: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

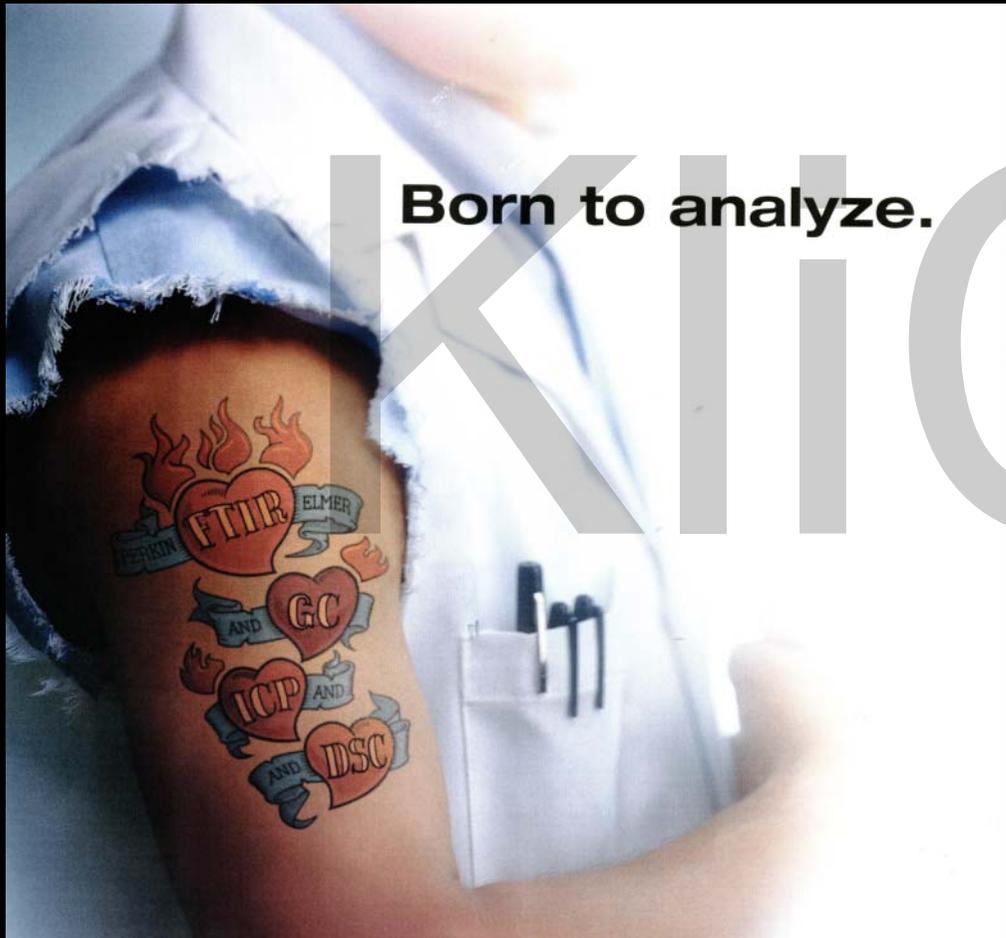
zlab-lehre.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Seminar: Diabetes mellitus



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33

D-48149 Münster

Telefon: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

zlab-lehre.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

Diabetes mellitus

Terminologie:

- Diabetes mellitus (honigsüßer Durchfluss)
- Diabetes insipidus (geschmackloser Durchfluss)



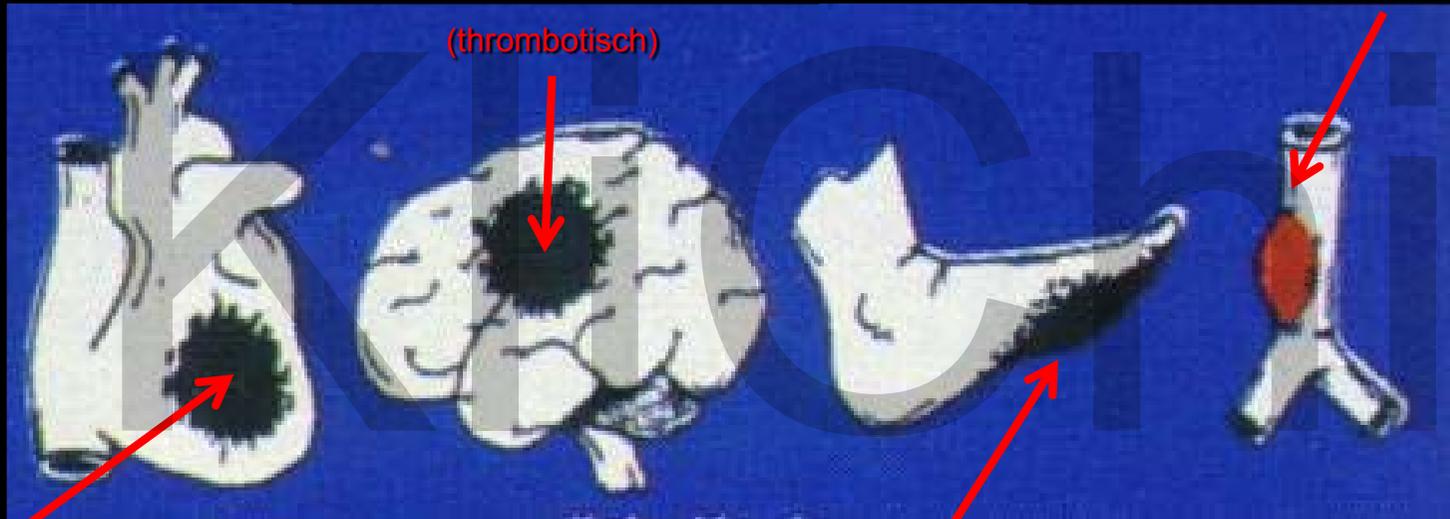
s Koma

Komplikationen: frühzeitige Arteriosklerose

Diabetische Makrovaskulopathie

Schlaganfall

Aortenaneurysma



Myokardinfarkt

Arterielle

Verschlusskrankheit

(PAVK)

Diabetes mellitus

Terminologie:

- Diabetes mellitus (honigsüßer Durchfluss)
- Diabetes insipidus (geschmackloser Durchfluss)

Definition:

- metabolische Erkrankung des Kohlenhydratstoffwechsels mit verminderter Glucoseverwertung
→ Hyperglykämie (komplexe Störung: **Kohlenhydrat-**, **Fett-** und Proteinhaushalt)

Pathogenese:

- Insulinmangel (relativ/absolut)
- Insulinwirkung reduziert (Resistenz)

Komplikationen:

- akut: - hyperglykämisches/ketoazidotisches Koma (Erstmanifestation), hypoglykämisches Koma
- chronisch: - mikrovaskuläre Gefäßschäden: Auge, Niere, Nerven (peripher, vegetativ), kardiale „small vessel disease“
- makrovaskuläre Gefäßschäden: Herz, Hirn, Akren (PAVK), Darm

Prävalenz:

- < 50 Jahre: 1-2%
- > 60 Jahre: 10%
- > 70 Jahre: 20%

Verteilung:

- Typ 1: 5%
- Typ 2: 90 Prozent (steigt mit Überernährung; Metabolisches Syndrom in Deutschland ca. 20%)

Klassifikation nach Krankheitsentitäten (WHO 1997)

Klassifikation nach Ätiologie (WHO und American Diabetes Association):

I. Typ 1-Diabetes (juveniler DM): (Mechanismus: β -Zelldestruktion)

- 1A: **Immunologisch**
Sonderform: „latent autoimmune diabetes (with onset) in adults (**LADA**)“, Nachweis GAD-AK
- 1B: **Idiopathisch** (Afrika u. Asien, hereditär, keine HLA-Assoziation)

II. Typ 2-Diabetes (Erwachsenen DM):

- Ausprägung: (i) Relative Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis
(ii) vorwiegend sekretorischer Defekt mit Insulinresistenz
Besonderheit: **latenter Typ-1 DM des Erwachsenen (10%)**

III. Andere Diabetes-Formen:

- Maturity-onset Diabetes of the Young (**MODY 1-6**), 1% der Diabetiker
< 25 Jahre, genetischer Defekt (autosomal dominant) der β -Zell-Funktion, keine Auto-AK, keine Adipositas; selten mitochondriale Genmutationen
- Genetischer Defekt der Insulinwirkung (z.B. Insulin-Rezeptordefekte)
- Seltene immunologische Formen (z.B. AK gegen Insulin-Rezeptor)
- Endokrinopathien: Akromegalie, Cushing, Phäochromozytom, Hyperthyreose u.a.
- Medikamentös: STH, Glucocorticoide, β -Adrenergika, Schilddrüsenhormone, Thiazide
- Chronische Pankreatitis, Hämochromatose
- Infektionen: Röteln, CMV, Coxsackie B, Mumps
- Genetische Syndrome: Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom

IV. Gestations-Diabetes (GDM)

Ätiologie Typ 1-DM

- Zerstörung β -Zellen; > 80% → Blutzucker-Erhöhung
- Familienanamnese Typ-1 DM: 20% (sporadisch: 80%)
- HLA-DR3 und/oder HLA-DR4: 90%
 - prädisponierende Allele: DQ8, DQ2 (Hochrisiko)
 - protektive Allele: DRB1*15/DQA1*0102/DQB1*0602
 - Mechanismus: Kopplungsungleichgewicht zwischen HLA-DR* und HLA-DQ*
- Umweltfaktoren (saisonale, geographische Krankheitsinzidenz):
Virusinfektionen (zytopathisch, chronisch inflammatorisch, molekulares Mimikry [Coxsackie])

Befunde:

- Infiltration Cytotoxische T-Lymphozyten
- Auto-AK (Molekulares Mimikry):
 - **AK gegen Inselzellzytoplasma (ICA):** 80% (schwer nachweisbar, Epiphänomen?)
 - **Anti-GAD-AK** und **Anti-IA2-AK:** > 90%
(Gesunde → 20% erkranken innerhalb von 5 Jahren)
 - **Insulin-Auto-AK:** altersabhängig 20-90%
- Temporäre Remission unter Immunsuppression, Spätstadium: AK-Titer fallen

Ätiologie Typ 2-DM

- Insulinwirkung herabgesetzt (Resistenz; hyperbolische Funktionskurve)
 - Prä-Rezeptordefekt
 - Rezeptordefekt (Isoformen: HIR-A, **HIR-B**)
 - Post-Rezeptordefekt (Signaltransduktion)
- Insulinsekretion herabgesetzt (hereditär, frühe postprandiale Insulinsekretion gestört)
- Pathogenese: Metabolisches Syndrom
 - stammbezogene Adipositas**, Dyslipoproteinämie, Glucosetoleranzstörung bzw. Typ 2-DM, Hypertonus, initial Insulinresistenz → kompensatorische Hyperinsulinämie → Appetit + anabole Wirkung (Circulus vitiosus)
- Manifestationsfaktoren des Typ2-DM:
 - Stressfaktoren: Infektionen, Traumen, Operationen, Myokardinfarkt, Apoplex u.a.
 - Endokrinopathie, Medikamente

* **Besonderheit:** ca. 10% der klinischen Typ 2-DM Fälle haben Inselzellantikörper
=> latenter Typ 1-DM mit langsamer Progression

Metabolisches Syndrom

Metabolisches Syndrom (IDF, 2005)

- **Adominale Adipositas:** BMI > 30 kg/m², Hüft-Tailen-Verhältnis > 0,85 (♀), > 0,90 (♂);
Pathophysiologie: TNF-α, TGF-β, freie Fettsäuren (FFA)
- **Plus 2 der folgenden 4 Faktoren:**
 - Triglyceride: > 150 mg/dl
 - HDL-Cholesterin: < 50 mg/dl (♀), < 40 mg/dl (♂)
 - Nüchtern-Plasmagluucose: > 100 mg/dl oder Typ 2-DM
 - Blutdruck: > 130/85 mm Hg

Circulus vitiosus:

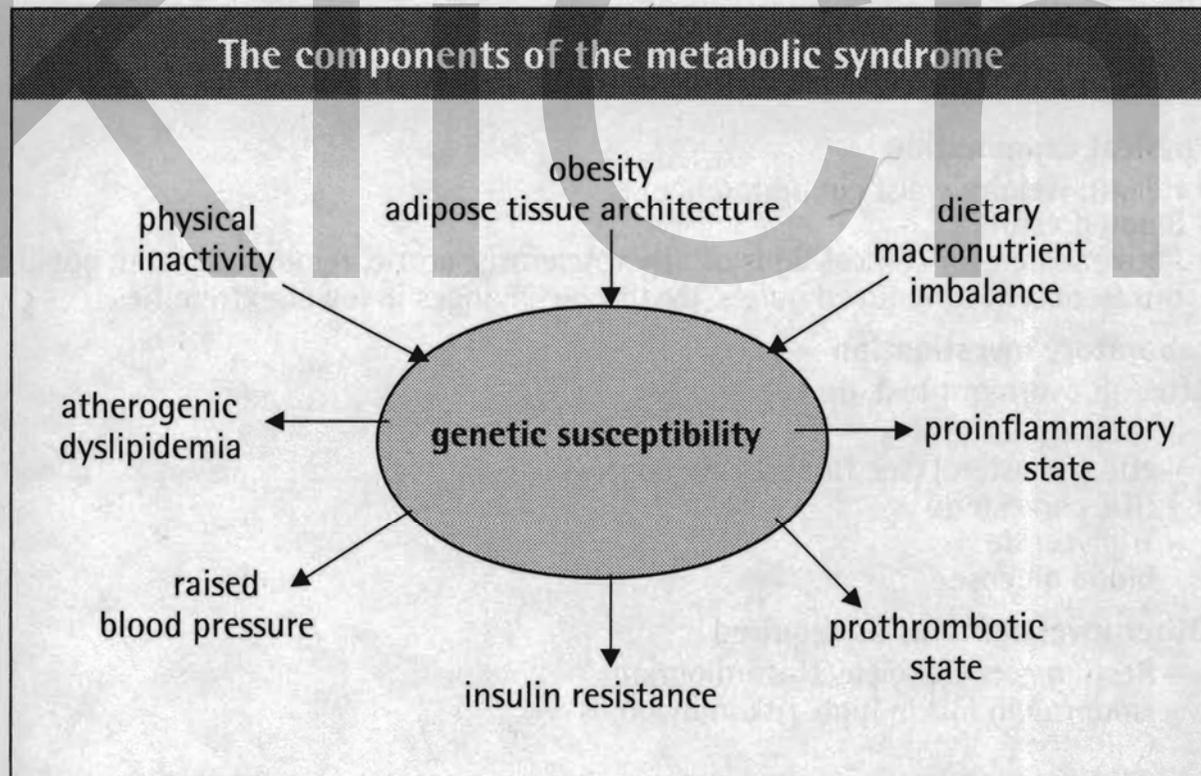
Hohe Insulinspiegel → Sensitivität und Dichte der Rezeptoren reduziert

- Schlaf-Apnoe-Syndrom (35%)

Metabolisches Syndrom

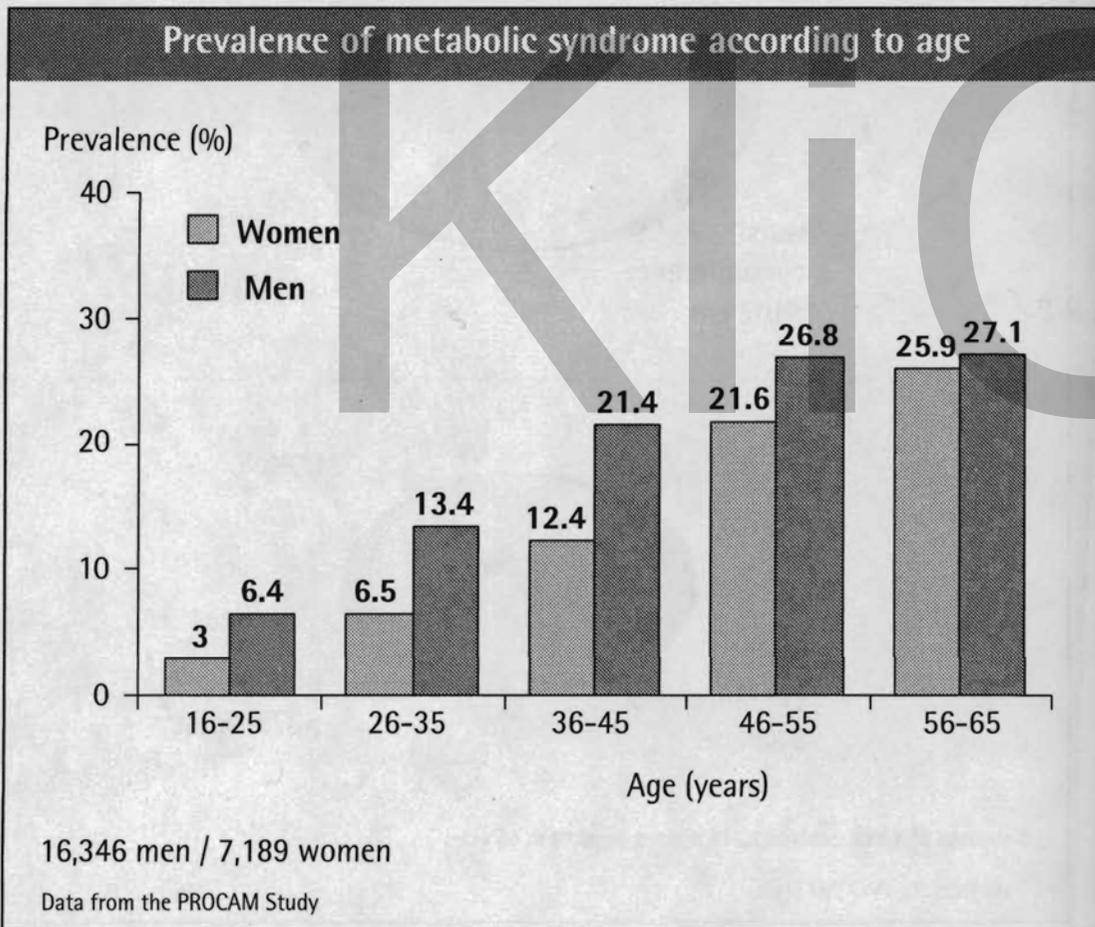
Fig. 14: Pathophysiology of the metabolic syndrome

The pathophysiology of the metabolic syndrome is complex and includes a wide range of both inherited and acquired risk factors. These in turn impact with the underlying person-specific genetic risk in order to produce the disorder. Because not all of these factors are completely accounted for by existing risk algorithms, the actual risk of coronary heart disease in a patient with metabolic syndrome may be higher than an algorithm suggests.



Metabolisches Syndrom: Prävalenz

Fig. 11: Prevalence of metabolic syndrome according to age
The metabolic syndrome increases in prevalence with increasing age. In the PROCAM study, only 3% of women and 6% of men aged 16-25 showed this syndrome. This sex difference persisted until age 45. Thereafter, the prevalence of metabolic syndrome in both sexes exceeded 20%.



Typ 1-DM versus Typ 2-DM

Wesentliche Merkmale des Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus

	Typ-1-Diabetes mellitus	Typ-2-Diabetes mellitus
Hauptmanifestationsalter	< 30 Jahre	> 40 Jahre
Beginn	Rasch	Langsam
Körperbau	Asthenisch	Adipositas
Pathogenese	Untergang der beta-Zellen => absoluter Insulinmangel	Insulinsekretionsstörung, Insulinresistenz
Manifestationsfaktoren	Viruserkrankung	Adipositas
Neigung zur Ketoazidose	Stark	Gering
HLA-Assoziation	Ja	Nein
Autoantikörper	Ja	Nein
Genetische Disposition	Schwach	Stark
Insulinpflichtigkeit	Ja	Bei Erschöpfung der Reserven

Diabetes mellitus: Genetik

Polygen-multifaktorielle Vererbung

- Unterschiedliche Penetranz der Gene

Typ-1-Diabetes:

- Mutter erkrankt: → Kind 2,5%, Vater erkrankt: → Kind 5%, Beide erkrankt: → Kind 20%
- Risiko Geschwister: HLA-identisch: 18%, HLA-haplotypidentisch: 6%, HLA-verschieden: 1,2%
- Risiko eineiige Zwillinge: 35%
- Sporadische Fälle: 80%

Typ-2-Diabetes:

- Kinder eine Typ 2-Diabetes Elternteils: bis 50% Risiko (Mütterliches/Väterliches Risiko 2:1)
- Eineiige Zwillinge: bis 100% Risiko?!
- Ethnische Risikogruppen (Afro-/Hispano-Amerikaner, Pima-Indianer (40%))
- Identifizierte Gene: u.a. ATP-sensitiver Kaliumkanal, PC-1-Protein, PTPN1, GNB3-825T, TCF7L2

Diabetes mellitus: Genetik

- Typ 2-Diabetes:

Bei Kindern eines Typ 2-diabetischen Elternteils beträgt die Wahrscheinlichkeit eines späteren Typ 2-Diabetes bis zu 50 %. Bei Vorliegen eines mütterlichen Diabetes ist das Risiko im Vergleich mit einem väterlichen Diabetes verdoppelt. Das Risiko für eineiige Zwillinge beträgt 100 %.

Diabetes mellitus: Genetik

Polygen-multifaktorielle Vererbung

- Unterschiedliche Penetranz der Gene

Typ-1-Diabetes:

- Mutter erkrankt: → Kind 2,5%, Vater erkrankt: → Kind 5%, Beide erkrankt: → Kind 20%
- Risiko Geschwister: HLA-identisch: 18%, HLA-haplotypidentisch: 6%, HLA-verschieden: 1,2%
- Risiko eineiige Zwillinge: 35%
- Sporadische Fälle: 80%

Typ-2-Diabetes:

- Kinder eine Typ 2-Diabetes Elternteils: bis 50% Risiko (Mütterliches/Väterliches Risiko 2:1)
- Eineiige Zwillinge: bis 100% Risiko?!
- Ethnische Risikogruppen (Afro-/Hispano-Amerikaner, Pima-Indianer (40%))
- Identifizierte Gene: u.a. ATP-sensitiver Kaliumkanal, PC-1-Protein, PTPN1, GNB3-825T, TCF7L2

Pima-Indianer und das Rätsel des Altersdiabetes

Pima-Arizona:

westlicher Lebensstil => 40% Typ2-DM (Weiße: 6%)

Pima-Mexiko:

alter Lebensstil => geringe Erkrankungsrate

Der Stamm war einst über die **Beringstraße** von Asien eingewandert. Ein Teil lebt heute im Hochland von **Mexiko**, ein anderer in **Arizona**. Während die Pima in der **Sierra Madre ihre alten Lebensgewohnheiten behielten** und nicht öfter Diabetes bekommen als früher, haben sich die **Pima in Arizona dem westlichen Lebensstil angepasst**. "Damit sind die Pima ein menschliches **Modell dafür, dass Gene und Umwelt eine Rolle spielen**". Die Umwelt, weil die Pima in Arizona wie die Weißen leben, die in Mexiko nicht. Die Gene, weil die in gleicher Art lebenden Weißen nur zu sechs Prozent Diabetes bekommen.

Gestations-Diabetes mellitus (GDM)

Inzidenz:

- GDM / DM-Verteilung: 88% GDM, 12 % DM (Typ 1: 35%, Typ 2: 65%)
- Glucosestoffwechselstörung in Schwangerschaft erstmals erkannt:
(natürlicher Provokationstest der Labormediziner ☺, HPL ähnlich STH)
- Postpartum:
- Erneute Schwangerschaft:
- Permanente spätere Manifestation:

Komplikationen:

- Mutter:

- Kind:

Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

- Kind:

- 1. Trimenon (Embryopathien)
- 2. und 3. Trimenon (Fetopathien)

ca. 70% nicht geplante Schwangerschaften → Forderung:
gute glykämische Kontrolle aller Diabetikerinnen im reproduktionsfähigen Alter

- Blutzucker:

- präpandrial: 70-100 mg/dl
- postpandrial 1 Std.: < 140 mg/dl
- postpandrial 2 Std.: < 120 mg/dl
- Kontrolle des Selbstmonitorings durch ärztliche Blutzuckermessungen

- HbA_{1c} (monatlich)

- Ketonkörper Urin/Blut (Therapieeinstellung schlecht)

- Kreatinin (> 3 mg/dl) und Kreatinin-Clearance (< 50 ml/Min.): kritisch!

- Mikro-/Makroalbuminämie

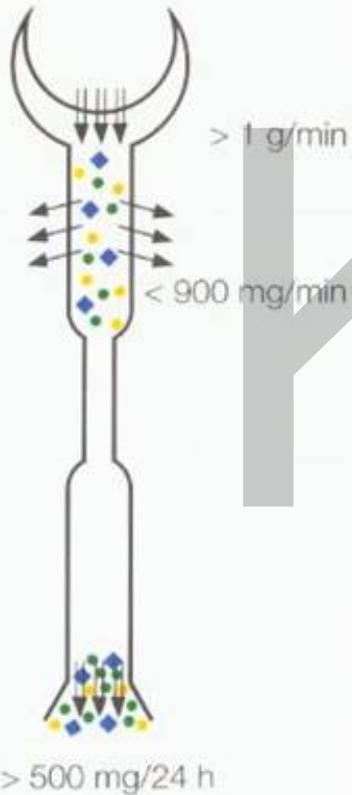
Mutter: Präeklamsie

Kind: intrauterine Wachstumsredardierung

Therapieversager in Schwangerschaft (Diät/Mobilisierung): Umstellung auf Insulin

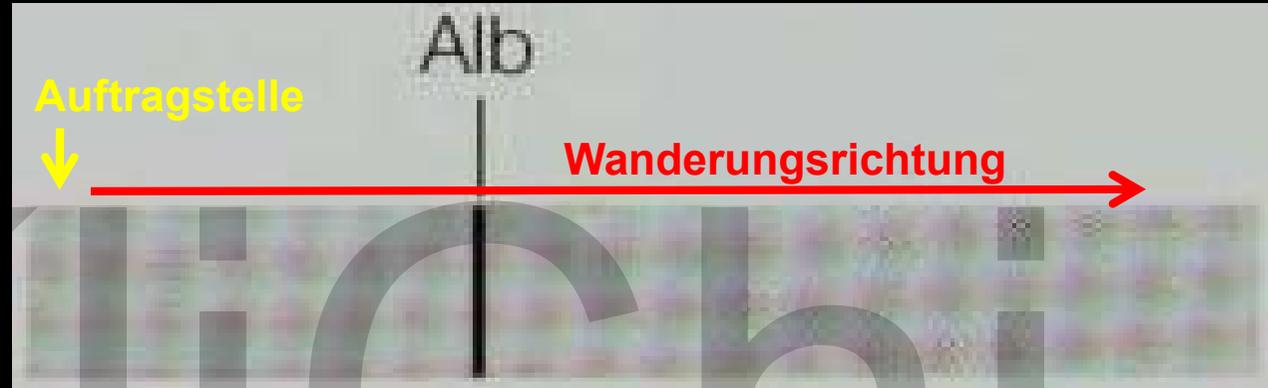
Proteinuriediagnostik: Glomerulär-tubuläre Proteinurie

Glomerulär-tubulär

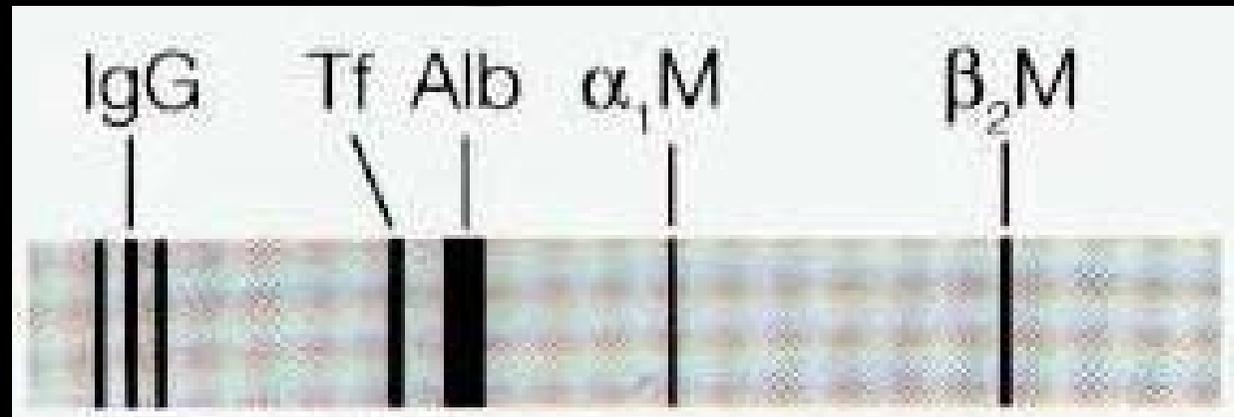


- Albumin
- α_1 -Mikroglobulin
- ◆ IgG

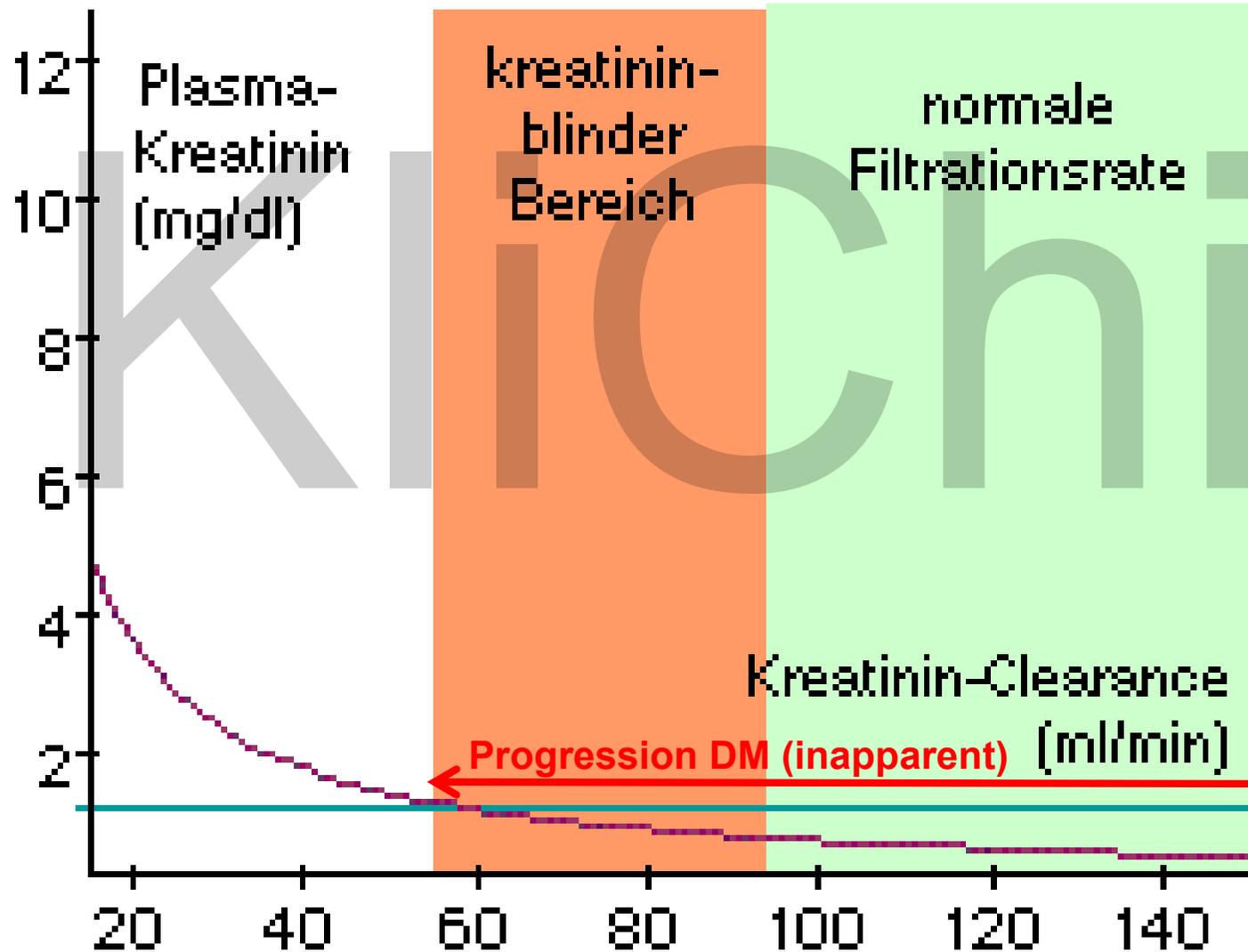
Normalbefund



Glomerulär-tubuläre Proteinurie



Kreatinin-Clearance



Diabetes mellitus: Klinik

Typ 1-Diabetes: rasch

Typ 2-Diabetes: schleichend und unbemerkt
(oft Zufallsbefund: Blut-/Harnzuckerwerte)

- Unspezifische Symptome:
- Hyperinsulinismus/Hypoglykämien:
- Hyperglykämie/Glucosurie:
- Elektrolyt-/Wasserhaushalt:
- Haut:

- Infektionen:
- Vegetativ:



Diabetes mellitus: Komplikationen

Akut

- hypoglykämischer Schock (Typ 1)
- Ketoazidose (Typ 1)
- Hyperosmolares, hyperglykämisches Syndrom (Typ 2)

Chronisch

- Retinopathie (Mikroangiopathie)
- Nephropathie (Mikroangiopathie)
- Neuropathie (Mikroangiopathie)
- Arteriosklerose (Makroangiopathie)
diffus, schmerzlos, ungünstige Prognose

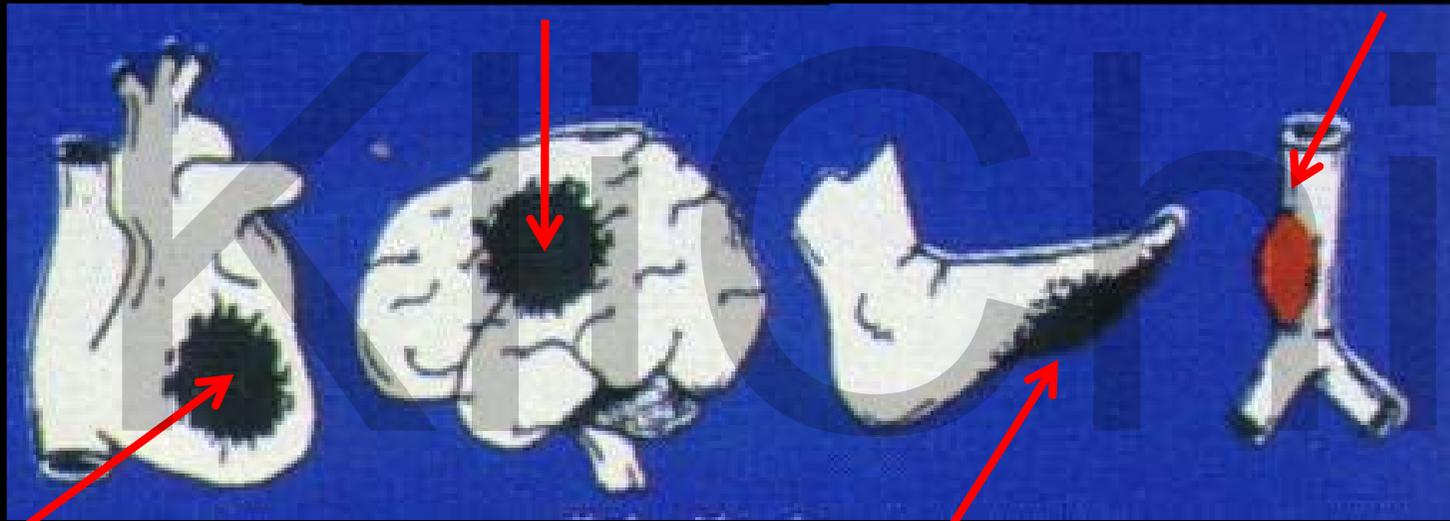
Komplikationen: frühzeitige Arteriosklerose

Diabetische Makrovaskulopathie

Schlaganfall

(thrombotisch)

Aortenaneurysma



Myokardinfarkt

Arterielle

Verschlusskrankheit

(PAVK)

Diabetes mellitus: Dunkelziffer

Die Hälfte aller Fälle
von Typ 2-Diabetes mellitus
bleiben in Deutschland unentdeckt!

Diabetes mellitus: Screening-Strategie

Screening-Gruppen:

- Asymptomatische Personen mit BMI > 28 ab 45 Jahre, dann alle 3 Jahre
- Risikogruppen bereits frühzeitiger:
 - Familienanamnese 1. Grades positiv
 - Risikopopulationen (z.B. Afro-/Hispanoamerikaner, Pima-Indianer)
 - Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipoproteinämie
 - Gestationsdiabetes
 - Entbindung > 4.500 g
 - oGTT bzw. Nüchtern-Blutzucker anamnestisch pathologisch

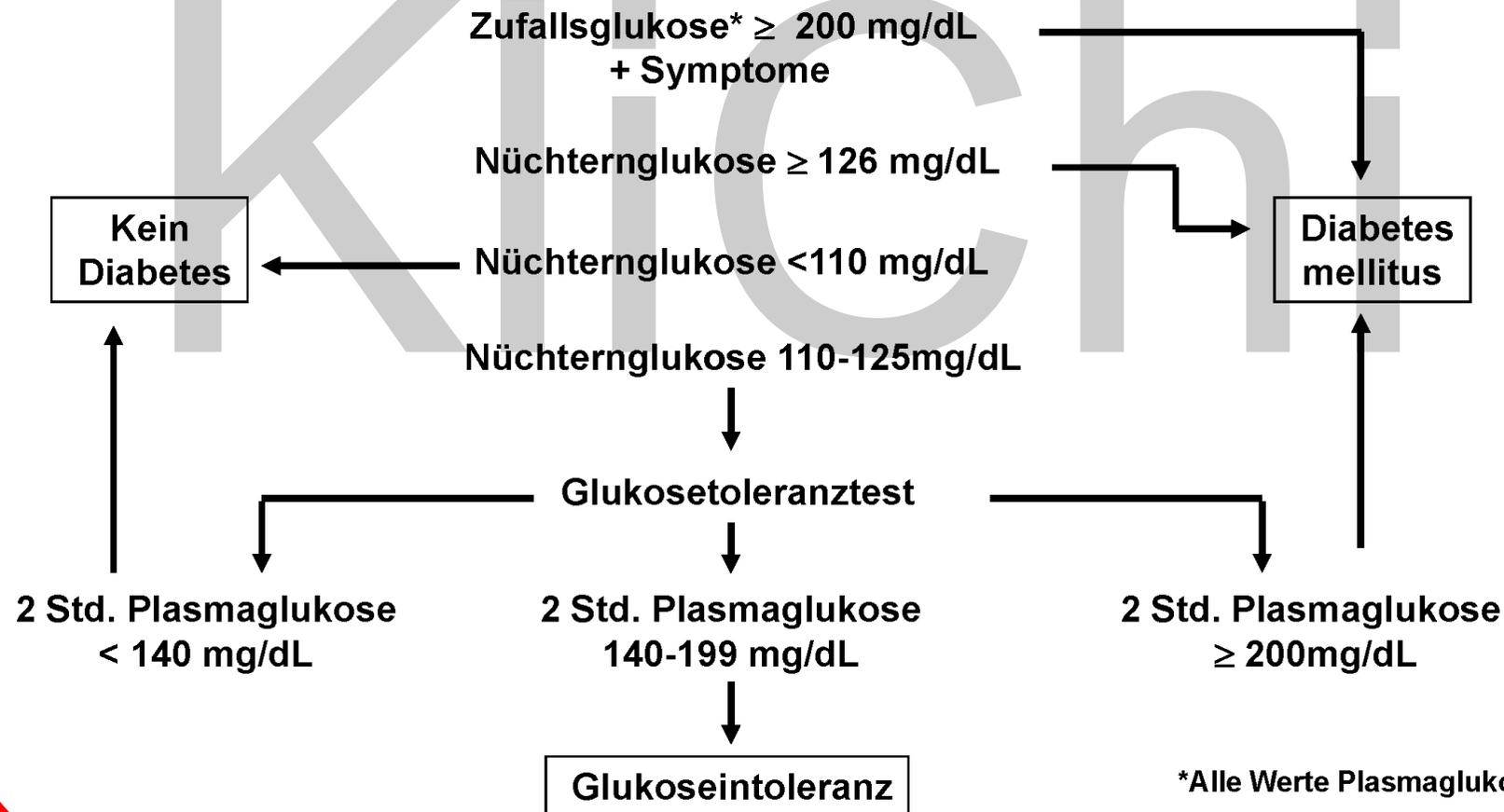
Screening weiterer Risikofaktoren:

- arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotin
- Mikroalbuminurie 1x jährlich (sensitive Sticks verwenden!)
- Kreatinin, Kreatinin-Clearance
- Risikogruppen Typ1: AK (klinische Studien, da zur Zeit keine klinische Konsequenz)

Diabetes mellitus: Blutzuckerdiagnostik

!!! WICHTIG !!!

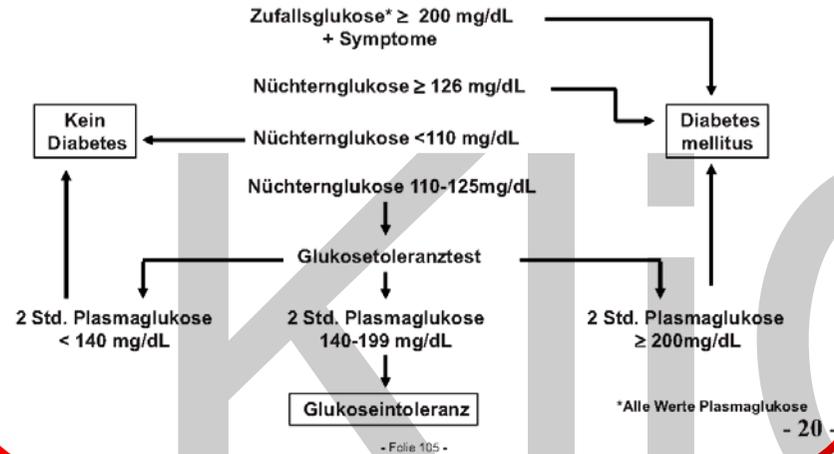
Flussdiagramm zur Diagnose eines Diabetes mellitus



*Alle Werte Plasmaglukose

Diabetes mellitus: Blutzuckerdiagnostik

!!! WICHTIG !!! Flussdiagramm zur Diagnose eines Diabetes mellitus



Glucose schnell messen!

- Bei Raumtemperatur im Vollblut schnell verstoffwechselt (ca. 6 mg/Std.)
- Auch im Kühlschrank fällt Konzentration im Vollblut (ca. ein Fünftel über Nacht)

Daher ...

- Natrium-Fluorid-Röhrchen
- Möglichst schnell bestimmen

Untersuchungsmaterial: Konzentrationsunterschiede

Glukosekonzentrationen im arteriellen Blut und Kapillarblut sind etwa gleich. Beide sind ca. 8% höher als im venösen Blut.

arteriell ↔ kapillär ca. 8% > venös

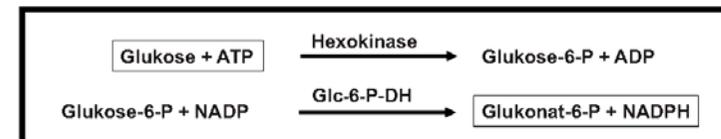
Glukosekonzentration Plasmawasser > Erythrozyten, daher Plasma-Glukosekonzentration ca. 15% > Vollblut-Glukosekonzentration

Plasma ca. 15% > Vollblut

- Folie 106 -

- 21 -

Referenzmethode: Hexokinase



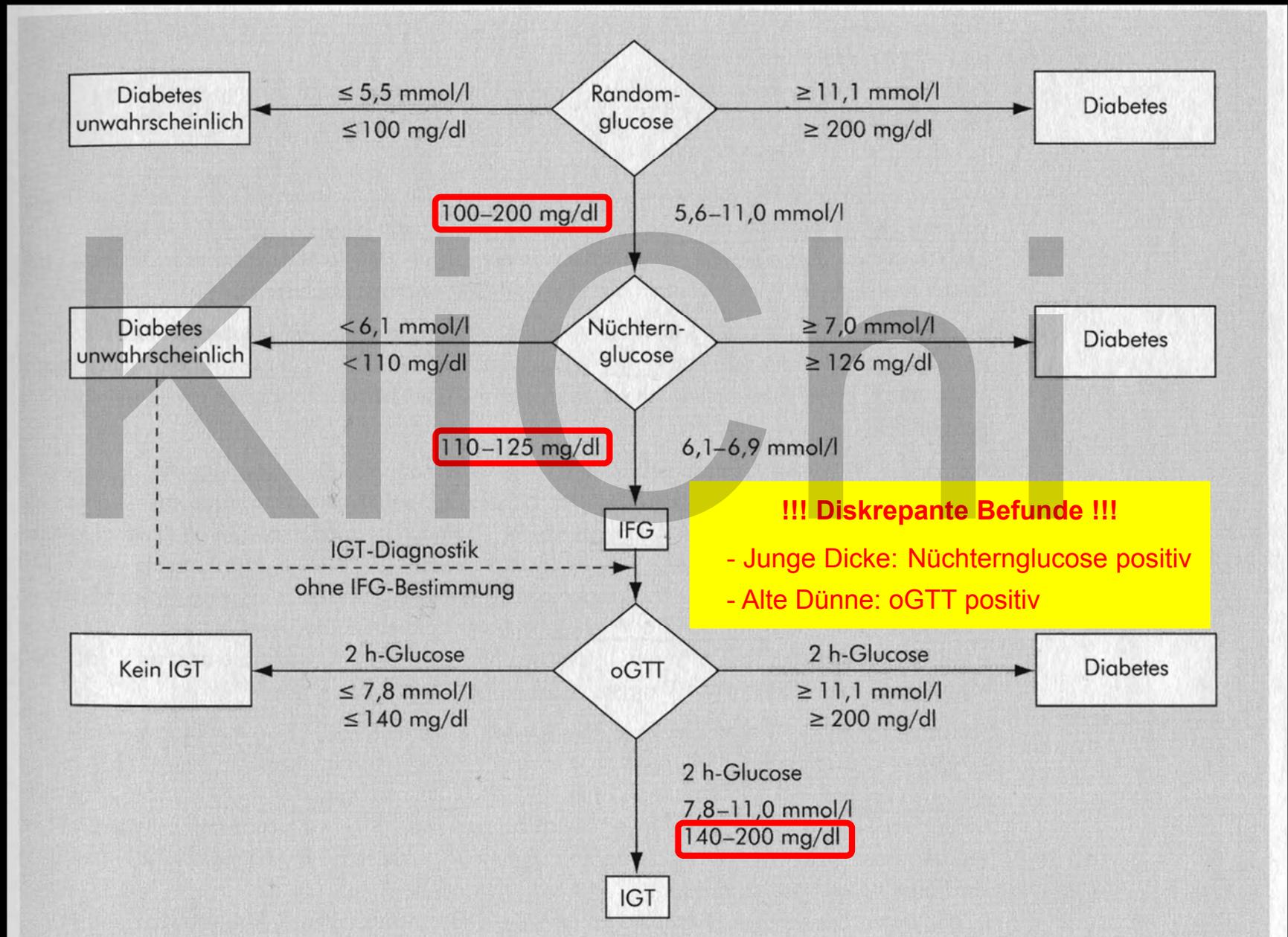
Vorteile...

- Spezifisch
- Großer Meßbereich

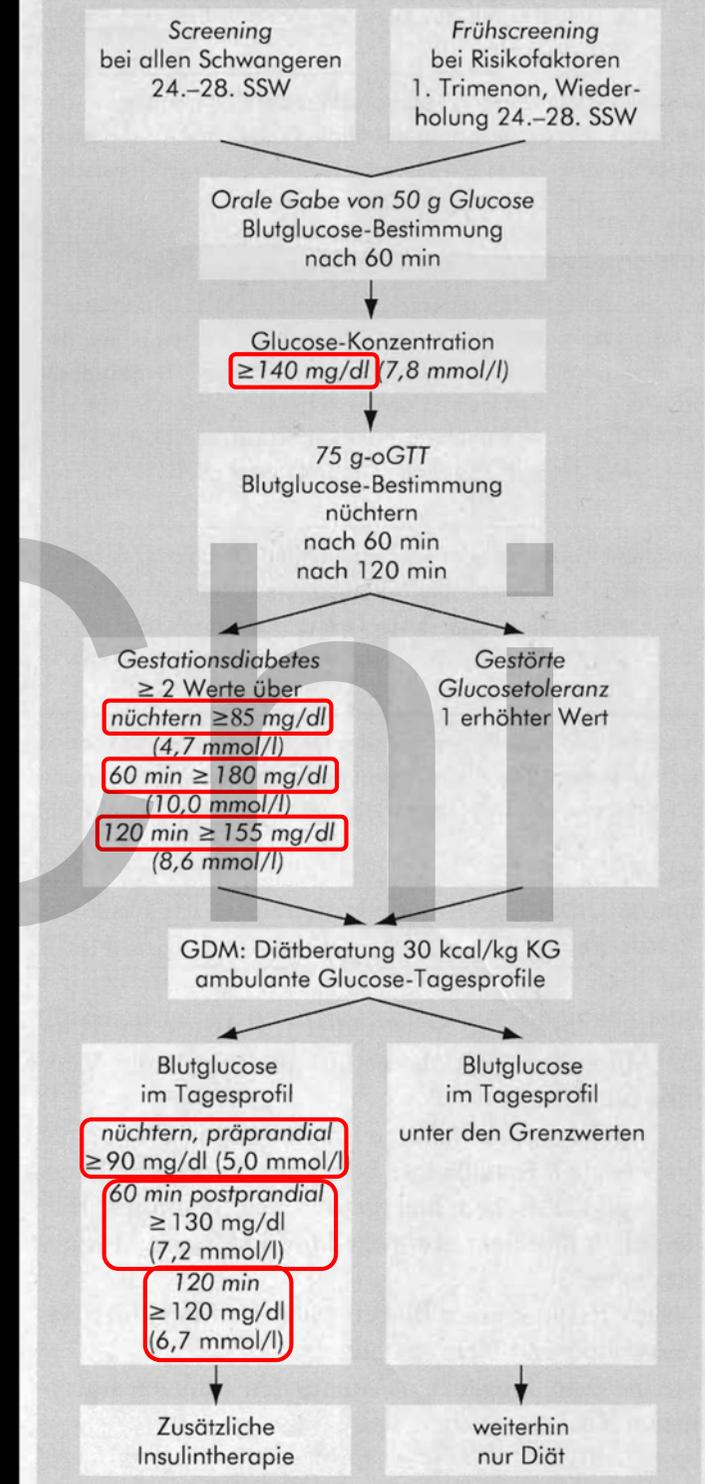
Nachteile...

- Ery.-Enzyme (6-Phosphoglukonatedehydrogenase) \uparrow NADPH
- Störung durch hohe Bilirubin oder hohe Triglyceride

Diabetes mellitus: Blutzucker-Diagnostik



Gestations-Diabetes



Untersuchungsmaterial: Konzentrationsunterschiede

Glukosekonzentrationen sind im arteriellen Blut und im Kapillarblut ähnlich.
Beide sind ca. 8% höher als im venösen Blut.



Glukosekonzentration im Plasmawasser > Erythrozyten,
daher Plasma-Glukosekonzentration ca. 15% > Vollblut-Glukosekonzentration



Durchführung des oralen Glukosetoleranztests

Voraussetzungen

- ≥ 3 Tage Ernährung mit ≥ 150 g Kohlenhydrat/Tag
- Rauchverbot vor/während Test
- Morgens, nach ca. 10 stündiger Nahrungskarenz
- Stressfreie Umgebung
- Patient sitzend oder liegend

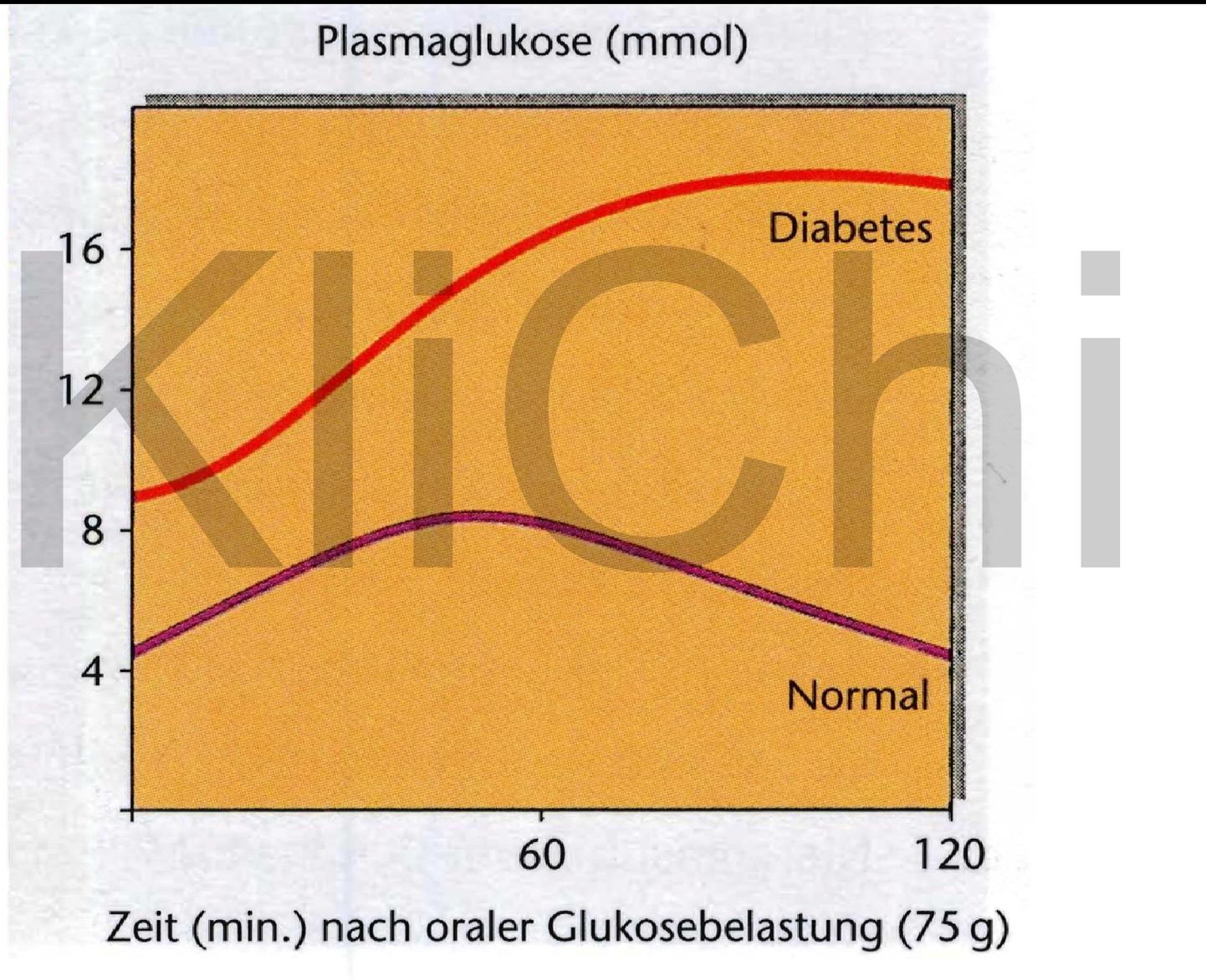
Durchführung

- Zuerst wird **Nüchternblut** im Glukose-Röhrchen (**Fluorid**) abgenommen
- Danach trinkt der Patient innerhalb von 5 Minuten 75 g Glukose, gelöst in 250 ml Wasser (Kinder 1,75 g/kg Körpergewicht)
- Nach **2 Std.** wird Blut erneut im Glukose-Röhrchen abgenommen

oGTT: Störfaktoren

- Längeres Fasten
- Längere Bettlägerigkeit
- Fieber
- OP, Myokardinfarkt, Schlaganfall
- Menstruation
- Medikamente (z.B. Kortikosteroide, Östrogene, Saluretika)
- Magenresektion, Erkrankungen MDT → **intravenöser** Glucosetoleranztest

Diabetes mellitus: oGTT-Kinetik



Insulin, C-Peptid und Proinsulin

Kaum Indikationen!!!

- nicht relevant für Auswahl des antiglykämischen Therapie-Regimes (Insulin vs. orale Antidiabetika)
- Polyzytisches Ovarialsyndroms (Insulinresistenz)
- Forensische Medizin
- Camp-Untersuchungen (euglykämisch, hyperglykämisch)

Retrospektive Diagnostik

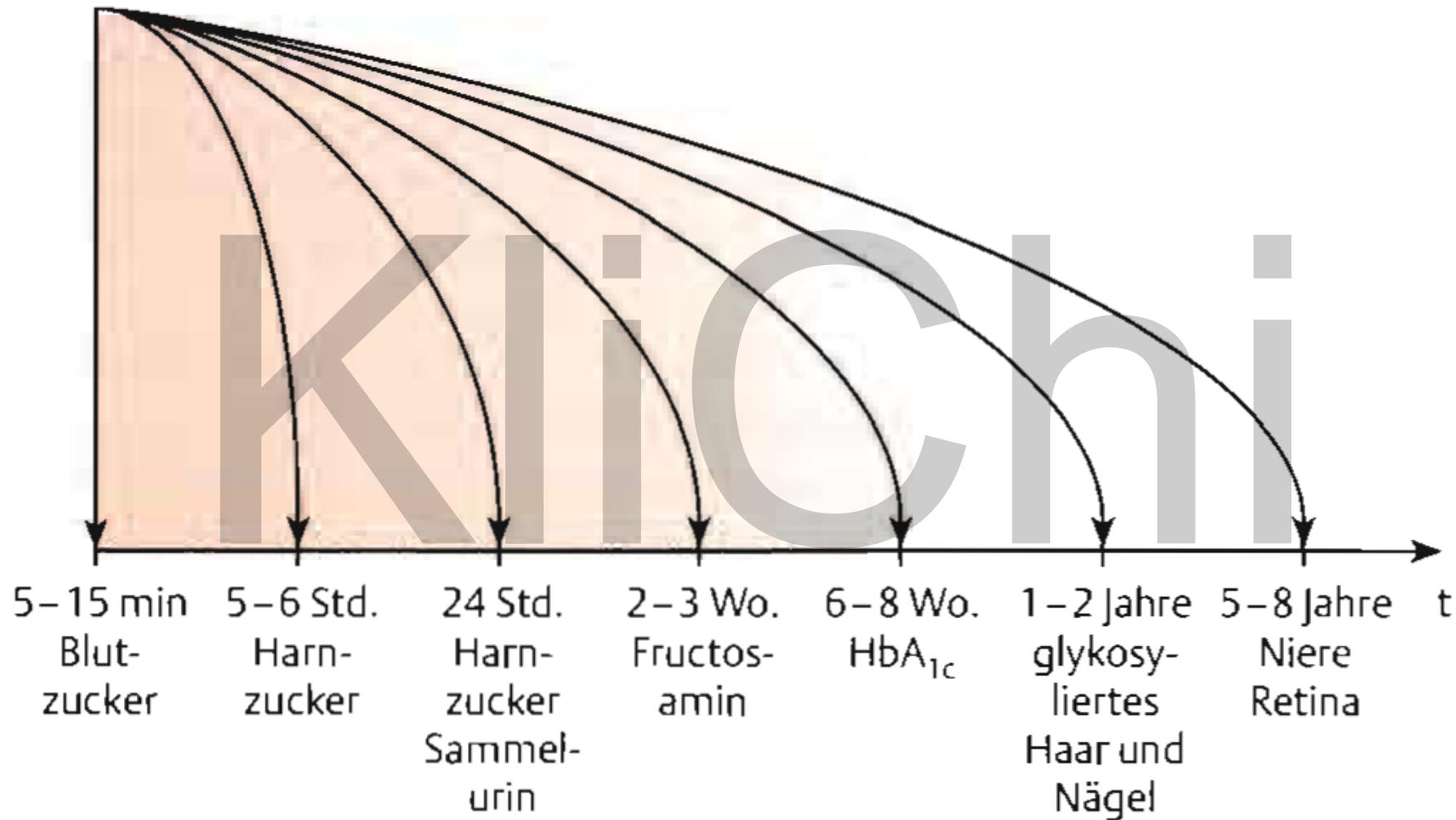


Abb. 4.3 **Zeitraster der diagnostischen Möglichkeiten bei Hyperglykämie.** Dargestellt ist der Zeitraum, der retrospektiv beurteilt werden kann.

Diabetes mellitus: Urindiagnostik

Glucose im Urin:

- Physiologische Glucosurie: 15 mg/dl, Teststreifennachweisgrenze: 30 mg/dl
- individuelle Nierenschwelle
(Blutzucker bei der es zur Glucoseausscheidung kommt)
- **180 mg/dl**: normal
- 150 mg/dl: Schwangerschaft
- physiologische Glucosurie: 15 mg/dl. Teststreifen: > 30 mg/dl
- Cave: Nephropathie bei chronischem DM: Nierenschwelle bis **300 mg/dl**. Falsch negativ!
→ **Frühdiagnose mittels Nüchtern-Blutzucker**
- Harnzuckerselbstkontrolle **ungeeignet ein normoglykämisches Therapieziel** zu kontrollieren.
- Besonderheit: Glucose im Urin bei Normoglykämie
→ renaler DM mit tubulärer Partialfunktionsstörung angeboren bzw. erworben.
- Pentosurie, Laktosurie, Galaktosämie, Fruktosurie: werden methodisch nicht erkannt (Spezifität)

Ketonkörper im Urin (Sticks): (β -Hydroxybutyrat), Acetoacetat+++, Aceton+

Ketonkörper im Blut: Leitsubstanz β -Hydroxybutyrat > 3.0 mmol/l

Diabetes mellitus: Urindiagnostik

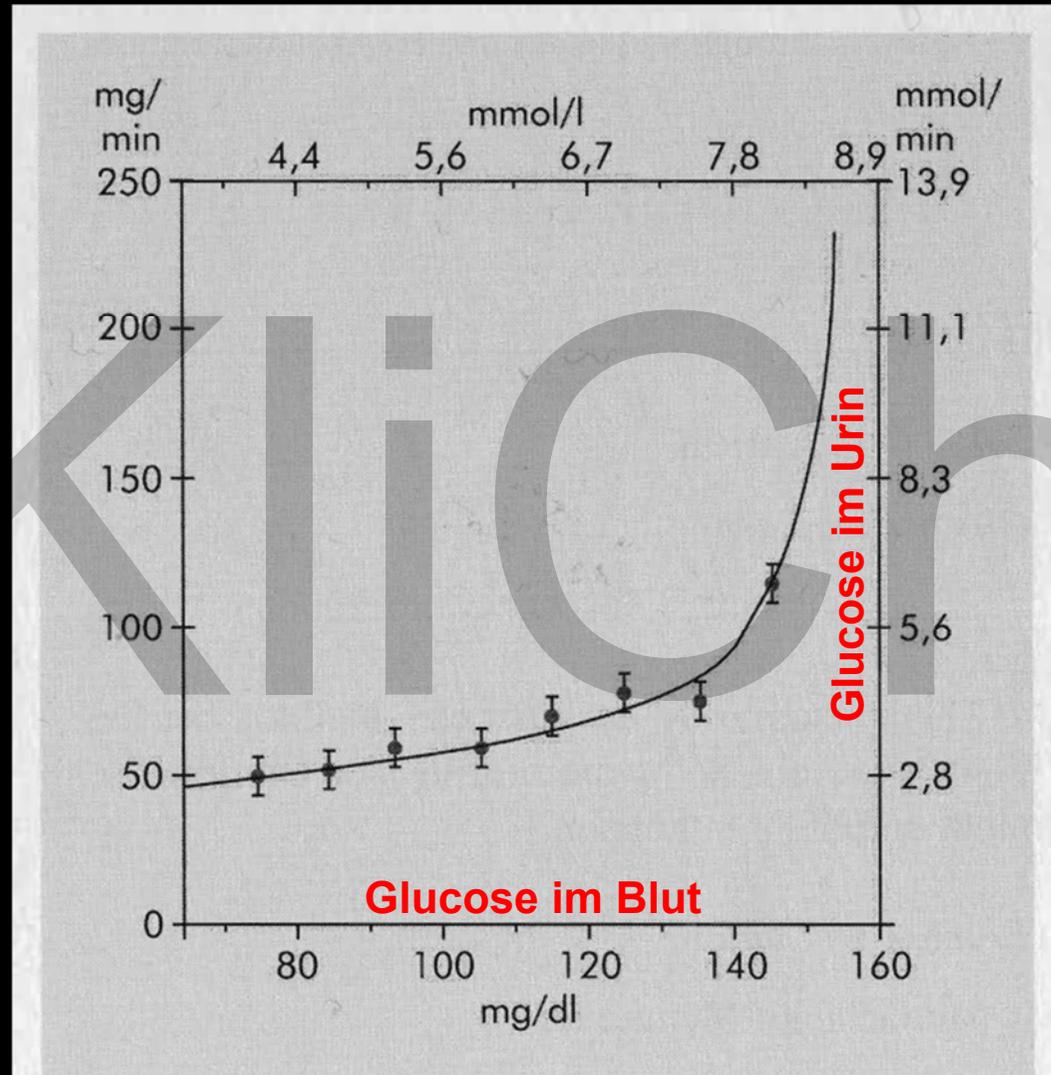


Abbildung 3.4-1 Abhängigkeit der Glucose-Ausscheidung im Urin(Ordinaten) von der Blutglucosekonzentration (Abszissen). Mit freundlicher Genehmigung nach Lit. /6/.

Diabetes mellitus: Glykierung

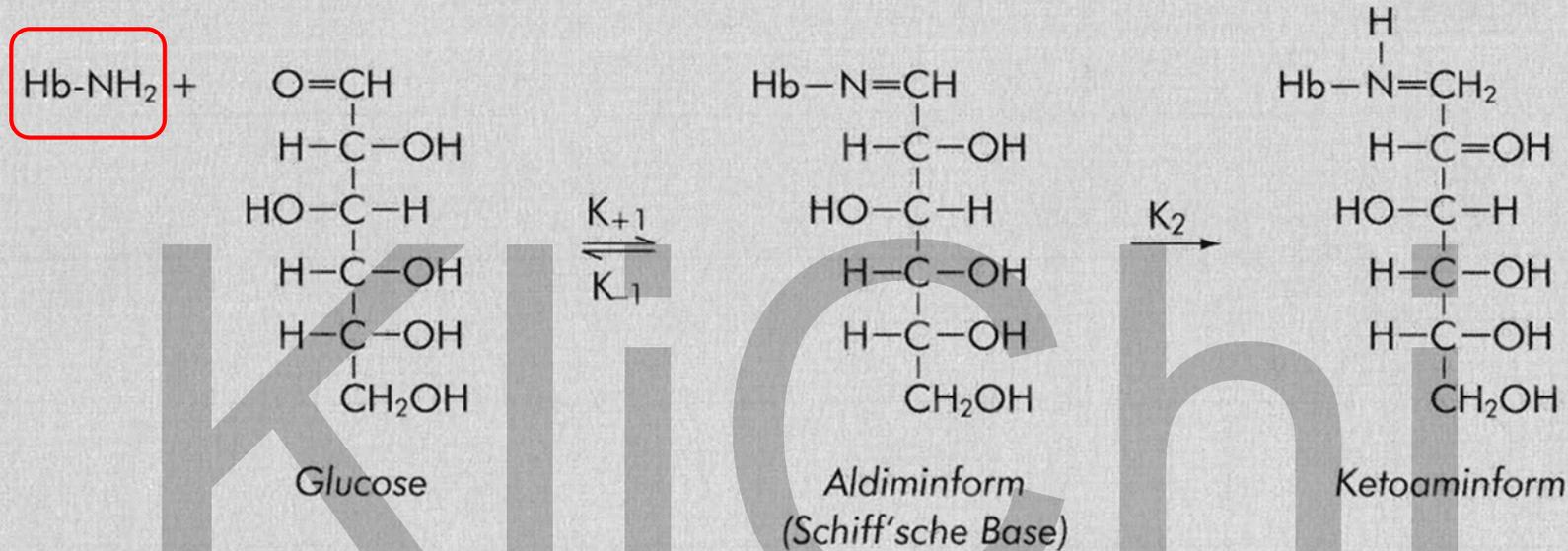


Abb. 3.6-1 Reaktionsschema der Glykierung einer freien Aminogruppe des Hämoglobins mit Glucose und nachfolgender Amadori-Umlagerung. $K_{+1} = 0,9 \times 10^{-3} \text{ mmol} \times \text{h}^{-1}$, $K_{-1} = 0,35 \text{ h}^{-1}$, $K_2 = 0,0055 \text{ h}^{-1}$.

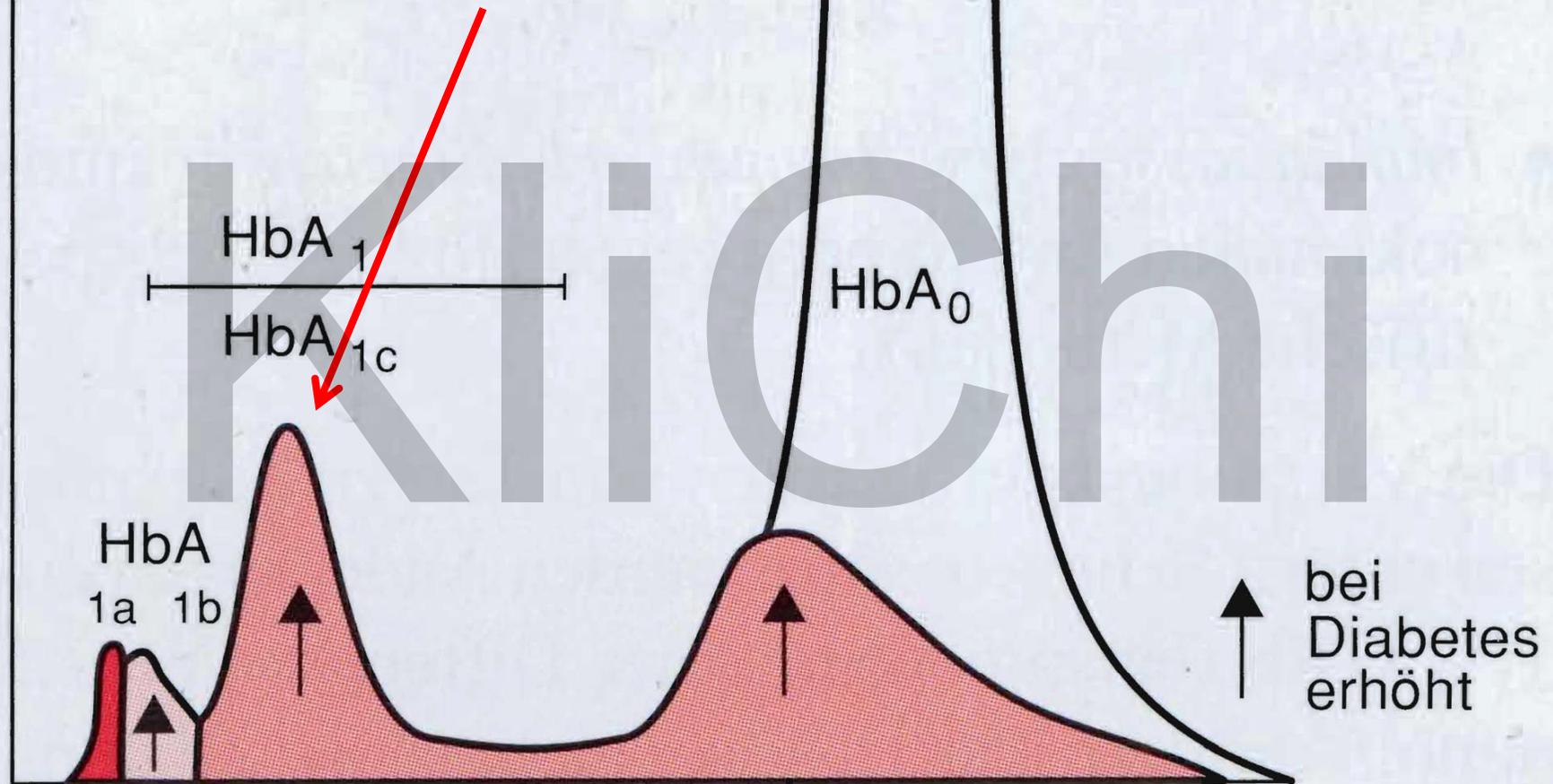
Pathophysiologie:

- Basalmembranschädigung, Mikrovasculopathien, Neuropathien ...

Diagnostische Marker:

- HbA1c, Fruktosamin

HbA1c



phosphorylierte
Zucker

unbekannter
Zucker

Glukose

bei
Diabetes
erhöht

Diabetes mellitus: HbA1c

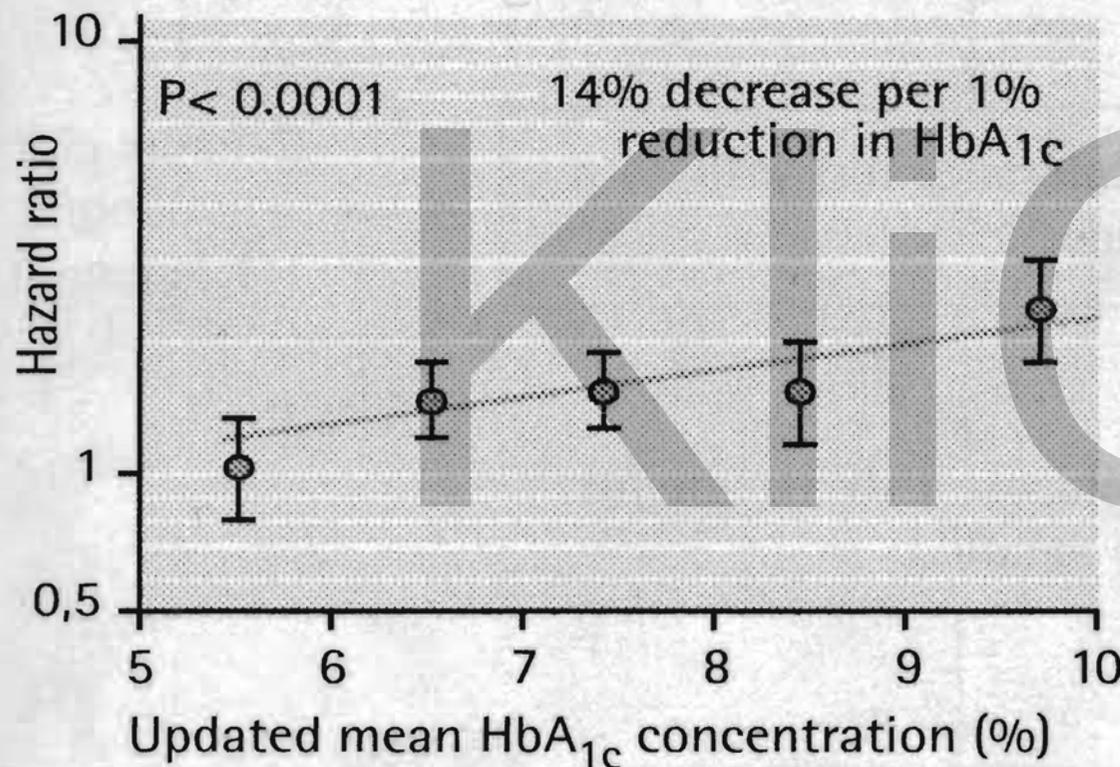
- Kontrolle alle 3 Monate
- Instabile Aldimin-Form → stabile Ketoamin-Form,
- 3 Untereinheiten des HbA1: a, b, c; HbA1c ist mit 70% die größte
- Blutzuckergedächtnis, **4-8 Wochen**.
- Abhängig von Labormethode: < 6,5% (< 6%)
- Falsch niedrig:
 1. **Schwangerschaftshälfte**, Hämolyse,
- Falsch hoch:
 2. **Schwangerschaftshälfte**, Niereninsuffizienz, Alkoholabusus, Salizylate
- Bei Erhöhung Risiko exponentiell gesteigert:
> 7%: **Infarktrisiko + 40%**, > 8% + **80%**.
- Pro **1%-Senkung** → **20% Reduzierung** von Komplikationen, aber **Hypoglykämierisiko 3x!!!**

ACCORD-Studie: Ältere Patienten mit Typ 2-DM konnten von Senkung < 6,5% nicht profitieren
– cave höhere Letalität!!!

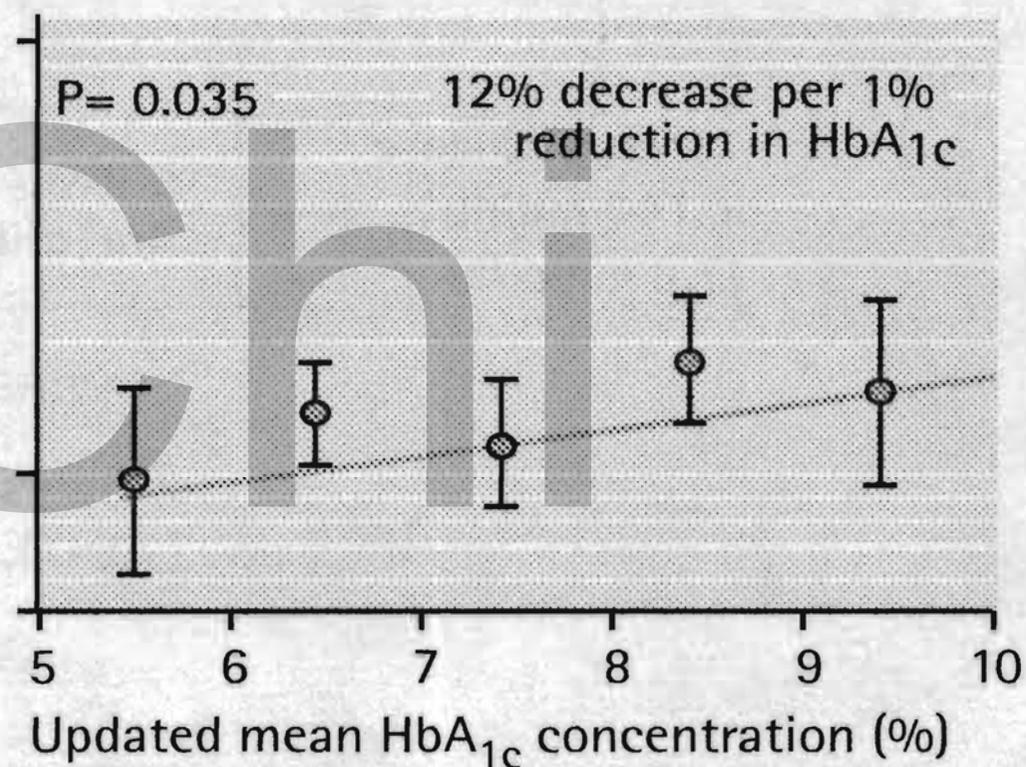
ADVANCE-Studie: keine erhöhte Letalität?!

HbA1c

Fatal and non-fatal myocardial infarction



Fatal and non-fatal stroke



Paradigmenwechsel: Accord & Advance Studie

- Frühzeitig mit Behandlung beginnen („Blutzuckervermächtnis“)
- Therapie nur vorsichtig intensivieren
- Keine Polytherapie > 2-3 Medikamente
- Gewichtszunahme vermeiden
- Hypoglykämie vermeiden
- Kausale Behandlung – cave: „Epiphänomene“
- Priorität hat Lebensstiländerung (Diät, BMI, körperliche Aktivität)
- Zurückhaltende Zulassung neuer Medikamente

Klinische



Paradigmenwechsel: Accord & Advance Studie

- Frühzeitig mit Behandlung beginnen („Blutzuckervermächtnis“)
- Therapie nur vorsichtig intensivieren
- Keine Polytherapie > 2-3 Medikamente
- Gewichtszunahme vermeiden
- Hypoglykämie vermeiden
- Kausale Behandlung – cave: „Epiphänomene“
- Priorität hat Lebensstiländerung (Diät, BMI, körperliche Aktivität)
- Zurückhaltende Zulassung neuer Medikamente

Die Ergebnisse der ACCORD-Studie zeigen, dass die Absenkung des HbA1c unter 6,5% - unter den Bedingungen dieser Studie – die Gesamt-Mortalität erhöhen kann. Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien deuten darauf hin, dass die Art und Weise der Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg ist.

Für die praktische Therapie folgt aus den Studien, dass eine Absenkung des HbA1c auf 6.5% gegenüber einem Zielwert von 7,0% für den Patienten vorteilhaft sein kann, aber nur dann angestrebt werden soll, wenn

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d.h. in der Regel mehr als zwei), und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfachkombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin, vermieden werden.

Das in der ACCORD – Studie praktizierte polypharmakotherapeutische Vorgehen (mit den o.g. Nebenwirkungen) wird im Verbreitungsgebiet der DDG-Leitlinie nicht empfohlen. Empfohlen wird ein Vorgehen mit präferentiellem Einsatz einer nicht-hypoglykämisierenden Substanz (Metformin) als Mittel der ersten Wahl (7) sowie der Einsatz von Insulin, falls unter einer max. 2-fach OAD-Kombinationstherapie der HbA1c-Zielwert nicht mehr erreicht wird.

Komplikationen aufgetreten sind, scheint es durch eine strengere Blutzuckereinstellung nicht mehr oder nur sehr begrenzt möglich zu sein, den Verlauf der makrovaskulären Komplikationen günstig zu beeinflussen.

Warum eine initial bessere Blutzuckereinstellung auch noch nach Jahren protektiv ist, ist derzeit unklar. Es scheint jedoch ein spezifischer Mechanismus der besseren Blutzuckereinstellung zu sein, da eine strengere Blutdruckeinstellung in der UKPDS-Studie nur für die Dauer der besseren Einstellung günstige Effekte zeigte [14].

Was können wir aus den Daten der genannten Studien lernen?

- Es existiert ein „Blutzuckergedächtnis“ bzw. „Blutzuckervermächtnis“.
- Zeitweilig und besonders initial schlechte Blutzuckereinstellung hat langfristige irreversible Folgen.
- Durch enge Blutzuckereinstellung besteht keine gesteigerte Mortalität.
- Nach langjähriger Hyperglykämie hat eine norma-nahe Blutzuckereinstellung nur geringe oder keine Vorteile für makro- und mikrovaskuläre Ereignisse.

- Hypoglykämien stellen einen wesentlichen Risikofaktor für kardiovaskulären Tod bei Patienten mit langdauerndem Diabetes und bekannter Atherosklerose dar.

Offensichtlich ist eine frühzeitige gute Stoffwechseleinstellung für Patienten mit Typ-2-Diabetes entscheidend. Für diese Patienten kann man einen Nutzen einer Einstellung mit einem Ziel-HbA_{1c} < 6,5% annehmen. Bei bereits längerem Krankheitsverlauf mit schon eingetretenen Komplikationen ist eine zu straffe Einstellung des Diabetes nicht mehr von signifikantem Nutzen. Zum Teil können Patienten dadurch z.B. aufgrund von Hypoglykämien sogar gefährdet werden, so dass für diese Patientengruppe ein höherer Zielbereich von ungefähr 7% angestrebt werden sollte – ein Bereich, bei dem auch die PRO-ACTIVE-Studie einen Benefit zeigte [15]. Der über Jahre anhaltende Nutzen einer strengeren Einstellung zu Beginn der Behandlung unterstreicht ganz besonders die Bedeutung einer frühzeitigen Diabetesdiagnose mit einer frühzeitigen effektiven Therapie.

► **Interessenkonflikt** Kein Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Artikel.

Donnerstag, 18. Dezember 2008



FDA: Neue Diabetesmedikamente dürfen Herzen nicht schaden

Washington – Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat die Zulassung neuer Medikamente zur Behandlung des Typ-II-Diabetes mellitus erschwert. Künftig müssen die Hersteller nachweisen, dass ihre Medikamente das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht erhöhen. Derweil zeigt eine Studie der US-Veteranenbehörde, dass die Blutzuckersenkung allein die Prognose der Patienten mit fortgeschrittenem Typ-II-Diabetes mellitus nicht verbessert.

Hintergrund der „Guidance for Industry“ der FDA ist die anhaltende Diskussion um die kardiovaskuläre Sicherheit von oralen Antidiabetika. Rosiglitazon steht seit einer im letzten Jahr publizierten Meta-Analyse im Verdacht, das Herzinfarktisiko zu erhöhen, obwohl das orale Antidiabetikum den Blutzucker senkt und langfristig den HbA_{1c}-Wert bessert.

Dann kam die ACCORD-Studie zu dem Ergebnis, dass eine aggressive Senkung des HbA_{1c}-Werts mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht, wobei kardiovaskuläre Ursachen eine Rolle gespielt haben könnten. Dies hat externe Gutachter Anfang Juli 2008 bewogen, der FDA zu empfehlen, die kardiovaskuläre Sicherheit neuer Diabetesmedikamente gesondert prüfen zu lassen.

Einige hatten dies auch für bereits zugelassene Medikamente gefordert. Das ist den Herstellern nun aber erspart geblieben. Der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit muss nur für neue Wirkstoffe belegt werden. Ob dies zu Verzögerungen bei der Zulassung neuer Medikamente wie Onglyza® (Wirkstoff: Saxagliptin, ein Hemmer der Dipeptidylpeptidase-4) oder neuen Varianten wie Byetta® LAR (einem nur einmal

Paradigmenwechsel: Accord & Advance Studie



DIABETES: RISKANTE THERAPIE KARDIALER RISIKOFAKTOREN

Vor zwei Jahren musste die ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) abgebrochen werden, weil die intensive Blutzuckersenkung die Sterblichkeit von Typ-2-Diabetikern erhöhte. Die Ergebnisse (NEJM 2008; 358: 2545–59) beschäftigen seither die Diabetologen, deren zentraler Grundsatz, wonach eine optimale Blutzuckersenkung späteren kardiovaskulären Ereignissen vorbeugt, nachhaltig erschüttert wurde. Weitergeführt wurden zwei Projekte der ACCORD-Studie. Sie untersuchten jeweils an Patienten mit guter Blutzuckerkontrolle im überkreuzenden Design den Wert einer intensiven Blutdruckkontrolle (n = 4 733) und einer optimierten Lipidsenkung (n = 5 518).

Für die Hypertonie-Studie wurde ein Zielwert von 120 mmHg oder weniger angestrebt, was auch gelang. Der mittlere systolische Blutdruck

im Interventionsarm betrug 119 mmHg. In der Kontrollgruppe, wo ein Zielwert von 140 mmHg ausgegeben wurde, lag der systolische Blutdruck bei 133,5 mmHg (NEJM 2010; doi: 10.1056/NEJMoa1001282). Enttäuschend waren die Ergebnisse, weil der primäre Endpunkt, ein Composite aus Schlaganfall, Herzinfarkt oder HerzkreislaufTod, durch die intensive Blutdrucksenkung nicht signifikant reduziert wurde (Jahresrate von 1,87 Prozent unter der intensiven Blutdrucksenkung gegenüber 2,09 Prozent unter der Standardtherapie).

Das ergibt eine Hazard Ratio von 0,88 (95-Prozent-Konfidenzintervall 0,73–1,06), also eine tendenzielle Reduktion um zwölf Prozent.

Tatsache ist, dass die Sterblichkeit der Patienten unter der intensiven Blutdrucktherapie tendenziell höher war als in der Vergleichsgruppe (Jahresrate 1,28 versus 1,19 Prozent; Hazard Ratio

1,07; 0,85–1,35). Vor allem aber traten signifikant häufiger schwere Nebenwirkungen auf (3,3 versus 1,3 Prozent, $p < 0,001$).

Hinter den Erwartungen zurück blieb auch die Lipidstudie. Die Patienten waren auf eine Statinmonotherapie oder eine Kombination mit Fenofibrat randomisiert worden, welches ebenfalls eine Hypertriglyzeridämie beeinflusst. Auch die erhoffte positive Wirkung auf den HDL-Wert war erkennbar (NEJM 2010; doi:10.1056/NEJMoa1001286). Doch auf die Endpunkte der Studie hat sich dies nicht ausgewirkt. Der primäre Endpunkt (der gleiche wie in der Blutdruck-Studie) wurde nur minimal gesenkt (2,2 versus 2,4 Prozent; Hazard Ratio 0,92; 0,79–1,08). Und auch in den sekundären Endpunkten gab es keine Unterschiede. Der primäre Endpunkt trat bei Frauen merkwürdigerweise häufiger auf. *Rüdiger Meyer*

HbA1c: Präanalytik

Untersuchungsmaterial: Vollblut!!!

Störfaktoren:

- Hämoglobinopathien (↑↓) / Hämolytische Anämie (↓)
- Niereninsuffizienz (↑) / Dialyse (↓)
- Azetylsalizylsäure (↑)

HbA1c: Methoden und Referenzwerte

Tabelle 3.6-4 Referenzbereiche der Glykohämoglobine

Methoden	Markenname	Messparameter	Standardisierung	Referenzbereich (%)
Affinitäts-Chromatographie	GHb IMx II	GHb	NGSP	GHb 4,8–7,8
		HbA _{1c} *		HbA _{1c} 4,4–6,4*
Affinitäts-Chromatographie	Nycocard**	HbA _{1c}	NGSP	HbA _{1c} 4,5–6,3
Affinitäts-Chromatographie	Micromat II**	HbA _{1c}	NGSP	HbA _{1c} 4–6
Agarose-Gel Electrophorese	DIATRAC	HbA _{1c}		HbA _{1c} 3,3–5,6
Immunturbidimetrie, polyklonaler Antikörper	TinaQuant HbA _{1c} II	HbA _{1c}	NGSP	HbA _{1c} 4,8–6,0
			IFCC	HbA _{1c} 2,8–3,8
Immunturbidimetrie, monoklonaler Antikörper	DCA 2000**	HbA _{1c}	NGSP	HbA _{1c} 4,3–5,7
Immunturbidimetrie, monoklonaler Antikörper	Unimate	HbA _{1c}	NGSP	HbA _{1c} 4,5–5,7
			IFCC	HbA _{1c} 2,8–3,8
Immunturbidimetrie, polyklonaler Antikörper	HA _{1c} Dimension	HbA _{1c}	NGSP	HbA _{1c} 4,8–6,0
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	DIAMAT	HbA ₁	NGSP	HbA ₁ 5,1–7,3
		HbA _{1c}		HbA _{1c} 4,3–6,1
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	Variant II	HbA _{1c}	NGSP	HbA _{1c} 4,7–6,2
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	A _{1c} 2.2 Plus	HbA ₁	NGSP	HbA ₁ < 7,8
		HbA _{1c}		HbA _{1c} 4,2–6,0
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	HA8160	HbA ₁	NGSP	HbA _{1c} 4,6–5,8
		HbA _{1c}		
HPLC Ionen-Austausch-Chromatographie	L-9100	HbA ₁		HbA ₁ 4,5–6,0
		HbA _{1c}		HbA _{1c} 3,4–4,7
IFCC-Referenzmethode		HbA _{1c}		HbA _{1c} 2,85–3,81
				3,33 ± 0,48% ($\bar{x} \pm 2 s$)
DCCT-Referenzmethode		HbA _{1c}		HbA _{1c} 5,05 ± 0,5

Angaben aus Packungsbeilagen oder Lit. /15-20/, * standardisiertes HbA_{1c}, GHb = Gesamt-Glykohämoglobin

** Point-of-Care-Systeme

Quiz: Blutzucker und HbA1c

Interpretation von Blutzucker (BZ) und HbA1c:

- **BZ normal + HbA1c erhöht:**
Diätdisziplin nur vor Arztbesuch
oder: instabile Lage mit schlechter Einstellung in den letzten Wochen
- **BZ erhöht + HbA1c normal:**
Stress wegen Arztbesuch, ansonsten OK
- **BZ normal, HbA1c normal:**
4-8 Wochen OK
- **BZ + HbA1c erhöht:**
schlechte Einstellung
- **Isolierte Messung von HbA1c:**
nicht spezifisch

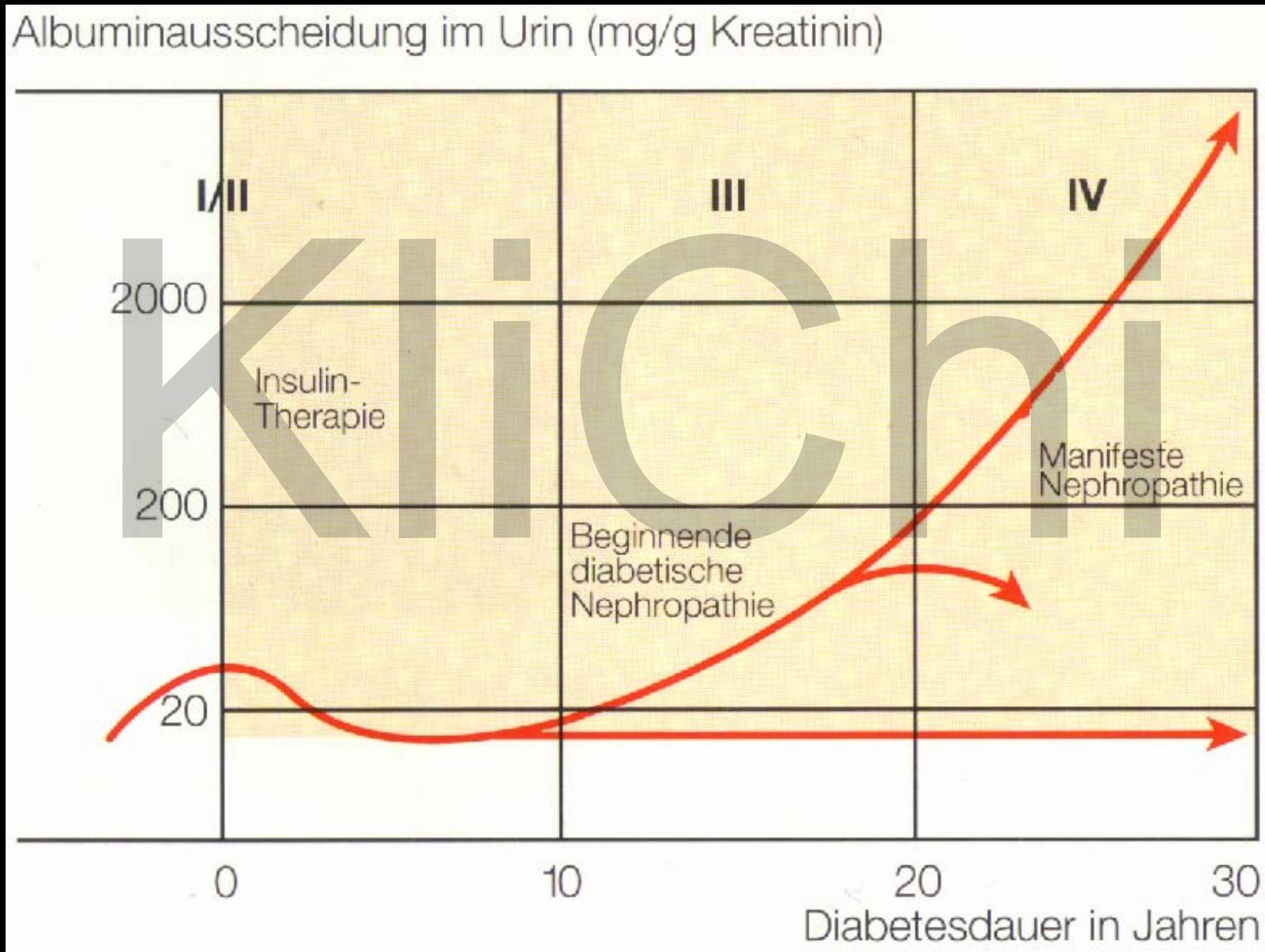
Fructosamin

- Sammelbegriff für glykierte Serumproteine (z.B. **Albumin**, IgG)
- Blutzuckergedächtnis: **3 Wochen**
- Indikation: Therapieüberwachung kurzfristig

Warum Fruktosamine sich nicht durchgesetzt hat

- Unspezifisch
- Störung durch Hyperbilirubinämie
- Störung durch Dysproteinämien
(akute Phase, nephrotisches Syndrome, Zirrhose)
- Abhängig von Körperlage und Stauung

Entwicklung der Proteinurie bei Diabetes

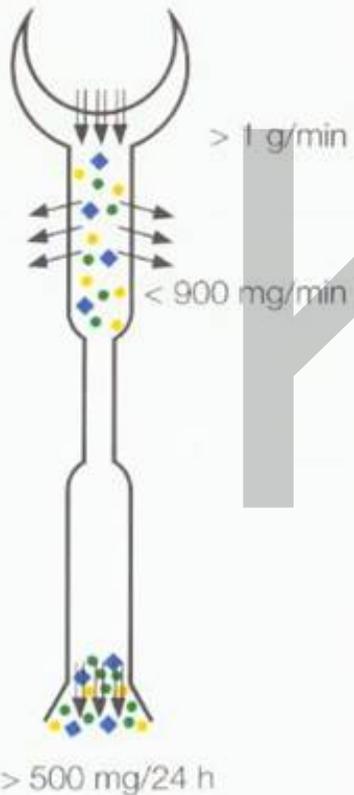


Albuminurie und Nierenfunktion bei Diabetes mellitus

Stadium	GFR	Protein im Urin	Kreatinin im Blut
I (Hypertrophie)	↑	Mikroalbuminurie (reversibel)	Normal
II (feingeweb. Veränd.)	N	Normal (< 30 mg/24 h)	Normal
III (beg. Nephropathie)	N	Mikroalbuminurie (30-300 mg/24 h)	Normal
<hr/> Grenze der Umkehrbarkeit			
IV (manif. Nephropathie)	↓	Albuminurie (> 300 mg/24 h)	Grenzwertig
V (Niereninsuffizienz)	↓↓	Nicht selektive Proteinurie	Erhöht

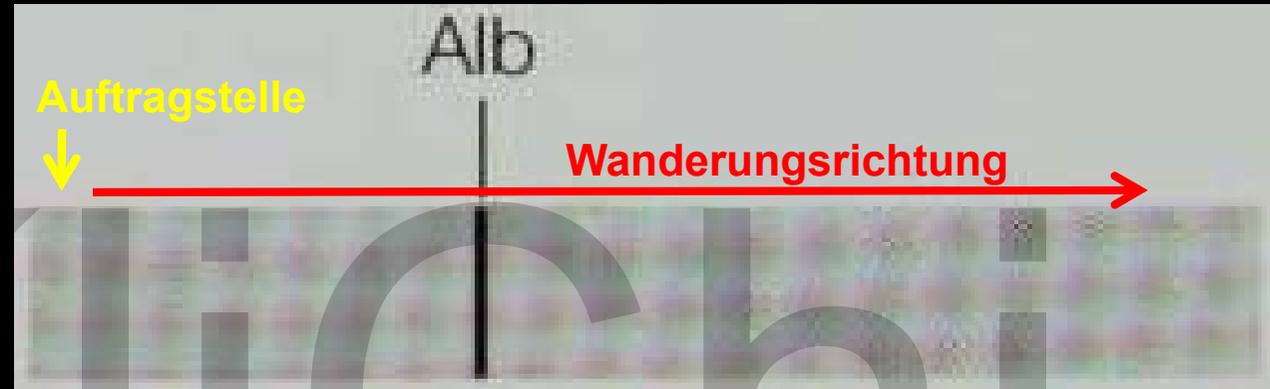
Proteinuriediagnostik: Glomerulär-tubuläre Proteinurie

Glomerulär-tubulär

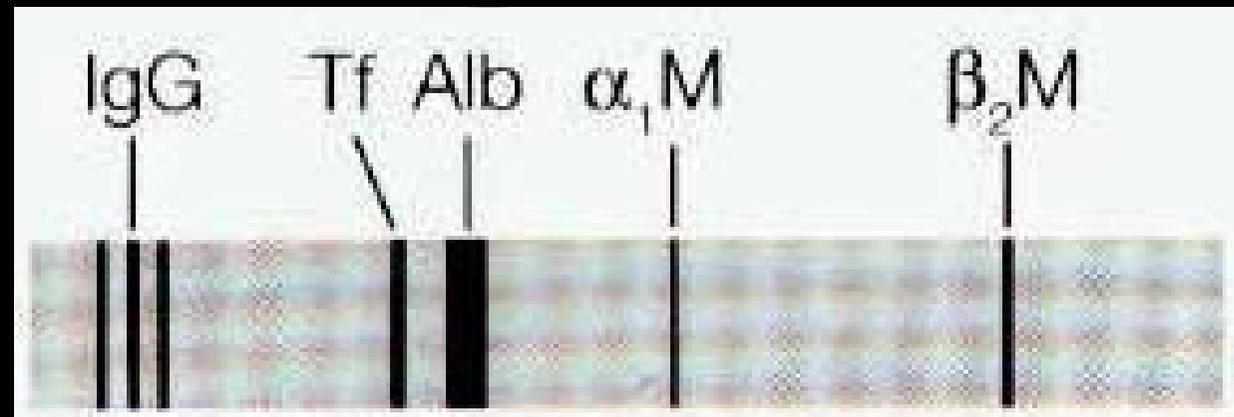


- Albumin
- α_1 -Mikroglobulin
- ◆ IgG

Normalbefund



Glomerulär-tubuläre Proteinurie



Urindiagnostik: Laborbefunde

Urinuntersuchung:

- Inspektion (Trüb?, Farbe?, Schaum?)
- **Proteinurie (> 150 mg Eiweiß/d oder Abweichung vom physiologischen Muster)**
 - 30-300 mg/d (20-200 mg/l; cave: Urin-Sticks)
 - Albumin (Mikroalbuminurie: DM, Hypertonie)
 - ≤ 1.500 mg/d
 - Kleinmolekular: Tubulopathie
 - Großmolekular: Geringe Glomerulopathie
 - ≤ 3.000 mg/d
 - Klein- und großmolekulare Proteine (Glomerulopathien)
 - > 3.000 mg/d
 - Großmolekulare Proteine (Nephrotisches Syndrom)
- **Urineiweißelektrophorese: IgG, Albumin (Transferrin), β_2 -Mikroglobulin**
- Glukosurie (Nierenschwelle 160-180 mg/dl)
- Streifentest/Sediment
- Uricult
- Gramfärbung
- Kultur aerob/anaerob, Bunte Reihe
- Antibiogramm
- Immunologisch/molekulardiagnostisch

Proteinurie und mögliche diagnostische Erwartungsgruppen (34)

Selektive glomeruläre Proteinurie

● Minimal-Change-Glomerulopathie

- Membranöse Glomerulonephritis, Grad I
- Fokal segmentale Glomerulonephritis, Stadium I
- IgA-Nephritis

● Frühstadium der diabetischen Nephropathie

Unselektive glomeruläre Proteinurie

● Rapid progressive Glomerulonephritis

- Proliferative Glomerulonephritis (Vaskulitiden)
- Membranoproliferative Glomerulonephritis
- Membranöse Glomerulonephritis, Grad II und III
- Fokal segmentale Glomerulonephritis, Grad II und III

● Stadium III und IV der diabetischen Nephropathie

- Arterielle Hypertonie, benigne Nephrosklerose
- EPH-Gestose

Unselektive glomeruläre plus tubuläre Proteinurie

- Renale Amyloidose
- Gold-Nephropathie, D-Penicillamin-Glomerulonephritis
- Diabetische Nephropathie (Stadium IV und V)
- Membranoproliferative Glomerulonephritis

● Systemische Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung

- Akute Nierentransplantatabstoßung

Tubuläre Proteinurie

● „Pyelonephritis“, interstielle Nephritis

● Analgetika-Nephropathie

- Tubulotoxische Nephropathie (Aminoglycoside, Cisplatin, Cadmium, Quecksilber, Blei, Lithium)
- Fanconi-Syndrom(e), renal tubuläre Azidose (Typ II)

● Myelomniere

- Chromoproteinniere (Malaria tropica, Rhabdomyolyse)

Molekulargewichte der Urinproteine

Auftragsstelle der Elektrophorese

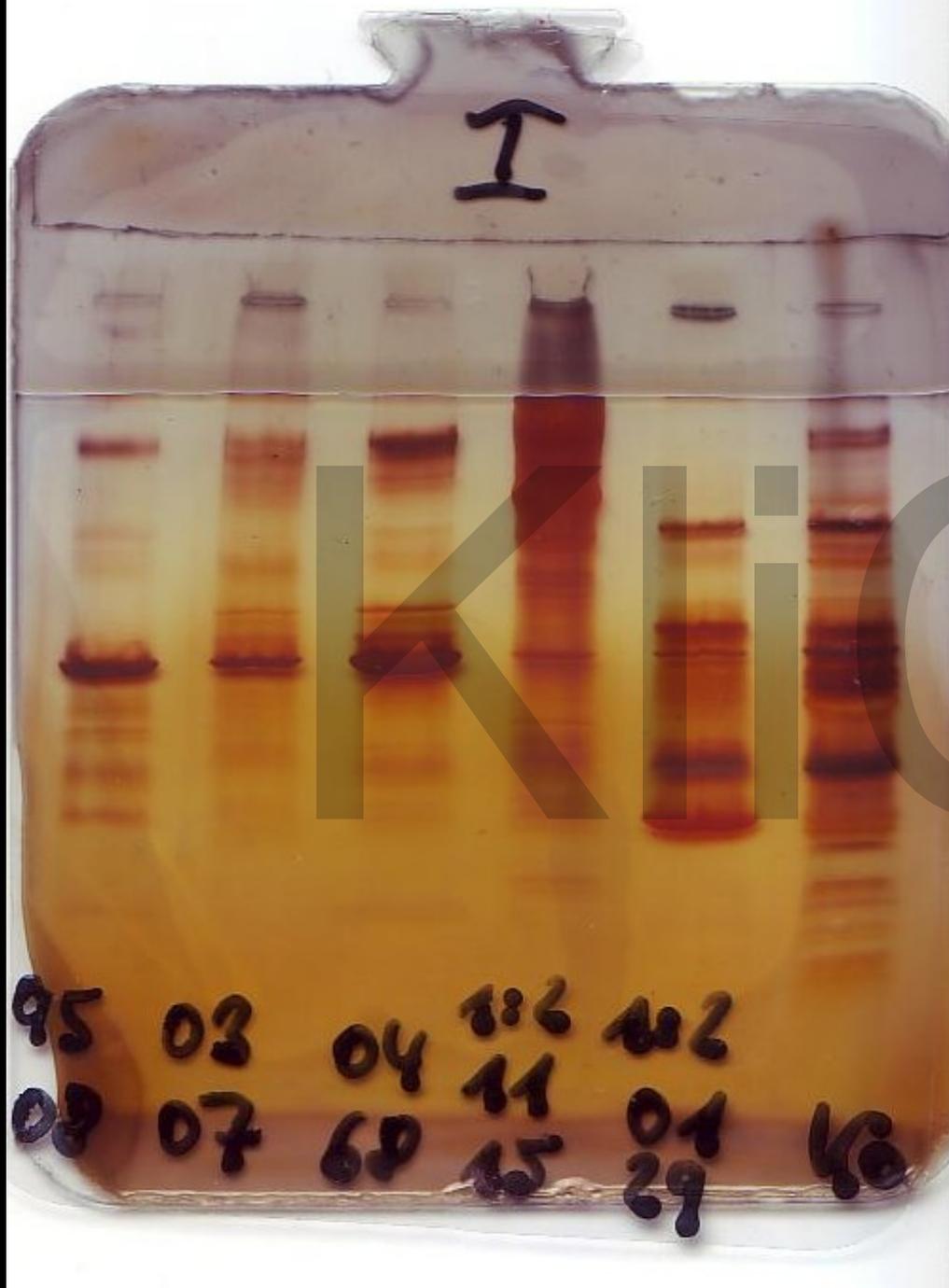
Wanderungsrichtung



Proteinurie (Normalzustand)

Alb

Kiichi



← Auftragsstelle

← IgG

← Transferrin

← Albumin

← α 1-Mikroglobulin

← β 2-Mikroglobulin

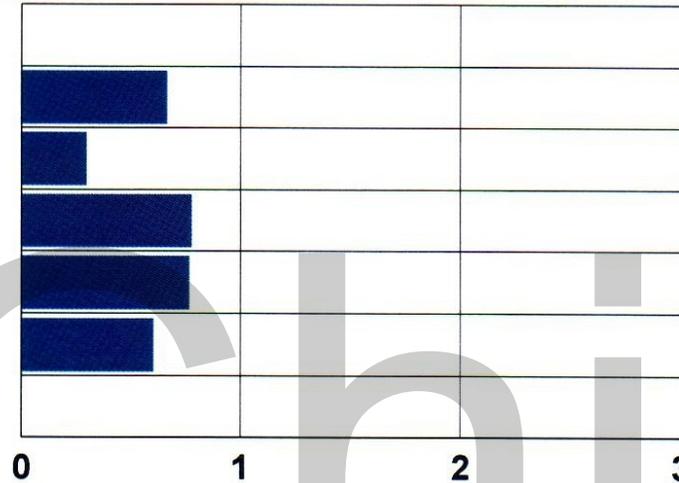
Proteinurie-Differenzierung

Analyse	Wert	Resultat		Referenz (mg/l)
		Ratio	Klass.	
a-2-Makroglob.	n.d.	*****		< 2,0 mg/l
Immungl. G	6,6	0,7	norm	< 10,0 mg/l
Transferrin	<1,0	<sen		< 1,7 mg/l
Albumin	15,5	0,8	norm	< 20,0 mg/l
a-1-Mikroglob.	10,7	0,8	norm	< 14,0 mg/l
retinolb. Protein	0,6	0,6	norm	< 1,0 mg/l
β-2-Mikroglob.	n.d.	*****		< 1,0 mg/l
Gesamtprotein	90,0	0,9	norm	< 100,0 mg/l
Kreatinin	n.d.			125-300 mg/dl
Immunfixation nicht durchgeführt				
Kappa	n.d.	*****		< 5,0 mg/l
Lambda	n.d.	*****		< 5,0 mg/l

Vielfaches der Referenzbereichsgrenze

blau = Referenz

rot = Erhöhung

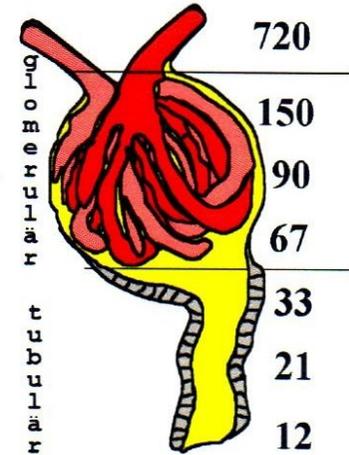


Summe der Markerproteine (mg/l):

Rel. Erhöhung glom. Marker (Alb, IgG, Trf):

Rel. Erhöhung tub. Marker (a1-MG, RbP):

Quotient glom./tub. Marker:



MG [kda]

34 (38%)

1,0 fach

1,0 fach

1,0 fach

Teststreifen-Ergebnisse

Erythrozyten: negativ, Leukozyten: negativ, Nitrit: nicht durchgeführt

Beurteilung

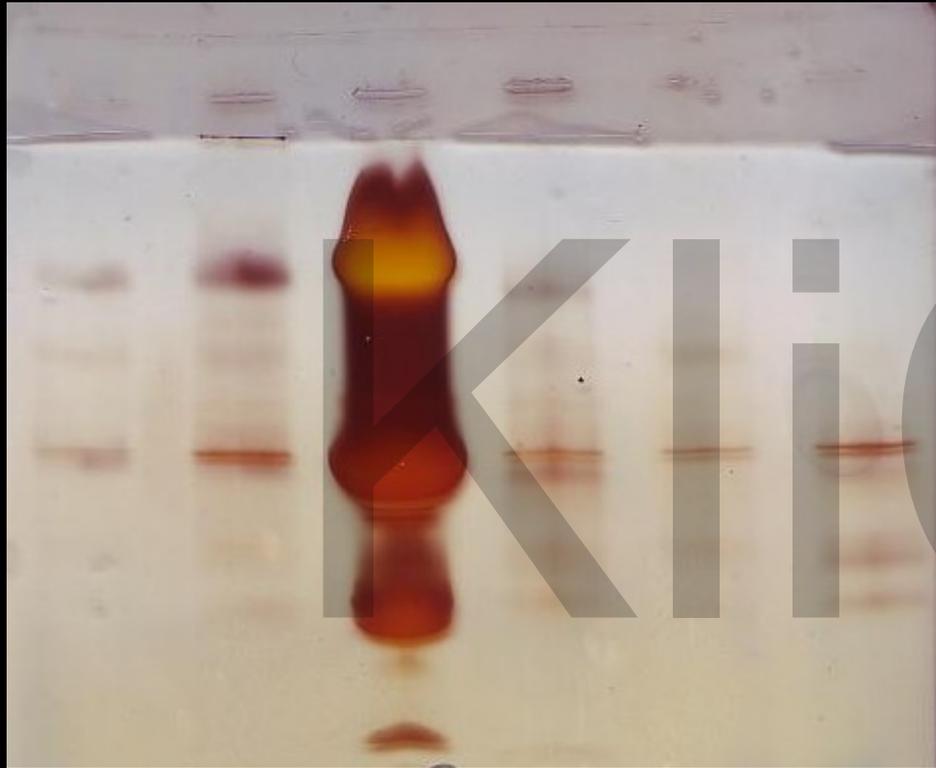
Normales Proteinmuster.

Prärenale Proteinurie

Alb BJD α_1 M BJM

Klini

Prärenale Proteinurie (Plasmozytom)



- ← Auftragsstelle
- ← IgG
- ← Transferrin
- ← Bence-Jones-Dimere
- ← α 1-Mikroglobulin
- ← β 2-Mikroglobulin

Unselektive glomeruläre Proteinurie



Tubuläre Proteinurie

Alb

α_1 M

β_2 M

Klinichi

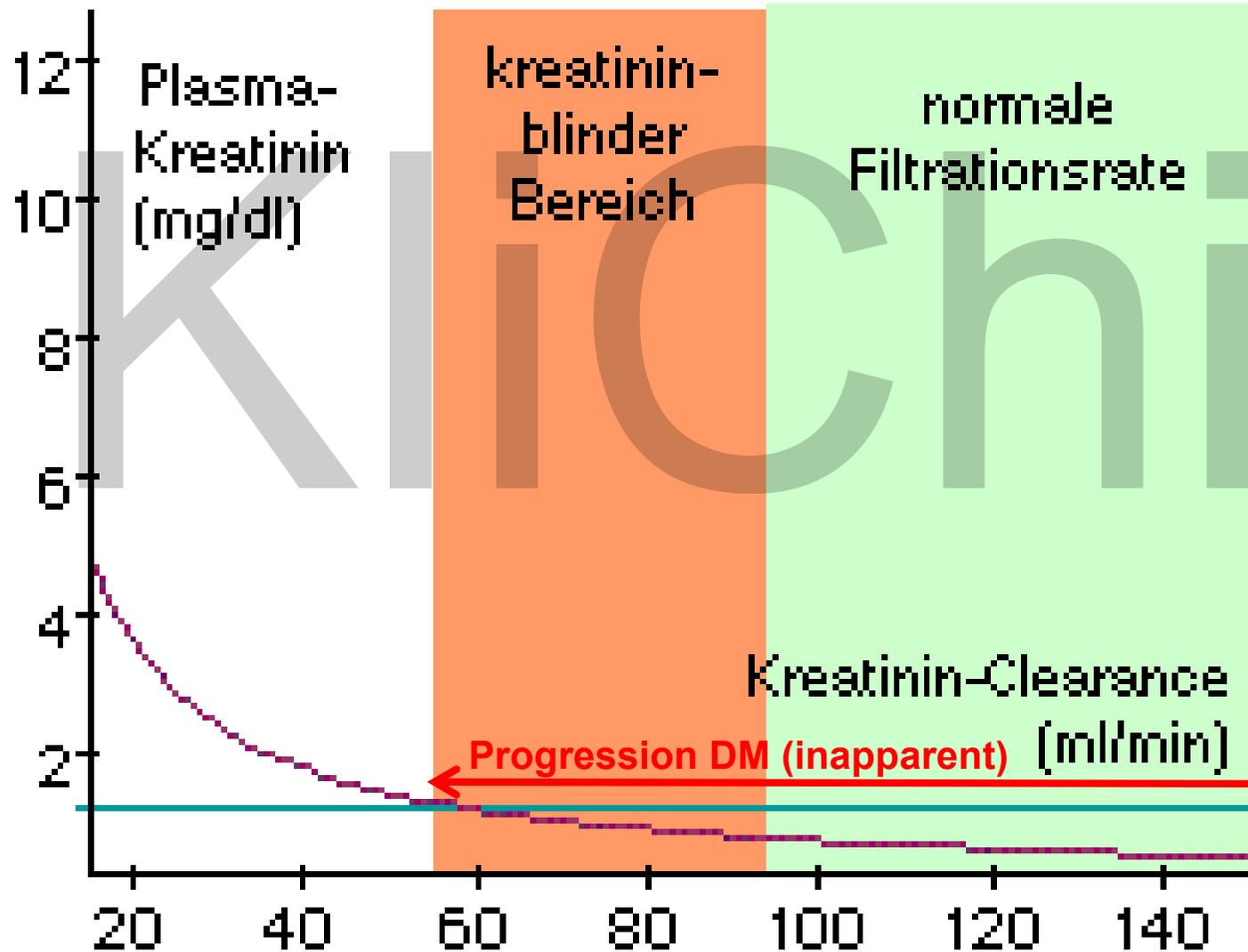
Glomerulär-Tubuläre Proteinurie



Postrenale Proteinurie



Kreatinin-Clearance



Diabetes mellitus: Therapie

Tabelle 3.1-6 Labordiagnostische Zielwerte der Einstellung des Diabetes mellitus /⁵⁵/

Laboruntersuchung	Normal	Diabeteseinstellung Zielwerte	Zusätzliche Aktion
Blutglucose ¹⁾			
– nüchtern/präprandial	< 110 (6,1)	80–120 (4,4–6,7)	> 140 (7,8) < 80 (4,4)
– vor Bettruhe	< 120 (6,7)	100–140 (5,6–7,8)	< 100 (5,5) > 160 (8,9)
HbA _{1c} (%)	< 6	< 7	> 8

Angaben für Blutglucose in mg/dl (mmol/l), ¹⁾ Vollblut kapillär (hämolysiert), Zielwerte für erwachsene Diabetiker, nicht für Gestations-Diabetes, Kinder und besondere Situationen.

Schwangerschaft und Operationen

Therapieziele während der Schwangerschaft

- Präprandial: < 90 mg/dl
- Postprandial 1 Std.: < 140, 2 Std. postprandial < 120 mg/dl,
- Mittelwerte: < 100 mg/dl, HbA_{1c} normal,
- Postpartum: meist wieder unauffällig, jedoch erhöhte Risiko für spätere Manifestation
- Keine oralen Antidiabetika, Insulin (**unterschiedliche Insulinempfindlichkeit während SS**)

Operative Eingriffe:

- **Insulinpatient: BZ < 200 mg/dl** (Glucose 5%, Elektrolyte + Normal-Insulin)
- Kontrolle Blutzucker stündlich, Kalium alle 4 Stunden

- **Typ-2 Diabetiker mit oraler Medikation:**
- Methformin 48 Std. vorher absetzen
- **BZ < 200 mg/dl** mittels Insulintherapie, Sulfonylharnstoffe mit erster Post-OP-Mahlzeit

Blutzuckernormalisierung bei Intensivpatienten: **Mortalität -30%, Sepsis -50%!**

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Seminar: Nieren- und Urindiagnostik



Dr. med. Michael Erren

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Straße 33

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 025183-47225

www.labor.uni-muenster.de

erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

Anamnese

Störung Diurese + Miktion

- Polyurie : > 2.000 ml Harn/d
- Oligurie : < 500 ml Harn/d
- Anurie : < 100 ml Harn/d
- Pollakisurie : häufiger Harndrang
- Algurie : schmerzhaftes Wasserlassen
- Strangurie : krampfartige Schmerzen
- Dysurie : erschwertes Wasserlassen

Schmerzen im Nierenlager

- Akut, kolikartig, ausstrahlend (Ureterstein)
- Anhaltend dumpf, Klopfschmerz (Pyelonephritis)

Ödeme:

Proteinurie

Kopfschmerzen:

Hypertonie, harnpflichtige Substanzen

Fieber:

Pyelonephritis

Körperlicher Befund

Untersuchungsbefund:

- Blässe
- Café-au-lait-Kolorit
- Urämischer Fötter, schäumender Urin
- Hochdruck
- Ödeme
- Muskelfibrillieren
- Pericardreiben
- Leise Herztöne + gestaute Halsvenen
- Tachypnoe + feuchte RGs
- Stenosegeräusche
- Nierentumor

Glomeruläre Funktionsuntersuchungen (Serum/Plasma)

Keine differentialdiagnostischen Hinweise !

Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C

Indikationen:

- Screening zur Überprüfung der Nierenfunktion
- Monitoring
 - Dialyse-Patienten
 - Medikation mit nephrotoxischen Medikamenten (z.B. Antibiotika, Zytostatika)
- Dosisanpassung von Medikamenten

DOSING

Hilfsmittel zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit

Diese Dienstleistung richtet sich ausschließlich an Fachleute aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Apotheker oder

Diese Dienstleistung wird ausschließlich durch die Universität Heidelberg und damit aus Mitteln des Landes Baden-

Die Webseite www.dosing.de nimmt keine Werbung an.

[Dosierung bei Niereninsuffizienz](#)

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli
Abteilung Innere Medizin VI
Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Deutschland
Tel.: + 0049 6221 56 8722
Fax: + 0049 6221 56 4642
walter.emil.haefeli@med.uni-heidelberg.de

Alle Rechte vorbehalten. Copyright © 1998 - 2008 Abt. Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Hei
[\(Disclaimer\)](#).

Letzte Aktualisierung: 03.03.2008

URL: dosing.de



Klinische Pharmakologie &
Pharmakoepidemiologie

Universitätsklinikum

D - Heidelberg

Haftungsausschluss

Impressum

E-Mail

Qo * 0.3

HWZ ** 36 h

Allgemeines Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfkt. ist das Verteilungsvol. erniedrigt, so dass eine um 30-50 % niedrigere initiale Sättigungsdosis empfohlen wird.

* Qo = Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion

** HWZ = Dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion

Aktuelle Nierenfunktion

Bitte Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Serumkreatinin Ihres Patienten eingeben:

Kreatinin-Schätzclearance = $\frac{(150 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} \times k}{\text{Serumkreatinin}}$ = 44,22 ml/min

Alter: 50 Jahre, Gewicht: 70 kg, Geschlecht: Mann 1.1, Serumkreatinin: 2,4 mg/100ml

k = Geschlechtskonstante

Die Schätzgleichung darf nicht angewendet werden:

- Bei instabiler Nierenfunktion (Kreatinin nicht im Steady State)
- Bei Dialyse-Patienten (Unterschätzung der Arzneimittel-Elimination)

Individuelle Digoxin-Elimination

Der Berechnung liegt eine Kreatinin-Schätzclearance von 44,22 ml/min zugrunde.

Die geschätzte Ausscheidungskapazität Ihres Patienten beträgt 61,45 % der Ausscheidungskapazität eines Nierengesunden.

Damit beträgt die geschätzte Eliminations-Halbwertszeit etwa 59,279,3 h.

Dosisoptimierung

1) Erniedrigung der Erhaltungsdosis auf 61,45 % der Dosis eines Nierengesunden (Dosierungsintervall unverändert) oder

2) Verlängerung des Dosierungsintervalls um den Faktor 1,62,2 (Erhaltungsdosis unverändert) oder 3) Kombination von 1) und 2), damit Therapieschema praktikabel ist.

$\frac{1}{2} - 0 - 0 - 0$

Glomeruläre Funktionsuntersuchungen

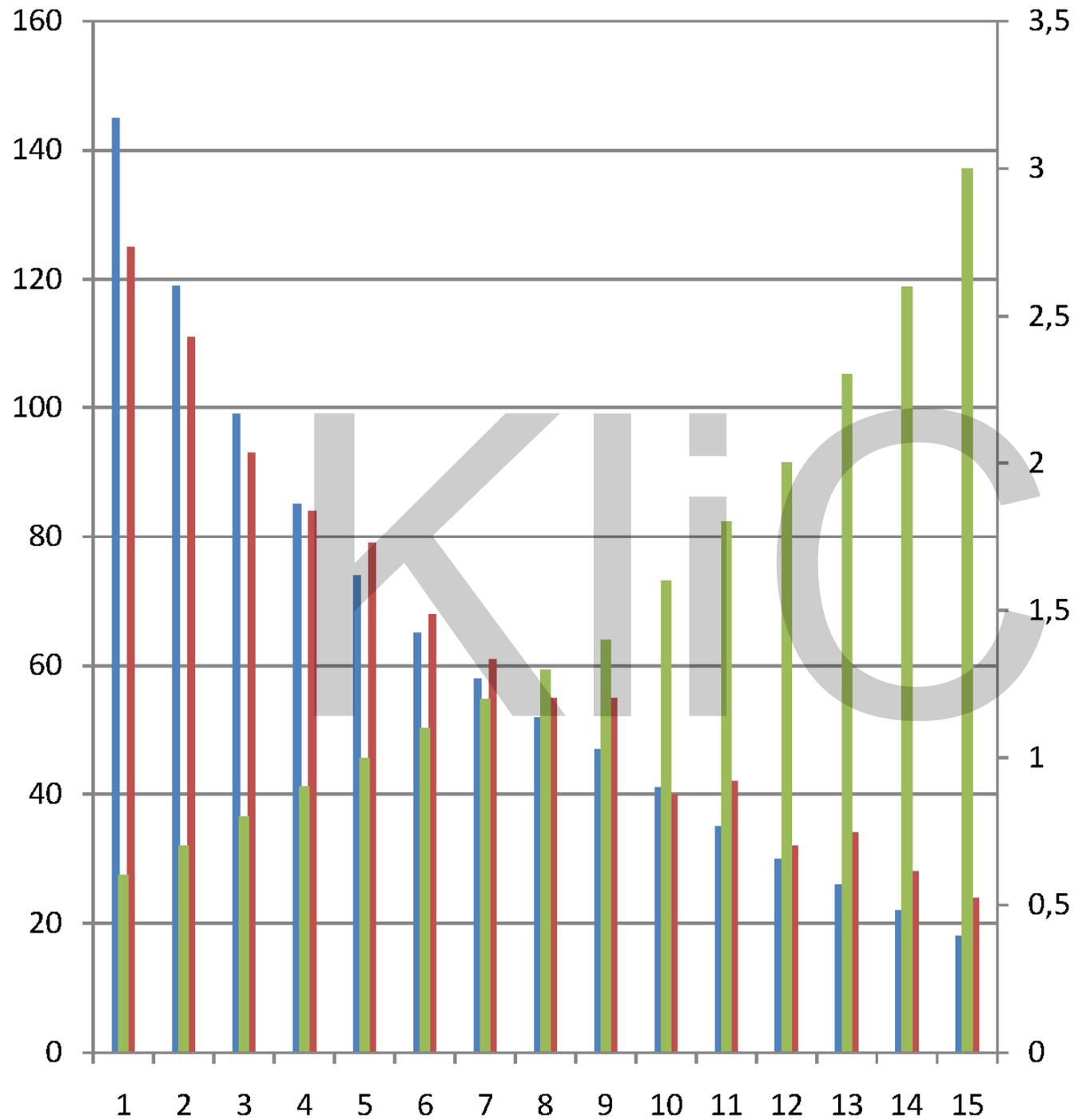
Harnstoff (Serum/Plasma)

- Proteinzufuhr, Katabolismus (Fieber, Kachexie)
Nierenperfusion (Diurese, Antidiurese)
- Azotämie
- Niereninsuffizienz (**ANV** => perfusionsabhängig)
Nierentransplantation: **Abstoßung**
- Diagnostische Lücke: GFR-Einschränkung 75%
Referenzbereich: < 50 mg/dl
- Nachweis: Farbstoff oder enzymatisch

Glomeruläre Funktionsuntersuchungen

Kreatinin (Serum/Plasma)

- Abhängig von Muskelmasse, Alter, Geschlecht
- **Alter:**
 - 1 Jahr: 0,6 mg/dl
 - 13 Jahre: 1,0 mg/dl
 - > 18 Jahre: 1,1 mg/dl
 - im Alter: konstant (GFR↓)
- Diagnostische Lücke: GFR-Einschränkung 50%
Referenzbereich: < 1,1 mg/dl
- Formeln zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance:
 - Cockcroft & Gault: Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Gewicht**
 - MDRD (< 60 ml/Min.): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Rasse**
[MDRD = Modification of Diet in Renal Disease]
- Bestimmungsmethoden (Jaffe, enzymatisch)



■ Inulin-Clearance berechnet (ml/Min.)
■ Inulin-Clearance gemessen (ml/Min.)
■ Cystatin C (mg/l)

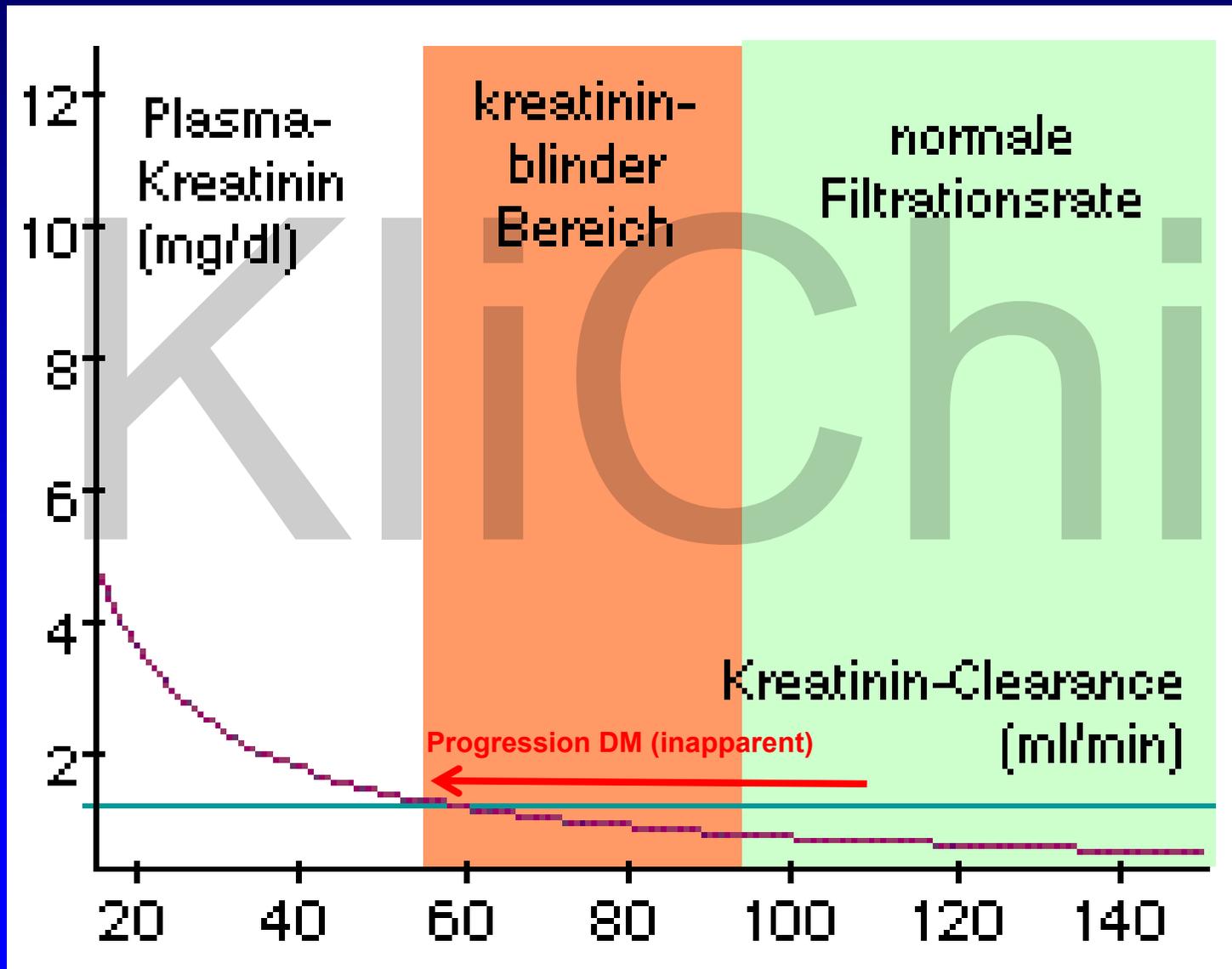
Differentialdiagnostische-Untersuchungen (Serum/Plasma)

- Anti-Streptolysin (ASL), Anti-DNAse B (ADB)
- Komplementfaktor C3c
- Anti-ds-DNA-AK (LED, selektive Proteinurie)
- Antibasalmembran-AK (Goodpasteur, unselektive Proteinurie)
- Monoklonale Immunglobuline
- ...
- Goldstandard: Biopsie (GN, TX)
- Bild: Echo, Rö, CT, MRT, Szinti

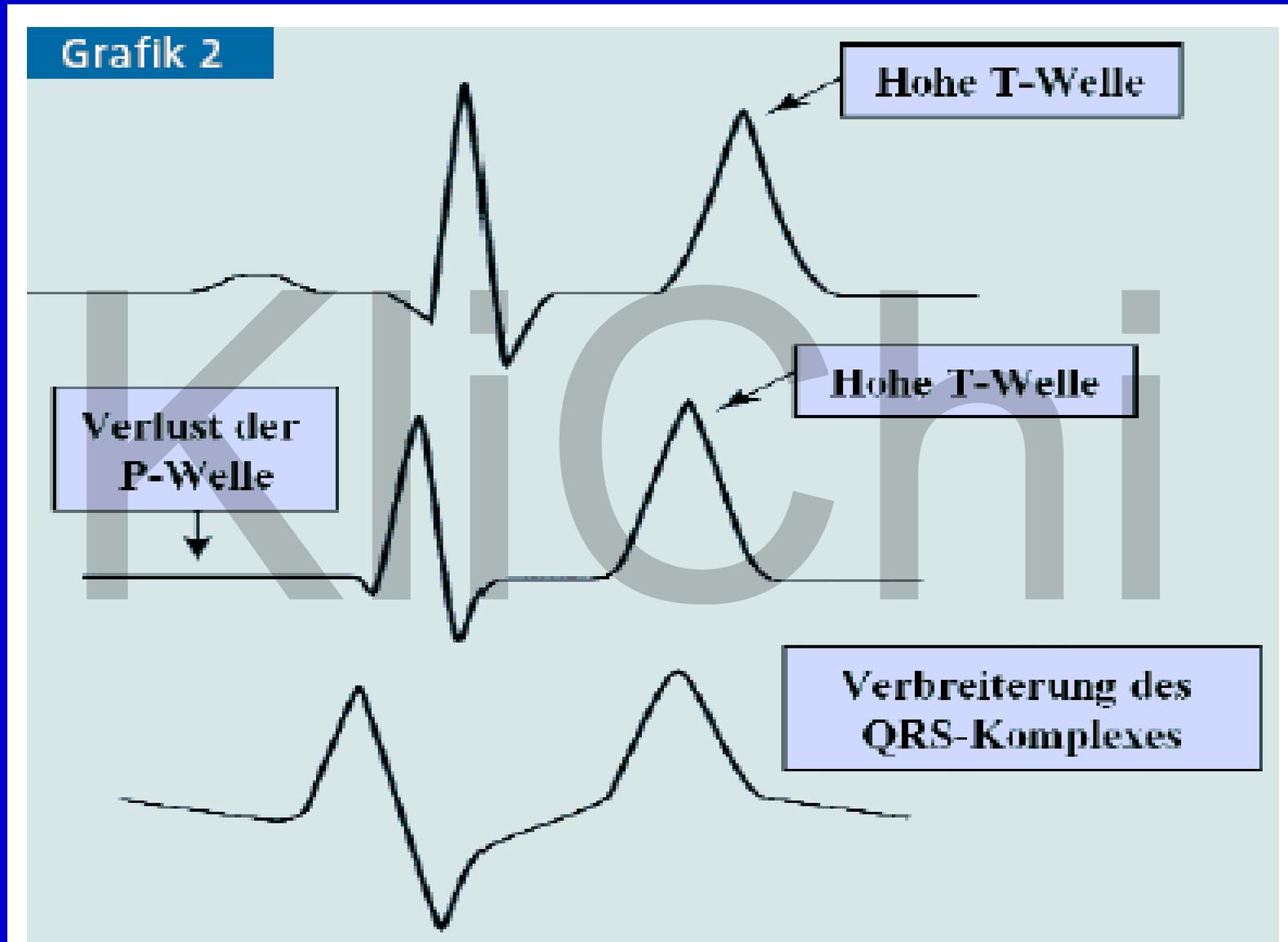
Clearance Untersuchungen (Serum/Plasma + Urin)

- Formel: $U \times V / S \times T$
- Formel adjustiert: $U \times V / S \times T \times \text{Körperoberfläche} / 1,73 \text{ m}^2$
- Kreatinin-Clearance: 110 ml/Min. (bis 30 Jahre; ♂ > ♀)
(geringe diagnostische Lücke, ca. 10%)
- Inulin-Clearance: 120-150 ml/Min.
(keine diagnostische Lücke)
- PAH-Clearance: 500-800 ml/Min. (renaler Plasmafluss)
(Paraaminohippursäure: glomerulär filtriert + tubulär sezerniert + nicht rückresorbiert)
- Filtrationsfraktion: Inulin / PAH: circa 0,2
[DD: glomerulär vs. vaskulär]

Kreatinin-Clearance



Hyperkaliämie – lebensbedrohlich!



Serielle EKG-Veränderungen bei steigender Serum-Kaliumkonzentration

Untersuchungen

Uringewinnung

- Spontanurin/Morgenurin
- Mittelstrahlurin
 - (> 100.000 Bakterien/ml = signifikante Bakteriurie [„])
- Kathederurin/Invaginationskat
- Suprapubische Punktion
- Sammelurin (24 Std.)

Blutiger Urin

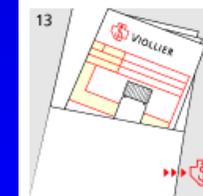
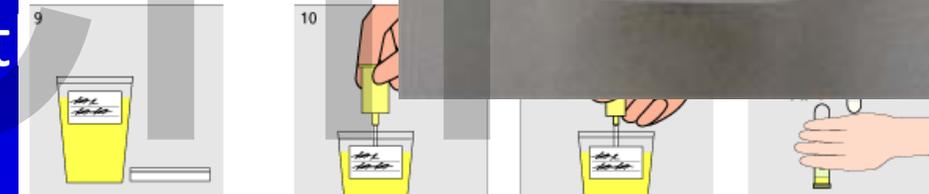
- 3 Gläser-Probe

Präanalytik / Urin - Bakteriologie, Gewinnung von Mittelstrahlurin

Bacturin-Tube, hellgrün (40)



4. Hände waschen
5. Urinsammelbehälter öffnen, Deckel abheben
6. **Frau:** Scheideneingang von vorne
Mann: Vorhaut zurückziehen, mit Wasser waschen
7. Zunächst eine kleine Urinmenge in Urinsammelbehälter halb füllen, restliche Urinmenge in Bacturin-Tube abgeben
8. Deckel auf Urinsammelbehälter aufstecken und abgeben



Urin: 5 mL

- Allgemeine Bakteriologie
- Sprosspilze

Geeignet für Keimzahlbestimmung, Kultur und Differenzierung sowie Resistenzprüfung
Ungeeignet für Urinstatus und chemische Analysen

Entnahme- / Versandmaterial:

Bitte mit Namen, Vornamen, Geburtsdatum des Patienten und Entnahmedatum beschriften

DD roter Urin

DD: Symptom : Roter Urin

KliCChi

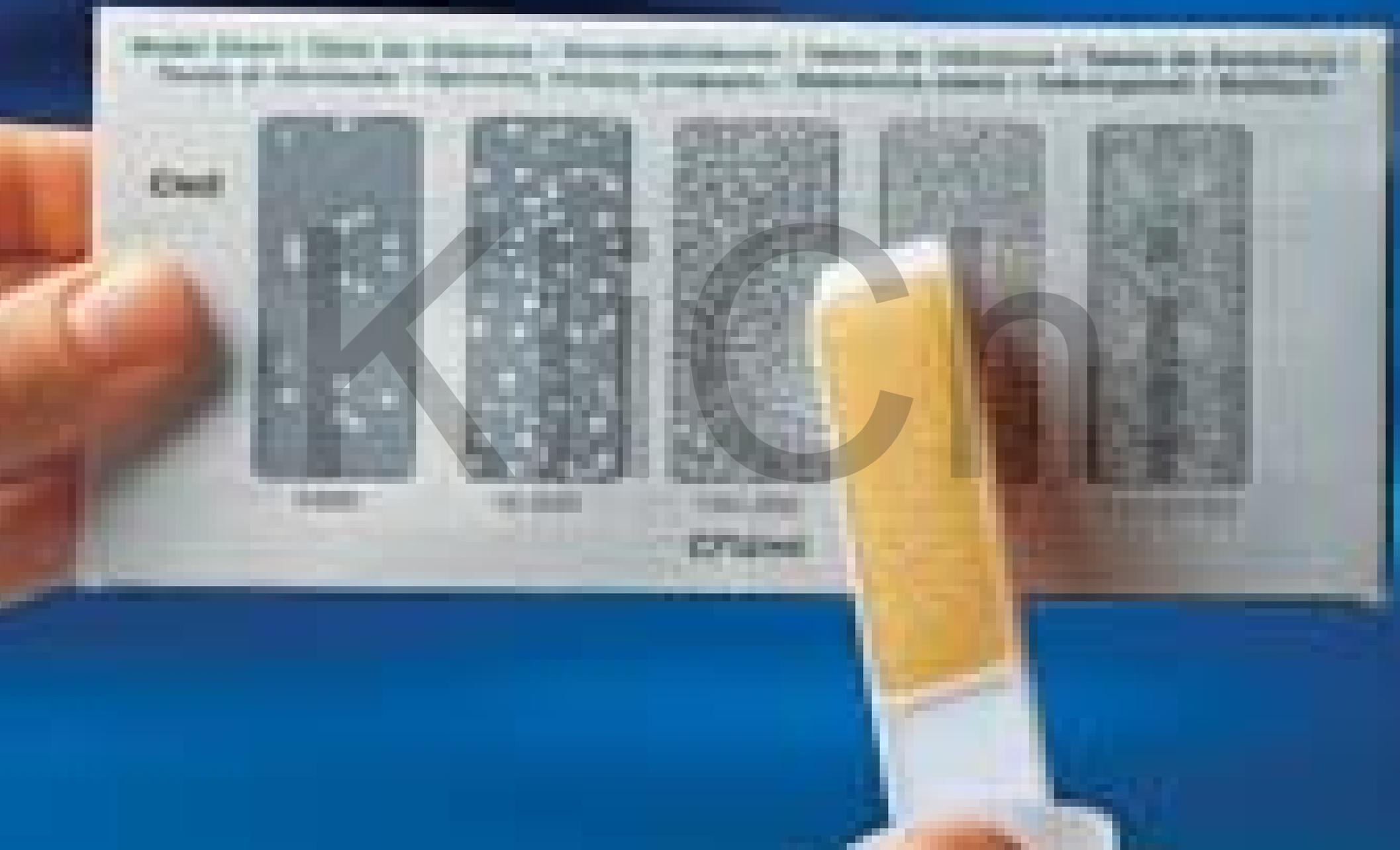
Urindiagnostik: Labordiagnostik

Urinuntersuchung:

- Inspektion (Trüb?, Farbe?, Schaum?)
- Proteinurie (> 150 mg Eiweiß/d oder Abweichung)
 - 30-300 mg/d (20-200 mg/l; cave: Urin-Sticks)
 - Albumin (Mikroalbuminurie: DM, Hypertonie)
 - ≤ 1.500 mg/d
 - Kleinmolekular: Tubulopathie
 - Großmolekular: Geringe Glomerulopathie
 - ≤ 3.000 mg/d
 - Klein- und großmolekulare Proteine (Glomerulopathie)
 - > 3.000 mg/d
 - Großmolekulare Proteine (Nephrotisches Syndrom)
 - Urineiweißelektrophorese: IgG, (Transferrin),
 - Glukosurie (Nierenschwelle 160-180 mg/dl)
 - Streifentest/Sediment
 - Uricult



Uricult-Testsystem (Keimzahlbestimmung)



Urindiagnostik: Laborbefunde

Urinuntersuchung:

- Inspektion (Trüb?, Farbe?, Schaum?)
- Proteinurie (> 150 mg Eiweiß/d oder Abweichung vom physiologischen Muster)
 - 30-300 mg/d (20-200 mg/l; cave: Urin-Sticks)
 - Albumin (Mikroalbuminurie: DM, Hypertonie)
 - ≤ 1.500 mg/d
 - Kleinmolekular: Tubulopathie
 - Großmolekular: Geringe Glomerulopathie
 - ≤ 3.000 mg/d
 - Klein- und großmolekulare Proteine (Glomerulopathien)
 - > 3.000 mg/d
 - Großmolekulare Proteine (Nephrotisches Syndrom)
- Urineiweißelektrophorese: IgG, Albumin (Transferrin), β_2 -Mikroglobulin
- Glukosurie (Nierenschwelle 160-180 mg/dl)
- Streifentest/Sediment
- Uricult
- Gramfärbung
- Kultur aerob/anaerob, Bunte Reihe
- Antibiogramm (Resistogramm)
- Immunologische/molekulardiagnostische Untersuchungen

Textkasten .

Proteinurie und mögliche diagnostische Erwartungsgruppen (34)

Selektive glomeruläre Proteinurie

● Minimal-Change-Glomerulopathie

- Membranöse Glomerulonephritis, Grad I
- Fokal segmentale Glomerulonephritis, Stadium I
- IgA-Nephritis

● Frühstadium der diabetischen Nephropathie

Unselektive glomeruläre Proteinurie

● Rapid progressive Glomerulonephritis

- Proliferative Glomerulonephritis (Vaskulitiden)
- Membranoproliferative Glomerulonephritis
- Membranöse Glomerulonephritis, Grad II und III
- Fokal segmentale Glomerulonephritis, Grad II und III

● Stadium III und IV der diabetischen Nephropathie

- Arterielle Hypertonie, benigne Nephrosklerose
- EPH-Gestose

Unselektive glomeruläre plus tubuläre Proteinurie

- Renale Amyloidose
- Gold-Nephropathie, D-Penicillamin-Glomerulonephritis

● Diabetische Nephropathie (Stadium IV und V)

- Membranoproliferative Glomerulonephritis

● Systemische Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung

- Akute Nierentransplantatabstoßung

Tubuläre Proteinurie

● „Pyelonephritis“, interstielle Nephritis

● Analgetika-Nephropathie

- Tubulotoxische Nephropathie (Aminoglycoside, Cisplatin, Cadmium, Quecksilber, Blei, Lithium)
- Fanconi-Syndrom(e), renal tubuläre Azidose (Typ II)
- Myelomniere
- Chromoproteinniere (Malaria tropica, Rhabdomyolyse)

Molekulargewichte der Urinproteine

Auftragsstelle der Elektrophorese

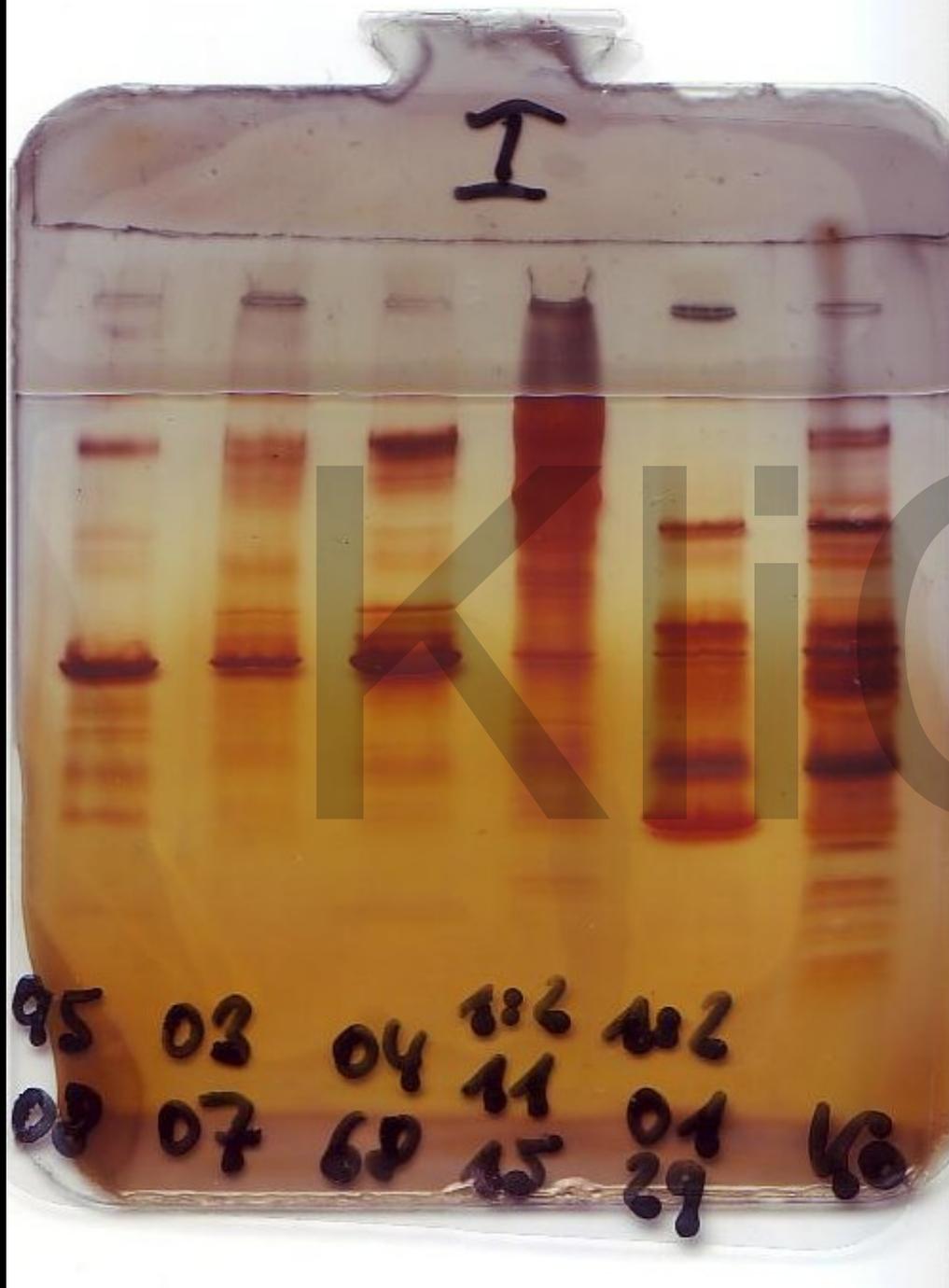
Wanderungsrichtung



Proteinurie (Normalzustand)

Alb

Kiichi



← Auftragsstelle

← IgG

← Transferrin

← Albumin

← α 1-Mikroglobulin

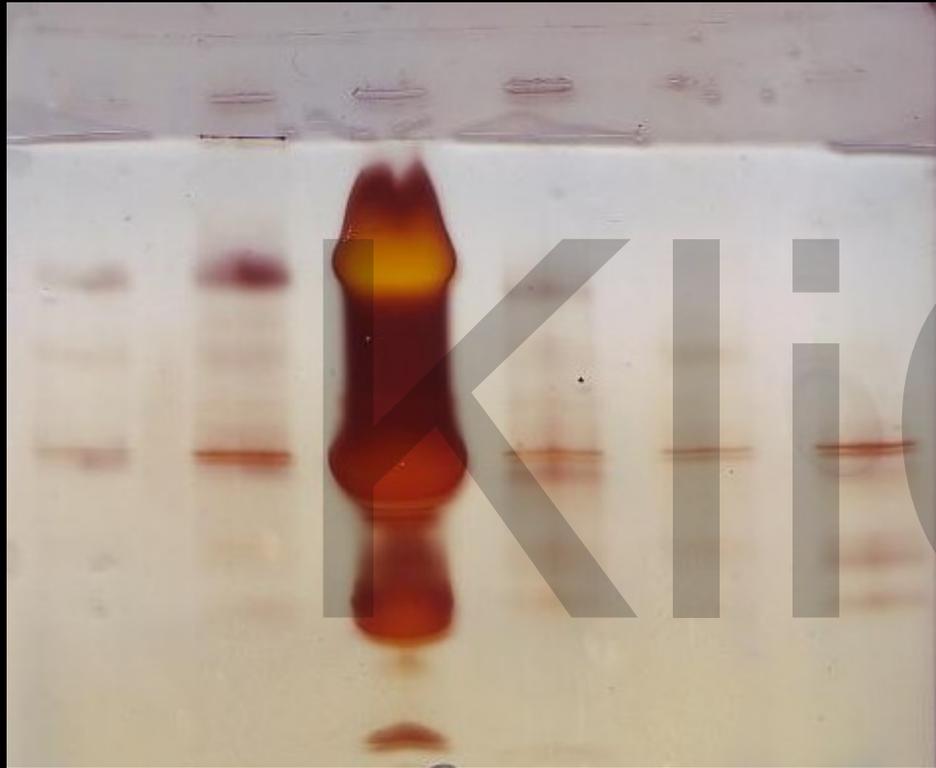
← β 2-Mikroglobulin

Prärenale Proteinurie

Alb BJD α_1 M BJM

Klini

Prärenale Proteinurie (Plasmozytom)



- ← Auftragsstelle
- ← IgG
- ← Transferrin
- ← Bence-Jones-Dimere
- ← α 1-Mikroglobulin
- ← β 2-Mikroglobulin

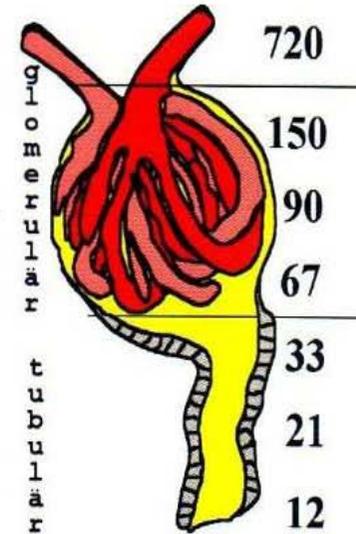
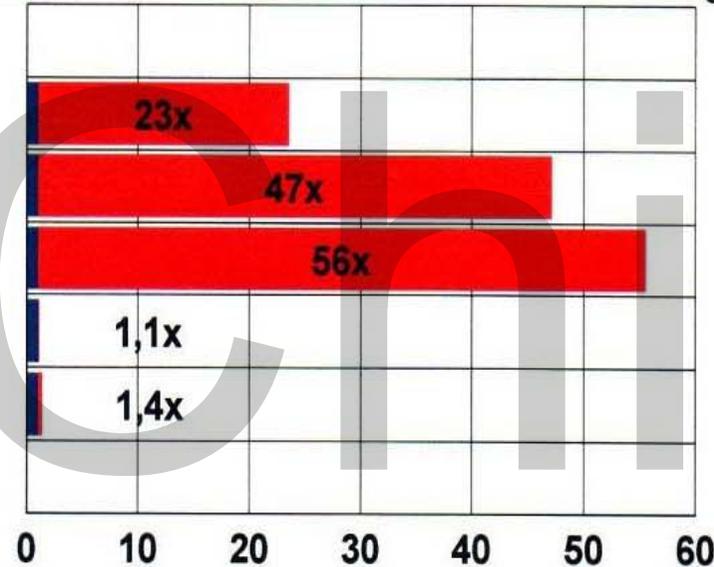
Unselektive glomeruläre Proteinurie



Unselektive glomeruläre Proteinurie

Analyse	Wert	Resultat Ratio	Klass.	Referenz (mg/g Krea)
a-2-Makroglob.	n.d.		*****	< 2,0 mg/g Krea
Immungl. G	234,7	23,5	++++	< 10,0 mg/g Krea
Transferrin	80,1	47,1	++++	< 1,7 mg/g Krea
Albumin	1110,2	55,5	+++++	< 20,0 mg/g Krea
a-1-Mikroglob.	15,3	1,1	(+)	< 14,0 mg/g Krea
retinolb. Protein	1,4	1,4	+	< 1,0 mg/g Krea
β-2-Mikroglob.	n.d.		*****	< 1,0 mg/g Krea
Gesamtprotein	1864,4	18,6	++++	< 100,0 mg/g Krea
Kreatinin	118,0	0,4	norm	125-300 mg/dl
Immunfixation nicht durchgeführt				
Kappa	n.d.		*****	< 5,0 mg/g Krea
Lambda	n.d.		*****	< 5,0 mg/g Krea

Vielfaches der Referenzbereichsgrenze
blau = Referenz rot = Erhöhung



Summe der Markerproteine (mg/g Krea):
Rel. Erhöhung glom. Marker (Alb, IgG, Trf):
Rel. Erhöhung tub. Marker (a1-MG, RbP):
Quotient glom./tub. Marker:

MG [kDa]
720
150
90
67
33
21
12
1440 (77%)
42,0 fach
1,2 fach
34,4 fach

Teststreifen-Ergebnisse

Erythrozyten: ++ (150), Leukozyten: (+), Nitrit: negativ

Tubuläre Proteinurie

Alb

α_1 M

β_2 M

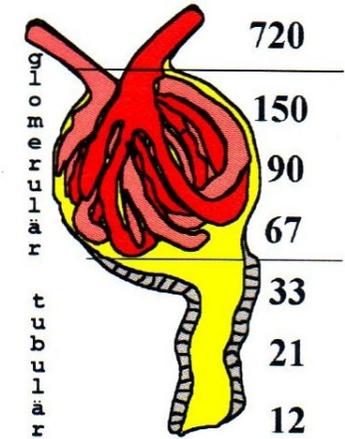
Klinichi

Glomerulär-Tubuläre Proteinurie



Analyse	Wert	Resultat		Referenz (mg/g Krea)
		Ratio	Klass.	
a-2-Makroglob.	n.d.	*****		< 2,0 mg/g Krea
Immungl. G	<3,0	<sen		< 10,0 mg/g Krea
Transferrin	<1,0	<sen		< 1,7 mg/g Krea
Albumin	45,5	2,3	+	< 20,0 mg/g Krea
a-1-Mikroglob.	35,0	2,5	+	< 14,0 mg/g Krea
retinolb. Protein	1,6	1,6	+	< 1,0 mg/g Krea
β-2-Mikroglob.	n.d.	*****		< 1,0 mg/g Krea

Vielfaches der Referenzbereichsgrenze
blau = Referenz rot = Erhöhung



MG [kDa]

Gesamtprotein	<40,0	<sen	< 100,0 mg/g Krea
Kreatinin	38,0	0,1 (-)	125-300 mg/dl
Immunfixation nicht durchgeführt			
Kappa	n.d.	*****	< 5,0 mg/g Krea
Lambda	n.d.	*****	< 5,0 mg/g Krea

Summe der Markerproteine (mg/g Krea):
Rel. Erhöhung glom. Marker (Alb, IgG, Trf):
Rel. Erhöhung tub. Marker (a1-MG, RbP):
Quotient glom./tub. Marker:

85
1,4 fach
2,0 fach
0,7 fach

Teststreifen-Ergebnisse

Erythrozyten: negativ, Leukozyten: negativ, Nitrit: negativ

Beurteilung

Komplette tubulo-interstitielle Proteinurie.
(Entspr. Typ IV n. Boesken)

Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wird diese Befundkonstellation z.B. beobachtet bei:

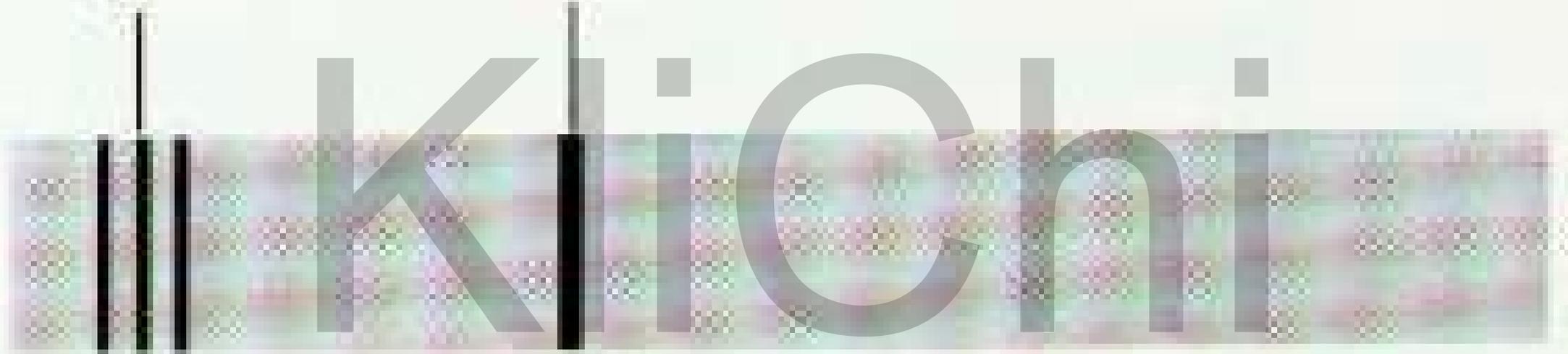
Tubulo interstitielle Erkrankungen:

- Pyelonephritis
- interstitielle Nephritis
- toxische Nephropathie (z.B. Analgetika)
- akutes Nierenversagen, Rhabdomyolyse, schwere Verbrennungen
- Bence-Jones Nephropathie
- genetische tubuläre Defekte
- Mitbeteiligung bei systemischer Infektion

Postrenale Proteinurie

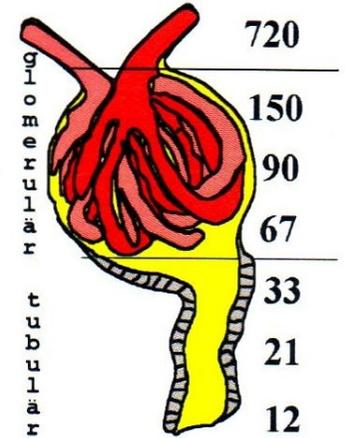
IgG

Alb



Analyse	Wert	Resultat		Referenz (mg/g Krea)
		Ratio	Klass.	
a-2-Makroglob.	n.d.	*****		< 2,0 mg/g Krea
Immungl. G	<3,0	<sen		< 10,0 mg/g Krea
Transferrin	<1,0	<sen		< 1,7 mg/g Krea
Albumin	45,5	2,3	+	< 20,0 mg/g Krea
a-1-Mikroglob.	35,0	2,5	+	< 14,0 mg/g Krea
retinolb. Protein	1,6	1,6	+	< 1,0 mg/g Krea
β-2-Mikroglob.	n.d.	*****		< 1,0 mg/g Krea

Vielfaches der Referenzbereichsgrenze
blau = Referenz rot = Erhöhung



MG [kDa]

Gesamtprotein	<40,0	<sen		< 100,0 mg/g Krea
Kreatinin	38,0	0,1 (-)		125-300 mg/dl
Immunfixation nicht durchgeführt				
Kappa	n.d.	*****		< 5,0 mg/g Krea
Lambda	n.d.	*****		< 5,0 mg/g Krea

Summe der Markerproteine (mg/g Krea):
 Rel. Erhöhung glom. Marker (Alb, IgG, Trf):
 Rel. Erhöhung tub. Marker (a1-MG, RbP):
 Quotient glom./tub. Marker:

85
 1,4 fach
 2,0 fach
 0,7 fach

Teststreifen-Ergebnisse

Erythrozyten: negativ, Leukozyten: negativ, Nitrit: negativ

Beurteilung

Komplette tubulo-interstitielle Proteinurie.
 (Entspr. Typ IV n. Boesken)

Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wird diese Befundkonstellation z.B. beobachtet bei:

Tubulo interstitielle Erkrankungen:

- Pyelonephritis
- interstitielle Nephritis
- toxische Nephropathie (z.B. Analgetika)
- akutes Nierenversagen, Rhabdomyolyse, schwere Verbrennungen
- Bence-Jones Nephropathie
- genetische tubuläre Defekte
- Mitbeteiligung bei systemischer Infektion

Qualitative / quantitative Untersuchungen

Qualitative / quantitative Untersuchungen

Tabelle 1

Wahl des geeigneten Materials für die gewünschte Untersuchung im Urin

Untersuchung	Harnprobe	Begründung
Teststreifen Sedimentanalytik	Morgenurin (Mittelstrahlurin)	Repräsentative Probe, nicht alle Messgrößen sind stabil
Quantitative Bestimmung von Harnproteinen	Morgenurin (Mittelstrahlurin) und <u>Bezug auf Kreatinin</u>	Durch Bezugsgröße <u>Vergleichbarkeit</u> gewährleistet

Trübungen /
Farbe

Tabelle 2

Charakteristische Trübungen und Farbänderungen des Urins (modifiziert nach 3)

Beobachtung	Ursache	Bemerkungen
Farblos	Verdünnter Urin	Polyurie, Hyposthenurie
<u>Trüb</u>	Phosphate (pH > 7), Carbonate (pH > 7), Urate (pH < 6), Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien, Hefen, Muzine, Eiter, Röntgenkontrastmittel, Kontamination mit Vaginalsekret, Spermien, Stuhl et cetera	Recto-vesicale Fistel, Fluor
<u>Milchig</u>	Pyurie, Fett, Chylurie, künstlich (Paraffin)	Infektion Nephrose Lymphatische Obstruktion Vaginalcreme
Gelb	Flavine	Vitamin B ₂
Gelb-orange	Konzentrierter Urin, Urobilin, Bilirubin	Cholestase
Gelb-grün	Bilirubin-Biliverdin	Cholestase, prähepatischer Ikterus
Gelb-braun	Bilirubin-Biliverdin (bierbraun), Nitrofurantoin	
<u>Rot</u>	Hämoglobin, Erythrozyten, Myoglobin, Porphyrin, Farbstoffe	Kontamination durch Menstruation, Rhabdomyolyse, Nahrungsmittel, Medikamente, Rote Rüben, gelb bei alkalischem Urin-pH
Rot-orange	Rifampicin	
Rot-purpur	Porphyrine	
Rot-braun	Erythrozyten, Hämoglobin, Methämoglobin, Myoglobin, Bilifuscin, L-Dopa, Metronidazol	Bei saurem Urin-pH Rhabdomyolyse Resultiert aus instabilem Hämoglobin
Braun- <u>schwarz</u>	Methämoglobin, Homogentisinsäure, Melanin	Blut bei saurem Urin-pH Alkaptonurie, bei alkalischem Urin-pH
Blau-grün	Indikane, Pyocyanin, Chlorophyll	Farbstoffe Pseudomonasinfektion Mundspülmittel

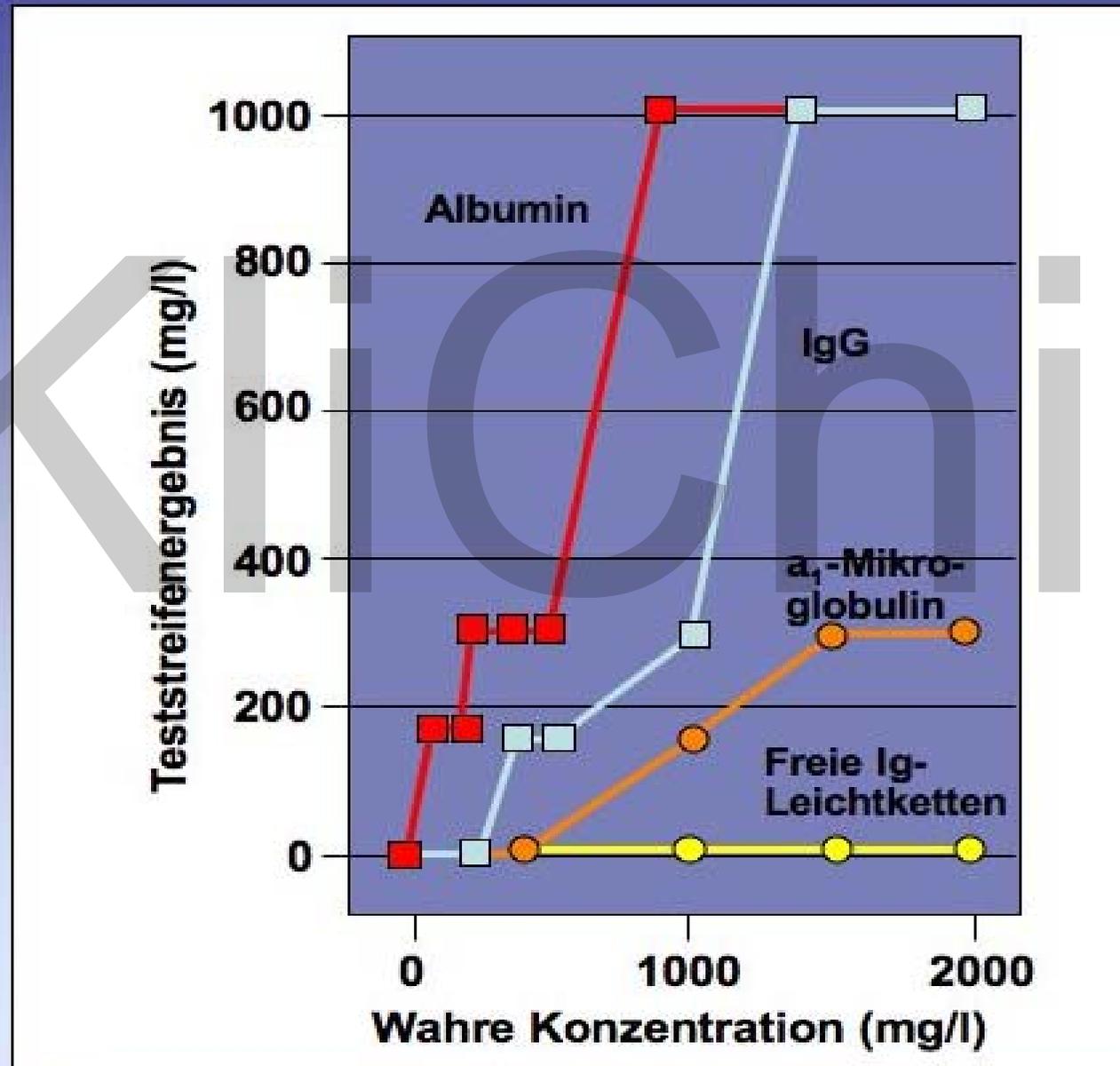
Urinsticks

Urinteststreifen

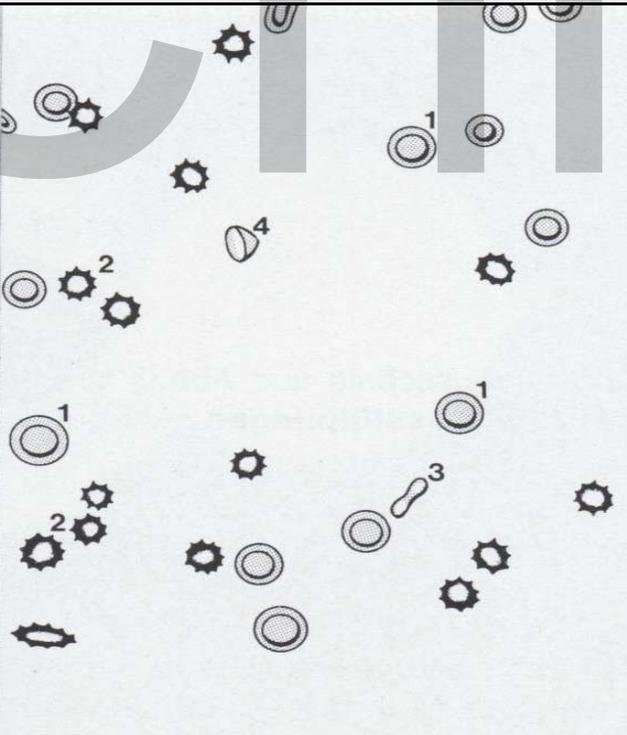
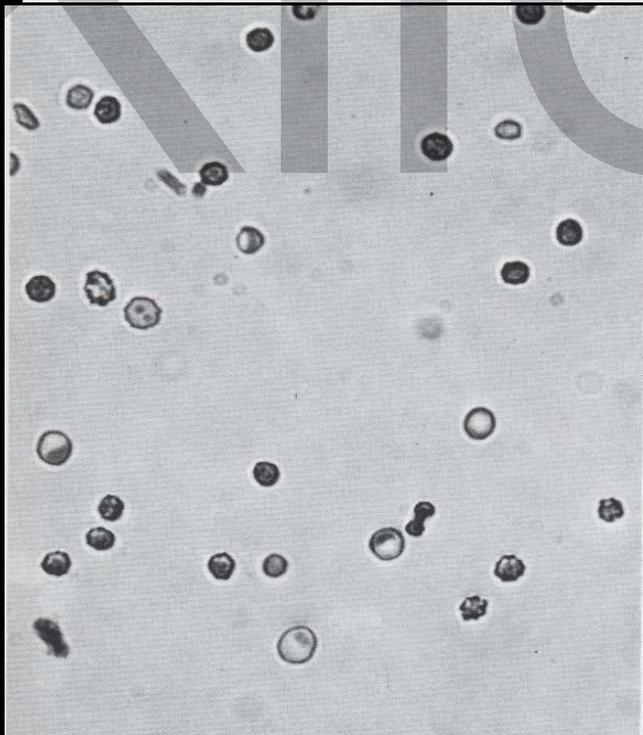
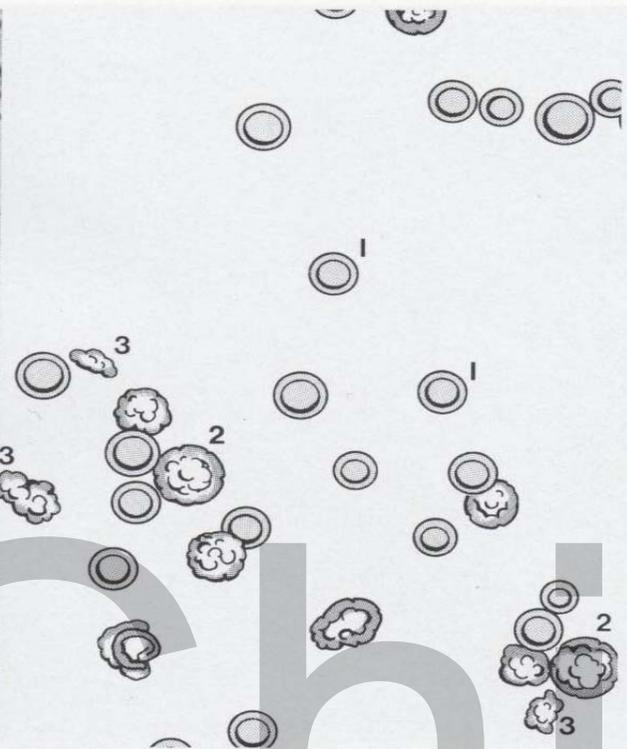
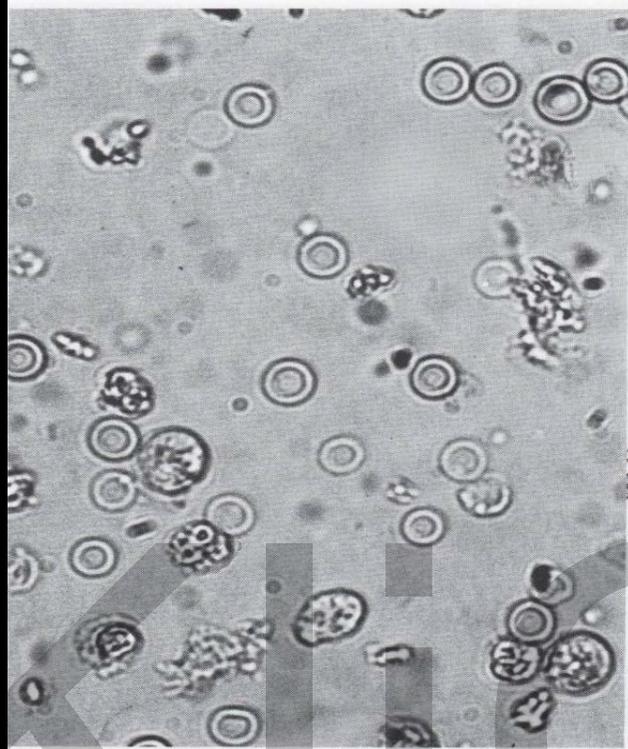
- Primärdiagnostik
- Frischer Urin (2-4 Stunden)
- Aufschütteln (zelluläre Komponenten)
- 1 Sekunde eintauchen
(cave: Auswaschen der Nachweisreagenzien)
- Ablesen nach 60 Sekunden
- Evtl. Auswertung mit Autoanalyser (Streifenleser)



Sensitivität der Teststreifen für verschiedene Proteine



Urinsediment

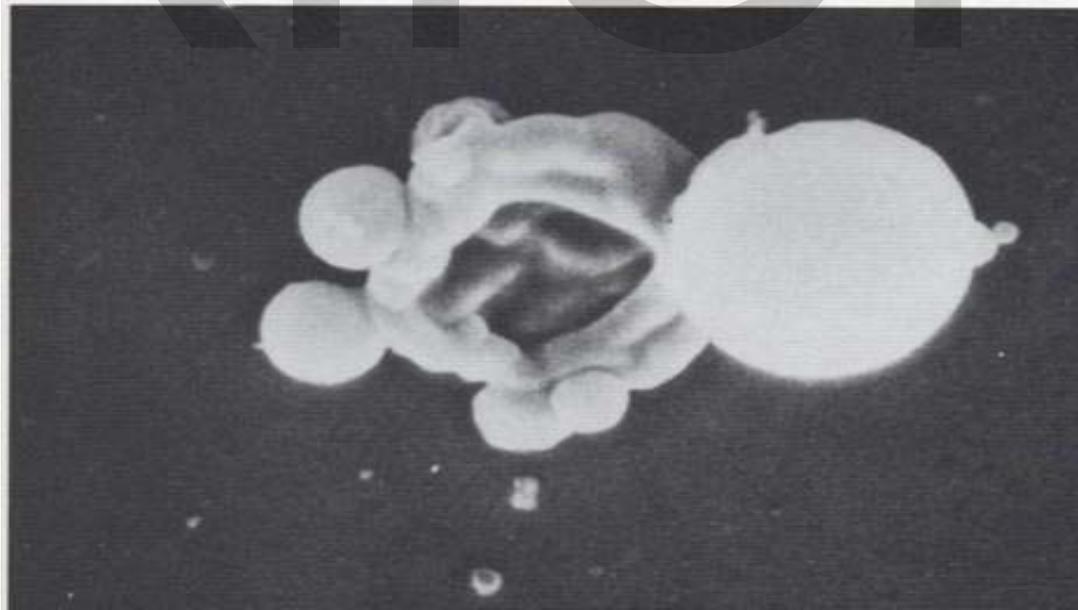


- Akantozysten bzw. „Mikymaus-Erythrozyten“ (1%)
- Deformierte Erythrozyten (30%)



Abb. 4

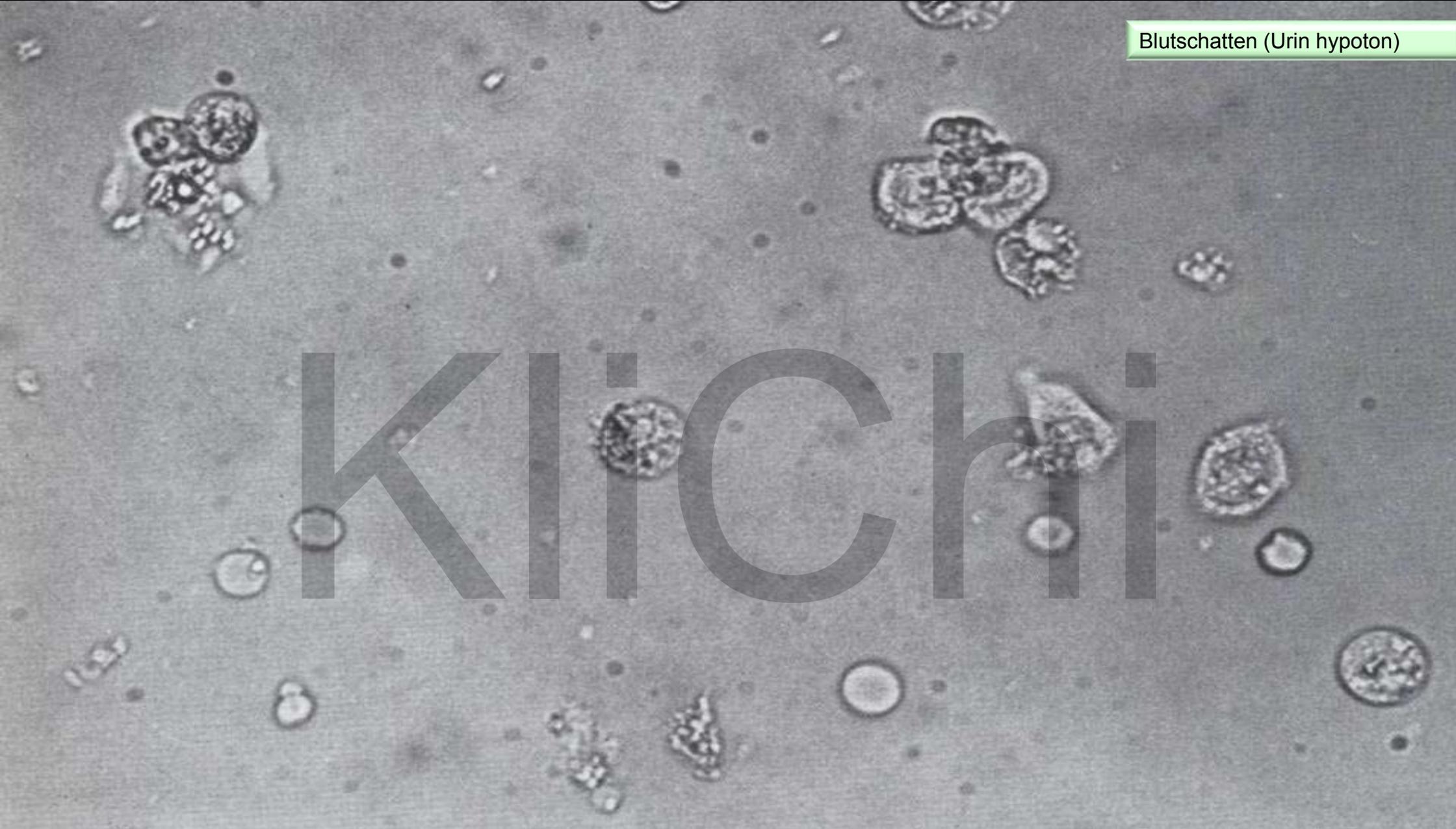
Abb. 5





Kliichi

Kiichhi





Ki
ni
chi



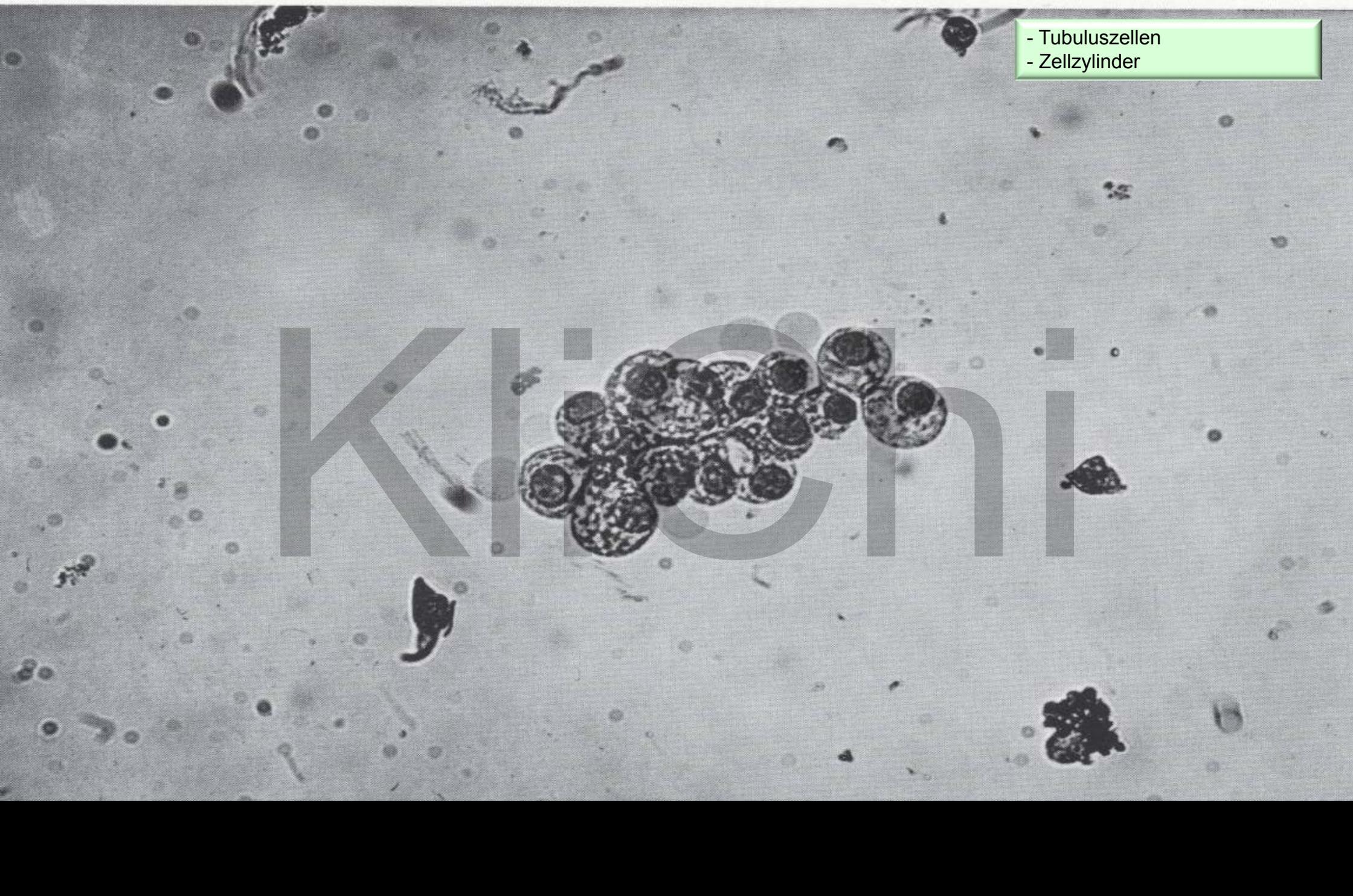
- Rundzellen (Harnblase)
- Zellhaufen (kein Zylinder)

Klicchi



- Tubuluszellen
- Zellzylinder

Klini

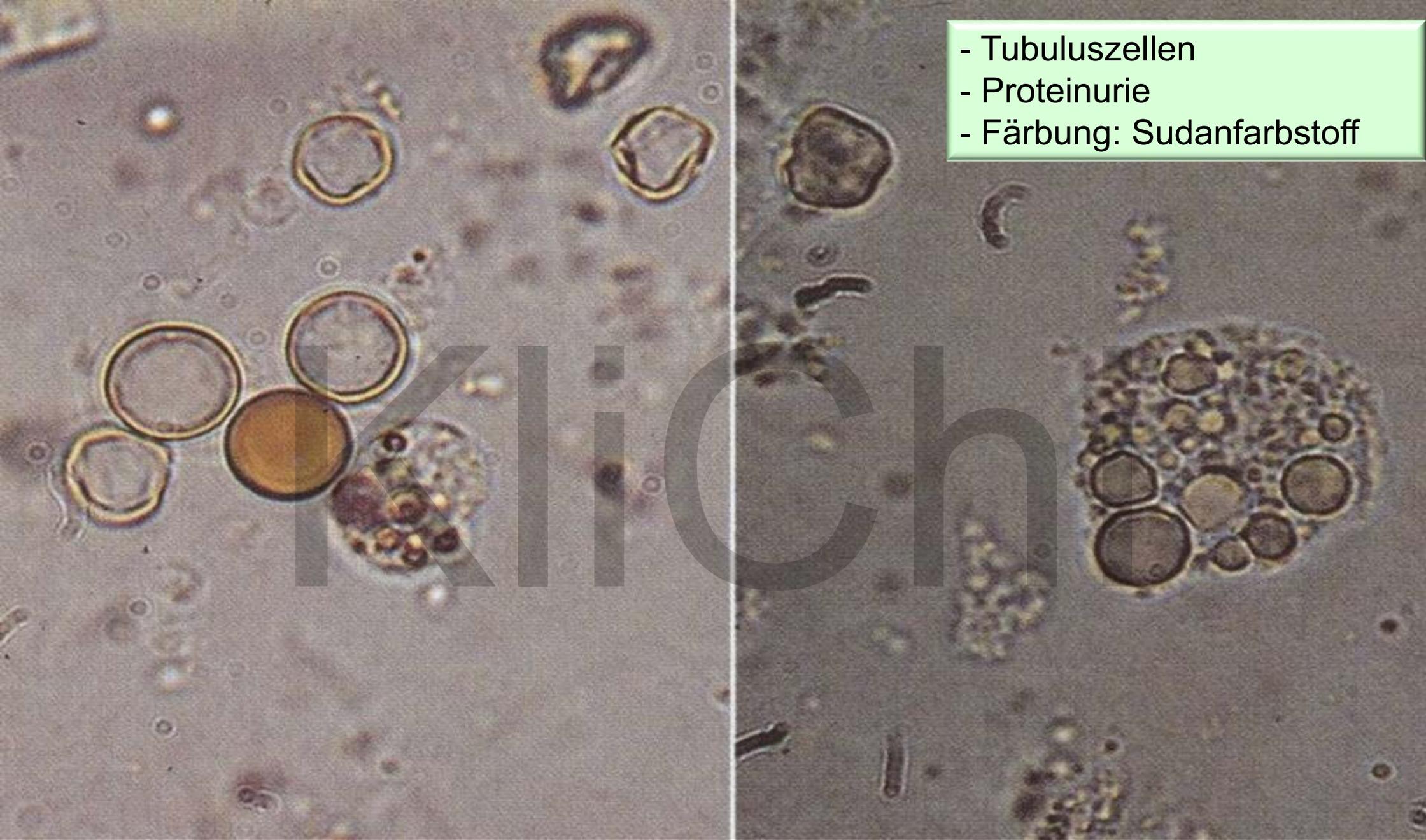


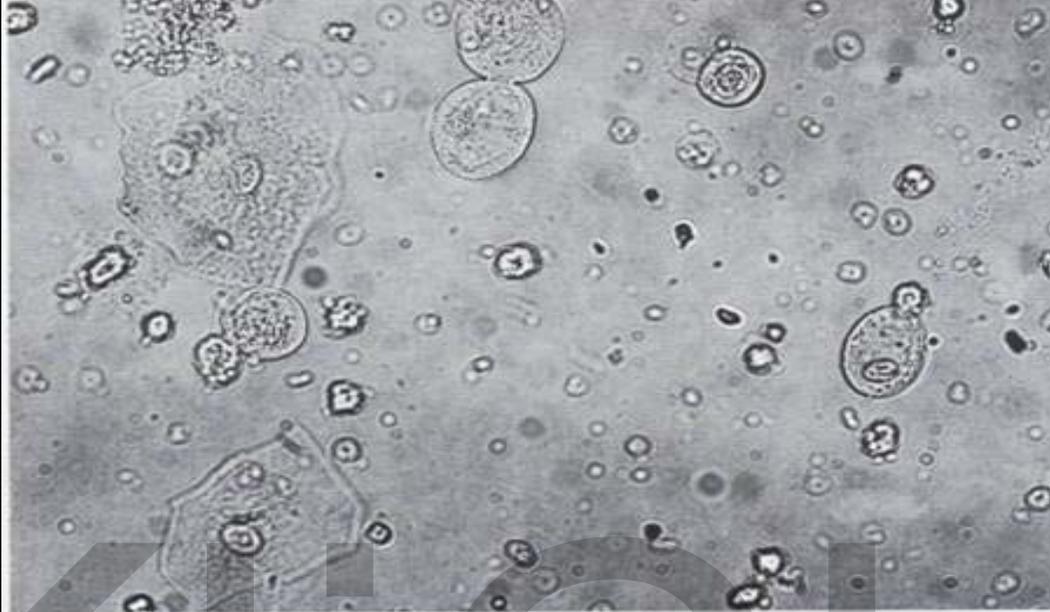
- Tubuluszellen
- Zellzylinder
- Proteinurie



KNOX

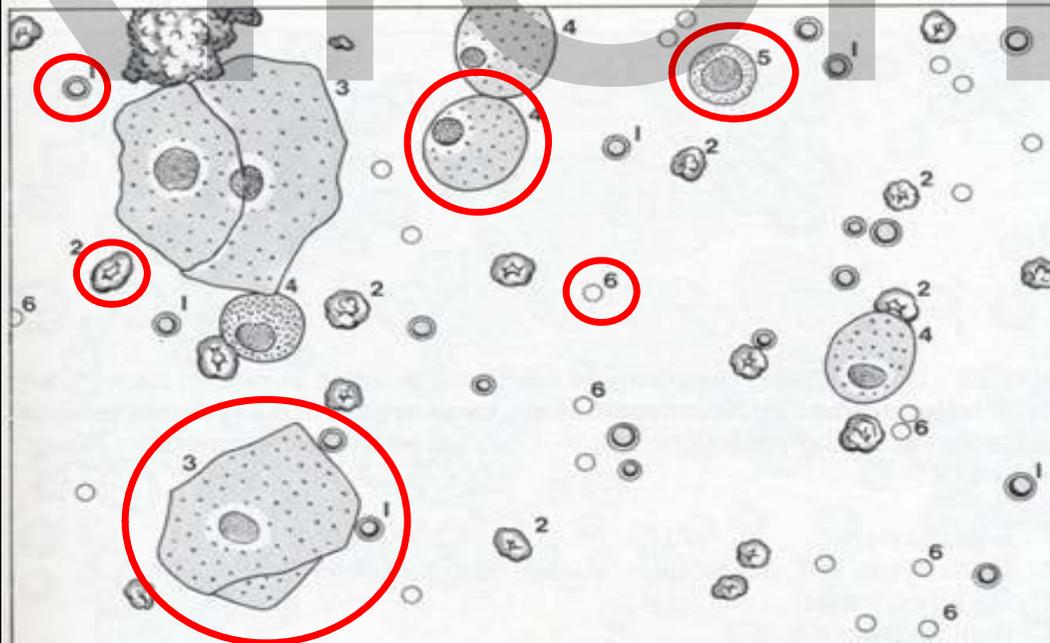
- Tubuluszellen
- Proteinurie
- Färbung: Sudanfarbstoff

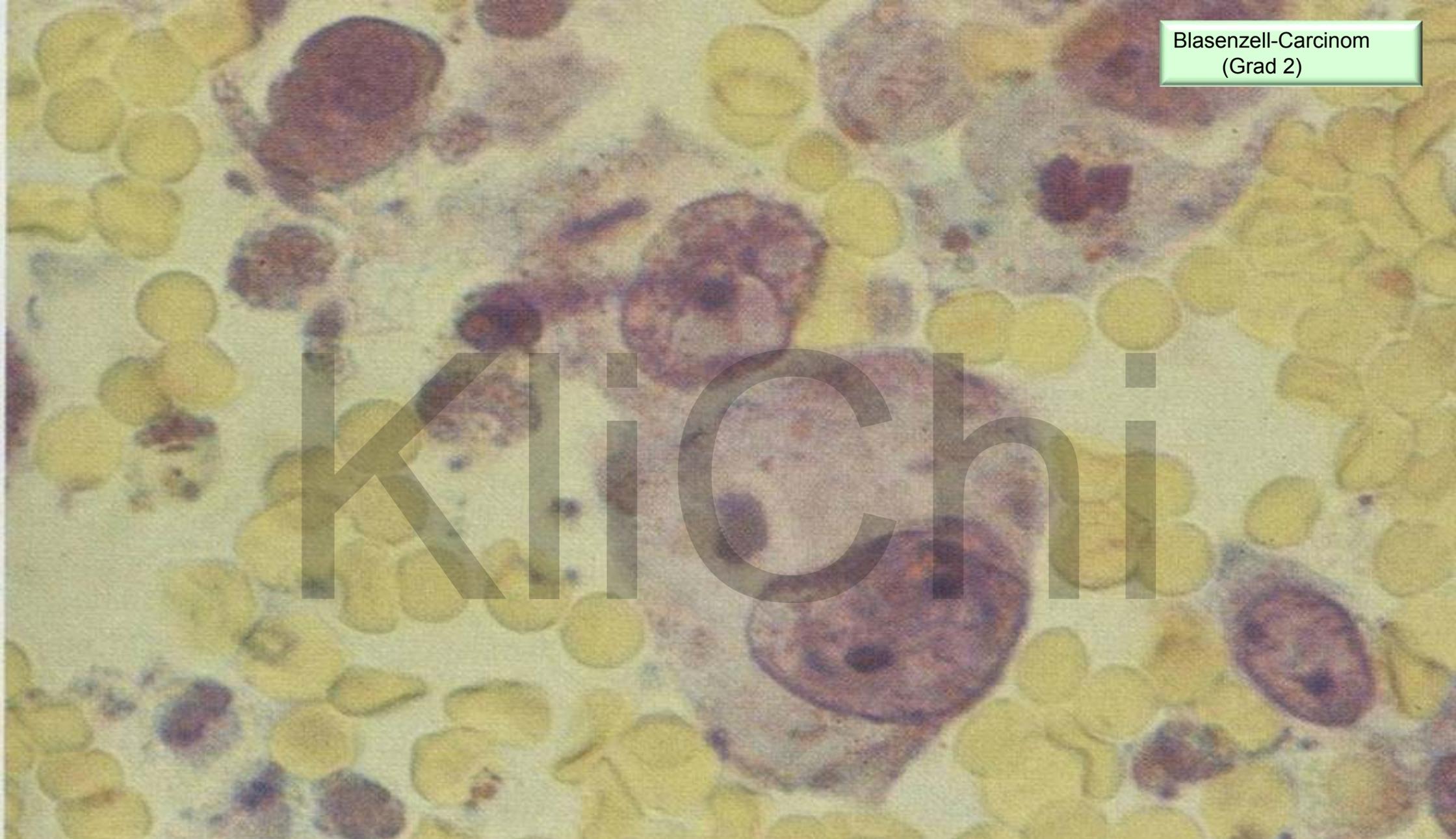




- Größenvergleich:
- Plattenepithelien
 - Rundzellen
 - Tubulusepithelzellen
 - Leukozyten
 - Erythrozyten
 - Bakterien

Abb. 21





Kliichni

Hyaliner Zylinder



Klinik

Granulierter Zylinder



Granulierter Zylinder
- Myoglobin (Crushniere)

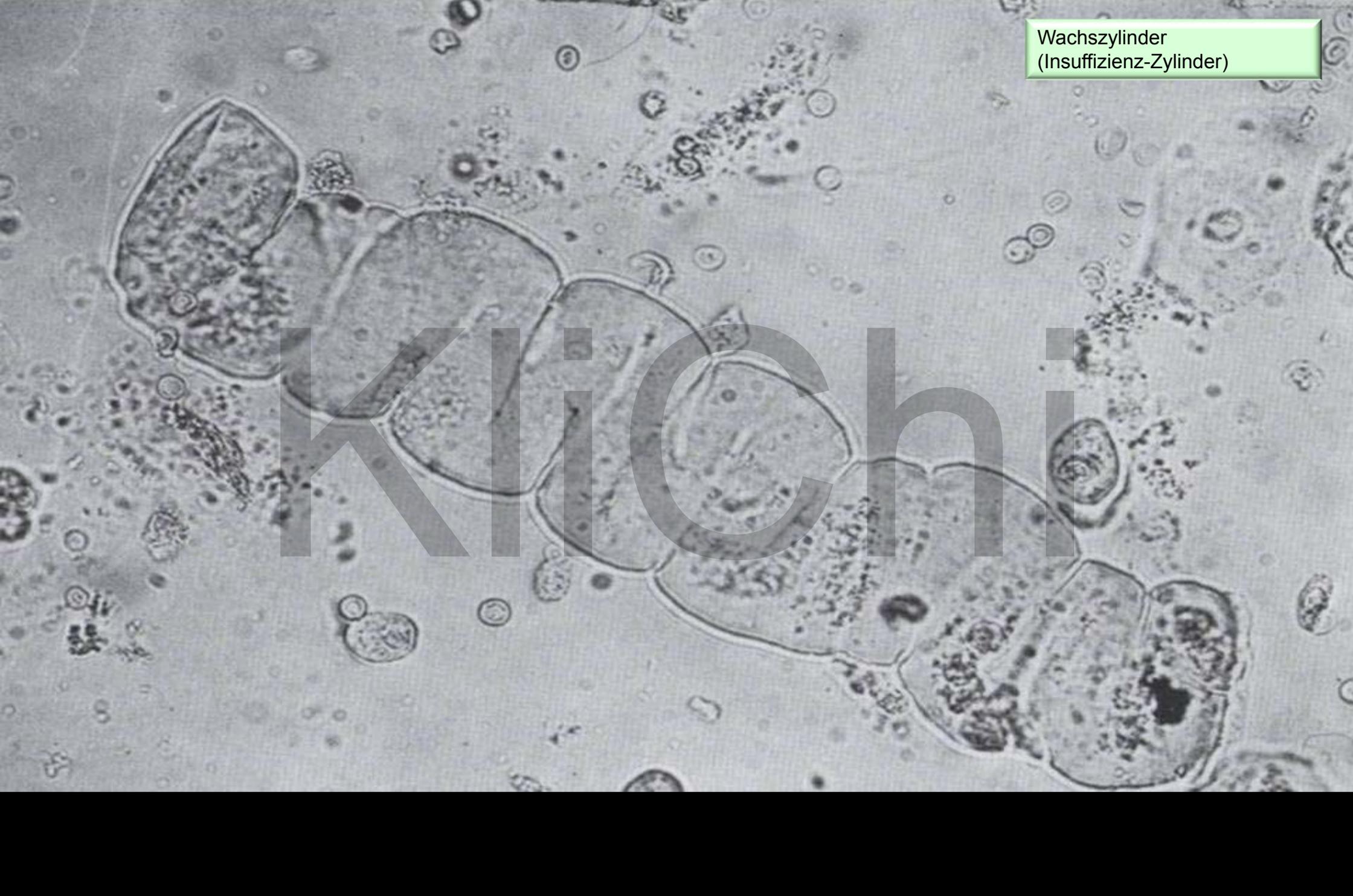


Kiichi

Wachszylinder
(Insuffizienz-Zylinder)



Wachszylinder
(Insuffizienz-Zylinder)

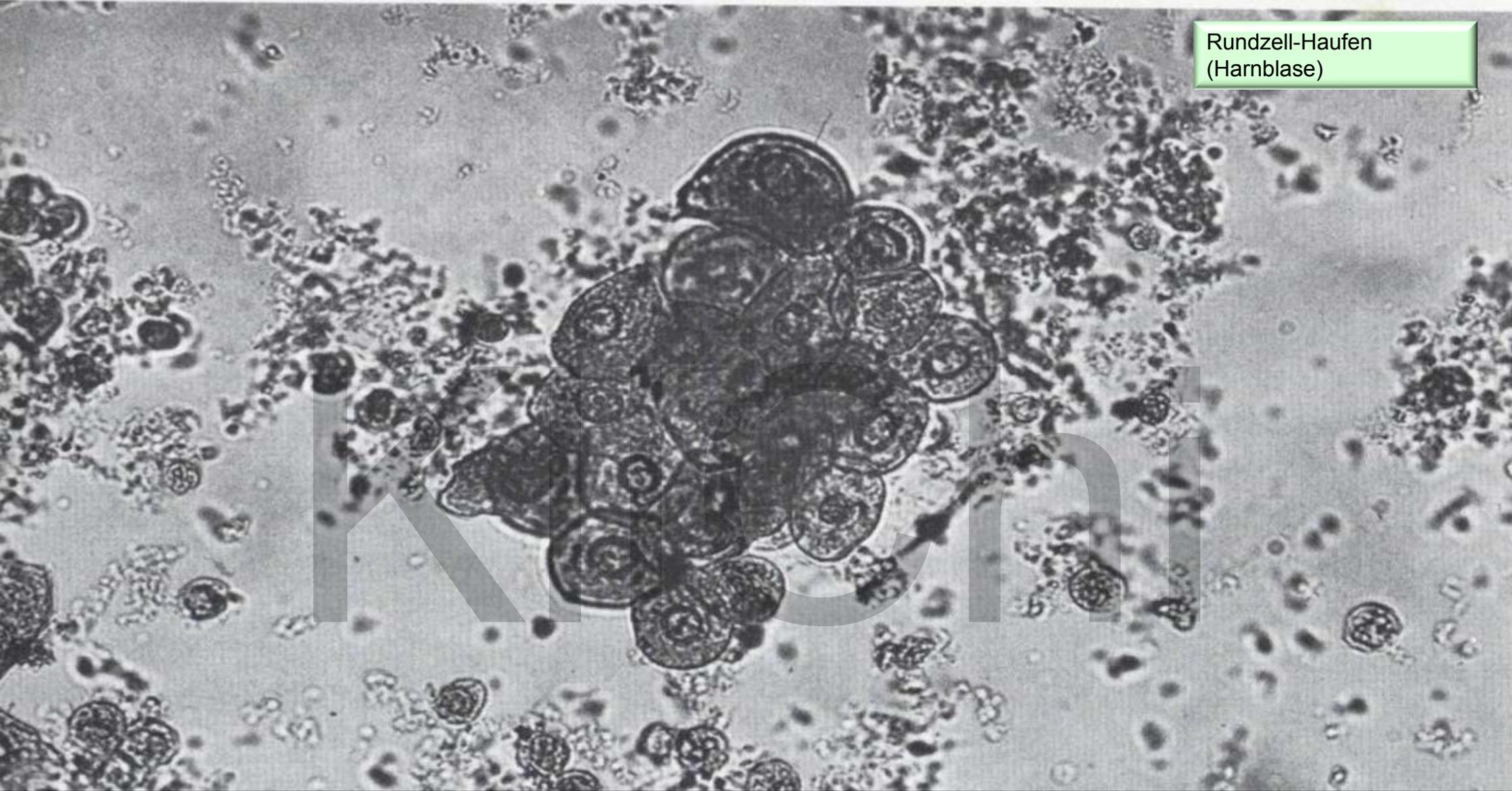


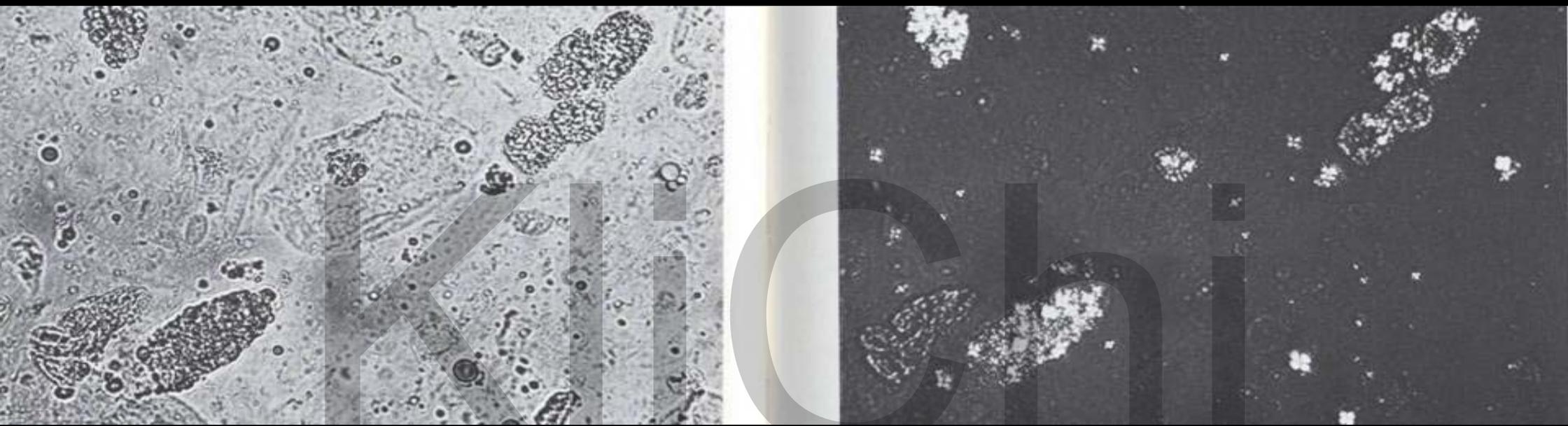
Klichi

Tubuluszellzylinder
(ischämisch, toxisch)



Rundzell-Haufen
(Harnblase)





Erythrozytenzylinder
(Glomerulonephritis)



Leukozytenzylinder
(Pyelonephritis)

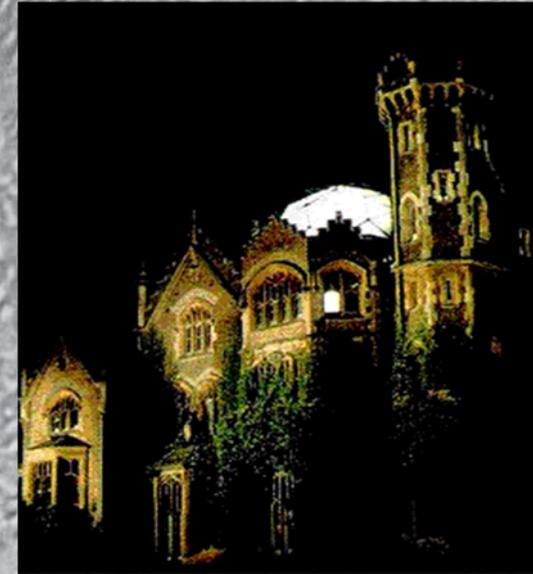


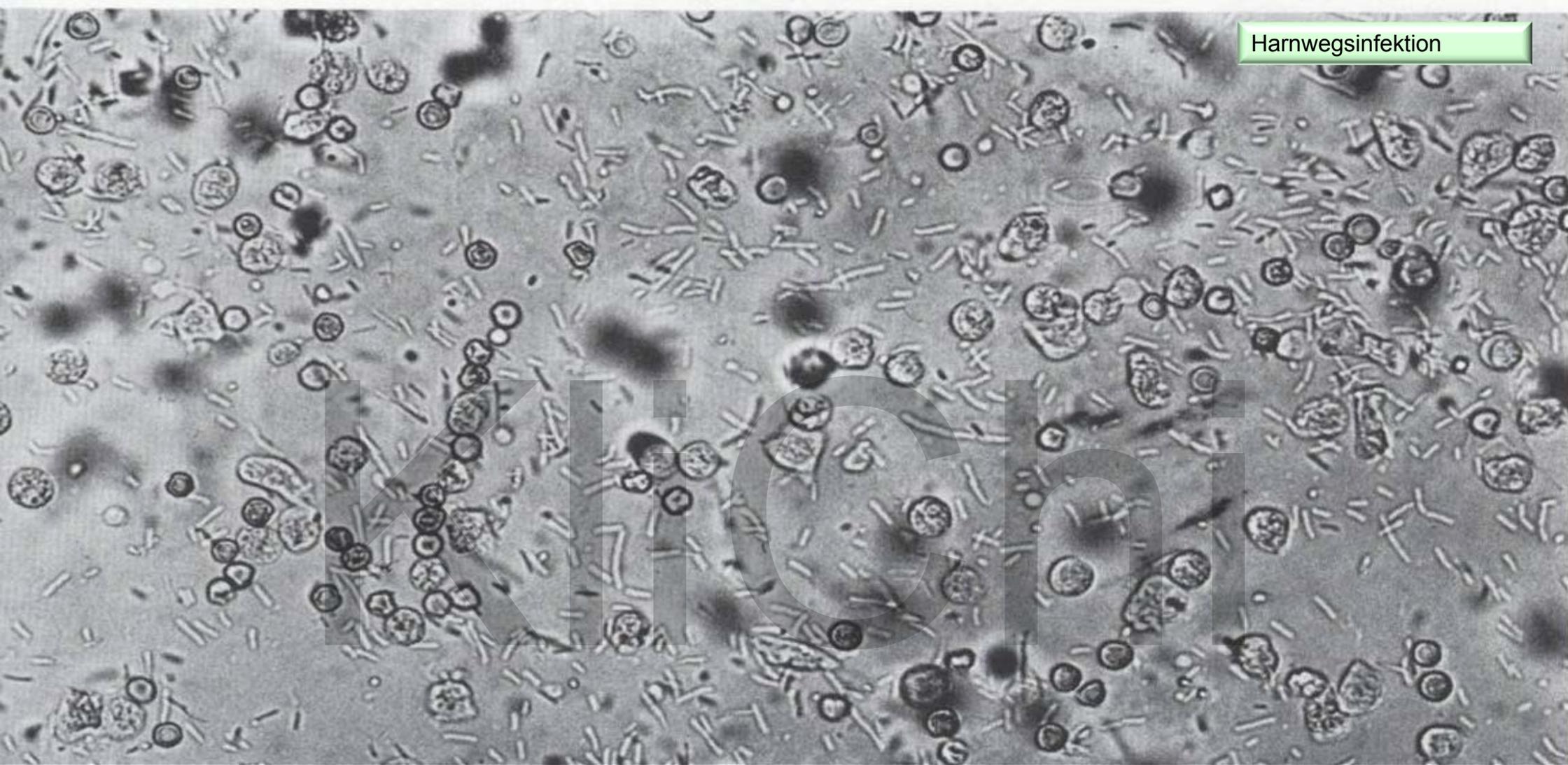
Schleimfaden
(kein Zylinder)

Klinchmi



Klinische





Klinik

Trichomonaden
(Urethritis, Zystitis, Kolpitis)

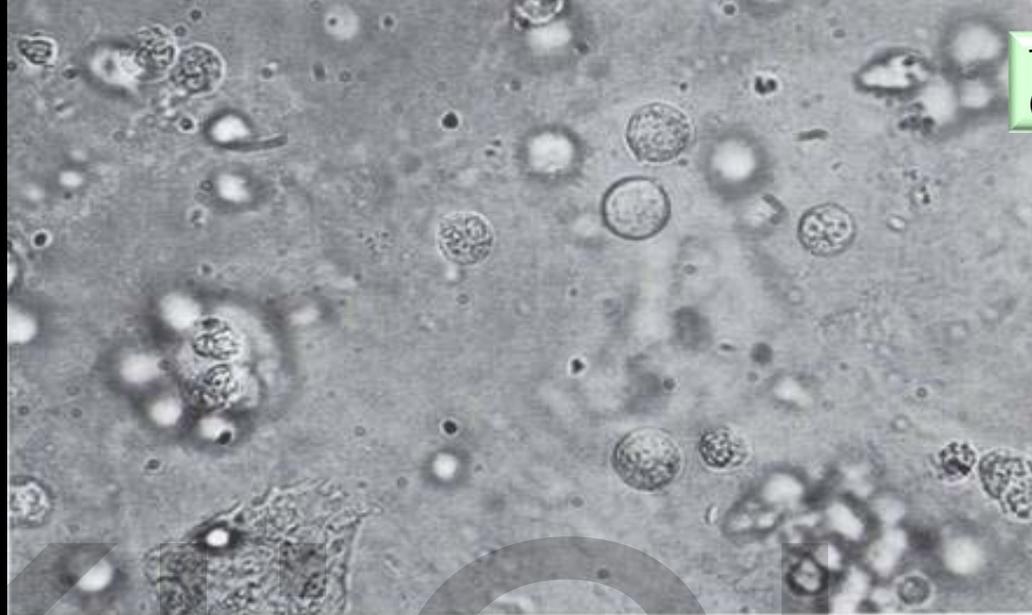
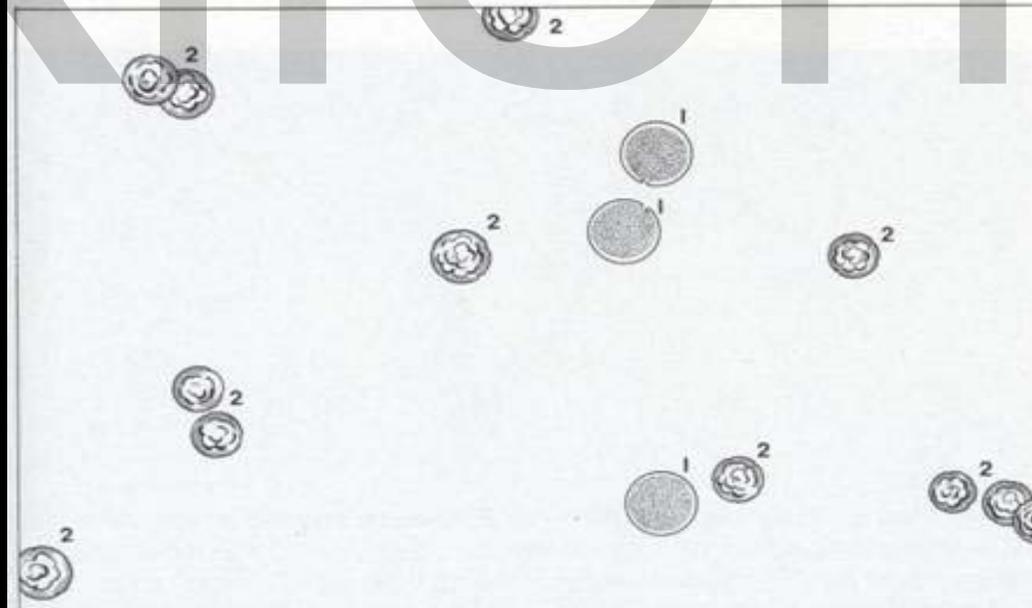


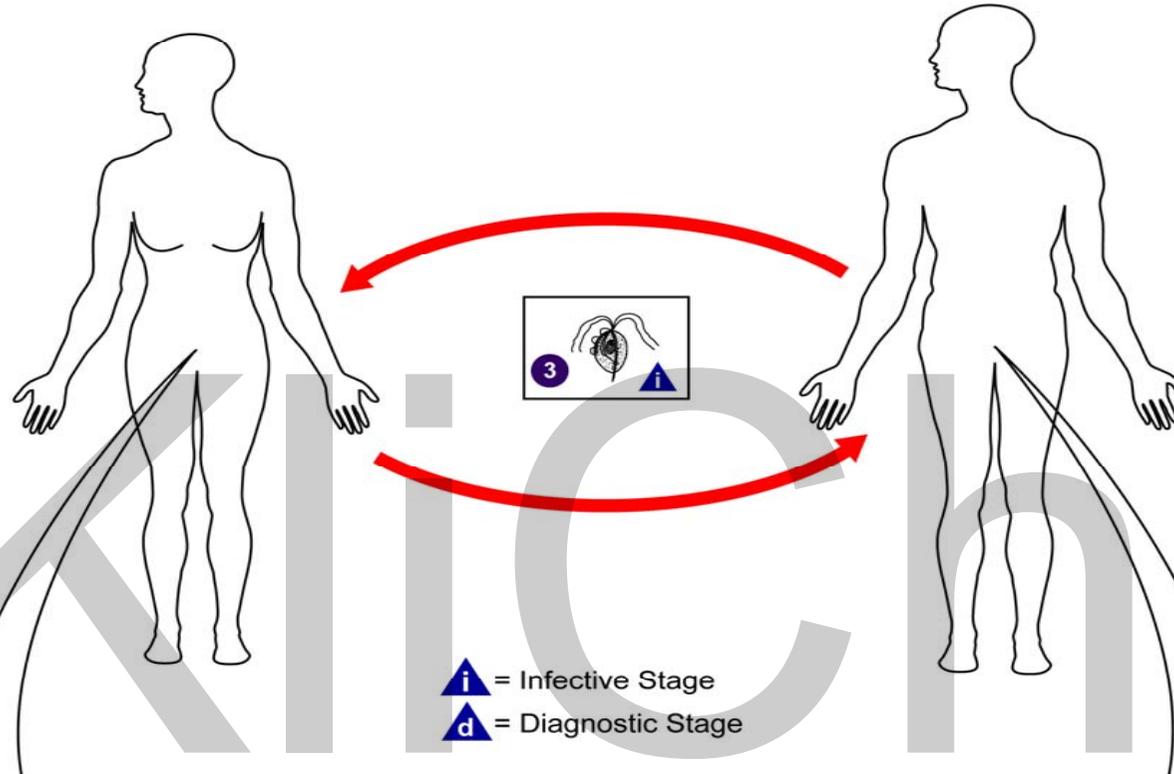
Abb. 77



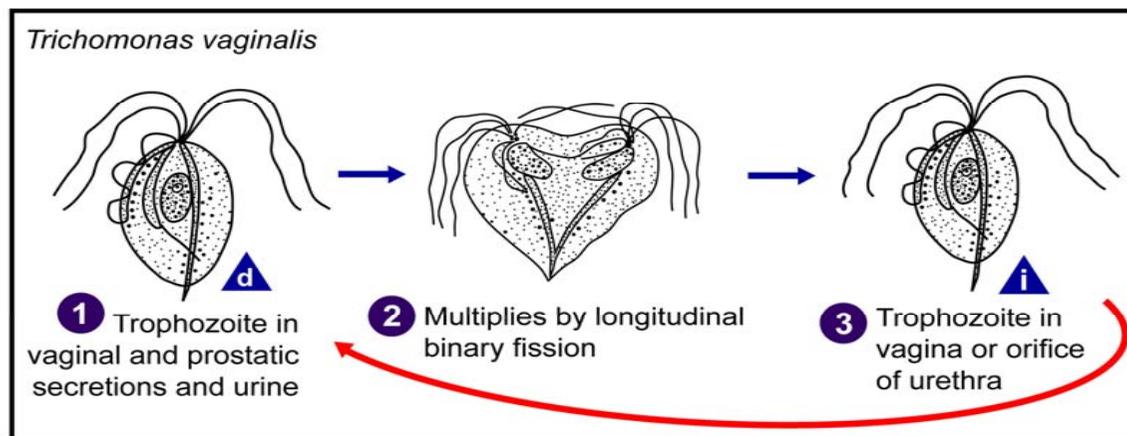
Trichomoniasis

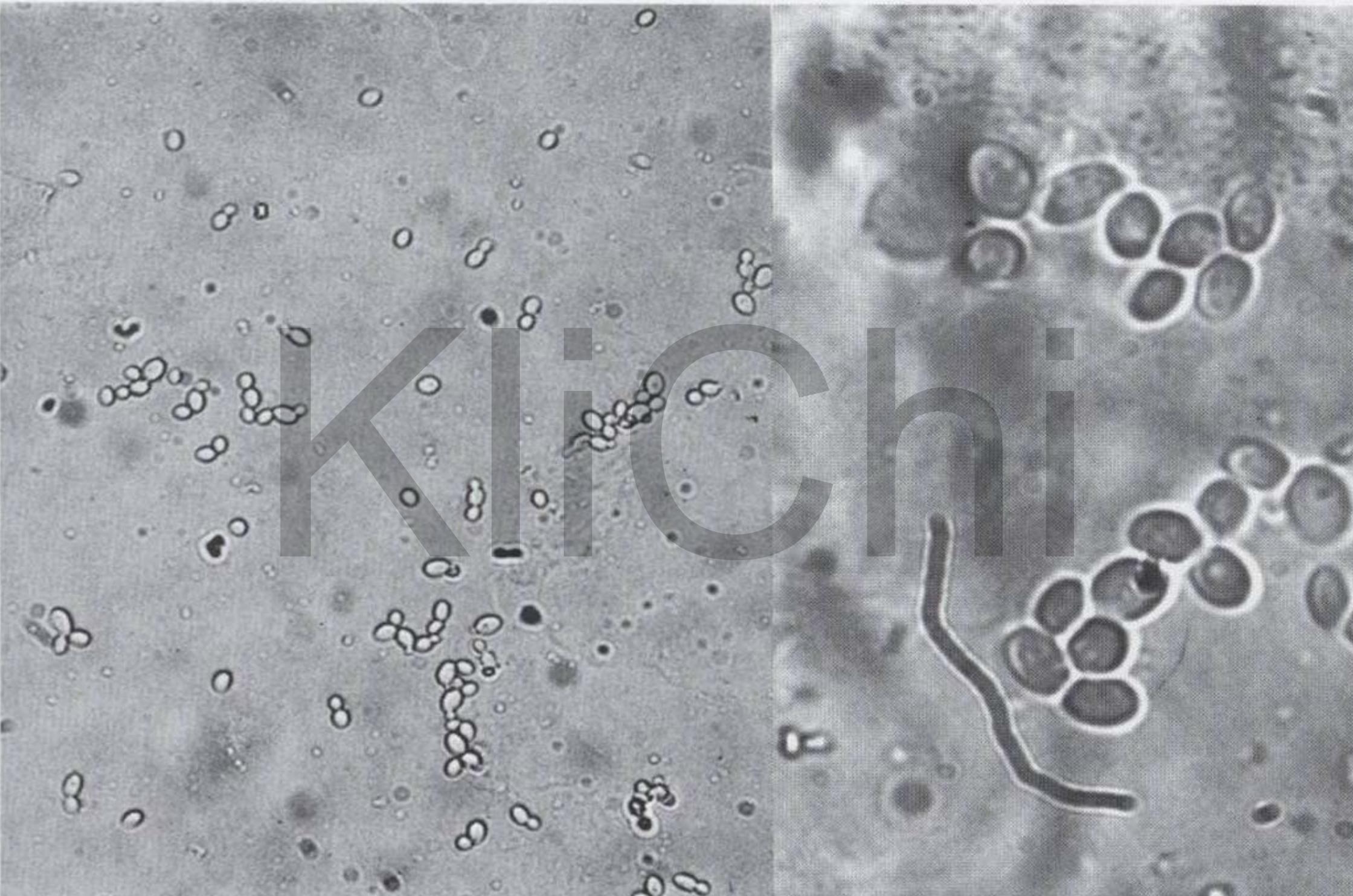
(*Trichomonas vaginalis*)

Trichomonaden
(Urethritis, Zystitis, Kolpitis)



i = Infective Stage
d = Diagnostic Stage





Candida albicans (Sporen)
(Leukämie, DM, HIV)





Kliichi

Spermien

Klinchi



Harnsteine



Calciumsalze (Oxalat u. Phosphat) ca. 65%



Urat ca. 17%



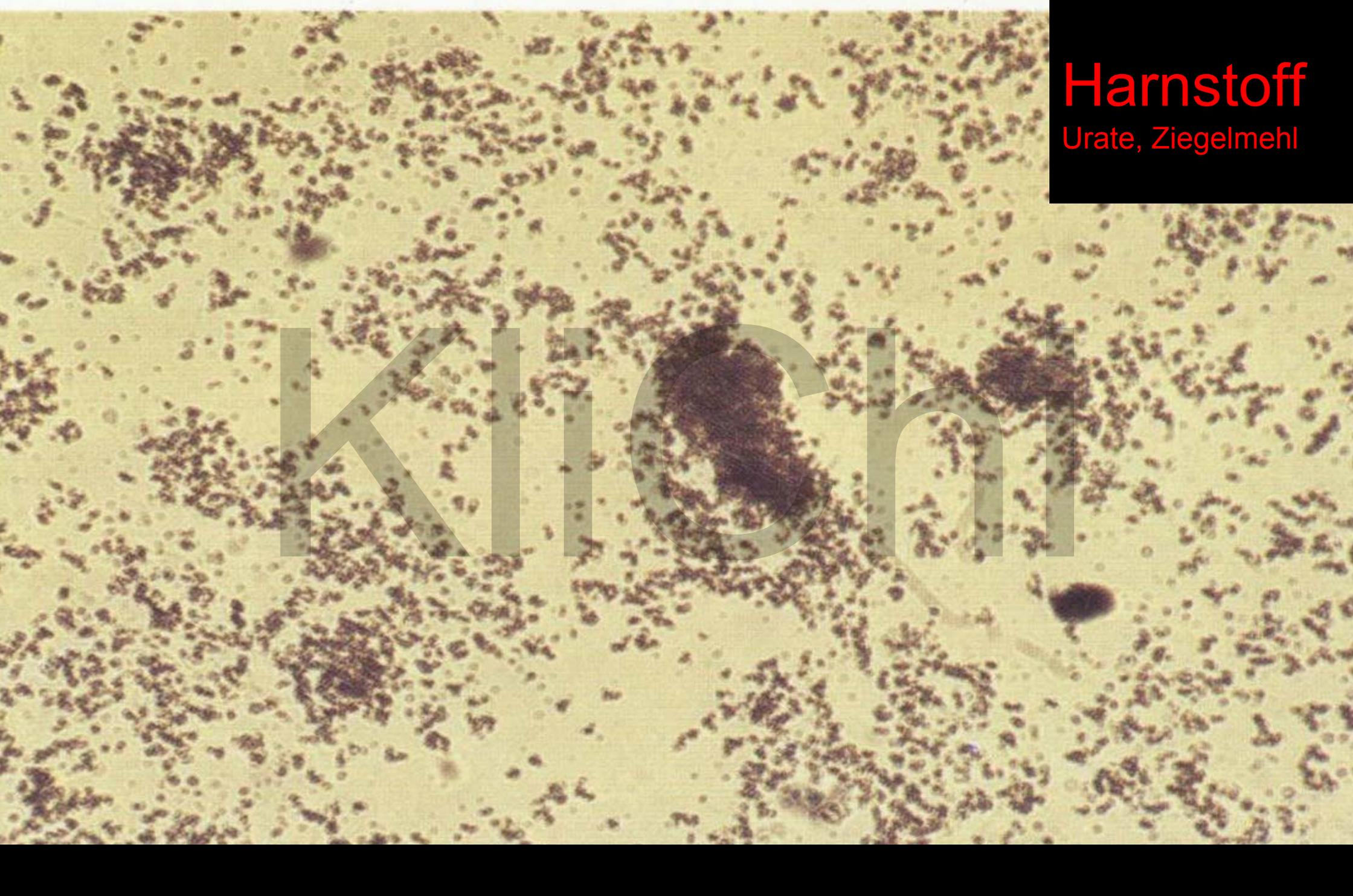
Magnesium-Ammonium Phosphat ca. 14%



Cystin ca. 1%

Harnstoff
Urate, Ziegelmehl

KIICHI



Harnstoff
Urate, Ziegelmehl

Kiichhi

Harnsäure

Kristalle

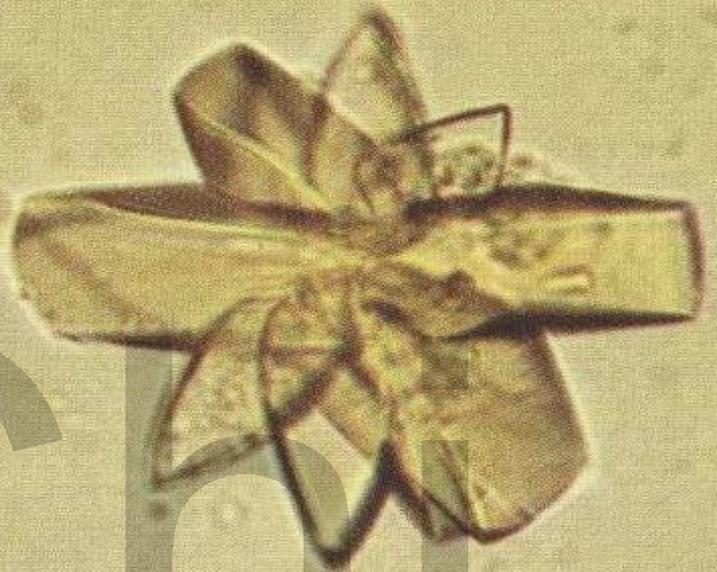
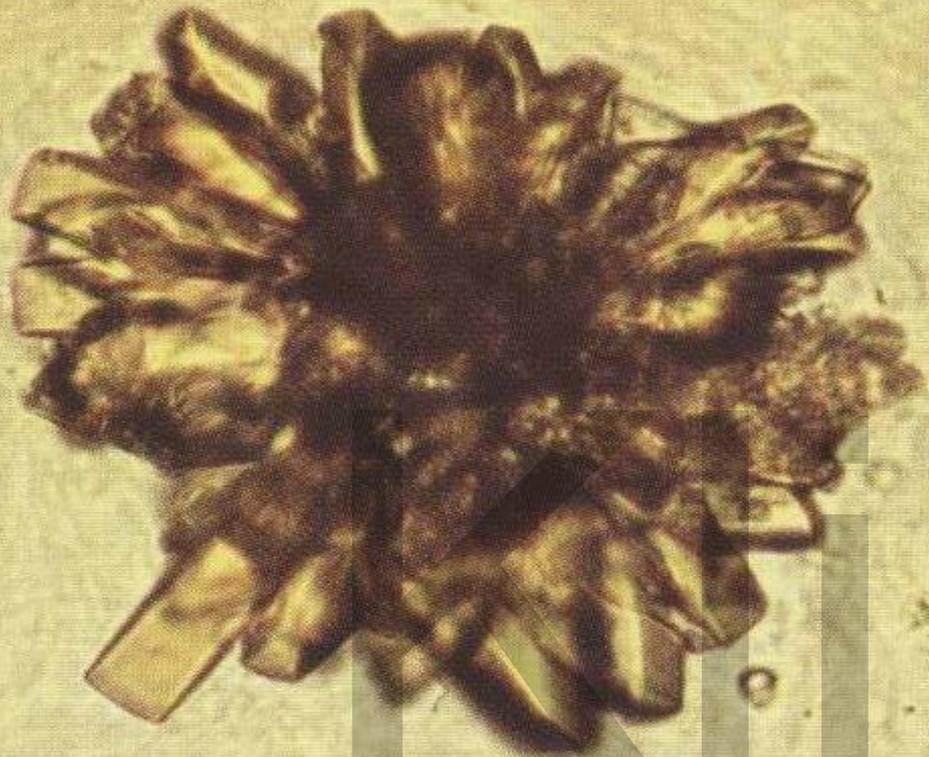


Harnsäure



KUICHI

Harnsäure

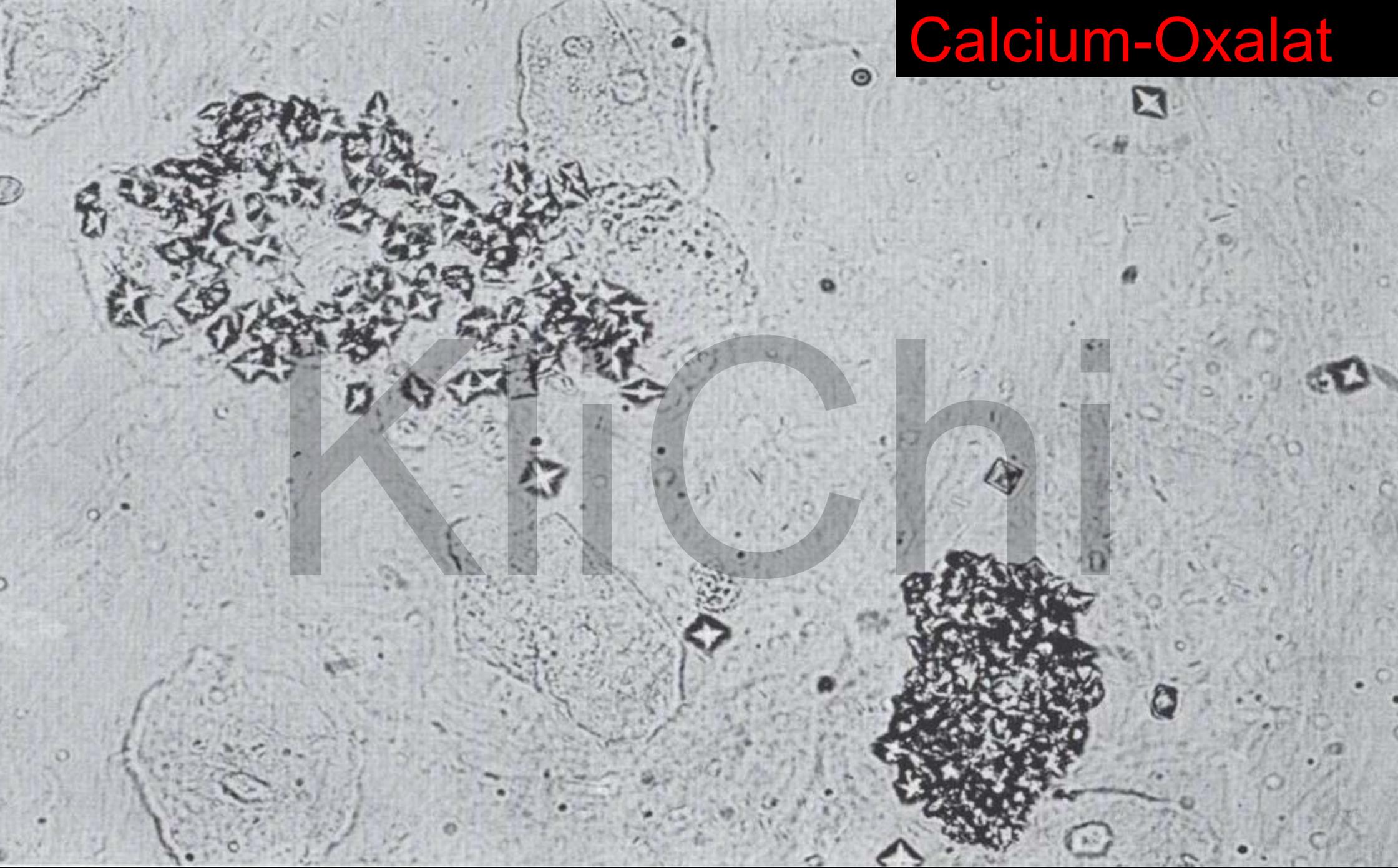


Micro

Harnsäure



Calcium-Oxalat



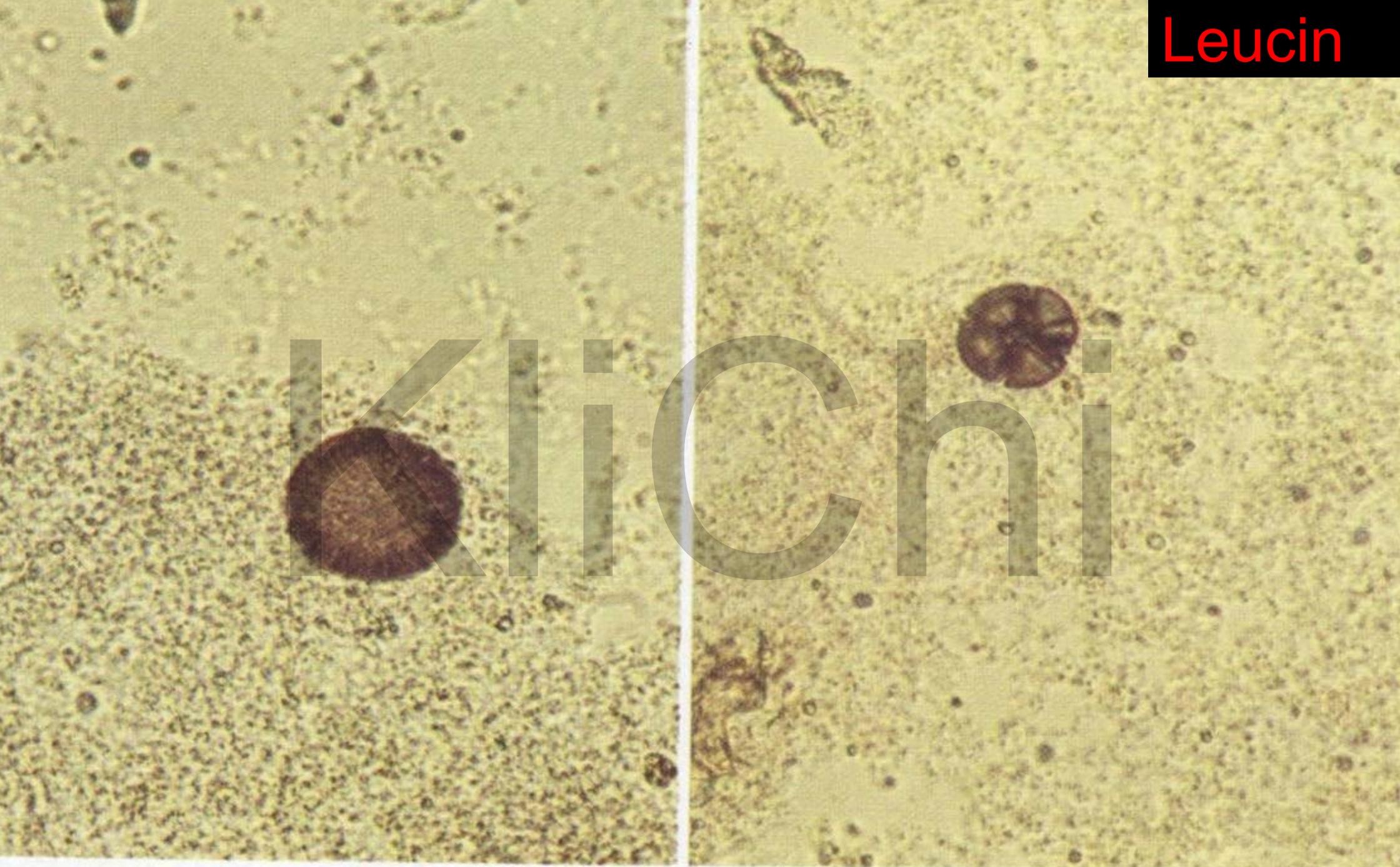
Kiichi

Tripel-Phosphat (alkalisch)

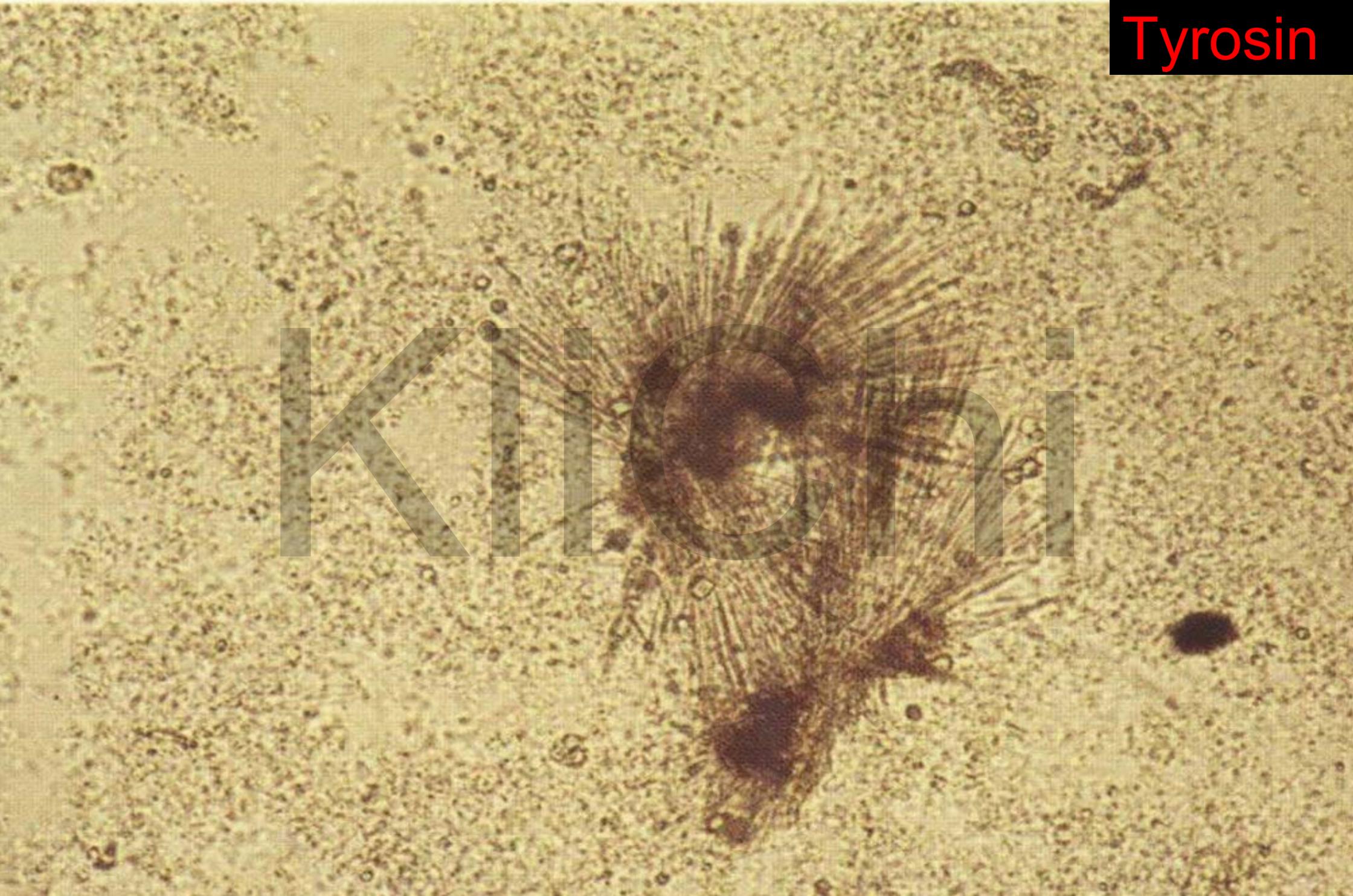
Kriechi

A black and white microscopic image showing several rod-shaped structures, likely spores or bacteria, scattered across a light-colored, granular background. The structures are elongated and have a slightly irregular, textured appearance. A large, semi-transparent watermark reading "Kriechi" is overlaid across the center of the image.

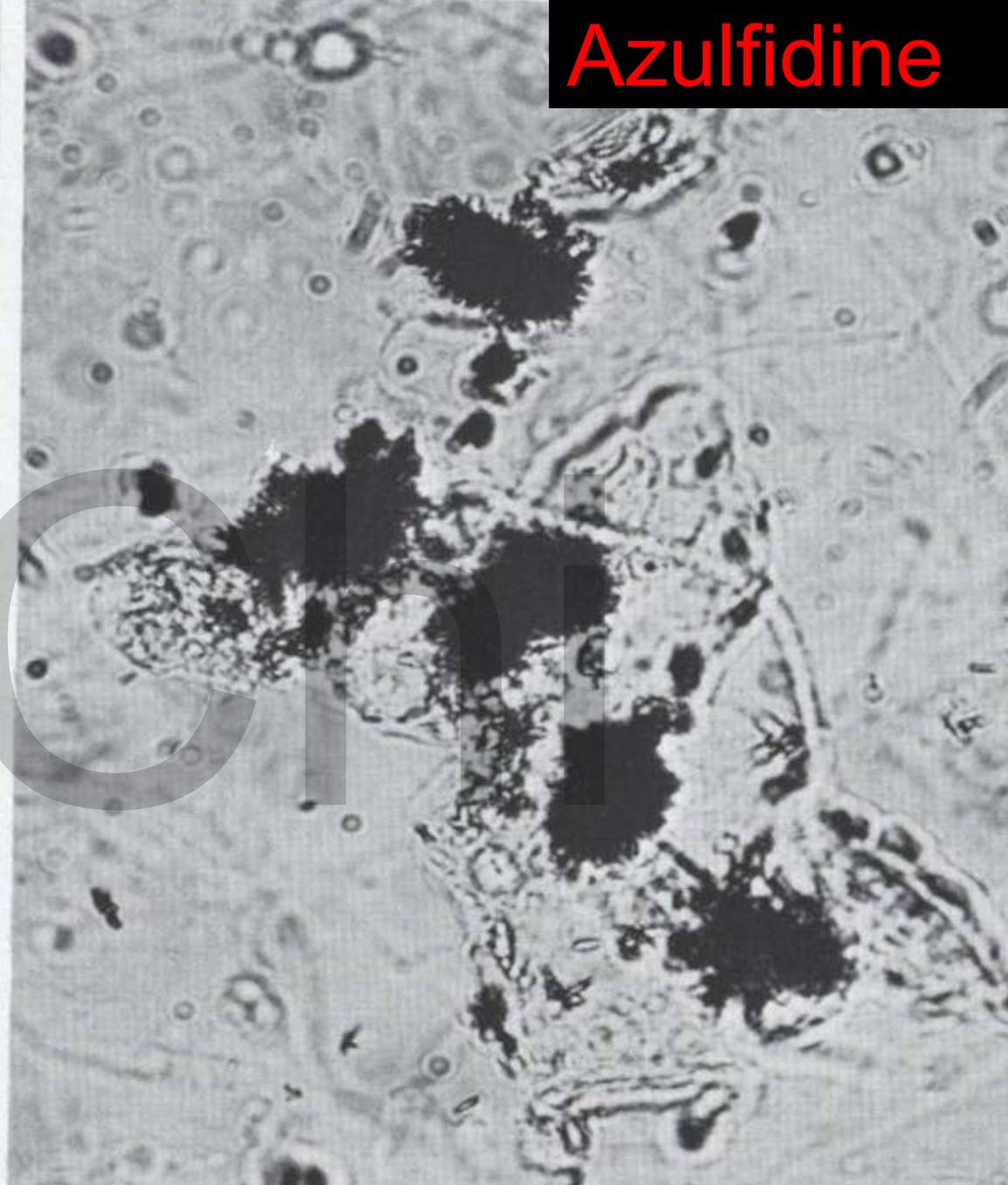
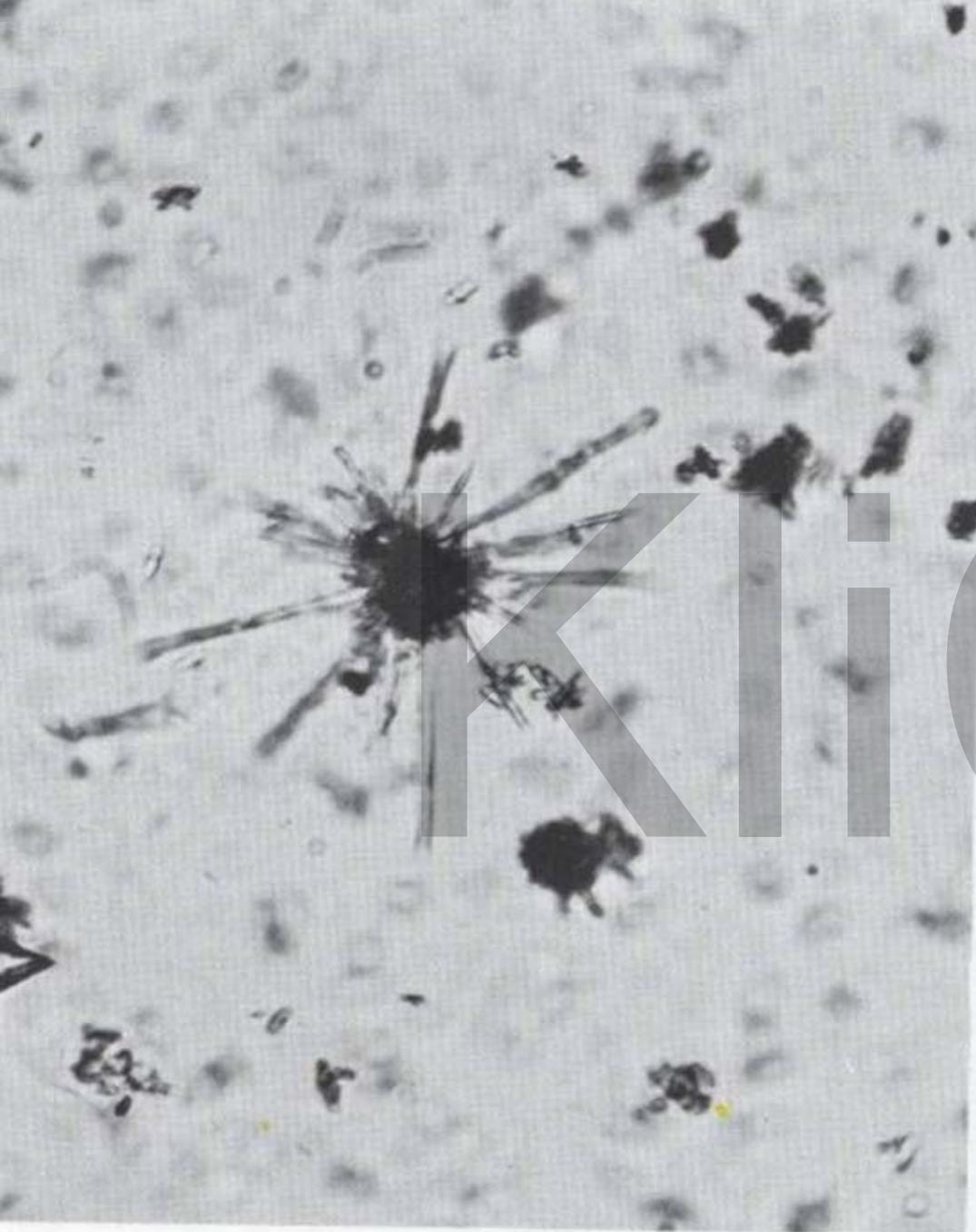
Leucin



Tyrosin

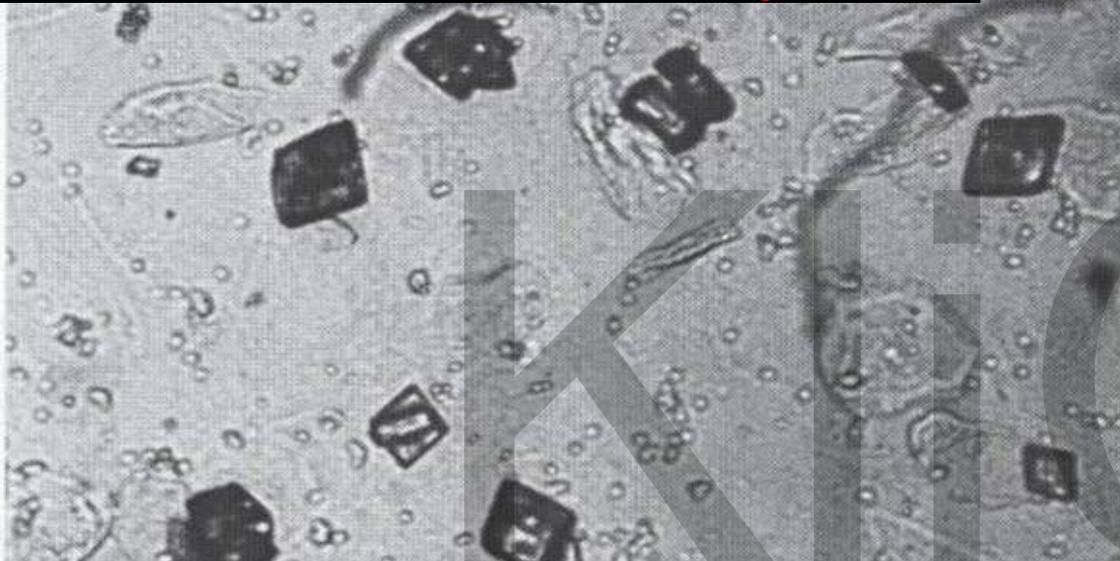


Azulfidine



KIICHI

Cotrimoxazol
(Trimethoprim-
Sulfamethoxazol)



Sulfonamide



Klinische Chemie & Laboratoriumsmedizin

Vorlesung: Präanalytik und Qualitätskontrolle



Dr. rer. nat. Manfred Fobker

Centrum für Laboratoriumsmedizin

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Strasse 33

D-48149 Münster

Tel.: 0251 83-48701

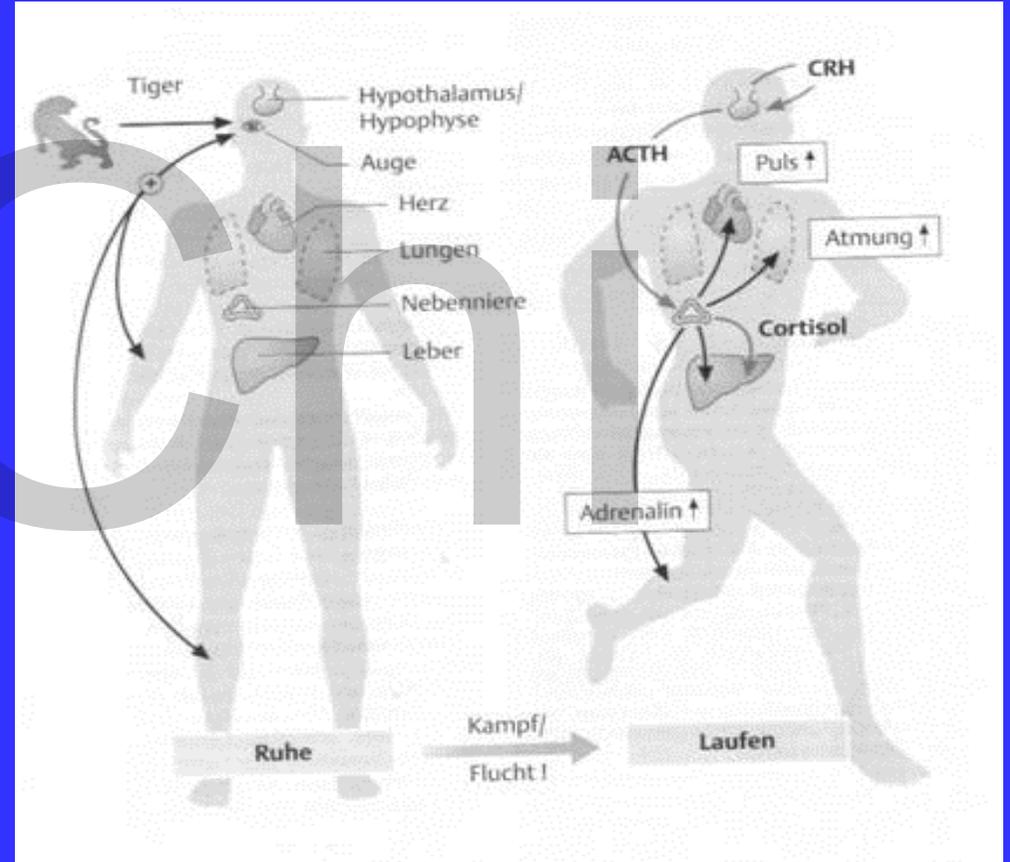
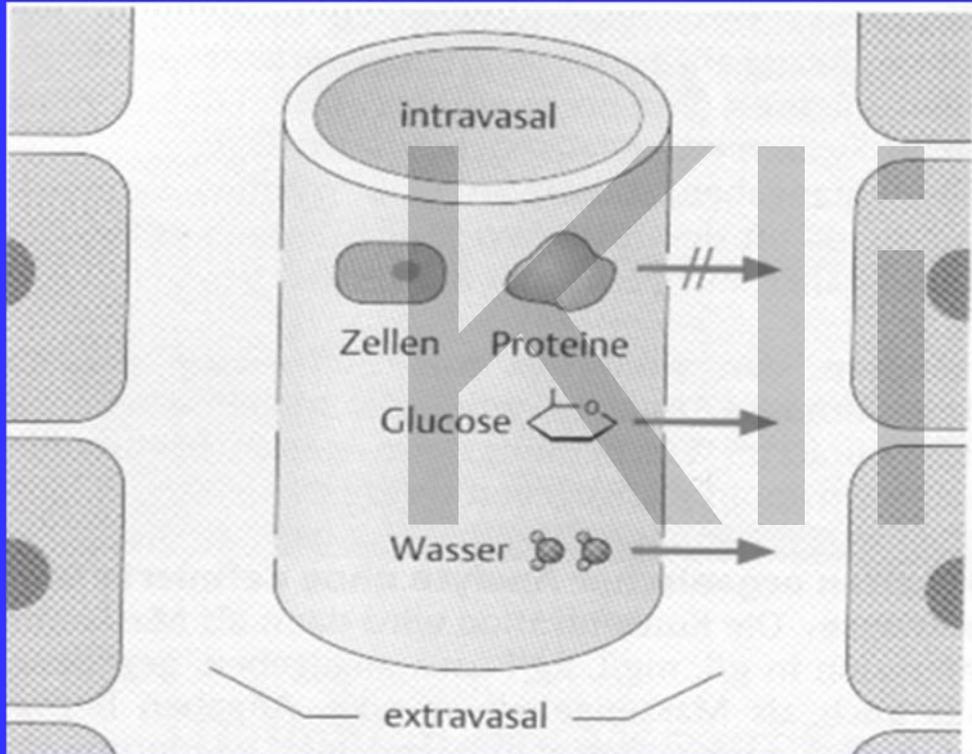
Fax: 0251 83-47225

zlab-lehre.uni-muenster.de

fobker@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

Stauung / Körperlage



↑ großmolekulare Analyten (Proteine)

↑ Adrenalin, Noradrenalin, Renin, Cortisol

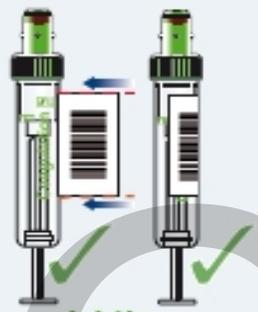
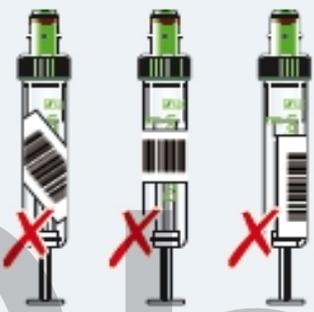


Handhabung S-Monovette® Serum/Serum-Gel




Die S-Monovetten Serum und Serum-Gel müssen während der Gerinnungsphase (die ersten 30 min. nach der Blutentnahme) **stehend gelagert werden**, da es sonst nach Zentrifugation nicht zu einer sauberen Trennschicht, sondern zu einer „Wurstbildung“ kommt.

Barcode-Etikettierung

richtig

Unvorschriftsmäßig etikettierte Proben können nur nachrangig bearbeitet werden. Bei Problemen mit dem Etikettendruck melden Sie sich bitte bei der Hotline des IT-Zentrums unter 48092.

Safety-Kanülen

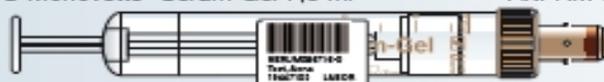
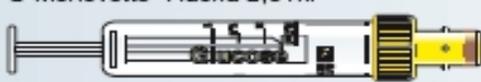
Safety-Kanüle, gelb
20 G x 1/2" SAP-Nr. 2043326
Art.-Nr.: 85.1160.200



Safety-Kanüle, grün
21 G x 1/2" SAP-Nr. 2043327
Art.-Nr.: 85.1162.200



SARSTEDT-Blutentnahmesystem - S-Monovette®

<p>S-Monovette® Li-Heparin-Gel 7,5 ml Art.-Nr.: 01.1634</p>  <p>SAP-Nr. 2052311</p>	<p>Lithium-Heparin-Gel</p>	<p>Klinische Chemie, Troponin I, Punktate (biochem. Untersuchungen)</p>
<p>S-Monovette® Serum-Gel 7,5 ml Art.-Nr.: 01.1602</p>  <p>SAP-Nr. 2052310</p>	<p>Serum-Gel</p>	<p>Klinische Chemie, Elektrophorese, Tumormarker, CDT, Immunologie, Schilddrüse</p>
<p>S-Monovette® EDTA K 2,7 ml Art.-Nr.: 05.1167</p>  <p>SAP-Nr. 2000608</p>	<p>EDTA K</p>	<p>Blutbild, Immunsuppressiva, Molekulardiagnostik, Punktate (Zelluntersuchungen)</p>
<p>S-Monovette® Citrat 1:10 3,0 ml Art.-Nr.: 05.1165</p>  <p>SAP-Nr. 2000612</p>	<p>Citrat 1:10 <small>Füllvolumen beachten!</small></p>	<p>Gerinnungsuntersuchung</p>
<p>S-Monovette® Fluorid 2,6 ml Art.-Nr.: 04.1903</p>  <p>SAP-Nr. 2052313</p>	<p>Fluorid</p>	<p>Blutzucker/Laktat/Homocystein</p>

Safety-Multify®-Kanülen

Safety-Multify®-Kanüle, gelb
20 G x 3/4" SAP-Nr. 2043454
Art.-Nr.: 85.1637.235



Safety-Multify®-Kanüle, grün
21 G x 3/4" SAP-Nr. 2043455
Art.-Nr.: 85.1638.235



Safety-Multify®-Kanüle, blau
23 G x 3/4" SAP-Nr. 2043456
Art.-Nr.: 85.1640.235



Safety-Multify®-Kanüle, orange

