

## Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

### Vorlesung: Nieren- und Urindiagnostik



**Dr. med. Michael Erren**  
 Centrum für Laboratoriumsmedizin  
 – Zentrallaboratorium –  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Campus 1  
 D-48149 Münster  
 Telefon: 0251 83-47233  
 Fax: 0251 83-47225  
[michael.erren@ukm.uni-muenster.de](mailto:michael.erren@ukm.uni-muenster.de)  
[www.ukm.uni-muenster.de](http://www.ukm.uni-muenster.de)

Sommersemester 2018 -1-

## Untersuchungsproben und -Parameter

- Blutuntersuchungen
  - Harnstoff
  - Kreatinin
  - Cystatin C
  - Immunologische Parameter
- Blut- und Urinuntersuchungen
  - Kreatinin-Clearance
  - Inulin-Clearance
  - PAH-Clearance
- Urinuntersuchungen
  - Tubuläre Funktionsuntersuchungen
  - Proteinuriediagnostik
  - Urinteststreifen
  - Urin sediment/Zählkammer

-2-

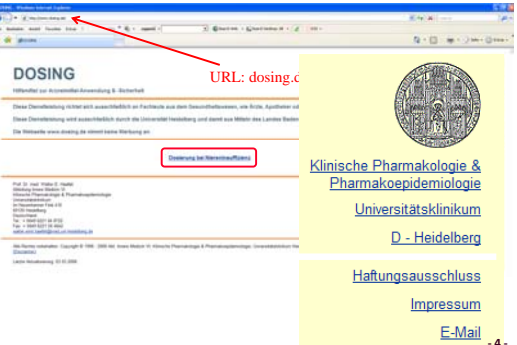
## Glomeruläre Funktionsuntersuchungen (Serum, Plasma)

Keine differentialdiagnostischen Hinweise!  
 Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C

### Indikationen

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

-3-



URL: dosing.c

Klinische Pharmakologie & Pharmakoevidenz  
 Universitätsklinikum  
 D - Heidelberg  
 Haftungsausschluss  
 Impressum  
 E-Mail

-4-

### Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Digoxin

$Cl_{cr} = 0.3$   
 $HWZ = 36$  h

Allgemeines: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfkt. ist das Verteilungsvolumen  $V_d$  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 =  $\frac{(150 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{70} \times k$  =  $\frac{(150 - 50) \times 70}{70} \times 1.1 = 44.22$  ml/min

-5-

### Individuelle Digoxin-Elimination

Der Berechnung liegt eine **Kreatinin-Schätzclearance** von  $44.22$  ml/min zugrunde.  
 Die **geschätzte Ausscheidungsrate** Ihres Patienten beträgt  $61.45$  % der Ausscheidungsrate eines Nierengesunden.  
 Damit beträgt die **geschätzte Eliminationshalbwertszeit**  $59.2$  /  $79.3$  h.

### Dosisoptimierung

1) Er niedrigung der **Erhaltungsdosis** auf  $61.45$  % der Dosis eines Nierengesunden (Dosisintervall unverändert) oder  
 2) Verlängerung des **Dosisintervalls** um den Faktor  $1.162$  (Erhaltungsdosis unverändert) oder 3) Kombination von 1) und 2).

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

=> **Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)**

-6-

## Glomeruläre Funktionsuntersuchungen Harnstoff (Serum, Plasma)

- Proteinzufuhr, Katabolismus (Fieber, Kachexie, Fasten) Nierenperfusion (Diurese 30%, Antidiurese 70%)
- Niereninsuffizienz: ANV (perfusionabhängig) Nierentransplantation: **Abstoßung (entzündungsabhängig)**
- Diagnostische Lücke: GFR-Einschränkung 75% Referenzbereich: < 50 mg/dl
- Nachweis: Farbstoff oder enzymatisch

-7-

## 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:
  - Atbs: Cockcroft & Gault (universell): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Gewicht**
  - Kreick: MDRD (< 60 ml/Min.): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Rasse** (MDRD = Modifikation of Diet in Renal Disease)
  - Kreick: CKD-EPI (> 60 ml/Min.): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Rasse**
- Bestimmungsmethoden (Jaffe, enzymatisch)

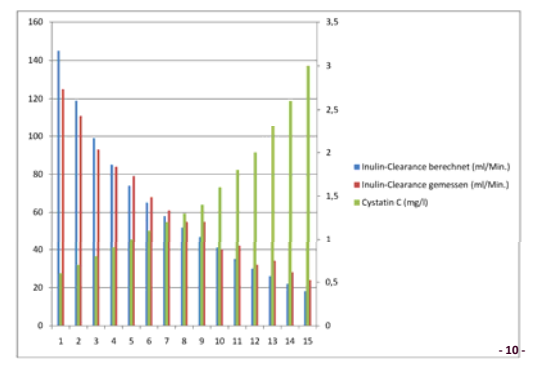
-8-

## Glomeruläre Funktionsuntersuchungen Cystatin C (Serum, Plasma)

- Produziert von allen kernhaltigen Zellen
- Unabhängig von: Ernährung, Muskelmaße, Fieber, Alter, Geschlecht  
 Abhängig: Rauchen, Schilddrüsenfunktion, Glucocorteroide
- Diagnostische Lücke: GFR-Einschränkung 30% Referenzbereich: < 0,96 mg/l
- Umrechnungsformel: Cystatin C auf GFR

glomeruläre Filtrationsrate (ml/Min.) =  $\frac{74.835}{\text{Cystatin C (mg/l)}^{1.233}}$

-9-



## Differentialdiagnostische-Untersuchungen (Serum, Plasma)

- Anti-Streptolysin (ASL), Anti-DNAse B (ADB)
- Komplementfaktor C3 (Akute-Phase-Reaktion?)
- Anti-ds-DNA-AK (Lupus eryth., selektive Proteinurie)
- Antibasalmembran-AK (Goodpasture, unselektive Proteinurie)
- Monoklonale Immunglobuline
- ...
- Goldstandard: Biopsie (GN, TX)
- Bild: Echo, Rö, CT, MRT, Szinti

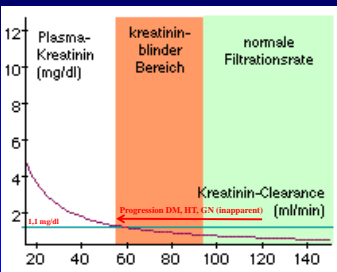
-11-

## Clearance-Untersuchungen (Serum, Plasma + Urin)

- Formel:  $U \times V / S \times T$
- Formel adjustiert:  $U \times V / S \times T \times \frac{\text{Größe, Gewicht}}{\text{Körperoberfläche}} / 1,73 \text{ m}^2$
- Kreatinin-Clearance **endogen**: 110 ml/Min. (bis 30 Jahre; ♂ > ♀) **geringe** diagnostische Lücke, ca. 10%
- Inulin-Clearance **exogen**: 120-150 ml/Min. **keine** diagnostische Lücke, < 1%
- PAH-Clearance **exogen**: 500-800 ml/Min. (renaler Plasmafluss) Paraaminohippursäure: glomerulär filtriert (18%) + tubulär sezerniert (82%) + **nicht** rückresorbiert
- Filtrationsfraktion: Inulin / PAH: circa 0,2 [DD: glomerulär vs. vaskulär]

-12-

## Kreatinin-Clearance



The graph plots Plasma-Kreatinin (mg/dl) on the y-axis (0-12) and Creatinin-Clearance (ml/min) on the x-axis (20-140). A red curve shows plasma creatinine increasing from 1.1 mg/dl to 12 mg/dl. A green curve shows creatinine clearance decreasing from 120 ml/min to 10 ml/min. The 'kreatinin-blinder Bereich' is highlighted in orange between 60 and 100 mg/dl creatinine.

-13-

## Untersuchungen im Urin

### Uringewinnung

- Spontanurin, Morgenurin (circadian, konzentriert)
- Mittelstrahlurin (> 100.000 Bakterien/ml = signifikante Bakteriurie („Kass’ Zahl“))
- Kathederurin, Invaginationskatheder
- Suprapubische Punktion
- Sammelurin (24 Std.)

### „Blutiger“ Urin

- 3 Gläser-Probe
- Urinteststreifen / -Sediment

-14-

## Untersuchungen zur tubulären Funktion


### Funktion des Tubulusapparates:

Rückgewinnung aus Primärharn:  
 Wasser, Elektrolyten, Proteine, Glucose

- Urinomolarität > 600 mosmol/kg => OK  
 < 600 mosmol/kg => nicht OK
- Funktionstest (Durstversuch): 12 Stunden Dursten => 3x  
 DD: Diabetes insipidus, tubulärer Schaden, Pyelonephritis, Nephrokalzinose, Gichtniere
- Proteinuriediagnostik
- Nachweis von Glucose (Glucosurie): Diabetes mellitus, Schwangerschaft, angeboren Stoffwechselstörungen

-15-

## Proteinurie



Red arrows point to the foam on the coffee and the Nescafé Cappuccino packet.

-16-

## Proteinuriediagnostik

- **Leichte Proteinurie**  
< 100 mg Protein/Tag (körperliche Belastung, orthostatische Dysregulation)
- Menge **vermehrt** (> 150 mg Protein/Tag) oder unphysiologisches **Muster**
- **„Filter“**
- **Mikro-Albuminurie:** 30-300 mg Albumin/Tag, 20-200 mg/l, Alb./Krea. Ratio < 10
  - normale Teststreifen: geringe Nachweisgrenze (200 mg/l) => immunologische Schnelltests (20 mg/l) oder Labor (Bluret)
  - normale Teststreifen: nur Albumin + IgG, nicht Mikroglobuline + Leichtketten; => Labor (Bluret)
- **Makro-Proteinurie:** > Mikro-Albuminurie

- 17 -

## Verteilung der Molekulargewichte der Urinproteine

### Auftragsstelle der Elektrophorese

← gross      Wanderungsrichtung      klein →

IgG    Transferrin    Albumin    β<sub>2</sub>-Mikroglobulin

20,0      8,0      6,9      1,17 x 10<sup>4</sup> Dalton

unselektiv    glomerulär    selektiv    tubulär

**Leitproteine:**

- Prärenal: freies Hämoglobin, Myoglobin, Bence-Jones-Proteine
- Glomerulär: Albumin, IgG
- Tubulär: α<sub>2</sub>- und β<sub>2</sub>-Mikroglobulin
- Postrenal: α<sub>2</sub>-Makroglobulin (Blutung)

- 18 -

## Proteinurie Polyacrylamid-Gelelektrophorese (PAGE)

**Normal**

Glomerulär: 100 mg/mg  
Proximale Tubulus: 99,9 mg/mg  
Distale Tubulus: < 70 mg/24 h

← Auftragsstelle  
 ← IgG  
 ← Transferrin  
 ← Albumin  
 ← α<sub>2</sub>-Mikroglobulin  
 ← β<sub>2</sub>-Mikroglobulin

- 19 -

## Proteinurie und diagnostische Erwartungsgruppen

- **Selbsteigende glomeruläre Proteinurie**
  - Membranöse Glomerulonephritis
  - Fokale segmentäre Glomerulonephritis, Grad I
  - IgA-Nephritis
  - Frühstadium der diabetischen Nephropathie
- **Unselbsteigende glomeruläre Proteinurie**
  - Rapid progressive Glomerulonephritis
  - Proliferative Glomerulonephritis (Vaskulitiden)
  - Membranoproliferative Glomerulonephritis
  - Membranöse Glomerulonephritis, Grad II und III
  - Fokale segmentäre Glomerulonephritis, Grad III und III
  - Stadium III und IV der diabetischen Nephropathie
  - Arterielle Hypertonie, benigna Nephrosen
  - GN-Gestirbt
- **Unselbsteigende glomeruläre plus tubuläre Proteinurie**
  - Nierische Amyloidose
  - Gold-Nephropathie, D-Pensillamin-Glomerulonephritis
  - Diabetische Nephropathie (Stadium IV und V)
  - Membranoproliferative Glomerulonephritis
  - Systemische Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung
  - Akute Nierenversagen mit Nierenbeteiligung
- **Tubuläre Proteinurie**
  - „Falschpositive“ - interstitielle Nephritis
  - Analgetika-Nephropathie
  - Tubulointerstitielle Nephropathie (Aminoglykoside, Cisplatin, Cadmium, Quecksilber, Blei, Lithium)
  - Fanconi-Syndrom; renal tubuläre Acidose (Typ II)
  - Myelomurie
  - Chromosomenreife (Malaria tropica, Rhabdomyolyse)

- 20 -

## Proteinuriediagnostik: Normalzustand

Glomerulär: 100 mg/mg  
Proximale Tubulus: 99,9 mg/mg  
Distale Tubulus: < 70 mg/24 h

Alb

• Albumin  
• α<sub>2</sub>-Mikroglobulin  
• IgG

- 21 -

## Differenzierung Proteinurie

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)
α <sub>2</sub> -Makroglob.	n.d.	****	< 2,0 mg/l
Immunglob. G	6,6	0,7 nom	< 10,0 mg/l
Transferrin	< 1,0	nsan	< 1,7 mg/l
Albumin	18,6	0,8 nom	< 20,0 mg/l
α <sub>1</sub> -Mikroglob.	10,7	0,8 nom	< 14,0 mg/l
retinob. Protein	0,6	0,6 nom	< 1,0 mg/l
S-2-Mikroglob.	n.d.	****	< 1,0 mg/l

**Teststreifen-Ergebnisse**  
Erythrozyten: negativ, Leukozyten: negativ, Nitrit: nicht durchgeführt

**Beurteilung**  
Normales Proteinmuster

- 22 -

## Proteinuriediagnostik: Prärenale Proteinurie

**Prärenal**

Glomerulär: 100 mg/mg  
Proximale Tubulus: 99 mg/mg  
Distale Tubulus: > 70 mg/24 h

Alb B J D α<sub>2</sub> M β<sub>2</sub> M

- Bence-Jones Proteinurie (Plasmozytom)
- Hämoglobininurie (Hämolyse)
- Myoglobinurie (Rhabdomyolyse)

- 23 -

## Proteinuriediagnostik: Glomeruläre Proteinurie (unselektiv)

Glomerulär: > 100 mg/mg  
Proximale Tubulus: > 100 mg/mg  
Distale Tubulus: > 100 mg/24 h

IgG Tf Alb

- 24 -

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)
α <sub>2</sub> -Makroglob.	n.d.	****	< 2,0 mg/l
Immunglob. G	24,7	2,3 ****	< 10,0 mg/l
Transferrin	21,2	1,2 ****	< 1,7 mg/l
Albumin	119,2	5,8 ****	< 20,0 mg/l
α <sub>1</sub> -Mikroglob.	18,3	1,1 nom	< 14,0 mg/l
retinob. Protein	1,4	1,4 *	< 1,0 mg/l
S-2-Mikroglob.	n.d.	****	< 1,0 mg/l

**Teststreifen-Ergebnisse**  
Erythrozyten: ++ (100 Leukozyten /l), Nitrit: negativ

**Beurteilung**  
Unselbsteigende glomeruläre Proteinurie (Gesamteinweiß 1,8 - 3,9 g/Kreatinin) (Entspr. Typ IV in Beseart)

- 25 -

## Proteinuriediagnostik: Tubuläre Proteinurie

**Tubulär**

Glomerulär: 100 mg/mg  
Proximale Tubulus: 99 mg/mg  
Distale Tubulus: 150-1000 mg/24 h

Alb α<sub>2</sub>M β<sub>2</sub>M

- 26 -

## Proteinuriediagnostik: Glomerulär-tubuläre Proteinurie

**Glomerulär-tubulär**

Glomerulär: 100 mg/mg  
Proximale Tubulus: 99 mg/mg  
Distale Tubulus: > 500 mg/24 h

IgG Tf Alb α<sub>2</sub>M β<sub>2</sub>M

- 27 -

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)
α <sub>2</sub> -Makroglob.	n.d.	****	< 2,0 mg/l
Immunglob. G	< 3,0	nsan	< 10,0 mg/l
Transferrin	< 1,0	nsan	< 1,7 mg/l
Albumin	45,9	2,3 *	< 20,0 mg/l
α <sub>1</sub> -Mikroglob.	35,0	2,5 *	< 14,0 mg/l
retinob. Protein	1,6	1,6 *	< 1,0 mg/l
S-2-Mikroglob.	n.d.	****	< 1,0 mg/l

**Teststreifen-Ergebnisse**  
Erythrozyten: negativ, Leukozyten: negativ, Nitrit: negativ

**Beurteilung**  
Komplexe tubulo-interstitielle Proteinurie (Entspr. Typ IV in Beseart)

- 28 -

## Proteinuriediagnostik: Postrenale Proteinurie

- Entzündung oder Blutung im Bereich ableitender Harnwege
- Serumproteinen > 250 kDa im Harn in serumähnlichen Verhältnissen:
  - α<sub>2</sub>-Makroglobulin
  - IgG
  - Albumin

- 29 -

## Proteinuriediagnostik: Postrenale Proteinurie

**Postrenal**

Glomerulär: 100 mg/mg  
Proximale Tubulus: 99 mg/mg  
Distale Tubulus: > 500 mg/24 h

IgG Alb

- 30 -

## Urinstreifentest

- 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)

- 31 -

## Urinsediment

- Bei positivem Urinstreifentest => mikroskopische Beurteilung (300-400x Vergrößerung)
- Frischer Urin (2-4 Stunden)
- Untersuchungsmethoden:
  - Sediment (semiquantitativ, Angabe pro Gesichtsfeld)
    - Zentrifugation (10 ml, 800 g, 5 Min.)
    - Normal: < 2 Ery/GF (5/μl)
    - < 5 Leukozyten/GF (10/μl)
  - Schnelltestreife: Nachweisgrenze Leukozyten 20/μl Frauen: 40% falsch positiv (Fluor)
- Zählkammer (quantitativ, Angabe pro μl)
- Keine Zentrifugation

- 32 -