

Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Nieren- und Urindiagnostik



Dr. med. Michael Erren
 Zentrale Einrichtung Labor
 – UKM Labor –
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Campus 1
 D-48149 Münster
 Telefon: 0251 83-47233
 Fax: 0251 83-47225
michael.erren@ukm.uni-muenster.de
www.ukm.uni-muenster.de

Wintersemester 2022/23 -1-

Untersuchungsproben und -Parameter

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

-2-

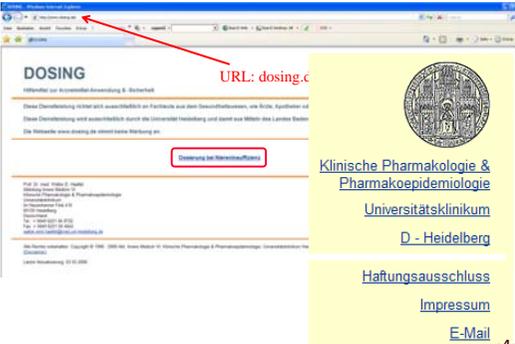
Glomeruläre Funktionsuntersuchungen (Serum, Plasma)

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

$Q_0 = 0.3$
 $HWZ = 36 \text{ h}$

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:

Kreatininschätzclearance = $\frac{(150 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{70} \times k$ = 44.22 ml/min

-5-

Individuelle Digoxin-Elimination

Der Berechnung liegt eine **Kreatininschätzclearance** von 44.22 ml/min zugrunde.
 Die **geschätzte Ausscheidungsrate** Ihres Patienten beträgt 61.45% der Ausscheidungsrate eines Nierengesunden.
 Damit beträgt die **geschätzte Eliminationshalbwertszeit** 50.2 bzw. 79.3 h.

Dosisoptimierung

- Ermiedrigung der **Erhaltungsdosis** auf 61.45% der Dosis eines Nierengesunden (Dosisintervall unverändert) oder
- 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:
 - Atbs: Cockcroft & Gault (universell): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Gewicht**
 - Krebs: MDRD (< 60 ml/Min.): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Rasse** (MDRD = Modification of Diet in Renal Disease)
 - Krebs: CKD-EPI (> 60 ml/Min.): Serumkreatinin verrechnet mit **Alter, Geschlecht, Rasse**
- Bestimmungsmethoden (Jaffe, enzymatisch)

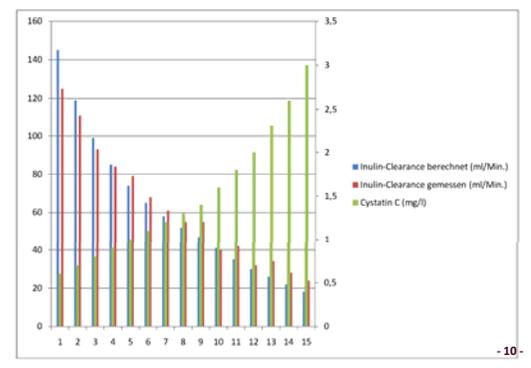
-8-

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, Rø, CT, MRT, Szinti

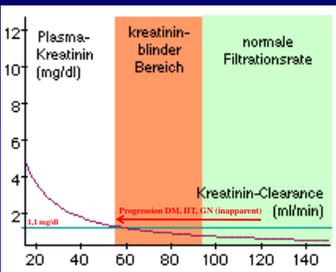
-11-

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 shows plasma creatinine (mg/dl) on the y-axis and time on the x-axis. It is divided into three regions: 'Plasma-Kreatinin (mg/dl)', 'kreatinin-blinder Bereich', and 'normale Filtrationsrate'. A red arrow points to a 'Progression DM, HT, GN (inapparent)' where creatinine levels rise but clearance remains normal.

-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
- Urinstreifentest / -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 product packaging, 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 (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 β₂-Mikroglobulin

20,0 8,0 6,9 1,17 x 10⁴ Dalton

unselektiv glomerulär selektiv tubulär

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/mg/l
Postrenale Tubulus: 99,9 mg/mg/l
Distale Tubulus: < 70 mg/24 h

← Auftragsstelle

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

- 19 -

Proteinurie und diagnostische Erwartungsgruppen

- Selbsterregte glomeruläre Proteinurie**
 - Idiopathische IgA-Nephropathie
 - Membranöse Glomerulonephritis, Grad I
 - Fokale segmentäre Glomerulonephritis, Stadium I
 - IgA-Nephritis
 - Frühstadium der diabetischen Nephropathie
- Unselbsterregte glomeruläre Proteinurie**
 - Post-ergotische Glomerulonephritis
 - Proiferative 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 Nephrosklerose
 - GN-Gestirbt
- Unselbsterregte glomeruläre plus tubuläre Proteinurie**
 - Idiopathische Membranoproliferative Glomerulonephritis
 - Idiopathische Nephropathie (Stadium IV und V)
 - Membranoproliferative Glomerulonephritis
 - Sytemische Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung
 - Akute Nierenversagen mit Nierenbeteiligung
- Tubuläre Proteinurie**
 - „Falschpositive“ - interstitielle Nephritis
 - Analgetika-Nephropathie
 - Tubulointerstitielle Nephropathie (Amisnoglycoside, Cisplatin, Cadmium, Quecksilber, Blei, Lithium)
 - Fanconi-Syndrom; renal tubuläre Acidose (Typ II)
 - Myelomurie
 - Chromoproteinnurie (Malaria tropica, Rhabdomyolyse)

- 20 -

Proteinuriediagnostik: Normalzustand

- 21 -

Differenzierung Proteinurie

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)	Vielfaches der Referenzbereichsgrenze blau = Referenz rot = Erhöhung
α ₂ -Makroglob.	n.d.	****	< 2,0 mg/l	720
Immunglob. G	6,6	0,7 nom	< 10,0 mg/l	150
Transferrin	< 1,0	nsan	< 1,7 mg/l	96
Albumin	18,6	0,8 nom	< 20,0 mg/l	67
α ₁ -Makroglob.	10,7	0,8 nom	< 14,0 mg/l	33
retinob. Protein	0,6	0,6 nom	< 1,0 mg/l	12
S-2-Makroglob.	n.d.	****	< 1,0 mg/l	12

Gesamtprotein 90,0 0,9 nom < 100,0 mg/l
Kreatinin n.d. 125-300 mg/dl
Immunsulfation 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

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

- 23 -

Proteinuriediagnostik: Glomeruläre Proteinurie (unselektiv)

- 24 -

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)	Vielfaches der Referenzbereichsgrenze blau = Referenz rot = Erhöhung
α ₂ -Makroglob.	n.d.	****	< 2,0 mg/l	720
Immunglob. G	24,7	2,3 ****	< 10,0 mg/l	150
Transferrin	21,2	1,2 ****	< 1,7 mg/l	96
Albumin	119,2	5,9 ****	< 20,0 mg/l	67
α ₁ -Makroglob.	18,3	1,1 nom	< 14,0 mg/l	33
retinob. Protein	1,4	1,4 *	< 1,0 mg/l	12
S-2-Makroglob.	n.d.	****	< 1,0 mg/l	12

Gesamtprotein 184,4 1,8 **** < 100,0 mg/l Krea
Kreatinin 119,2 0,4 nom 125-300 mg/dl
Immunsulfation nicht durchgeführt
Kappa n.d. < 5,0 mg/l
Lambda n.d. < 5,0 mg/l

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

Beurteilung
Unselbsterregte glomeruläre Proteinurie (Gesamtprotein 1,8 - 3,9 g/Kreatinin) (Entspr. Typ IV in Boscari)

- 25 -

Proteinuriediagnostik: Tubuläre Proteinurie

Tubulär

- 26 -

Proteinuriediagnostik: Glomerulär-tubuläre Proteinurie

Glomerulär-tubulär

- 27 -

Analyse	Wert	Resultat Ratio Klass.	Referenz (mg/l)	Vielfaches der Referenzbereichsgrenze blau = Referenz rot = Erhöhung
α ₂ -Makroglob.	n.d.	****	< 2,0 mg/l	720
Immunglob. G	< 3,0	nsan	< 10,0 mg/l	150
Transferrin	< 1,0	nsan	< 1,7 mg/l	96
Albumin	45,9	2,3 *	< 20,0 mg/l	67
α ₁ -Makroglob.	35,0	2,5 *	< 14,0 mg/l	33
retinob. Protein	1,6	1,6 *	< 1,0 mg/l	12
S-2-Makroglob.	n.d.	****	< 1,0 mg/l	12

Gesamtprotein < 40,0 nsan < 100,0 mg/l Krea
Kreatinin 38,0 0,1 (-) 125-300 mg/dl
Immunsulfation 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 Boscari)
Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wird diese Befundkonstellation z.B. beobachtet bei:
Tubulo-interstitielle Erkrankungen:
- Pyelonephritis
- interstitielle Nephritis
- toxische Nephropathie (z.B. Analgetika)
- akute Nierenversagen, Rhabdomyolyse, schwere Verbrennungen
- 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

- 30 -

Urinstreifentest

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