

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
m.erren@ukm.uni-muenster.de
www.ukm.uni-muenster.de

Wintersemester 2016/17 -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-

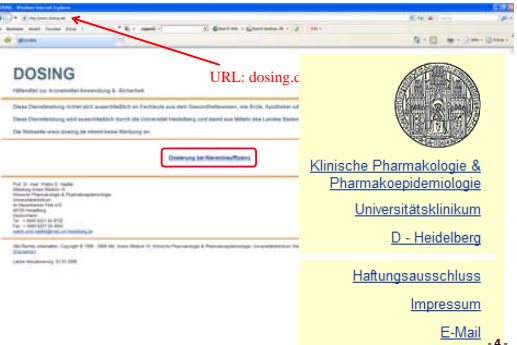
Glomeruläre Funktionsuntersuchungen (Serum, Plasma)

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 1.12 (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:
 - Attko: Cockcroft & Gault (universell): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Gewicht**
 - Kleinko: MDRD (< 60 ml/Min.): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Rasse** (MDRD = Modification of Diet in Renal Disease)
 - Großko: CKD-EPI (> 60 ml/Min.): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Rasse**
- Bestimmungsmethoden (Jaffe, enzymatisch)

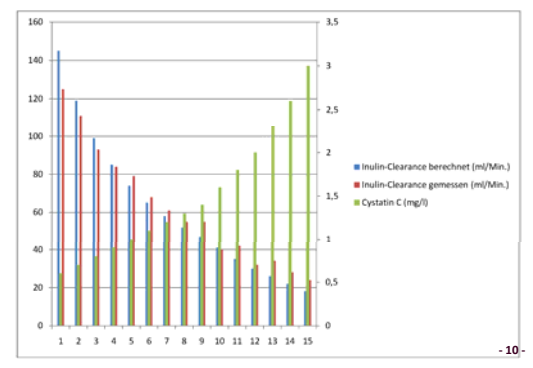
-8-

Glomeruläre Funktionsuntersuchungen Cystatin C (Serum, Plasma)

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

glomeruläre Filtrationsrate (ml/Min.) = $\frac{74.835}{\text{Cystatin C (mg/l)}^{1.333}}$

-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

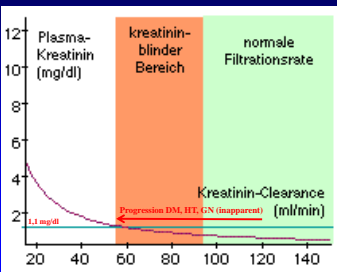
-11-

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, illustrating the concept of foam in urine.

-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 (Büret)
 - normale Teststreifen: nur Albumin + IgG, nicht Mikroglobuline + Leichtketten; => Labor (Büret)
- Makro-Proteinurie: > Mikro-Albuminurie

- 17 -

Verteilung der Molekulargewichte der Urinproteine

Auftragsstelle der Elektroforese

Wanderungsrichtung: gross (links) → klein (rechts)

Proteine: IgG, Transferrin, Albumin, β₂-Mikroglobulin

Molekulargewichte: 20,0, 8,0, 6,9, 1,17 x 10⁴ Dalton

unselektiv (links) / selektiv (rechts)

Leitproteine:

- Prärenal: freies Hämoglobin, Myoglobin, Bence-Jones-Proteine
- Glomerulär: Albumin, IgG
- Tubulär: α₂- und β₂-Mikroglobulin
- Postrenal: α₂-Makroglobulin (Blutung)

- 18 -

Proteinurie Polyacrylamid-Gelelektrophorese (PAGE)

Normal

Glomerulär: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Postrenal Tubulus: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Distaler Tubulus: < 70 mg/24 h

← Auftragsstelle

- IgG
- Transferrin
- Albumin
- α₂-Mikroglobulin
- β₂-Mikroglobulin

- 19 -

Proteinurie und diagnostische Erwartungsgruppen

- Selbsterlöschende Proteinurie**
 - Postrenale Hämaturie
 - Membranöse Glomerulonephritis, Grad I
 - Fokale segmentäre Glomerulonephritis, Stadium I
 - IgA-Nephritis
 - Frühstadium der diabetischen Nephropathie
- Unreife glomeruläre Proteinurie**
 - Frühe postrenale Glomerulonephritis
 - Proiferative Glomerulonephritis (Vaskuliden)
 - 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
- Unreife glomeruläre plus tubuläre Proteinurie**
 - Renale Amyloidose
 - Gold-Nephropathie, D-Pensillamin-Glomerulonephritis
 - diabetische Nephropathie (Stadium IV und V)
 - Membranoproliferative Glomerulonephritis
 - Syrische Verdünnung mit Nervenbeteiligung
 - akute Nierentransplantatabstoßung
- Tubuläre Proteinurie**
 - „Falschpositive“ interstitielle Nephritis
 - Analgetika-Nephropathie
 - Tubulointerstitielle Nephropathie (Aminoglykoside, Cisplatin, Cadmium, Quecksilber, Blei, Lithium)
 - Fanconi-Syndrom; renal tubuläre Acidose (Typ II)
 - Myelomurie
 - Chromoproteinurie (Malaria tropica, Rhabdomyolyse)

- 20 -

Proteinuriediagnostik: Normalzustand

Normal

Glomerulär: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Postrenal Tubulus: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Distaler Tubulus: < 70 mg/24 h

Alb

Leitproteine: Albumin, α₂-Mikroglobulin, IgG

- 21 -

Differenzierung Proteinurie

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)
α ₂ -Mikroglob.	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 ₁ -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

Summe der Markerproteine (mg/l): 34 (24%)

Kreatinin: n.d., 125-300 mg/dl

Immunsuffizienz nicht durchgeführt

Kappa: n.d., < 5,0 mg/l

Lambda: n.d., < 5,0 mg/l

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

Beurteilung: Normales Proteinmuster

- 22 -

Proteinuriediagnostik: Prärenale Proteinurie

Prärenal

Glomerulär: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Postrenal Tubulus: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Distaler Tubulus: < 70 mg/24 h

Leitproteine: Albumin, α₂-Mikroglobulin, Bence-Jones-Protein, IgG

Alb B J D α₂ M β₂ M

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

- 23 -

Proteinuriediagnostik: Glomeruläre Proteinurie (unselektiv)

Glomerulär

Glomerulär: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Postrenal Tubulus: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Distaler Tubulus: > 500 mg/24 h

Leitproteine: Albumin, α₂-Mikroglobulin, IgG

IgG Tf Alb

- 24 -

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)
α ₂ -Mikroglob.	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	5,9 ****	< 20,0 mg/l
α ₁ -Mikroglob.	15,3	1,1 111	< 14,0 mg/l
retinob. Protein	1,4	1,4 *	< 1,0 mg/l
S-2-Mikroglob.	n.d.	****	< 1,0 mg/l

Summe der Markerproteine (mg/l): 140 (77%)

Kreatinin: 119,2 (0,8 nom), 125-300 mg/dl

Immunsuffizienz nicht durchgeführt

Kappa: n.d., < 5,0 mg/l

Lambda: n.d., < 5,0 mg/l

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

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

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

- langjähriger Nephrosen
- geringer postrenale Glomerulonephritis, z.B. IgA-N
- chronische Glomerulonephritis (alle Formen)
- Amyloidose
- erhöhte Beteiligung bei Systemerkrankungen (Vaskulitis, LE)

Unreife glomeruläre mit kompletter tubulärer Proteinurie (Entspr. Typ IV in Beseart)

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

- chronischer Glomerulonephritis (alle Formen) mit fortgeschrittener sekundärer tubulointerstitieller Schädigung

Proteinmuster wie bei postrenaler d.e. glomerulärer Hämaturie mit relativ IgG-Dominanz:

- monoklonales IgG (Bence-Jones-Myelom)
- lokalisches IgG-Erhöhung im Serum

- 25 -

Proteinuriediagnostik: Tubuläre Proteinurie

Tubulär

Glomerulär: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Postrenal Tubulus: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Distaler Tubulus: 100-1500 mg/24 h

Leitproteine: Albumin, α₂-Mikroglobulin, IgG

Alb α₂ M β₂ M

- 26 -

Proteinuriediagnostik: Glomerulär-tubuläre Proteinurie

Glomerulär-tubulär

Glomerulär: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Postrenal Tubulus: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Distaler Tubulus: > 500 mg/24 h

Leitproteine: Albumin, α₂-Mikroglobulin, IgG

IgG Tf Alb α₂ M β₂ M

- 27 -

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)
α ₂ -Mikroglob.	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 ₁ -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

Summe der Markerproteine (mg/l): 140 (77%)

Kreatinin: 38,0 (0,1 (-)), 125-300 mg/dl

Immunsuffizienz nicht durchgeführt

Kappa: n.d., < 5,0 mg/l

Lambda: n.d., < 5,0 mg/l

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

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

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

Tubulo-interstitielle Erkrankungen:

- Postnephritis
- interstitielle Nephritis
- toxische Nephropathie (z.B. Analgetika)
- akute Nierenversagen, Rhabdomyolyse, schwere Verletzungen
- Bence-Jones Nephropathie
- genetische tubuläre Defekte
- Mittelstadium bei systemischer Infektion

- 28 -

Proteinuriediagnostik: Postrenale Proteinurie

- Entzündung oder Blutung im Bereich ableitender Harnwege
- Serumproteinen > 250 kDa im Harn in serumähnlichen Verhältnissen:
 - α₂-Makroglobulin
 - IgG
 - Albumin

- 29 -

Proteinuriediagnostik: Postrenale Proteinurie

Postrenal

Glomerulär: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Postrenal Tubulus: 100 mg/Tag, 100 mg/Tag

Distaler Tubulus: > 50 mg/24 h

Leitproteine: Albumin, α₂-Mikroglobulin, IgG

IgG Alb

- 30 -

Urinstreifentest

- Primärdiagnostik
- Frischer Urin (2-4 Stunden)
- Aufschütteln (zelluläre Komponenten)
- 1 Sekunde eintauchen (cave: Auswaschen der Nachweisreagenzien)
- Ablese 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 -