



Labornachrichten Januar 2015

Primärer Hyperaldosteronismus / Aldosteron-Bestimmung

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA; Conn-Syndrom) ist eine der häufigsten Ursachen des sekundären Hypertonus. Im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie haben Patienten mit PHA ein bis zu 10fach höheres Risiko für Apoplex, Vorhofflimmern und Myokardinfarkt.

Die Aldosteron-Hypersekretion, bedingt durch ein Nebennierenadenom oder beidseitige NNR-Hyperplasie, sind die häufigsten Ursachen für den PHA. Weniger häufig sind der familiäre Hyperaldosteronismus oder ein Karzinom. Der Regelkreis des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt zu einer Erniedrigung des Plasmaprenins und hierdurch zur Erhöhung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ).

Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei den folgenden Hypertonie Arten einen Ausschluss des Conn-Syndroms: Hypertonie WHO-Grad II u. III, therapieresistente Hypertonie, NNR-Inzidentalom, positive Conn-Familienanamnese, junges Erwachsenenalter und zerebrale Ereignisse unterhalb eines Lebensalters von 40 Jahren.

Als Screening-Methode bietet die Laboratoriumsmedizin die Bestimmung der Parameter „Renin“ und „Aldosteron“ sowie die Berechnung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) an.

Das ARQ-Screening sollte bei ausgeglichener Hypokaliämie erfolgen. Der optimale Probenabnahmezeitpunkt liegt vormittags ca. zwei Stunden nach dem Aufstehen.

Der Patient sollte 5-15 Minuten vorher gegessen haben und keinem Stress ausgesetzt sein. Hat der Patient bereits eine medikamentöse antihypertensive Therapie erhalten, sollte diese ggf. umgestellt werden. Nach dem „Conn-Register Konsens“ wird eine Kombination eines Calciumantagonisten mit Vasodilatoren/Alpha-Rezeptor-Antagonisten empfohlen.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir Sie über die Umstellung unserer Aldosteron-Bestimmungsmethode informieren. Die bisherige Bestimmung der Aldosteron-Konzentration erfolgte mit Hilfe eines sog. „RIA“ Testes. Diese Methode erforderte den Einsatz des Nuklids Jod-125. Aus Ringversuchsergebnissen ist bekannt, dass bei der Aldosteron- und auch der Renin-Bestimmung relativ große Variabilitäten auftreten. Die Testsysteme sind sehr komplex und führen durch die vielen verschiedenen Assays zu Schwierigkeiten bei der Standardisierung der Befundinterpretationen, insbesondere auch bei zentrumsübergreifenden Registrierungen im deutschen Conn-Register. Viele Zentren im Conn-Register haben sich mittlerweile auf bestimmte Assays geeinigt.

Dieser Gruppe ist auch der von uns jetzt verwendete Assay zugeordnet. Das Detektionsprinzip wird als „CLIA“ (Chemiluminescence Immunoassay) bezeichnet. Durch die Umstellung der Aldosteron-Bestimmung ergeben sich auch neue Referenzbereiche und Cut-offs zur Interpretation des Aldosteron-Renin-Quotienten. Diese entnehmen Sie bitte unserem Befundbericht. Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Kux unter 0211-4978-134 zur Verfügung.

Proteinurien

In der Niere erfolgt die Filtration der Proteine an der glomerulären Basalmembran, anschließend erfolgt die tubuläre Rückresorption der kleinen Proteine. Erst eine Proteinurie über ca. 150 mg/24 Stunden (bezogen auf ein Urinvolumen von 1.5 Liter) ist klinisch relevant.

An einer Proteinurie beteiligt sind: Serumeiweiße, insbesondere Albumin und Transferrin, niereneigene Proteine und Proteine der ableitenden Harnwege. Durch schwere körperliche Anstrengung, Sport oder auch während einer Schwangerschaft

kann es zu einer Proteinurie kommen, die keine klinische Bedeutung hat. Vorübergehend kann eine Proteinurie bei Fieber und persistierend bei Erkrankungen der Nieren auftreten. Bei akuten Tubulusschäden finden sich erhöhte Werte von NAG (N-Acetylglucosaminidase).

Mittels Teststreifen („Urinstatus“) kann zunächst ein orientierender Proteinnachweis (Testprinzip Eiweißfehler der pH-Indikatoren) durchgeführt werden. Kleinmolekulare Proteine (Freie Leichtketten, Beta-2-Mikroglobulin) werden mittels Teststreifen nicht nachgewiesen. Auch beim quantitativen Nachweis von Gesamteiweiß im Urin werden kleinmolekulare Proteine, insbesondere freie Leichtketten, nur bis etwa 40–70 % der tatsächlichen Konzentration erfasst.

Probenmaterial und Präanalytik

Die Messung der verschiedenen Einzelparameter erfolgt entweder im sog. zweiten Morgenurin als spontan gelassenen Mittelstrahlharn oder als 24h-Urin. Beide Materialien eignen sich für SDS-Elektrophorese oder quantitative Einzelproteinbestimmungen. Die Harnproteine sind einige Tage im verschlossenen Gefäß auch bei Raumtemperatur stabil. Urinproben dürfen nicht eingefroren werden. Probenmaterial der Wahl ist bei korrekter Sammlung der 24h-Urin. Wird der zweite Morgenurin, der einfachere Verlaufskontrollen erlaubt, eingesetzt, sollte der jeweilige Protein-Kreatinin-Quotient (mg/g Kreatinin), d.h. die Konzentrationen des entsprechenden Proteins in mg/l bezogen auf die Kreatininkonzentration des Urins (g/l), berechnet und der Verdünnungsgrad des Urins berücksichtigt werden.

SDS-PAGE-Elektrophorese

Zur Differenzierung einer nachgewiesenen Proteinurie dient die Natrium-Dodecyl-Sulfate-Polyacrylamid-Gelgradienten-Elektrophorese (SDS-PAGE) oder DISC-Elektrophorese (Kombination aus Diskontinuität u. Elektrophorese). Die molekulargewichtsbezogene Auftrennung und der Nachweis geringster Mengen ausgeschiedener Proteine mittels SDS-PAGE ermöglicht eine qualifizierte Proteinurie-Differenzierung. So lassen sich die verschiedenen Urinproteinmuster bezüglich ihrer Molekülgröße qualitativ beurteilen. Mit Hilfe der SDS-PAGE ist eine grobe Unterscheidung der verschiedenen renalen Proteinurieformen (glomerulär, tubulär, gemischt glomerulär/tubulär) möglich.

Bestimmung der Einzelproteine

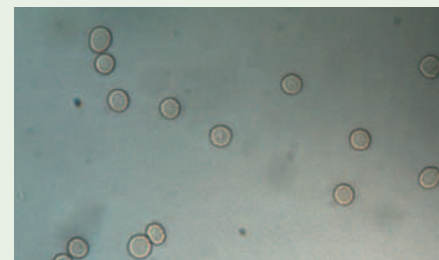
Daher erfolgt idealer Weise eine Ergänzung der SDS-PAGE durch die Quantifizierung von Beta-2-, Alpha-1-Mikroglobulin, Transferrin, Albumin, IgG, Alpha-2-Makroglobulin und Gesamteiweiß. So gelingt zusätzlich die Differenzierung der prärenalen „Überlaufproteinurien“ (Hämoglobinurie, Paraproteinurie, Bence-Jones-Proteinurie), renalen (tubulär/glomerulär) und postrenalen Proteinurien (postrenale Hämaturie, Entzündung der ableitenden Harnwege).

Gesamteiweiß

Die Quantifizierung der Proteinausscheidung im Urin hat diagnostische sowie auch prognostische Bedeutung für die Einschätzung der Nierenfunktion. Eine Ausscheidung unterhalb von 150 mg/24h spricht für eine normale Nierenfunktion, Werte bis 500 mg/24h können bei starker körperlicher Aktivität auftreten, Werte zwischen 1000 und 3000 mg/24h weisen auf einen glomerulären Schaden und solche über 3000 mg/24h auf ein nephrotisches Syndrom hin.

Alpha-2-Makroglobulin

Alpha-2-Makroglobulin passiert als sehr großes Protein (Molekulargewicht (MG) 750 kD) auch bei geschädigter glomerulärer Basalmembran nur in geringen Mengen in den Urin. Daher sprechen erhöhte Konzentrationen im Urin auf eine postrenale Beimengung von Blut und können daher zusammen mit dysmorphen Erythrozyten zur Differentialdiagnose einer Hämaturie herangezogen werden. Bei massiven glomerulären Schäden, z. B. einer rapid progressiven Glomerulonephritis, kann es wegen der ausgeprägten Permeabilitätsstörung auch zu einem vermehrten Auftreten von Alpha-2-Makroglobulin kommen.



Eumorphe Erythrozyten

Immunglobulin G (IgG)

IgG wird als größeres Protein (MG 150 kD) gewöhnlich nicht glomerulär filtriert. Sein Auftreten im Urin weist auf eine stär-

kere Schädigung der Glomerula hin und dient beim gleichzeitigen Auftreten mit Albumin und Transferrin als Marker einer nichtselektiven glomerulären Proteinurie.

Transferrin

Transferrin ist ein ähnlich großes Protein (MG 80 kD) wie Albumin und tritt bereits bei leichten Schäden der Glomerula im Urin auf. Daher wird der Nachweis von Albumin und Transferrin ohne IgG im Urin als selektive Proteinurie, eine gleichzeitige Erhöhung von IgG auch als unselektive Proteinurie bezeichnet.

Albumin

Albumin (MG 67 kD) wird gewöhnlich kaum filtriert und erscheint in noch geringerem Ausmaß im Harn. Bereits bei leichten Schädigungen, z. B. als frühestes Anzeichen einer diabetischen Nephropathie, gehört Albumin zu den ersten im Urin nachweisbaren Proteinen (Mikroalbuminurie). Im Normalfall scheiden die Nieren weniger als 30 mg Albumin innerhalb von 24 Stunden aus (Normalalbuminurie). Eine Mikroalbuminurie ist als Albuminausscheidung zwischen 30 und 300 mg/24h definiert. Werte darüber hinaus werden als Makroalbuminurie bezeichnet.

Alpha-1-Mikroglobulin

Alpha-1-Mikroglobulin (MG 32 kD) wird glomerulär filtriert und nahezu vollständig tubulär rückresorbiert. Bei Schädigung der Nierentubuli findet sich vermehrt alpha-1-Mikroglobulin im Harn und ist - ohne Beta-2-Mikroglobulin - daher Marker einer inkompletten tubulo-interstitiellen Proteinurie.

Beta-2-Mikroglobulin

Beta-2-Mikroglobulin (MG 11 kD) wird glomerulär filtriert und ebenfalls fast vollständig tubulär rückresorbiert. Bei eingeschränkter glomerulärer Filtration steigt Beta-2-Mikroglobulin im Serum an, bei gestörter tubulärer Funktion erhöht sich seine Ausscheidung im Urin und fungiert somit zusammen mit Alpha-1-Mikroglobulin als Marker der kompletten tubulo-interstitiellen Proteinurie.

Formen der Proteinurie

Physiologischen Proteinurie

Bei der „physiologischen Proteinurie“, meist kleiner als 150 mg/24h, treten Albumin, Immunglobuline und einzelne mikro-

molekulare Banden auf. Werte bis zu 500 mg/24h können auch bei Fieber oder körperlicher Anstrengung beobachtet werden.

Prärenale „Überlaufproteinurie“

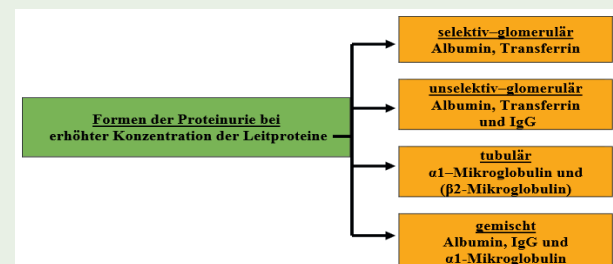
Bei der prärenalen Proteinurie kommt es zu einer erhöhten Proteinausscheidung durch vermehrte Filtration und Ausscheidung von kleinmolekularen Serumproteinen. Sie findet sich u. a. beim Multiplen Myelom, Rbdomyolyse oder intravasaler Hämolyse. Deutliche Diskrepanzen im Sinne einer hohen Gesamteiweiß- und niedriger Albuminausscheidung (Albumin/Gesamt-Protein < 0.3) weisen darauf hin.

Postrenale Proteinurie

Alpha-2-Makroglobulin ist ein sehr großes Protein (MG 750.000). Moleküle dieser Größe gehen auch bei geschädigten Glomeruli nur in geringer Menge in den Harn. Bei Blutungen im Urogenitaltrakt ist dieses Protein in relativ hoher Konzentration vorhanden. Ein auf über 0.02 erhöhter alpha-2-Makroglobulin/Albumin-Quotienten ist ein Hinweis auf eine postrenale Proteinurie, z. B. bei Harnwegsinfekten, Tumoren, Steinen etc.

Renale Proteinurie

Renale Proteinurien werden hauptsächlich bezüglich ihrer glomerulären oder tubulären Genese klassifiziert. **Glomeruläre** Proteinurie entstehen durch den Verlust der Fähigkeit des Glomerulums, große Proteinmoleküle (MG > 67 kD) im Blut zurückzuhalten. Unterschieden in „selektiv“ und „unselektiv“ werden sie durch die verschiedenen Molekülgrößen der ausgeschiedenen großen Proteine wie Albumin, IgG und Transferrin. Bei **tubulären** Proteinurien ist das Nierentubulus-System nicht mehr ausreichend in der Lage, Rückresorption und Katabolisierung der (normal) glomerulär filtrierten Proteine zu gewährleisten, sodass verstärkt Proteine mit niedrigem Molekulargewicht, wie z. B. Alpha-1-Mikroglobulin und Beta-2-Mikroglobulin im Urin nachweisbar sind.



Folgende fünf Typen werden nach diesem Schema unterschieden:

Unselektiv-glomeruläre Proteinurie

Vermehrte Filtration und ungenügende Resorption aller großen Proteine (50-350 kD), zusätzlich zu Albumin und Transferrin (selektiv) ausgeprägte IgG-Ausscheidung

Selektiv-glomeruläre Proteinurie

Vermehrte Filtration und ungenügende Resorption einiger (selektiver) großer Proteine (50-130 kD), relativ zu Albumin und Transferrin geringe IgG-Ausscheidung

Komplett tubuläre Proteinurie

Glomeruläre Filtration ungeschädigt, tubuläre Rückresorption defekt, kleinemolekulare Proteine wie β 2-Mikroglobulin und α 1-Mikroglobulin (10-70 kD) erscheinen im Harn

Unselektiv-glomerulär und komplett tubuläre Mischproteinurie

Vermehrte Ausscheidung glomerulär filtrierter Proteine und tubulärer rückresorbierter Proteine (10-150 kD)

Unselektiv-glomerulär und partiell tubuläre Mischproteinurie

Vermehrte Ausscheidung glomerulär filtrierter Proteine und tubulärer rückresorbierter Proteine (30-150 kD)

Die Proteinmuster verschiedener Erkrankungen können sich ähneln. Reine Albuminurien finden sich u. a. im Frühstadium einer diabetischen Nephropathie oder bei einer Minimal-Change-Glomerulopathie. Glomeruläre Erkrankungen sind durch einen Verlust des Siebcharakters der Basalmembran auf Grund von Struktur- oder Ladungsveränderungen bedingt. Selektive glomeruläre Proteinurien, die auf strukturelle Änderungen der Basalmembran hinweisen, sind prognostisch günstiger als unselektive glomeruläre Proteinurien einzustufen. Kommt bei bestehender glomeruläre Proteinurie zusätzlich eine tubuläre Komponente hinzu (z. B. im Spätstadium diabetischer Nephropathien), verschlechtert dies die Prognose. Gemischt glomeruläre und tubuläre Proteinurien finden sich u. a. bei systemischen Vaskulitiden und Amyloidose. Störungen der tubulären Funktion bei tubulo-interstitiellen Nierenerkrankungen bei Analgetika-Nephropathie oder tubulotoxische Nephropathien führen zu einer vermehrten Ausscheidung kleinerer Proteine. Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978-129 zur Verfügung.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In den vergangenen Ausgaben haben wir uns bemüht, Sie aktuell über Ebola zu informieren. Die aktuellen Meldungen besagen, dass die Zahl der Neuinfektionen in Westafrika zurückgegangen ist; ein Grund zur Hoffnung, aber noch nicht zur Entwarnung.

Wir hoffen, dass wir Ihnen auch im Neuen Jahr wieder in unserem Newsletter interessante Themen bieten können, die sowohl für die Kolleginnen und Kollegen in den Krankenhäusern als auch im niedergelassenen Bereich von Interesse sind.

Anregungen Ihrerseits zu anderen Themen nehmen wir gerne auf oder bemühen uns, eine entsprechende Fortbildungsveranstaltung zeitnah zu organisieren.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

LABOR DÜSSELDORF

MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: info@labor-duesseldorf.de

www.labor-duesseldorf.de

ärztliche apparate-gemeinschaft

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: info@apparategemeinschaft.de

www.apparategemeinschaft.de

- Ich möchte das neue Leistungsverzeichnis
- Ich bin an der papierlosen Auftragserteilung interessiert
- Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: