Befundung von Urin-Protein-Mustern auf der Basis klinisch gesicherter Patientenkollektive. Typische Beispiele mit Textbefunden

Assessment of urinary-protein-pattern on the basis of clinically characterized patients. Typical examples with reports

W. Hofmann¹, C. Sedlmeir-Hofmann¹, M. Ivandic¹, D. Schmidt¹, W. G. Guder¹, H. Edel²

¹ Institut für Klinische Chemie, Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen

² II. Medizinische Klinik, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching

Zusammenfassung:

Der Ausschluß und die Differenzierung von Proteinurien in prärenale, glomeruläre, tubulo-interstitielle und postrenale Formen ist durch Messung definierter Einzelproteine im Urin möglich. Glomeruläre Ursachen lassen sich von tubulo-interstitiellen Nephropathien am besten durch Vergleich der Albumin- mit der α_1 -Mikroglobulin-Ausscheidung unterscheiden. Aus dem Verhältnis IgG/Albumin ergeben sich bei Ausschluß tubulo-interstitieller oder postrenalur Ursachen Hinweise auf die Selektivität der glomerulären Basalmembran. Postrenale Proteinurien und Blutungen sind durch serumähnliche Proteinquotienten charakterisiert, meßbar am Verhältnis α_2 -Makroglobulin/Albumin. Diese wechselseitige Abhängigkeit des Urinproteinmusters vom Grad der Albuminausscheidung läßt sich in Form von Quotienten, besser jedoch durch graphische Darstellung der Einzelkomponenten präsentieren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auf der Basis von Erfahrungen mit klinisch gesicherten Fällen an Hand von typischen Beispielen den Weg zur Befundung darzustellen. Diese Wissensbasis kann als Grundlage für eine rechnergestützte Befunderstellung dienen.

Schlüsselwörter:

Wissensbasis – Urineiweißdifferenzierung – α_1 -Mikroglobulin – Albumin – IgG – α_2 -Makroglobulin

Summary:

Measuring defined proteins in urine specimens can exclude and differentiate prerenal, renal and postrenal types of proteinuria. By relating albumin excretion rates to those of α_1 -microglobulin, glomerular causes can be separated from tubulo-interstitial causes. The IgG/albumin ratio gives information about the selectivity of the glomerular ultrafiltration barrier, provided that a tubulo-interstitial or postrenal form of proteinuria is excluded. Postrenal types of proteinuria or bleedings are characterized by plasma-like protein ratios of α_2 -macroglobulin/albumin. These characteristic patterns of proteins dependent on the degree of albuminuria can be described by ratios or, even better, by graphic plots. The aim of this paper is to present data on proteinuria of clinically defined patients which form the basis for the interpretation of proteinuria results. This knowledge base can be used to assist urinary protein differentiation.

Keywords:

Knowledge base – urinary protein differentiation – α_1 -microglobulin – albumin – IgG – α_2 -macroglobulin

Einleitung

Die Urineiweißdifferenzierung stellt ein neues diagnostisches Verfahren dar, klinisch relevante Nierenparenchymerkrankungen mit bisher nicht erreichbarer diagnostischer Spezifität auszuschließen [1]. Gleichzeitig erlaubt die Analyse der Proteinmuster im Urin, verschiedene Erkrankungsformen der Niere als Ursachen der Proteinurie

zu unterscheiden [2]. Mit den im Folgenden aufgeführten typischen Beispielen möchten wir die Komplexität der Befunderstellung für die Urineiweißdifferenzierung darstellen. Ziel unserer Bemühungen ist es außerdem, Befundtexte auf der Basis von Erfahrungen an klinisch exakt zugeordneten Patienten im Einzelfall wissenschaftlich zu erstellen, um eine logisch nachvollziehbare, „einheitliche“ Befundung zu erreichen.

Material und Methodik

Untersuchungsgut

Patientenurine (2. Morgenurin) wurden ohne Zusätze in 10 ml-geschlossenen Polystyrolgefäßen (Greiner, Nürtingen) gesammelt und bis zur Abarbeitung bei 4°C im Kühlschrank gelagert (maximal zwei Tage). Bei allen Urinproben wurde eine automatisierte Teststreifenuntersuchung u.a. auf Blut, Leukozyten und Protein (Rapimat II, Behring, Marburg) durchgeführt. Vor Durchführung der Urinproteinuntersuchung wurden alle Urinproben 10 Minuten bei 800×g zentrifugiert.

Für die quantitative Bestimmung von Gesamteiweiß, α_2 -Makroglobulin, IgG, Albumin und α_1 -Mikroglobulin (Bestimmung in Serum und Urin) wurden turbidimetrische Verfahren auf einem herkömmlichen Analysenautomaten ausgearbeitet [3, 22]. Kreatinin im Serum und Urin wurde konventionell nach einer kinetischen Jaffé-Methode durchgeführt [22]; die N-acetyl- β -D-glucosaminidase-Bestimmung erfolgte nach Noto mit einem Testkit der Firma Boehringer Mannheim [22].

Ergebnisse

Stufenweiser Aufbau der Wissensbasis zur Urineiweißdifferenzierung

Der Befund als Ziel klinisch chemischer Diagnostik ist nach Abschluß der analytischen Bewertung eine wissens-

basierte Entscheidungsfindung, die stufenweise aus Einzelkomponenten erstellt und zu einem Gesamtbefund zusammengeführt wird (Abb. 1).

Stufe 1: Ausschluß einer Nierenerkrankung

Das Basisprogramm zur Urineiweißdifferenzierung besteht an unserer Klinik in der Bestimmung von Serumkreatinin, Serum- α_1 -Mikroglobulin [21] und den Urinmeßgrößen Leukozytenesterase, Hämoglobin, Gesamteiweiß, Albumin, α_1 -Mikroglobulin und Kreatinin. In einem ersten Schritt werden die quantitativen Ergebnisse der Urinmeßgrößen auf Kreatinin umgerechnet und geprüft, ob die Ergebnisse außerhalb des jeweiligen Referenzbereiches liegen [1]. Die quantitativen Ergebnisse von Albumin und α_1 -Mikroglobulin werden in eine Graphik eingetragen (Abb. 2). Sind die Serum- und Urinmeßgrößen im Normalbereich, so ist eine klinisch relevante Nierenparenchymerkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen [1].

Typische Beispiele zur Urineiweißdifferenzierung

Normalbefund (Abb. 2)

	Referenzbereich	Ergebnis
Serum:		
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	0,5
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	4,2
Urin:		
Protein (Teststreifen)		negativ
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		negativ
Gesamteiweiß		
	(bis 100 mg/g Kreatinin)	33
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	8
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	5

Beurteilung:

Aufgrund der Serumbefunde ist eine klinisch relevante Verminderung der glomerulären Filtrationsrate unwahr-

Abbildung 1: Stufenförmige Erstellung eines Befundtextes zur Urineiweißdifferenzierung.

Abbildung 2: Der schraffierte Bereich stellt den Referenzbereich für Albumin (bis 20 mg/g Kreatinin) und α_1 -Mikroglobulin (bis 14 mg/g Kreatinin) dar.

scheinlich. Die Untersuchung der Urinmeßgrößen ergibt keinen Hinweis auf eine Störung der glomerulären Proteinfiltration und tubulären Reabsorption. Eine klinisch relevante Nierenparenchymerkrankung ist somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Hinweise auf eine Blutung und/oder granulozytäre Entzündungsreaktion im Bereich der ableitenden Harnwege liegen nicht vor.

Stufe 2: Differenzierung:

Ist hingegen eine der Urinmeßgrößen oberhalb des Referenzbereiches, so werden für die Differenzierung der Proteinurie weitere Ergebnisse herangezogen:

ggf. IgG im Urin zur Beurteilung der Selektivität einer glomerulären Proteinurie,
ggf. N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) im Urin zur Differenzierung von Nierenerkrankungen mit vorwiegend tubulärer Proteinurie [19],
ggf. α_2 -Makroglobulin im Urin zur Differenzierung von Hämaturien (dreifach positivem Teststreifen auf Blut und Albumin über 100 mg/l [3]).

Stufe 2a: Serummeßgrößen

Bei Erhöhung beider Serummeßgrößen (Kreatinin und α_1 -Mikroglobulin [21]) wird folgender Befundtext ausgegeben:

Es liegt eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate vor.

An dieser Stelle kann durch Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergewicht ein Hinweis auf das Ausmaß der Einschränkung der GFR erfolgen [4].

Ist nur eine der Serummeßgrößen erhöht, wird die Bestimmung der glomerulären Clearance empfohlen:

Zur Abklärung einer möglichen eingeschränkten Filtrationsrate wird die Untersuchung der glomerulären Clearance empfohlen.

Informationen über extrarenale Ursachen für Veränderungen von Kreatinin, z. B. Pseudokreatinine, erhöhte Muskelmasse und α_1 -Mikroglobulin, z. B. IgA-Plasmozytom (erhöht), Leberzirrhose (erniedrigt) werden bisher nicht berücksichtigt, können aber zusätzlich als Klartext in den abschließenden Befund eingegeben werden.

Stufe 2b: Differenzierung der Proteinurie

Prärenale Proteinurie

Liegt die Konzentration von Gesamteiweiß im Urin über 300 mg/l und die Summe aus der Albumin-, IgG- und α_1 -Mikroglobulinkonzentration unter 30% der Gesamteiweißausscheidung, so wird auf eine mögliche extrarenale Ursache der „Proteinlücke“ hingewiesen [13]. Zusätzlich wird das Ausmaß der Proteinurie beschrieben und das Ausscheidungsmuster bewertet.

Typische Beispiele zur Urineiweißdifferenzierung

Proteinurie

1.0 Prärenale Proteinurie (Abb. 3). Bence Jones-Proteinurie bei monoklonaler Gammopathie IgG-Kappa; Immunfixation: Nachweis von freien Leichtketten Kappa im Urin:

	Referenzbereich	Ergebnis
Urin:		
Protein (Teststreifen)		schwach positiv
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		negativ
Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	1867
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	164
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	93
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	80
(Alb + IgG + α_1 -Mikroglobulin)/Gesamteiweiß		0,18
IgG/Albumin		1,8

Abbildung 3: Bence-Jones-Proteinurie bei monoklonaler Gammopathie. Die deutliche tubuläre Komponente weist auf eine tubulo-interstitielle Reabsorptionseinschränkung hin.

Beurteilung (Vorläufiger Befundtext nach der Urineiweißdifferenzierung):

Wegen des Mißverhältnisses der Summe der Albumin-, IgG- und α_1 -Mikroglobulinkonzentration zur Gesamteiweißkonzentration ((Alb + IgG + α_1 -Mikroglobulin)/Gesamteiweiß < 0,3) besteht der Verdacht auf eine prärenale Proteinurie. Zur Abklärung werden weitere Untersuchungen (SDS-Gradientengelelektrophorese, Immunfixation) durchgeführt. Endgültiger Befund erfolgt nach Abschluß dieser Untersuchungen. Es liegt eine gering erhöhte Ausscheidung von Albumin und IgG vor bei gleichzeitig deutlicher tubulärer Proteinurie. Die Befundkonstellation kann in erster Linie Hinweis auf eine tubulo-interstitielle Reabsorptionseinschränkung sein.

Renale Proteinurie

Basierend auf den Ausscheidungsmustern von Albumin und α_1 -Mikroglobulin (2) erfolgt die Zuordnung zu glomerulärer und tubulo-interstitiellen Nephropathien. Bei klarer Zuordnung erfolgt die Ausgabe einer der folgenden drei Texte:

Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer Glomerulopathie.

Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer tubulo-interstitiellen Nephropathie.

Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer Glomerulopathie und einer tubulo-interstitiellen Reabsorptionseinschränkung.

Bei tubulo-interstitieller Nephropathie entscheidet die Höhe der NAG-Aktivität (>15 U/g Kreatinin) über einen Zusatz: möglicherweise liegt eine akute Schädigung proximaler Tubuluszellen vor.

Nach Zuweisung zu einer der klinischen Diagnosegruppen erfolgt die Beschreibung des Ausmaßes der Proteinurie (Angaben in mg/g Kreatinin):

glomerulär	tubulär	
Albumin	α_1 -Mikroglobulin	
$>20 - <30$	$>14 - <20$	grenzwertig
$30 - 100$	$20 - 50$	gering
$100 - 1000$	$50 - 100$	deutlich
$1000 - 3000$	>100	ausgeprägt
>3000		nephrotisch*

* bei Erwachsenen

Ist die Zuordnung zu einer Glomerulopathie eindeutig, so wird in der Beschreibung der Albuminurie von glomerulärer Proteinurie gesprochen. Liegt hingegen eine tubulo-interstitielle Nephropathie vor, so wird die erhöhte Albuminausscheidung als Albuminurie bezeichnet. Diese Differenzierung soll der Tatsache Rechnung tragen, daß die Albuminerhöhung im Harn bei tubulo-interstitieller Nephropathie wahrscheinlich aus einer verminderten Reabsorption resultiert und somit nicht glomerulärer Genese ist.

Ist die Proteinurie glomerulär, so wird außerdem der Grad der Selektivität bewertet.

Bei Albumin >500 mg/g Kreatinin und IgG/Albumin $<0,03$ sprechen wir von einer selektiv glomerulären Proteinurie, hingegen bei IgG/Albumin $>0,03$ von einer nichtselektiven glomerulären Proteinurie.

Typische Beispiele zur Urineiweißdifferenzierung

Proteinurie

2.0 Glomerulopathie

2.1 Minimal change Nephropathie (Abb. 4), histologisch gesichertes Rezidiv.

	Referenzbereich	Ergebnis Rezidiv	Ergebnis nach Remission
Serum:			
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	1,0	nicht bestimmt
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	7,0	nicht bestimmt
Urin:			
Protein (Teststreifen)		3fach positiv	negativ

Blut (Teststreifen)		negativ	negativ
Leukozyten- esterase (Teststreifen)		negativ	negativ
Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	10493	13
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	167	2
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	9740	5
α_1 -Mikroglob.	(bis 14 mg/g Kreatinin)	50	7
(Alb + IgG + α_1 -Mikroglob.)/ Gesamteiweiß		ca. 1	
IgG/Albumin		0,02

Abbildung 4: Minimal-change Nephropathie. Durch eine adäquate Corticoidtherapie wurde die Remission einer Minimal-Change-Nephropathie erreicht. Bei 261 Patienten mit einer primären Glomerulopathie wurde eine Urineiweißdifferenzierung durchgeführt und die Konzentrationen für Albumin (Abszisse) und α_1 -Mikroglobulin (Ordinate) doppelt logarithmisch aufgetragen. Die obere Begrenzung kann durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden. Die Fläche unterhalb der Begrenzungslinie wird mit 1 gekennzeichnet.

Beurteilung (Rezidiv):

Aufgrund der Serumbefunde ist eine klinisch relevante Verminderung der glomerulären Filtrationsrate unwahrscheinlich.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine selektive, nephrotische glomeruläre Proteinurie vor, bei gleichzeitig geringer tubulärer Proteinurie. Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer Glomerulopathie. Gleichzeitig findet man bedingt durch die sehr hohe Albuminausscheidung (Proteinoverload) eine geringe tubulo-interstitielle Reabsorptionseinschränkung.

Beurteilung (Remission):

Aufgrund der Befundkonstellation ergibt sich kein Hinweis auf eine klinisch relevante Nierenparenchymkrankung.

2.2 IgA-Nephropathie (Abb. 5), fortgeschrittene mesangio-proliferative Glomerulonephritis, histologisch gesichert.

	Referenzbereich	Ergebnis
Serum:		
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	2,1
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	21,6
Urin:		
Protein (Teststreifen)		3fach positiv
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		negativ
Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	4096
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	326
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	2936
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	62

(Alb + IgG + α_1 -Mikroglobulin)/Gesamteiweiß 0,81

Abbildung 5: IgA-Nephropathie. Trägt man die Albumin- gegen die α_1 -Mikroglobulinkonzentration auf, so liegt der Punkt innerhalb der Gruppe der primären Glomerulopathien (1) mit tubulo-interstitieller Reabsorptionseinschränkung.

Beurteilung:

Es liegt eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate vor.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine nicht selektive, ausgeprägte glomeruläre Proteinurie vor, bei gleichzeitig deutlicher tubulärer Proteinurie. Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer Glomerulopathie und deutlicher tubulo-interstitieller Reabsorptionseinschränkung.

2.3 Diabetische Nephropathie (Abb. 6), Typ 1 Diabetiker, bei dem seit 11 Jahren ein Diabetes mellitus bekannt ist.

	Referenzbereich	Ergebnis
Serum:		
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	0,7
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	11,8
Urin:		
Protein (Teststreifen)		3fach positiv
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		negativ
Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	4936
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	226
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	4106
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	25
(Alb + IgG + α_1 -Mikroglobulin)/Gesamteiweiß		0,88
IgG/Albumin		0,05

Abbildung 6: Diabetische Nephropathie (Stadium 4 nach Mogensen) [6]. Die Befundkonstellation von Albumin und α_1 -Mikroglobulin gibt den Hinweis auf eine Glomerulopathie mit geringer tubulo-interstitieller Reabsorptionseinschränkung. Liegen wie im vorliegenden Fall, klinische Angaben vor, kann sogar eine Zuordnung zu den von Mogensen eingeführten Stadien der diabetischen Nephropathie vorgenommen werden.

Beurteilung:

Zur Abklärung einer möglichen eingeschränkten Filtrationsrate wird die Untersuchung der glomerulären Clearance empfohlen.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine nicht selektive, nephrotisch-glomeruläre Proteinurie vor, bei gleichzeitig geringer tubulärer Proteinurie. Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer Glomerulopathie und geringer tubulo-interstitieller Reabsorptionseinschränkung.

Kommentar: Bei glomerulären Proteinurien im Grenzbereich (Albumin <30 mg/g Kreatinin) ohne tubuläre Proteinurie sollte man besser von einer glomerulären Permeabilitätsstörung und nicht schon von einer Glomerulopathie sprechen.

URSPRUNG UND ZUKUNFT

Chemilumineszenzimunoassay

SIE FINDEN
UNS AUF DER
MEDICA 93
IN HALLE 4
STAND 31

CLIA PRODUKTE

- ☐ TSH 3. Generation
- ☐ T₃
- ☐ T₄
- ☐ FT₃
- ☐ FT₄
- ☐ Anti TPO
- ☐ Anti TG
- ☐ PTH intakt
- ☐ HGH
- ☐ Ferritin
- ☐ FSH
- ☐ LH
- ☐ Prolaktin
- ☐ HCG
- ☐ ACTH
- ☐ Cortisol
- ☐ EPO

Nichols Institute

Diagnostika GmbH
Dieselstrasse 18
D-61231 Bad Nauheim
Tel 06032 - 9106-0
Fax 06032 - 910621

Ihr Service-Partner Schweiz:
Nichols Institute
Diagnostics S.A.
45 A, Route des Acacias
1227 Les Acacias/Geneva,
Tel (0 22) 3 42 98 40
Fax (0 22) 3 42 98 48

IHR GEBÜHRENFREIES SERVICE-TELEFON

HOTLINE 0130-849191

NICHOLS INSTITUTE BAD NAUHEIM

7. HAMBURGER SYMPOSIUM ÜBER TUMORMARKER 5. bis 8. Dezember 1993

Aktuelle Tumordiagnostik Möglichkeiten - Klinische Relevanz - Forschung - Perspektiven

Internationaler Erfahrungsaustausch - Internationaler Workshop

Tagungsleitung und Organisation

Prof. Dr. R. Klapdor
Medizinische Universitätsklinik, Martinstraße 52, 20251 Hamburg,
Tel. (0 40) 47 17 - 29 44 oder 36 08, Fax: (0 40) 47 17 - 51 45.

Tagungsort/Location:

Hotel Elysee, Rothenbaumchaussee 10, Hamburg 13,
Am Dammtorbahnhof, Tel. (0 40) 41 41 20, Fax: (0 40) 41 41 27 33

Programmübersicht

Sonntag/Sunday

Saal Europa

9.30 - 12.30

Workshop I:

18 Jahre CA 19-9 und CA 125

18 Years CA 19-9 und CA 125

Spiegelsaal

14.00 - 14.15

Begrüßung/Welcoming

14.15 - 15.45

Gastroenterologie I/Gastroenterology I

15.45-16.15 Poster - Kaffeepause/Coffee Break

16.15 - 17.15

Gynäkologie I/Gynecology I

17.15 - 18.30

Gynäkologie II/Gynecology II

Montag/Monday

Spiegelsaal

8.30 - 9.30

Lunge I/Lung I

9.30 - 10.30

Lunge II/Lung II

10.30 - 11.00 POSTER - Kaffeepause/Coffee Break

11.00 - 12.00

Onkogene, Zytokine, Rezeptoren I/Oncogenes, Cytokines, Receptors I

12.00 - 13.00

Onkogene, Zytokine, Rezeptoren II/Oncogenes, Cytokines, Receptors II

12.30 - 14.00 Mittagspause/Lunch- POSTER

14.00 - 15.00

Immunhistochemie I/Immunohistochemistry I

15.00 - 16.00

Immunhistochemie II/Immunohistochemistry II

16.15 - 18.30

Workshop II:
Gentechnologie in Diagnostik und Therapie/Gentechnology in Diagnosis and Therapy

Saal Europa

8.30 - 9.30

9.30 - 10.30

10.30 - 12.30

Gastroenterologie II/Gastroenterology II „Baltic Session“

14.00 - 15.00

Verschiedenes/Varia

15.00 - 16.00

Gynäkologie III/Gynecology III

16.15 - 18.30

Workshop III:

Immunsuppression/-defizienz (Transplantation/AIDS) und Krebs/
Immunosuppression/-deficiency (Transplantation and Cancer)

Dienstag/Tuesday

Spiegelsaal

8.30 - 9.30

Urogenital Trakt I/Urogenital Tract I

10.30 - 11.00 POSTER - Kaffeepause/Coffee Break

11.00 - 12.00

Immunszintigraphie I/Immunoscintigraphy I

12.00 - 13.00

Immunszintigraphie II/Immunoscintigraphy II

13.00 - 14.00 Mittagspause Lunch - POSTER

14.00 - 15.00

Therapie I/Therapy I

15.00 - 16.00

Therapie II/Therapy II

15.45 - 16.15 POSTER - Kaffeepause/Coffee Break

16.15 - 18.45

Satelliten-Symposium: Lungen-Karzinom/Lung Cancer

Mittwoch/Wednesday

Spiegelsaal

8.30 - 9.30

Neue Assays I/New Assays I

9.30 - 10.30

Neue Assays II/New Assays II

10.30 - 10.45 POSTER - Kaffeepause/Coffee Break

10.45 - 11.45

Qualitätskontrolle und Standardisierung I/Quality Control and Standardization I

11.45 - 12.45

Qualitätskontrolle und Standardisierung II/Quality Control and Standardization II

12.50 Uhr

Verleihung der Poster-Preise

Ende der Tagung/Closing remarks

Asien-Saal

13.30 - 17.00

Arbeitsgruppe Qualitätskontrolle und Standardisierung
Working Group Quality control and standardization

Grenzwertige Erhöhungen findet man u.a. bei schlecht eingestellten Diabetikern [23], Hypertonikern und nach weitgehender Remission einer glomerulären Erkrankung.

3.0 Interstitielle Nephropathie

3.1 Interstitielle Nephropathie (Abb. 7) durch Analgetika- und Laxantien-Abusus

Serum:	Referenzbereich	Ergebnis
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	3,0
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	18,0
Urin:		
Protein (Teststreifen)		negativ
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		negativ
Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	1486
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	157
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	181
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	575
NAG	(bis 5 U/g Kreatinin)	20
(Alb + IgG + α_1 -Mikroglob.) / Gesamteiweiß		0,61
IgG / Albumin		0,87

tubulo-interstitiellen Nephropathie (möglicherweise liegt eine akute Schädigung proximaler Tubuluszellen vor).

3.2 Akute Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation (Abb. 8)

Serum:	Referenzbereich	Ergebnis
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	3,2
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	21,0
Urin:		
Protein (Teststreifen)		negativ
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		negativ
Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	113
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	35
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	36
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	75
NAG	(bis 5 U/g Kreatinin)	25
(Alb + IgG + α_1 -Mikroglob.) / Gesamteiweiß		>1,0
IgG / Albumin		0,97

Abbildung 7: Interstitielle Nephropathie. Bei 57 Patienten mit einer gesicherten (klinisch bzw. histologisch) interstitiellen Nephropathie konnte das Kollektiv durch eine logarithmische Kurve nach unten begrenzt werden (Bereich 3). Für das Beispiel liegt der erhaltene Punkt oberhalb dieser Kurve und kann somit eindeutig als tubulo-interstitielle Nephropathie identifiziert werden.

Abbildung 8: Akute Abstoßung nach Nierentransplantation. Das Ausscheidungsmuster weist auf eine tubulo-interstitielle Nephropathie hin. Die deutlich erhöhte NAG-Ausscheidung weist auf eine mögliche akute Schädigung proximaler Tubuluszellen hin.

Beurteilung:

Es liegt eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate vor.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine deutlich erhöhte Ausscheidung von Albumin und IgG vor, bei gleichzeitig ausgeprägter tubulärer Proteinurie. Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer

Beurteilung:

Es liegt eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate vor.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine deutlich tubuläre Proteinurie bei geringgradig erhöhter Ausscheidung von Albumin und IgG vor. Der Befund ist vereinbar mit einer tubulo-interstitiellen Nephropathie. Möglicherweise liegt eine akute Schädigung proximaler Tubuluszellen vor.

Kommentar: Bei tubulären Proteinurien im Grenzbereich (α_1 -Mikroglobulin <20 mg/g Kreatinin) ohne glomeruläre

Proteinurie sollte man besser von einer tubulären Dysfunktion und nicht von einer tubulo-interstitiellen Nephropathie sprechen.

Grenzwertige Erhöhungen findet man u.a. bei metabolisch schlecht eingestellten Patienten mit Diabetes mellitus [24] und unter tubulotoxischer Medikation, z.B. Aminoglycoside, Amphotericin etc.

4.0 Überlappungsbereich Glomerulopathie-tubulo-interstitielle Nephropathie

4.1 Nephrosklerose (Abb. 9), histologisch gesichert

	Referenzbereich	Ergebnis
Serum:		
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	4,3
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	25,0
Urin:		
Protein (Teststreifen)		negativ
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		negativ
Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	409
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	62
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	218
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	72
(Alb + IgG + α_1 -Mikroglob.) / Gesamteiweiß		0,86
IgG / Albumin		0,28

Abbildung 9: Nephrosklerose. Das im vorliegenden Fall gefundene Ausscheidungsmuster liegt im Überlappungsbereich glomerulärer und tubulo-interstitieller Erkrankungen. Die deutliche tubuläre Komponente weist auf eine tubulo-interstitielle Reabsorptionseinschränkung bei gleichzeitig glomerulärer Funktionsstörung hin. Das Überwiegen der einen oder anderen Komponente sollte im Text zum Ausdruck kommen.

Bei Befundkonstellationen im Überlappungsbereich soll durch den Befundtext zum Ausdruck gebracht werden, daß man auf die Pathogenese in diesem Fall nicht rück schließen kann.

Beurteilung:

Es liegt eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate vor.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine deutlich erhöhte Ausscheidung von Albumin und IgG vor, bei gleichzeitig deutlicher tubulärer Proteinurie. Der Befund ist u.a. vereinbar mit einer Glomerulopathie mit tubulo-interstitieller Reabsorptionseinschränkung oder aber einer interstitiellen Nephropathie mit sekundärer Glomerulopathie.

4.2 Diabetische Nephropathie (Abb. 10), Typ 1 Diabetiker, bei dem vor 4,5 Jahren ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde.

	Referenzbereich	Ergebnis
Serum:		
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	0,8
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	4,3
Urin:		
Protein (Teststreifen)		negativ
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		negativ
Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	173
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	27
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	116
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	24
(Alb + IgG + α_1 -Mikroglob.) / Gesamteiweiß		0,96
IgG / Albumin		0,23

Abbildung 10: Diabetische Nephropathie (Stadium 3 nach Mogensen). Für dieses Beispiel erlaubt die Albumin- und α_1 -Mikroglobulinkonzentration im Urin ohne klinische Angaben keine eindeutige Zuordnung. Durch die zusätzliche Information, daß der untersuchte Urin von einem Typ 1 Diabetiker stammt, kann der Befundtext entsprechend abgefaßt werden.

Liegt der gefundene Punkt im Überlappungsbereich und sind keine weiteren klinischen Angaben vorhanden, so faßt der „Überlappungstext“ beide pathophysiologischen Konstellationen zusammen. Liegen weitere klinische In-

formationen vor, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie etc., so kann der Textbefund entsprechend abgefaßt werden.

Ähnliche Wertekonstellationen wie oben aufgeführt, waren bei weiteren Diabetikern im Stadium 3 der diabetischen Nephropathie nachweisbar [23].

Beurteilung:

Aufgrund der Serumbefunde ist eine klinisch relevante Verminderung der glomerulären Filtrationsrate unwahrscheinlich.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine deutlich erhöhte Ausscheidung von Albumin und IgG vor, bei gleichzeitig grenzwertiger tubulärer Proteinurie. Der Befund ist u.a. vereinbar mit einer Glomerulopathie bei Diabetes mellitus.

Stufe 2c: Differenzierung einer Leukozyturie

Liefert der Teststreifen auf Leukozytenesterase ein positives Ergebnis und liegen Gesamteiweiß, Albumin und α_1 -Mikroglobulin im Referenzbereich, so wird im Textbefund auf eine mögliche postrenale Entzündung hingewiesen:

Der Nachweis von Leukozytenesterase weist auf eine mögliche postrenale Entzündung hin. Die Untersuchung der Urinmeßgrößen ergibt aber keinen Hinweis auf Störung der glomerulären Proteinfiltration und tubulären Proteinreabsorption. Eine klinisch relevante Nierenparenchymerkrankung ist mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen.

Diskrepanzen zwischen dem Ergebnis des Teststreifen-testes und der Sedimentuntersuchung werden bisher nicht berücksichtigt.

Liegt hingegen eine geringe Albuminurie bei Leukozyturie vor,

Albumin	30–100 mg/g Kreatinin
Gesamteiweiß	≤ 150 mg/g Kreatinin
α_1 -Mikroglobulin	≤ 14 mg/g Kreatinin

so lautet der Textbefund:

Die Urineiweißdifferenzierung sollte nach Abklingen der Leukozyturie wiederholt werden, da auch Entzündungen im Bereich der ableitenden Harnwege mit geringen Albumin- und/oder IgG-Erhöhung einhergehen können.

Bei deutlichen Proteinurien

Albumin	> 100 mg/g Kreatinin und
Gesamteiweiß	> 150 mg/g Kreatinin und/oder
α_1 -Mikroglobulin	> 14 mg/g Kreatinin

wird neben der Proteinuriedifferenzierung auf mögliche postrenale Proteinbeimengungen im Rahmen einer Entzündung im Bereich der ableitenden Harnwege hingewiesen:

– Ein entsprechender Befundtext zur Differenzierung der Proteinurie wird eingefügt –

Beurteilung der Leukozyturie:

Zur Abschätzung des Ausmaßes der renalen Beteiligung

bei Entzündungen im Bereich der ableitenden Harnwege sollte die Urineiweißdifferenzierung nach Abklingen der Leukozyturie wiederholt werden.

Typische Beispiele zur Urineiweißdifferenzierung

Leukozyturie (Abb. 11): Patient mit gesicherter Pyelonephritis:

	Referenzbereich	Ergebnis
Serum:		
Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	1,0
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	10,7
Urin:		
Protein (Teststreifen)		schwach positiv
Blut (Teststreifen)		negativ
Leukozytenesterase (Teststreifen)		3fach positiv
Gesamteiweiß		
	(bis 100 mg/g Kreatinin)	1100
IgG		
	(bis 10 mg/g Kreatinin)	149
Albumin		
	(bis 20 mg/g Kreatinin)	188
α_1-Mikroglobulin		
	(bis 14 mg/g Kreatinin)	188
NAG		
	(bis 5 U/g Kreatinin)	14
(Alb + IgG + α_1 -Mikroglob.) / Gesamteiweiß		0,48
IgG / Albumin		0,79

Befundtext:

Zur Abklärung einer möglichen eingeschränkten Filtrationsrate wird die Untersuchung der glomerulären Clearance empfohlen.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine deutlich erhöhte Ausscheidung von Albumin und IgG vor, bei gleichzeitig ausgeprägter tubulärer Proteinurie. Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer tubulo-interstitiellen Nephropathie.

Abbildung 11: Pyelonephritis. Das gefundene Ausscheidungsmuster ist typisch für eine tubulo-interstitielle Nephropathie. Die erhöhte NAG-Ausscheidung legt die Vermutung nahe, daß es sich hierbei um eine zusätzliche akute Schädigung proximaler Tubuluszellen handelt.

Beurteilung der Leukozyturie:

Es liegt eine Leukozyturie vor, bei Hinweis auf eine tubulo-interstitielle Nephropathie.

Zur Abschätzung des Ausmaßes der renalen Beteiligung bei Entzündungen sollte die Urineiweißdifferenzierung nach Abklingen der Leukozyturie wiederholt werden.

Stufe 2d: Differenzierung einer Hämaturie

Liegt ein positives Teststreifenergebnis für Hämoglobin vor, so lassen sich prärenale, renale und postrenale Ursachen der Hämaturie unterscheiden. Die prärenalen Ursachen „Myoglobulinurie“ und „Hämoglobinurie“ werden durch die Regeln zur prärenalen Proteinurie (Stufe 2a) abgefangen. Renale und postrenale Ursachen ergeben typische Proteinmuster, wenn bei einem dreifach positiven Hämoglobinteststreifen die Albuminausscheidung 100 mg/l überschreitet [3]. Bei einer Albuminausscheidung unter 100 mg/l ist eine Differenzierung durch die Einzelproteinbestimmung nicht möglich [2, 3]. In diesem Fall wird folgender Text ausgegeben:

Die Differenzierung der renalen von der postrenalen Hämaturie ist bei einer Albuminausscheidung unter 100 mg/l mit der Proteinanalytik nicht möglich. Die Phasenkontrastmikroskopie...

Hier folgt je nach Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung ein Befundtext.

Ist die Albuminausscheidung größer als 100 mg/l (Teststreifen für Hämoglobin dreifach positiv), so erfolgt die Differenzierung der Hämaturie auf der Basis unterschiedlicher Quotienten von IgG, α_2 -Makroglobulin und α_1 -Mikroglobulin zu Albumin [3].

Tabelle 2: Entscheidungskriterien zur Hämaturiedifferenzierung.

Textbefund:	1	2	3
IgG/Albumin	>0,2	<0,2	>0,2
α_2 -Makroglobulin/Albumin	>0,02	<0,02	<0,02
α_1 -Mikroglobulin/Albumin	<1,0	<1,0	>1,0

Textbefund:

- Es liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine postrenale Hämaturie vor.
Kontrolle nach Abklingen der Hämaturie empfohlen.*
- Es liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine renale (glomeruläre) Hämaturie vor, eine zusätzliche Blutbeimengung aus postrenalen Quellen kann nicht ausgeschlossen werden.
Zusätzlich wird die Proteinurie bewertet.*
- Es liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine renale (tubulo-interstitielle) Hämaturie vor, eine zusätzliche geringe postrenale Blutbeimengung kann nicht ausgeschlossen werden.
Zusätzlich wird die Proteinurie bewertet.*

Typische Beispiele zur Urineiweißdifferenzierung

Hämaturie:

- Postrenale Hämaturie bei Harnleiterstein.

Referenzbereich

Ergebnis

Serum:

Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	1,1
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	2,6

Urin:

Protein (Teststreifen)	positiv
Blut (Teststreifen)	3fach positiv
Leukozytenesterase (Teststreifen)	negativ

Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	1099
α_2 -Makroglobulin	(bis 10 mg/g Kreatinin)	15,3
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	91,5
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	363
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	7,6

(Alb + IgG + α_1 -Mikroglob.) / Gesamteiweiß	0,42
IgG/Albumin	0,25
α_2 -Makroglobulin/Albumin	0,04
α_1 -Mikroglobulin/Albumin	0,02

Befundtext:

Aufgrund der Serumbefunde ist eine klinisch relevante Verminderung der glomerulären Filtrationsrate unwahrscheinlich.

Beurteilung der Hämaturie:

Es liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine postrenale (α_2 -Makroglobulin/Albumin >0,02, IgG/Albumin >0,20) Hämaturie vor, zwischen renalen und postrenal ausgeschiedenen Proteinen kann nicht unterschieden werden. Kontrolle nach Abklingen der Hämaturie empfohlen.

2. Renale (glomeruläre) Hämaturie (Abb.12) bei extrakapillärer Glomerulonephritis

Referenzbereich

Ergebnis

Serum:

Kreatinin	(bis 1,2 mg/dl)	2,0
α_1 -Mikroglobulin	(bis 10,0 mg/dl)	17,6

Urin:

Protein (Teststreifen)	3fach positiv
Blut (Teststreifen)	3fach positiv
Leukozytenesterase (Teststreifen)	negativ

Gesamteiweiß	(bis 100 mg/g Kreatinin)	6790
α_2 -Makroglobulin	(bis 10 mg/g Kreatinin)	32,0
IgG	(bis 10 mg/g Kreatinin)	413,3
Albumin	(bis 20 mg/g Kreatinin)	5245
α_1 -Mikroglobulin	(bis 14 mg/g Kreatinin)	79,5

(Alb + IgG + α_1 -Mikroglob.) / Gesamteiweiß	0,84
IgG/Albumin	0,08
α_2 -Makroglobulin/Albumin	0,006
α_1 -Mikroglobulin/Albumin	0,01

Befundtext:

Es liegt eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate vor.

Abbildung 12: Renale Hämaturie. Der α_2 -Makroglobulin/Albumin-Quotient weist auf eine mögliche renale Hämaturie hin. Gleichzeitig läßt das Ausscheidungsmuster für Albumin und α_1 -Mikroglobulin differentialdiagnostisch an eine Glomerulopathie mit deutlicher tubulo-interstitieller Reabsorptionseinschränkung denken.

Beurteilung der Proteinurie:

Es liegt eine nicht selektive, nephrotische glomeruläre Proteinurie vor, bei gleichzeitig mäßiger tubulärer Proteinurie.

Die Befundkonstellation ist vereinbar mit einer Glomerulopathie. Gleichzeitig findet man eine deutliche tubulo-interstitielle Reabsorptionseinschränkung.

Beurteilung der Hämaturie:

Es liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine renale (glomeruläre) Hämaturie (α_2 -Makroglobulin/Albumin $< 0,02$, IgG/Albumin $< 0,20$) vor, eine zusätzliche Blutbeimengung aus postrenalen Quellen kann nicht ausgeschlossen werden.

Diskussion

Wie Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben [1], ist für den Ausschluß einer akuten Nierenerkrankung eine begrenzte Zahl spezifischer Untersuchungen (Leukozytenesterase, Hämoglobinpseudoperoxidase, Albumin, α_1 -Mikroglobulin, Gesamteiweiß, Serumkreatinin) besser geeignet als der „traditionelle Harnstatus“ [1, 5]. Als empfindlicher Parameter zur Erfassung glomerulärer Dysfunktionen hat sich die Albuminbestimmung durchgesetzt [6, 7]. Wie wir in den letzten Jahren vor allem durch morphometrische Arbeiten von Bohle [8, 9] gelernt haben, scheint nicht das Ausmaß des glomerulären Schadens die Prognose der Nierenerkrankung zu bestimmen, sondern die tubulo-interstitielle Fibrose. Als Ausdruck dieses irreversiblen Umbaus [10] findet man sekundär eine progressive Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung [11]. In Folge dieses Funktionsverlustes werden zusätzlich kleine Proteine wie α_1 -Mikroglobulin oder β_2 -Mikroglobulin vermehrt mit dem Urin ausgeschieden [12]. Die Messung dieser Proteine erlaubt somit, funktionelle Änderungen schon sehr früh zu erfassen. Weber et al. [12] weisen darauf hin, daß α_1 -Mikroglobulin, als im Urin stabiles und einfach zu messendes Mikroprotein, den Funktionsverlust widerspiegelt. Bei Serumkreatininkonzentrationen

über 2 mg/dl (glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min) findet man häufig als Ausdruck der verminderten tubulo-interstitiellen Resorptionsfläche eine erhöhte Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin. Prärenale Proteinurien (z.B. Bence-Jones-Proteinurien) weisen, wie von Boege [13] gezeigt, häufig eine „Lücke“ zwischen Gesamteiweiß und der Summe der Konzentrationen für Albumin, IgG und α_1 -Mikroglobulin auf. Diagnostisch kann dies ein erster Hinweis auf eine Bence-Jones-Proteinurie sein. Die Frühdiagnostik ist von pathophysiologischer Relevanz, da freie Leichtketten tubulotoxisch wirken können [14]. Die sekundäre tubulo-interstitielle Insuffizienz wird deutlich durch das typische „tubulo-interstitielle“ Ausscheidungsmuster von α_1 -Mikroglobulin zu Albumin bzw. IgG zu Albumin.

Die „Minimal-change Nephropathie“, als behandelbare Glomerulopathie, zeigt ein charakteristisches Ausscheidungsmuster. Bei meist nephrotischer Gesamteiweißausscheidung liegt der Albuminanteil in der Regel über 90% der Gesamteiweißausscheidung. Der niedrige Quotient aus IgG und Albumin weist auf die hohe Selektivität der Proteinurie hin [15, 16]. Die im vorliegenden Fall geringe tubuläre Proteinurie (erhöhtes α_1 -Mikroglobulin) ist wahrscheinlich durch die hohe Proteinbelastung (Protein overload) im proximalen Tubulus bedingt. Tierexperimentelle Untersuchungen von Bernard et al. bestätigen unsere Vermutung [25], daß die tubuläre Reabsorption von Proteinen sättigbar ist und bei Überschreiten dieser Schwellenkonzentration immer eine kleine molekulare Proteinurie zu finden ist. Bei einer Albuminausscheidung über 3000 mg/g Kreatinin fanden wir in allen Patientenurinen als Zeichen dieser „Überlaufproteinurie“ eine erhöhte α_1 -Mikroglobulinausscheidung. Die Histologie des beschriebenen Einzelfalles ergab bei der Minimal-change Nephropathie (Rezidiv), wie auch in der Literatur beschrieben, keine tubulo-interstitielle Mitreaktion [17].

Ist die Glomerulopathie bereits weit fortgeschritten, so finden wir z.B. bei einem Patienten mit einer IgA-Nephropathie neben der deutlichen Proteinurie histologisch auch eine tubulo-interstitielle Fibrose und im Urin als Korrelat eine hohe Konzentration an α_1 -Mikroglobulin.

Bei einem Patienten mit Diabetes mellitus (Typ I, seit mindestens 11 Jahren bekannt) fanden wir bei der Urineiweißdifferenzierung eine im nephrotischen Bereich liegende Eiweißausscheidung. Gleichzeitig weist die gering erhöhte Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin auf eine geringe tubulo-interstitielle Resorptionseinschränkung hin. Nach Mogensen [24] liegt eine diabetische Nephropathie Stadium 4 vor. Die quantitative Analyse des Proteinmusters erlaubt, über das von diesen Autoren gegebene Schema hinaus, eine Abschätzung der tubulo-interstitiellen Läsion und den Ausschluß nicht diabetischer Ursachen der Albuminurie [23].

Im Gegensatz zu den Glomerulopathien zeigen die tubulo-interstitiellen Nephropathien ein deutlich anderes Ausscheidungsmuster mit Überwiegen des tubulären Markerproteins α_1 -Mikroglobulin. Diese Formen der Nephropathie sind also eindeutig von Glomerulopathien zu unterscheiden. Hierbei weist eine mäßig erhöhte Aktivität der NAG eher auf einen chronischen Prozeß hin, wohingegen ein deutlicher Anstieg (> 15 U/l) auf eine akute Schädigung

proximaler Tubuluszellen hinweisen kann (z.B. nephrotoxische Medikamente). Diese Differenzierung ist weder durch Teststreifen noch durch die Gesamteiweißbestimmung möglich.

In dem von uns untersuchten Krankengut fanden wir häufig ältere Patienten mit einer geringgradigen Proteinurie (negativer Teststreifen auf Protein!), bei eingeschränkter GFR. Das Ausscheidungsmuster weist in diesem Fall eher auf einen leichten glomerulären Schaden mit deutlicher tubulo-interstitieller Insuffizienz hin (ischämische Nephropathien (Nephrosklerose)). Da aber auch progrediente tubulo-interstitielle Nephropathien zu einer sekundären Glomerulopathie führen können, ist eine Unterscheidung zwischen einer fortgeschrittenen Glomerulopathie und einer tubulo-interstitiellen Nephropathie mit sekundärer glomerulärer Mitbeteiligung im Überlappungsbereich nicht immer möglich. Der Textbefund stellt daher für diese Konstellation eine Kombination dar und läßt beide Möglichkeiten zu. Bei einem weiteren Patienten mit Diabetes mellitus (Typ II), aber im Gegensatz zu obigen Patienten einer Erkrankungsdauer von 4,5 Jahren, war das Ausmaß der Proteinurie deutlich geringer. Die grenzwertige Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin weist auf eine geringe funktionelle Störung proximaler Tubuluszellen hin [23]. Nach Mogensen [24] liegt ein Stadium 3 der diabetischen Nephropathie vor. Bei positivem Teststreifentest auf Leukozytenesterase und dem typischen Ausscheidungsmuster für eine akute tubulo-interstitielle Nephropathie (deutliche α_1 -Mikroglobulin- und NAG-Erhöhung, 20) liegt der Verdacht nahe, daß hier ein Entzündungsprozeß im Niereninterstitium vorliegen könnte. Findet sich keine tubuläre Proteinurie, so muß man bedenken, daß Albumin und auch IgG-Erhöhlungen im Rahmen von unteren Harnwegsentzündungen (postrenale Proteinurie) vorkommen können [18]. Die Differenzierung der Hämaturie in renale und postrenale Ursachen ist bei urologisch/nephrologischen Patienten eine häufige Fragestellung. Gerade hier können nichtinvasive Verfahren zu einer Abnahme der Belastung (Zystoskopie) für den Patienten und auch zu einer Kostenreduktion führen. Postrenale Hämaturien (mit dreifach positivem Teststreifen auf Hämoglobin, Albuminausscheidung größer 100 mg/l) können durch einen α_2 -Makroglobulin/Albumin-Quotienten $>0,02$ von renalen Formen unterschieden werden [2, 3]. In Zweifelsfällen kann die Phasenkontrastmikroskopie weitere Aufschlüsse über die Ursache der Hämaturie geben. Für den Fall der extrakapitären Glomerulonephritis weist der niedrige α_2 -Makroglobulin/Albumin-Quotienten ($<0,02$) auf die glomeruläre Genese der Hämaturie hin. Eine zusätzliche Blutbeimengung aus postrenalen Quellen kann nicht ausgeschlossen werden.

Wie die hier dargestellten Beispiele zeigen sollen, ist die Interpretation der Urineiweißdifferenzierung komplex. Sie können nicht alle Möglichkeiten abdecken, erscheinen uns aber exemplarisch und stellen einen ersten Versuch für eine einheitliche Befundung dar. Für die Zukunft erscheint uns ein rechnergestütztes Verfahren [26] ein sinnvolles Hilfsmittel für die Interpretation durch den Experten.

Literatur:

1. Hofmann, W. (1991) Diagnostic strategies for exclusion and differentiation of proteinuria, leukocyturia and haematuria. Wiener Klin. Wochenschr. 103 (Suppl. 189), 16–20.
2. Hofmann, W., Rossmüller, B., Guder, W. G., Edel, H. (1992) A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from single pattern of defined proteins in urine. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 30, 707–712.
3. Hofmann, W., Schmidt, D., Guder, W. G., Edel, H. (1991) Differentiation of hematuria by quantitative determination of urinary marker proteins. Klin. Wochenschr. 69, 68–75.
4. Cockcroft, D., Gault, M. H. (1976) Predictive value of kreatinine clearance from serum kreatinine. Nephron 16, 13–20.
5. Regenbogen, C. (1993) Vergleichende Darstellung etablierter und neuer Verfahren zum Ausschluss einer klinisch relevanten Nierenparenchymerkrankung. Dissertation, München.
6. Mogensen, C. E. (1987) Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int. 31, 673–689.
7. Deckert, T., Feldt-Rasmussen, B., Djurup, R., Deckert, M. (1988) Glomerular size and charge selectivity in insulin-dependent diabetes mellitus. Kidney Int. 33, 100–106.
8. Bohle, A., Gise, H. V., Mackensen, Haen-S. (1981) The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli. Klin. Wochenschr. 59, 1043–1051.
9. Bohle, A., Mackensen, Haen-S., Gise, H. (1991) The consequence of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulonephritis. in: Americo, A., Cortelli P., Massry, S. E. (eds): Tubulo-Interstitial nephropathies. Boston, Dordrecht, London, Kluwer, pp 29–40.
10. Kuncio, G. S., Neilson, E. G., Avery, T. (1991) Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. Kidney Int. 39, 550–556.
11. Schainuk, L. I., Striker, G. E., Cutler, R. E. (1970) Structural-functional correlations in renal disease. Part II: The correlations. Hum. Pathol. 1, 631–640.
12. Weber, M. H., Verwiebe, R. (1992) α_1 -Microglobulin (Protein HC): Features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 30, 683–691.
13. Boege, F., Koehler, B., Liebermann, F., Luther, A. (1990) Identification and quantification of Bence-Jones proteinuria by automated nephelometric screening. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 28, 37–42.
14. Cooper, E. H., Forbes, M. A., Crookson, R. A., Mac Lennan, I. C. M. (1984) Proximal renal tubular function in myelomatosis. Observations in the fourth Medical Research Council. Trial J. Clin. Pathol. 37, 852–858.
15. Cameron, J. S., Blandford, G. (1966) The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria. Lancet II, 242–247.
16. Boesken, W. H. (1977) Die SDS-PAA-Elektrophorese der Urinproteine: Eine Methode zur Differentialdiagnose der Nephropathien und zur Analyse extrarenaler Proteinurien. Urologe 17, 140–144.
17. Saito, T., Atkins, R. C. (1990) Contribution of mononuclear leukocytes to the progression of experimental focal glomerular sclerosis. Kidney Int. 37, 1076–1083.
18. Lehn, P. (1991) Diagnostische Aussagekraft quantitativer Urinmessen Größen im Vergleich zum Teststreifen bei Bakteriurie. Dissertation, München.
19. Price, R. G. (1992) Measurement of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and its isoenzymes in urine: Methods and clinical applications. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 30, 693–7058.
20. Sandberg, T., Cooper, E. H., Lidin-Janson, G., Yu, H. (1985) Fever and proximal tubular function in acute pyelonephritis. Nephron 41, 39–44.
21. Yu, H., Yanagisawa, Y., Forbes, M. A., Cooper, E. H., Crookson, R. A., Mac Lennan, I. C. M. (1983) Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. J. Clin. Pathol. 36, 253–259.
22. Hofmann, W., Guder, W. G. A. (1989) diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 27, 589–600.
23. Hofmann, W., Palicek, I., Guder, W. G., Renner, R., Hepp, K. D. (1993) Consideration of the biological variation in interpreting elevated IgG, α_1 -microglobulin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) excretion in urine of patients with type I diabetes. in Vorbereitung.
24. Mogensen, C. E. (1987) Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int. 31, 673–689.
25. Bernard, A. (1988) The renal uptake of proteins: A nonselective process in conscious rats. Kidney Int. 34, 175–185.
26. Schröder, J. P., Pohl, B., Trendelenburg, Ch. (1993) Zum Einsatz von wissensbasierten Systemen im Bereich der Laboratoriumsmedizin, GIT Labor-Medizin 16, 239–245.

Anschrift für die Autoren:

Dr. W. Hofmann, Prof. Dr. W. G. Guder
Institut für Klinische Chemie
Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen
Englschalkingerstr. 77
D-81925 München

MIT KOMFORT ZUM ZIEL

Das Leben angenehmer zu gestalten, ist das Ziel vieler technischer Entwicklungen.

Einen Beweis dafür liefert Ihnen unser ECOM 6122. Dieses handliche, leistungsstarke

Photometer für die Klinische Chemie übernimmt das Mischen, Inkubieren und Messen.

100 Methoden-Speicherplätze, größtenteils änderbar programmiert, stehen dafür zur

Verfügung. Und die komfortable Bedienerführung sowie der automatische Filterwechsel

und das Temperieren auf 25, 30 oder 37°C mit Peltiertechnik garantieren

einfachstes Handling. Alles in allem ist ECOM besonders für

kleine und mittlere Labore das ideale Zusatz-, Notfall-

oder Backup-Gerät.

ECOM 6122

eppendorf

**Besuchen Sie uns
auf der MEDICA '93
in Düsseldorf · Halle 3
Stand C 64 / D 65**

Reaktionsgefäße und mehr – Tischkühlzentrifuge Z 252 MK

Top-Labortechnik GmbH
Gosheimer Straße 56
D-78564 Wehingen
Tel. (07426) 95-41 21
Fax (07426) 95-41 09

Das breite Zubehörprogramm macht die „Kleinste“ ganz groß.

Winkelrotor für 12 x 12 ml Röhrchen bis zu 15.000 min⁻¹.

Winkelrotor für 24 x 1,0 ml/1,5 ml Reaktionsgefäße bis zu 17.000 min⁻¹.

Winkelrotor für 6 x 50 ml Falconröhrchen bis zu 6.000 min⁻¹.

Weiteres Zubehör im Prospekt der neuen Hermle Z 252 MK.

Technik, die überzeugt:

Prozessorgesteuerte Bedienoberfläche mit Soll-/Ist-Wert-Anzeige – wahlweise Anzeige bzw. Vorwahl von Drehzahl oder RZB. Wartungsfreier, bürstenloser Motor.

TLG Laborzentrifugen
Top-Labortechnik GmbH

Der Werte wegen...

Enzymimmunoassays

Syphilis

H. pylori (IgA, IgG)

Chlamydia trachomatis (IgG)

Rubella* (IgG, IgM)

EBV (IgG, IgM)

HSV 1 und 2 (IgG, IgM)

Varizella Zoster Virus (IgG, IgM)

CMV (IgG)

Masern (IgG, IgM)

Mumps (IgG, IgM)

FSME (IgG, IgM)

Toxoplasmose (IgG, IgM, IgA)

Rekombinanter Blot

B. burgdorferi

Hämagglutination

Syphilis

B. burgdorferi

Rubella

Immunfluoreszenz

Syphilis

B. burgdorferi

Chlamydia trachomatis

HIV 1+2

Toxoplasmose

Schnelltests

H. pylori

Rubella

Adenovirus

Rotavirus

IM (Heterophile Ak)

*zur Zulassung eingereicht

BAG · Biologische Arbeitsgemeinschaft GmbH

Amtsgerichtsstr. 1 – 5 · 35423 Lich · Tel. 06404/2026 · Fax 06404/62554 · Telex 4821786 bag d