Urindiagnostik bei Nierenerkrankungen[1]

Axel Regeniter[a], André Scholer[a], Werner H. Siede[b]

[a] Labormedizin, Universitätsspital Basel,
[b] Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Klinikum Lippe-Lemgo, Lemgo, Deutschland

Quintessenz

- Die Analyse spezifischer Proteine aus dem zweiten Morgenurin hinsichtlich des Kreatiningehalts der Probe erlaubt heute nicht nur den Nachweis oder Ausschluss von Nierenerkrankungen, sondern darüber hinaus auch eine Differenzierung und Verlaufskontrolle von Nephropathien.
- Störungen lassen sich aufgrund ihres Markerproteinprofils in solche mit einem hauptsächlich glomerulären oder tubulären Anteil und zusätzlich in weitere Untergruppen einteilen.
- In Zusammenhang mit den Teststreifenresultaten kann die Quelle einer Blutung mit spezifischen Quotienten näher eingegrenzt und Kontaminationen von tatsächlichen renalen Proteinurien unterschieden werden.
- Eine Plausibilitätsprüfung und Interpretation der erhaltenen Ergebnisse ist unbedingt erforderlich. Da eine Vielzahl von Regeln überprüft werden muss, ist eine Berechnung und Darstellung der Ergebnisse mit Hilfe von wissensbasierten Systemen in Kombination mit einer graphischen Befunddarstellung sinnvoll.

Summary

Proteinuria diagnostics and kidney disease

- *The analysis of specific marker proteins in urine, related to their urinary creatinine content, has led to considerable improvement in the early detection, prevention, prognostic significance and therapeutic monitoring of kidney and urinary tract diseases.*
- *The marker protein profile approach classifies renal diseases of glomerular and tubular origin and their respective subgroups, which are of prognostic significance.*
- *Renal proteinuria can be distinguished from postrenal (contamination) proteinuria using dipstick results and specific marker protein quotients.*
- *The calculation of numerous ratios and formulas and the complex knowledge not available in the general laboratory requires the use of a knowledge-based system in combination with a specific graphic signature pattern.*

Vorwort

Durch die rapide technische Entwicklung der letzten Jahre können heute im Routinelabor nicht nur das Albumin, sondern zahlreiche weitere Urinproteine quantitativ einfach bestimmt werden. Die Analyse ihrer spezifischen Ausscheidungsmuster im zweiten Morgenurin, bezogen auf den Kreatiningehalt der Probe, ermöglicht es, den Nachweis oder den Ausschluss von spezifischen Nierenerkrankungen zu führen. Weiterhin kann durch ihre wiederholte quantitative Messung der Verlauf einer Nierenerkrankung dokumentiert werden.

Entwicklung der Urindiagnostik

Die Analyse des Urins gilt als die älteste medizinisch-chemische Untersuchung, die auf wissenschaftlicher Basis bereits seit dem Mittelalter durchgeführt wird. Bekannte und frühzeitige Entwicklungen waren der Nachweis von Eiweiss im Urin durch Johann Florian Heller (1813–1871) oder auch der von Henry Bense-Jones (1813–1875) 1848 beschriebene, eigenartige im Harn auftretende Eiweisskörper, der beim Erwärmen ausfiel und sich bei Siedetemperatur wieder auflöste. C. A. Trommer (1805–1875), Chemiker und Tierarzt, überdrüssig, den Krankheitszustand seiner Tochter stets anhand des Uringeschmacks zu beurteilen, entwickelte schon 1841 den Zuckernachweis. So nahmen die Urinuntersuchungen lange vor den Blutuntersuchungen einen ausgedehnten Teil in den Lehrbüchern der Inneren Medizin ein [1].
Die übliche Labormethodik bestand bis vor kurzem in der Durchführung des Streifentestes auf Protein, Leukozyten und Erythrozyten als Screeningmethode. Bei positivem Nachweis folgte die Urinmikroskopie für die Beurteilung von Zellen und Zylinder. Weitere Spezialuntersuchungen wie Clearance, Bakteriologie und die quantitative Messung von Elektrolyten und Metaboliten im Urin schlossen sich an. Zu den Untersuchungen mit besonderem apparativem und manuellem Aufwand gehörte in den letzten Jahren auch die molekulargewichtsbezogene Auftrennung und der Nachweis geringster Mengen ausgeschiedener Urinproteine mit Hilfe der Gel-Elektrophorese (SDS-PAGE). Neben der aufwendigen Analytik müssen die auf dem Gel sichtbaren Proteinausscheidungsmuster auch beurteilt werden, weshalb sie ausserhalb nephrologischer Speziallabors recht selten durchgeführt wurde.
Im Routinelabor können jedoch heute alternativ zahlreiche Urinproteine quantitativ einfach bestimmt werden. Dies ermöglichte die Entwicklung von technisch ausgereiften Nephelometern in Kombination mit Reagenzien auf der Basis von

1 Überarbeitete Version eines Artikels aus «Labmed», Januar 2003.

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 949 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

monoklonalen Antikörpern. Damit entwickelte sich z.B. die Albuminbestimmung in wenigen Jahren von einem wenig empfindlichen Nachweis in der Urin-Elektrophorese zu einem präzisen quantitativen Test mit einer unteren Nachweisgrenze von etwa 4 mg/L, und die Überwachung der Albuminausscheidung etablierte sich bei der Stoffwechselkontrolle diabetischer Patienten. Neben dem Albumin existieren heute jedoch zahlreiche weitere Markerproteine, die eine differenziertere Beurteilung einer Nierenschädigung ermöglichen (Übersicht bei Hong [2]).

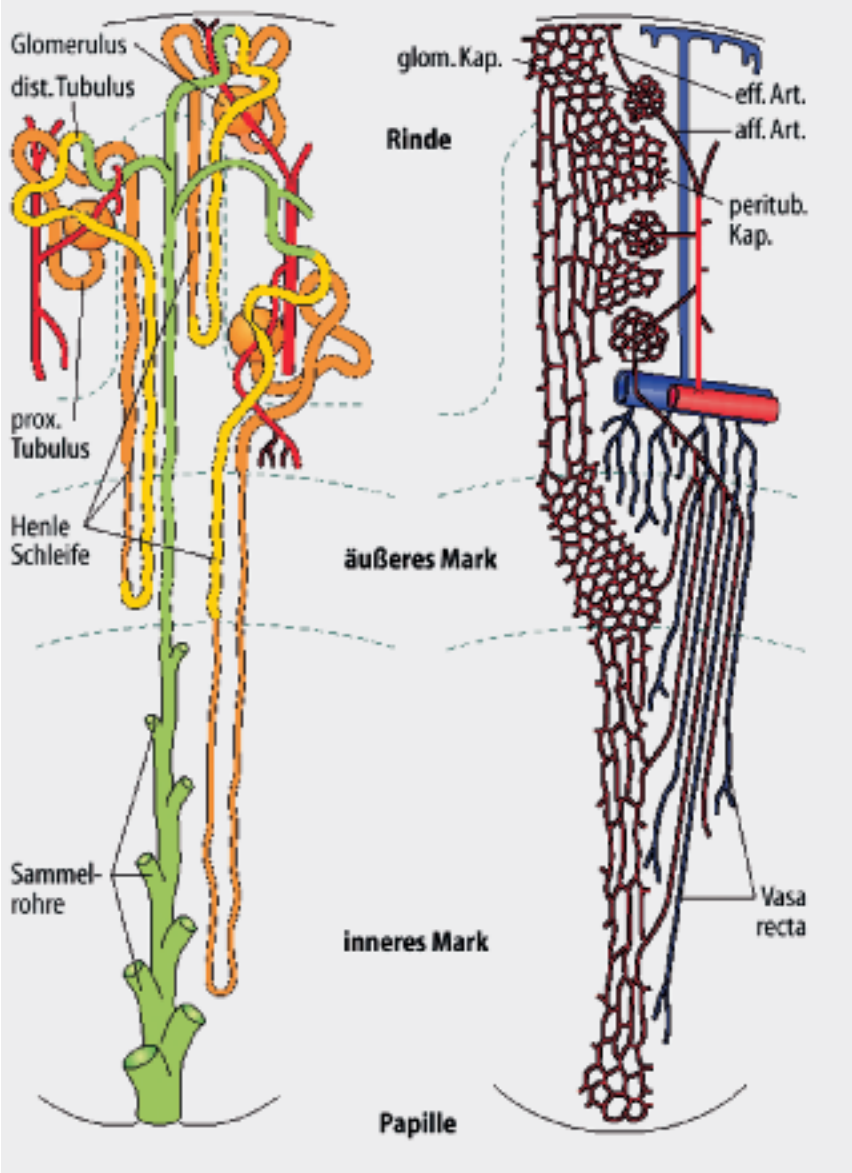

Abbildung 1
Strukturelle Organisation der Niere: Das Nephron.
Linker Bildteil: Dargestellt sind 3 Nephrone und das Sammelrohrsystem. Oberflächliche Nephrone haben kurze Henle-Schleifen, tiefe (juxtamedulläre) Nephrone dagegen lange Schleifen, die bis ins innere Mark reichen. An die Glomeruli schliessen sich die proximalen Tubuli, die Henle-Schleifen und die distalen Tubuli an, die in das Sammelrohrsystem münden. Rechter Bildteil: Anordnung der Gefässe in der Niere: Aus den Aa. interlobulares gehen afferente Arteriolen ab, die in das glomeruläre Kapillarknäuel münden. Von hier wird das Blut über efferente Arteriolen in das peritubuläre Kapillarnetz geleitet. Beachte, dass juxtamedulläre Glomeruli über efferente Arteriolen in markwärts ziehende Vasa recta münden. (Aus: Schmidt RF, Lang F, Thews G. Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 29. Auflage. Berlin/Heidelberg/New York: Springer; 2005. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)

Pathophysiologie der Niere

Spezifische Protein-Ausscheidungsmuster erlauben Rückschlüsse auf spezifische Nierenerkrankungen. Dies erklärt sich aus der Nierenphysiologie (Abb. 1). Die kleinste Funktionseinheit in der Niere bildet das Nephron. In seinem glomerulären Anteil findet die Primärharnbildung statt. Die glomeruläre Basalmembran, durch die der Primärharn gepresst wird, wirkt als zweifacher Filter: Zum einen ist die Fenestrierung so eng, dass sie unter physiologischen Bedingungen nur kleinmolekulare Proteine durchlässt (Abb. 2), zum anderen hält ihre negative Ladung gleichartig negativ geladene Proteine durch den Abstossungseffekt zusätzlich zurück (Anionenfilter). Es kann allerdings bereits zu einer Ausscheidung relativ grossmolekularer glomerulärer Proteine (Albumin, Transferrin) nicht nur bei strukturellen, sondern auch schon bei funktionellen Veränderungen (= Ladungsverlust) der Basalmembran kommen. Letztere sind zumindest teilweise reversibel. Das relativ grosse glomeruläre Markerprotein Albumin wird heute zur Verlaufskontrolle eines Diabetes benutzt, weil die Albuminkonzentration nicht nur einen direkten Rückschluss auf die diabetischen Nierenveränderungen sondern auch auf Stadium und Prognose der Grunderkrankung ermöglicht [3–6].
In dem auf das Glomerulus folgenden tubulären Anteil der Niere findet die Rückresorption der im Primärharn noch in grosser Anzahl enthaltenen kleinmolekularen Proteine statt (Abb. 3). Eine Überlaufproteinurie, wie sie zum Beispiel bei Myelompatienten gefunden wird, kann diese Transportmechanismen überlasten. Damit kommt es zu einer starken Ausscheidung von Kappa- und Lambda-Ketten, ohne dass ursächlich eine

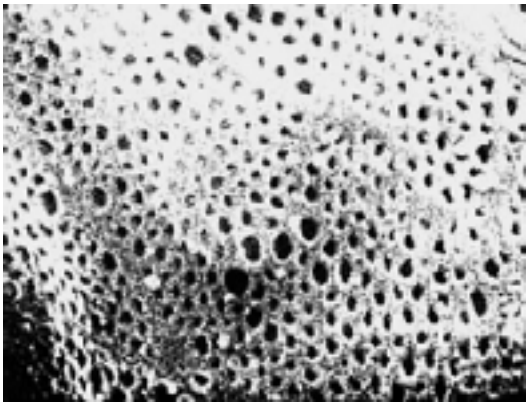

Abbildung 2
Elektronenmikroskopie eines Glomerulus.
(Aus: Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. New York: Igaku-Shoin; 1995. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)

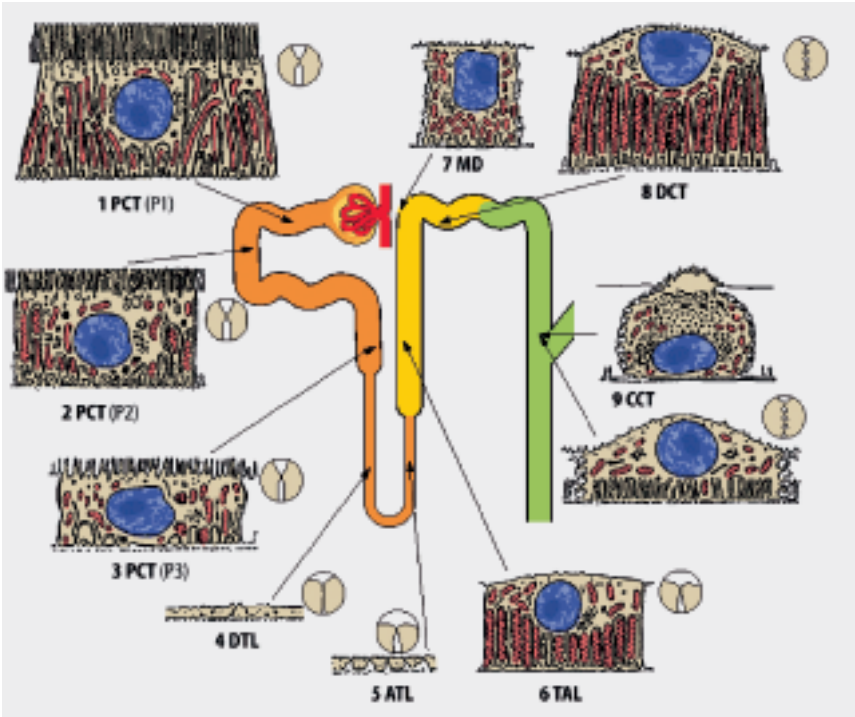

Abbildung 3
Struktur des Tubulus. Die Epithelzellen sind mit der dem Tubuluslumen zugewandten apikalen Seite nach oben dargestellt. Die neben den Zellen angeordneten kreisförmigen Detailzeichnungen sind vergrösserte Darstellungen der Schlussleisten (Zonulae occludentes, englisch: tight junctions).
1: proximaler gewundener Tubulus (Segment S1), 2: proximaler gewundener Tubulus (Segment S2), 3: proximaler gestreckter Tubulus (Segment S3), 4: dünner absteigender Schenkel, 5: dünner aufsteigender Schenkel, 6: dicker aufsteigender Schenkel der Henle-Schleife, 7: Macula densa, 8: distaler gewundener Tubulus, 9: kortikaler Teil des Sammelrohres; oben: dunkle Zelle; unten: helle Zelle. Mitochondrienreichtum weist auf hohe aktive Transportleistung hin (1–2 und 6–8). Kleine flache Zellen weisen keinen messbaren aktiven Transport auf (4–5). Starke Einfältelung der apikalen Membran (Oberflächenvergrösserung) sowie punktartige Zonulae occludentes sind typisch für «lecke» Epithelien mit grosser Durchlässigkeit, hohen Transportraten und der Unfähigkeit, gegen nennenswerte Gefälle zu transportieren [1–2]. Ausgeprägte reissverschlussartige Zonulae occludentes sind typisch «mässig lecke» bzw. «mitteldichte» Epithelien mit geringerer Durchlässigkeit, geringeren Transportraten und der Fähigkeit, gegen starke Gefälle zu transportieren. (Aus: Schmidt RF, Lang F, Thews G. Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 29. Auflage. Berlin/Heidelberg/New York: Springer; 2005. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)

Nierenerkrankung vorliegt. Diese *«prärenale»* Proteinurie beruht damit nicht auf einer eingeschränkten Nierenfunktion.
Anderseits reagiert die tubuläre Rückresorption kleinmolekularer Proteine sehr empfindlich auf äussere Einflüsse, weil sie viel Energie benötigt. Substanzen (z.B. Cadmium, chronische Belastung z.B. bei Arbeitern in der metallverarbeitenden Industrie [7]), systemische Erkrankungen (Malaria [8]) oder Medikamente mit Nephrotoxizität (Antibiotika, z.B. Aminoglykoside [9]) führen zu einer Störung der Rezeptor-vermittelten Endozytose und damit vermindertem Rücktransport kleinmolekularer Substanzen. Es kommt in Abhängigkeit von der Stärke der Schädigung zum Auftreten tubulärer Markerproteine im Urin (Alpha-1-Mikroglobulin, retinol-bindendes Protein, Beta-2-Mikroglobulin).

Auch fortschreitende, chronische Nierenerkrankungen können sich primär aus schlecht erkennbaren Läsionen des Tubulus oder des Tubulo-Interstitium entwickeln. Nicht immer lässt sich die Ursache solcher Veränderungen ermitteln.

Praktisches Vorgehen

Zur Messung der Proteinausscheidung wird häufig noch die 24-Stunden-Urinsammlung mit anschliessender Bestimmung des Gesamtproteins durchgeführt. Nachteilig ist die schwierige Durchführung, die nur selten und dann meist auch nur während eines stationären Aufenthaltes korrekt durchgeführt wird. Auf der Suche nach einer einfacher durchzuführenden Alternative etablierte sich die Messung der Proteinkonzentrationen aus dem zweiten Morgenurin. Werden diese auf die Kreatininkonzentration der Probe bezogen, sind die Werte vergleichbar mit 24-Stunden-Urin-Messungen, was mittlerweile durch eine Vielzahl von Publikationen dokumentiert wurde [10–13].
Im Serum hat sich die Methode nach Biuret zum Gesamtproteinnachweis fest etabliert. Bei den heutigen, sehr viel empfindlicheren Methoden zur Messung von Einzelproteinen und unserem heutigen Verständnis der Nierenphysiologie ist sie für die Proteinbestimmung im Urin zu unempfindlich [14]. Eine Alternative bildet zum Beispiel die Benzethoniumchlorid- [15] oder auch die Pyrogallolrot-Methode [16], die auf den meisten Automatensystemen adaptiert werden kann. Ein besonderer Nachteil aller Proteinmethoden liegt jedoch in der sehr schlechten Erfassung von kleinmolekularen (= tubulären rückresorbierten) Proteinen. Ihre gemessene Konzentration, zum Beispiel die der freien Leichtketten, beträgt nur etwa 40–70% der tatsächlichen Konzentration [16]. Die alleinige Totalproteinbestimmung ist deshalb nicht geeignet, eine *Bence-Jones-Proteinurie* oder eine renal-tubuläre Schädigung auszuschliessen.

Diagnostik von Nierenschädigungen

Um die glomeruläre Filtrationsrate und damit die Nierenfunktion besser als mit dem Serum-Kreatinin beurteilen zu können, ist die Serummessung von Cystatin C propagiert worden. Sie ist im Gegensatz zum Serum-Kreatinin nicht abhängig von der Muskelmasse, konnte sich jedoch, nicht zuletzt auch aus Kostengründen, nicht allgemein durchsetzen [17, 18].
Die MDRD-Formel wird dagegen mittlerweile von vielen Organisationen empfohlen, um die glomeruläre Filtrationsrate bei Erwachsenen mit chronischen Nierenerkrankungen und auch bei Risikopatienten zu ermitteln [19]. Sie hat den Vorteil, dass sie ohne Körpergewicht nur

aus dem Alter, dem Geschlecht und der Rasse (Afrikaner/Nichtafrikaner) errechnet werden kann. Vor einer unkritischen Anwendung wird gewarnt [20], weil die Formel in anderen Populationen bis jetzt wenig evaluiert worden ist, die starre Stadieneinteilung physiologische Altersveränderungen nicht berücksichtigt und die Clearance bei Patienten mit einem sehr hohen oder sehr tiefen Körpergewicht grob von der etablierten Cockgraft- und Gault-Formel abweicht. Aus Vergleichen der Nephrologie Basel mit der Inulin-Clearance haben sich die Clearance nach Cockgraft und Gault (Dettli bei enzymatischer Kreatininbestimmung) als zumindest ebenbürtig erwiesen (D. Tsinalis und G. Thiel, persönliche Mitteilung). Im Proteinurie-Bericht werden beide Formeln gegenübergestellt (Abb. 4 📷). Bei Kindern unter 18 Jahren ist die MDRD-Clearance nicht anwendbar und wird durch die Schätz-Clearance nach Schwartz oder Counahan-Barrat ersetzt, die beide zusätzlich zum Körpergewicht die Angabe der Körpergrösse benötigen. Detaillierte Informationen finden sich in [21].

Die differenzierte Betrachtung einzelner Urinproteine begann Mitte der siebziger Jahre mit der Einführung einer weitgehend automatisierten Methode zur molekulargewichtsbezogenen Auftrennung der Urinproteine (SDS-PAGE). Die durch sie erhaltenen Proteinmuster konnten in überwiegend glomeruläre oder tubuläre Muster eingeteilt werden und auch darüber hinaus differenziert werden. Kann man zum Beispiel neben Albumin (MG 67 KD) und Transferrin (MG 90 KD) auch IgG im Urin (MG 150 KD) nachweisen, spricht man von einer «*nicht selektiven*», alle Proteine umfassenden *glomerulären* Proteinurie. Bei einer «*selektiven*» glomerulären Störung ist dagegen die glomeruläre Basalmembran noch teilweise funktionsfähig. Das grossmolekulare IgG wird im Körper zurückbehalten und ist somit nicht oder nur in geringen Mengen im Urin nachweisbar. Ein solches Proteinmuster ist dann meistens mit einer besseren Prognose für die Patienten verbunden. Auf tubulärer Seite lassen sich in ähnlicher Weise «*komplette*» von «*inkomplett tubulären*» Schädigungen abgrenzen. Boesken korrelierte als erster die verschiedenen glomerulären und tubulären Muster mit verschiedenen Nierenerkrankungen [22–24] und auch mit der Nierenbiopsie [25], die im Laufe der Zeit ergänzt wurden [8].

Die in der SDS-PAGE sichtbaren Veränderungen berücksichtigen dabei hauptsächlich das Auftreten spezifischer Proteinmuster, ohne das Ausmass der quantitativen Veränderungen zu berücksichtigten. Die von Boesken [22] beobachteten Proteinuriemuster lassen sich problemlos und methodisch einfacher mit der quantitativen Analyse von Einzelproteinen nachvollziehen [26–28]. Hoffmann und Guder kombinierten die Teststreifenergebnisse von Leukozyten und Erythrozyten mit der Messung einzelner Urinproteine. Es gelang ihnen aufgrund der Quotienten (IgG/Albumin) und (Alpha-2-Makroglobulin/Albumin), eine renale von einer postrenalen Blutungsquelle abzugrenzen [29, 30]. Eine *tubulo-interstitielle* kann von einer *glomerulären Hämaturie* aufgrund des Verhältnisses Alpha-1-Mikroglobulin/Albumin differenziert werden [11]. Eine quantitative Proteindiagnostik sollte diese Quotienten berücksichtigen, um zum Beispiel die lokale Ausscheidung von IgG in die Harnwege im Rahmen einer Hämaturie oder eines Harnweginfektes von glomerulär ausgeschiedenem IgG zu unterscheiden. Seitdem können Proteinurien von den sehr ähnlichen Kontaminationsmustern unterschieden werden (*«postrenale Kontamination»*).

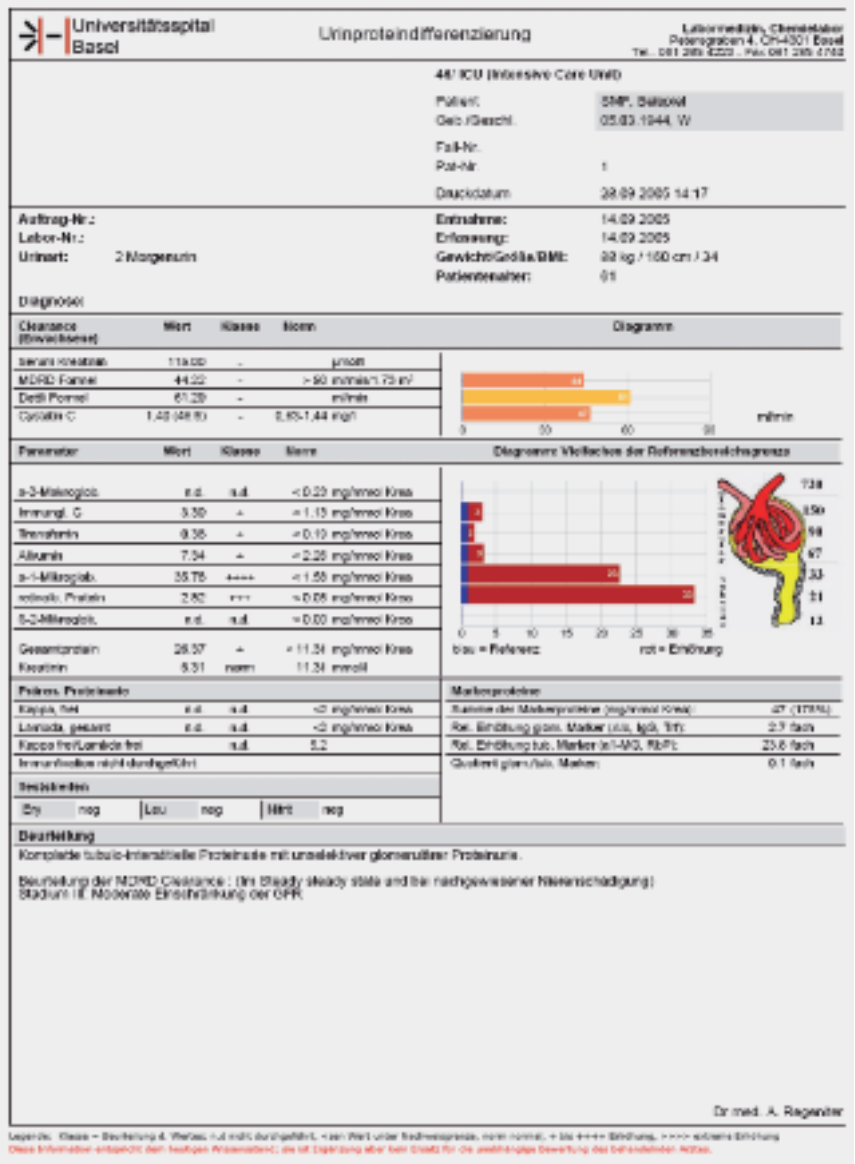

Abbildung 4
Ausdruck eines Proteinurie-Befundes. Um Werte mit unterschiedlichen Referenzbereichen vergleichen zu können, wird das Vielfache des oberen Referenzbereiches (Ratio) gebildet. Werte ≤1 liegen im Referenzbereich (in der Grafik blau), >1 sind pathologisch (rot). Alle Werte werden zusätzlich von normal bis extrem pathologisch in neun Gruppen klassifiziert (n, +++, >>>>). Neben den Werten werden zahlreiche Formeln gebildet und interpretiert. Das entstandene Klassifikationsmuster wird dann mit Einträgen (Interpretationen) in einer Datenbank verglichen und die dementsprechenden Interpretationstexte hinzugefügt. Im oberen Abschnitt wird die glomeruläre Filtrationsrate auf unterschiedliche Art beurteilt.

Eine prärenale Proteinurie kann durch eine starke Diskrepanz zwischen der Gesamt-Proteinkonzentration und der Summe der Haupt-Markerproteine erkannt werden [28]. Häufig liegt bei dieser Konstellation eine «*Bence-Jones-Proteinurie*» vor, die anhand des Verhältnisses von freien Kappa- und Lambda-Leichtketten oder durch eine Immunfixations-Elektrophorese bestätigt oder ausgeschlossen werden kann. Die Bestimmung der *freien Leichtketten* bietet sich generell – auch unabhängig von oder zusätzlich zur Proteinurie-Diagnostik – als Screeningtest bei der Fragestellung auf das Vorliegen eines Bence-Jones-Proteins an, da nun nephelometrische Verfahren mit ausreichender messtechnischer Spezifität und Sensitivität (Nachweisgrenze ungefähr 2 mg/L) zur Verfügung stehen. Im normalen Urin liegen die Konzentrationen der freien Leichtketten um oder unterhalb der Nachweisgrenze, erhöhte Werte finden sich regelmässig – ausser bei der Bence-Jones-Proteinurie – bei tubulären Schäden. Bei einem Tubulusschaden werden beide Leichtketten-Anteile im physiologischen Verhältnis im Urin ausgeschieden; das Verhältnis Kappa- zu Lambda-Ketten ist unverändert. Bei der *Bence-Jones-Proteinurie* handelt es sich dagegen um eine *Überlaufproteinurie* durch Überproduktion nur einer monoklonalen Leichtkette, das Kappa/Lambda-Verhältnis verschiebt sich einseitig (<1 oder >3,7; [31]). Diese Fälle kann eine Immunfixations-Elektrophorese bestätigen, wobei hier einschränkend ihre schlechtere Sensitivität (Nachweisgrenze schwankend zwischen 20 und 50 mg/L) zu berücksichtigen ist. Eine Konzentrierung des Urins ist wegen des Auftretens von Artefakten («Leiter-Phänomen») nicht zu empfehlen [32, 33]. Ein Kappa/Lambda-Quotient zwischen 1 und 3,7 schliesst eine Bence-Jones-Proteinurie jedoch weitestgehend aus [31], so dass in einem Grossteil der Fälle auf die teure und arbeitsaufwendige Immunfixations-Elektrophorese verzichtet werden kann.

Die Möglichkeiten der Proteindiagnostik sind heute im allgemeinen anerkannt. Eine Proteinurie-Abklärung ist bei zahlreichen Erkrankungen (Tabellen 1 und 2) sinnvoll. Bis jetzt wird aber meist nur die Bestimmung des Albumins routinemässig angefordert. Schon die Bestimmung von Alpha-1-Mikroglobulin als relativ neuem Marker der tubulären Funktion ist noch nicht allgemein etabliert. Die Kombination verschiedener Markerproteine mit unterschiedlichen Normalbereichen, zusätzlich bezogen auf den Kreatiningehalt, die Berechnung von Quotienten und die Berücksichtigung der Teststreifenresultate ist manuell und mit vertretbarem Zeitaufwand nicht mehr durchführbar. Zu einer sinnvollen Urinprotein-Diagnostik gehört auch die nachvollziehbare Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Deshalb ist der Einsatz von Expertensystemen wie «*MDI LabLink*», erhältlich über Beckman Coulter, erforderlich [34–37].

Dabei ist für die grafische Darstellung der Marker-Proteine eine gemeinsame Bezugsgrösse erforderlich. Laborwerte weichen sowohl bei den Masseinheiten als auch bei den Referenzbereichen voneinander ab, obwohl sie sich auf das gleiche Organsystem beziehen. Die Werte werden miteinander vergleichbar, wenn sie durch ihre obere Referenzbereichsgrenze (p 97,5) geteilt und als Vielfaches davon dargestellt werden. Die auf die Kreatininkonzentration bezogenen Urinproteine werden dann absteigend nach ihrem Molekulargewicht geordnet und neben einem schematischen Nephron dargestellt. Proteine, die im Referenzbereich liegen, werden durch einen blauen Balken, erhöhte Proteine mit einem roten Balken gekennzeichnet. Die Proteine bilden nun bestimmte Muster, die charakteristisch für typische pathobiochemische Vorgänge sind. Die

Tabelle 1. Marker-Proteine im Urin: Medizinische Indikationen (nach Scherberich).

Proteinurie
Mikrohämaturie
Leukozyturie mit oder ohne Bakteriennachweis
Normoglykämische Glukosurie
Unklare Niereninsuffizienz mit oder ohne Proteinurie; Kreatinin i.S. >115 µmol/L (>1,4 mg/dl)
Hypertonie; «unklare Ödeme»
Systemerkrankungen, bei denen eine renale Beteiligung häufig auftritt
Diabetes mellitus
Nephrotoxische Medikamente (nicht-steroidale Antirheumatika, ACE-Hemmer, Antibiotika, Zytostatika, Cyclosporin A, Röntgen-Kontrastmittel)
Infektionen (Streptokokken, HBV, HIV, Malaria ...)
Steinträger; Hypokaliämie; Hypercalcämie; Hypophosphatämie
EPH-Gestose
Nierentransplantation

Tabelle 2. Markerproteine im Urin: klinische Anwendungen (Differenzierung und Früherkennung).

Glomerulären Proteinurien *(Mikroalbuminurie)*
Diabetes mellitus
Hypertension
Systemische rheumatische Erkrankungen
EPH-Gestose
Tubuläre Proteinurien
Primär tubuläre Nierenerkrankungen
Nephrotoxizität von Medikamenten
Prärenale Proteinurien
Monoklonale Leicht-Ketten *(Bence-Jones-Protein)*
Verlaufskontrolle
Steroide / ACE-Hemmer (un*selektive / selektive glomeruläre* Proteinurie)
Glomeruläre Proteinurien («nephrotisches Syndrom»)
Nach Nierentransplantation
Prognostische Bedeutung
Retinol-bindendes Protein *(komplette tubuläre Proteinurie)* [42]
Alpha-1-Mikroglobulin (Cut-off 3,2 mg/mmol Kreatinin) [46]
IgG (Cut-off 12,5 mg/mmol Kreatinin)

graphische Darstellung erlaubt eine nahezu unmittelbare Erkennung («Blick-Diagnose») des vorliegenden Proteinurie-Typs, was am besten auf dem Auszug des farbigen Originalausdruckes zu erkennen ist (Abb. 4). Weiterhin werden die Daten numerisch dargestellt und der zugrundeliegende pathobiochemische Defekt mit einem zusätzlichen Interpretationstext klassifiziert.
Die Texte stammen aus der Datenbank von «*MDI LabLink*». Das Muster der aktuellen Probe wird dort mit vordefinierten, in der Datenbank gespeicherten Mustern verglichen. Die Datenbank ist frei zugänglich, so dass der Anwender Programmfunktion und Ausgabe seinen Wünschen entsprechend anpassen kann. Die Definition der interpretierten Muster und auch der interpretierende Text können geändert, gelöscht oder ergänzt werden [35]. Die Länge des Interpretationstextes kann vielfältig angepasst und konfiguriert werden. Die Validität der Ergebnisse wird immer mittels eingebauter Plausibilitätskontroll-Algorithmen geprüft und kommentiert (z.B. Proben mit extremen Kreatininkonzentrationen, ungewöhnlichen IgG-Konzentrationen, Kontamination mit Erythrozyten oder Leukozyten). Der Text enthält die pathobiochemische Klassifikation der Proteinurie. Er kann weiterhin so konfiguriert werden, das ergänzende Messungen zur vollständigen Klassifikation der Proteinurie vorgeschlagen werden («Reflex-Testung»). Der Text kann auf Wunsch ergänzt werden durch exemplarisch aufgeführte typische Erkrankungen, die bei dem gemessenen Proteinurie-Muster typischerweise vorkommen.
Ein separater Ausdruck dient der Verlaufskontrolle (Abb. 5 📷). Hier werden die quantitativen Veränderungen der Marker-Proteine tabellarisch und graphisch dargestellt und kommentiert. So lassen sich Verlauf der Erkrankung und/oder Therapieeffekte leicht überwachen.

Indikationen und Anwendung

Die vielfältigen Indikationen für die Differenzierung der Urinproteine sind in Tabelle 1 (nach *Scherberich*) tabellarisch zusammengefasst. Es handelt sich um verschiedene Konstellationen von Laborwerten, klinischen Zuständen, Symptomen und Erkrankungen, bei denen eine renale Beteiligung häufig und typisch ist, besonders auch bei Patienten, die mit potentiell nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden.
Tabelle 2 ergänzt die Darstellung und gibt einen Überblick über die wichtigsten Anwendungen der Proteinurie-Differenzierung. Besonders bedeutsam ist die Früherkennung von beginnenden und dann häufig noch reversiblen Nierenschädigungen. Das bekannteste Beispiel ist die «*glomeruläre Mikroalbuminurie*» die häufig bei Risikopatienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie vorliegt.
Da sich im tubulo-interstitiellen System die Pro-

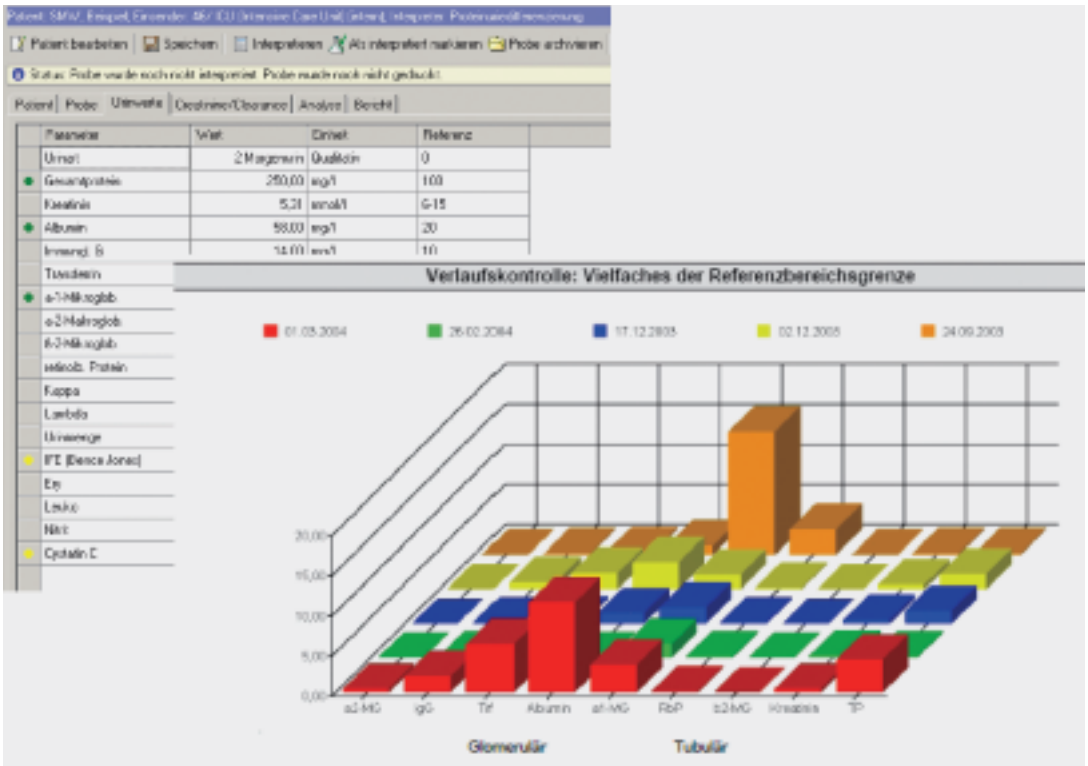

Abbildung 5
Verlaufsbeobachtung. Konsekutive graphische Darstellung der Laborwerte (Vielfaches des oberen Referenzbereiches) eines Patienten nach Nierentransplantation: Nach Nierentransplantation kommt es typischerweise zur Rückbildung der tubulären Proteinurie innerhalb der ersten drei Monate. Die zuletzt aufgetretende glomeruläre Proteinurie wurde in der Nierenbiopsie als vaskuläre Abstossungsreaktion beurteilt (Banff 2).

gredienz von Nierenerkrankungen meistens entscheidet, ist die Erkennung von häufig unterschätzten oder gar nicht erkannten tubulären Proteinurien von besonderer Bedeutung, Die prognostische Signifikanz von Marker-Proteinen ist vielfältig dokumentiert, so für Alpha-1-Mikroglobulin und IgG [38], und das retinol-bindende Protein als Marker der «*kompletten tubulointerstitiellen Proteinurie*» und damit ernsthaften tubulären Schädigung [39, 40], besonders auch bei Nierentransplantierten [41–43].

Das Gesamtprotein ist ein bewährter, aber unempfindlicher Parameter zum Nachweis einer renalen Erkrankung. Bei einer beträchtlichen Zahl von Patienten mit Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck) liegt trotz normalem Gesamtprotein eine erhöhte Albumin- oder Alpha-1-Mikroglobulinkonzentration vor. Für ein rationales, kosteneffektives Screening in der ärztlichen Praxis hat sich deshalb folgendes Vorgehen bewährt: Zunächst werden Teststreifen zum Nachweis von Erythrozyten/Hämoglobin und Leukozyten eingesetzt, das Gesamtprotein, Albumin und Alpha-1-Mikroglobulin als Marker der gomerulären und tubulären Funktion bestimmt und die Ergebnisse auf den Kreatiningehalt der Probe bezogen. Erst wenn eines dieser Proteine erhöht ist, sind weitere Marker zur vollständigen Differenzierung der Proteinurie erforderlich. Die Kosten für dieses interpretierte und qualifizierte Screening der tubulären und glomerulären Nierenfunktion liegen dann im Rahmen der separaten Bestimmung von Totalprotein, Albumin und Kreatinin im Urin.

Die quantitative Messung von glomerulären und tubulären Marker-Proteinen im Urin hat ihren Stellenwert aber auch in der Therapieüberwachung von Nierenerkrankungen [44]. Eine Bewertung der von uns dazu vorgeschlagenen Strategie und die Auswertung unserer langjährigen Erfahrungen ist kürzlich erschienen [34], ebenso eine Übersicht über unsere Erfahrungen mit graphisch orientierten Befunden [45].

Literatur

1 Colombo JP. Die Urinanalyse. In: Colombo JP, editor. Klinisch-chemische Urindiagnostik. Arbeitsgruppe «Urin» der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Chemie. CH 6343 Rotkreuz: LABOLIFE Verlagsgemeinschaft, 1994: 19–22.
2 Hong CY, Chia KS. Markers of diabetic nephropathy. J Diabetes Complications 1998;12:43–60.
3 Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. Med Clin North Am 1988;72:1465–92.
4 Mogensen CE. The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus. Second Edition ed. 3300 All Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Press, 1994.
5 Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria [see comments]. Lancet 1995;346:1080–4.
6 Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. Diabet Med 1998;15(Suppl 4):S51–S56.
7 Roels HA, Van Assche FJ, Oversteyns M, De Groof M, Lauwerys RR, Lison D. Reversibility of microproteinuria in cadmium workers with incipient tubular dysfunction after reduction of exposure. Am J Ind Med 1997;31:645–52.
8 Scherberich JE. Proteinurie bei Systemerkrankungen. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1987;93:481–93.
9 Woo KT, Lau YK. Pattern of proteinuria in tubular injury and glomerular hyperfiltration. Ann Acad Med Singapore 1997;26:465–70.
10 Bisaz E, Bianchetti MG, Donati R, Peheim E, Colombo JP, Oetliker OH. Vereinfachte Proteinuriebestimmung bei Kindern aus einer einzelnen Urinprobe. Simplified determination of proteinuria in children using a single urine sample. Klin Padiatr 1994;206:387–91.
11 Hofmann W, Rossmuller B, Guder WG, Edel HH. A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992;30:707–12.
12 Mitchell SC, Sheldon TA, Shaw AB. Quantification of proteinuria: a re-evaluation of the protein/creatinine ratio for elderly subjects. Age Ageing 1993;22:443–9.
13 Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. Clin Nephrol 1995;43:110–5.
14 Zehnder R, Köchli HP. Proteine im Urin. In: Colombo JP, editor. Klinisch-chemische Urindiagnostik. Arbeitsgruppe «Urin» der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Chemie. CH 6343 Rotkreuz: LABOLIFE Verlagsgemeinschaft, 1994:197–222.
15 Iwata J, Nishikaze O. New micro-turbidimetric method for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. Clin Chem 1979;25:1317–9.
16 Orsonneau JL, Douet P, Massoubre C, Lustenberger P, Bernard S. An improved pyrogallol red-molybdate method for determining total urinary protein. Clin Chem 1989; 35:2233–6.
17 Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int 2004;65:1416–21.
18 Harmoinen A, Lehtimaki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic Accuracies of Plasma Creatinine, Cystatin C, and Glomerular Filtration Rate Calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) Formulas. Clin Chem 2003;49:1223.
19 National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Guideline 4. Estimation of GFR. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 2):S93–S102.
20 Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, De ZD, Curhan GC, de Jong PE. Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. J Am Soc Nephrol 2004;15:1316–22.
21 Hofmann W. MDRD formula and cystatin C. Improvements in the assessment of the glomerular filtration rate? MDRD-Formel und Cystatin C. Verbesserungen zur Erfassung der glomerulären Filtrationsrate? MDRD formula and cystatin C. J Lab Med (Laboratoriumsmedizin) 2005;29:139–45.
22 Boesken WH, Kopf K, Schollmeyer P. Differentiation of proteinuric diseases by discelectrophoretic molecular weight analysis of urinary proteins. Clin Nephrol 1973;1:311–8.
23 Boesken WH, Rohrbach R, Schollmeyer P. Vergleich von Histologie und Urinproteinanalyse (SDS-PAA-Discelektrophorese) bei Nierenerkrankungen. Nieren und Hochdruckkrh 1978;5:206–14.
24 Boesken WH. Diagnostic significance of SDS-PAA-electrophoresis of urinary proteins: different forms of proteinuria and their correlation to renal diseases. Curr Probl Clin Biochem 1979;9:235–48.
25 Boesken WH, Rohrbach H, Schollmeyer P. Comparison of Histology and Analysis of Proteinuria in Nephropathies. Vergleich von Histologie und Urinproteinanalyse (SDS-PAA-Discelektrophorese) bei Nierenerkrankungen. Nieren und Hochdruckkrankheiten 1978;5:206–14.
26 Maachi M, Fellahi S, Regeniter A, et al. Patterns of Proteinuria: Urinary Sodium Dodecyl Sulfate Electrophoresis Versus Immunonephelometric Protein Marker Measurement Followed by Interpretation with the Knowledge-Based System MDI-LabLink. Clin Chem 2004;50:1834–37.
27 Hofmann W, Guder WG. Moderne Methoden zur Proteindifferenzierung im Urin. Lab med 1999;13:336–44.

28 Boege F, Koehler B, Liebermann F. Identification and quantification of Bence-Jones proteinuria by automated nephelometric screening. J Clin Chem Clin Biochem 1990;28: 37–42.
29 Hofmann W, Schmidt D, Guder WG, Edel HH. Differentiation of hematuria by quantitative determination of urinary marker proteins. Klin Wochenschr 1991;69:68–75.
30 Guder WG, Hofmann W. Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. Clin Biochem 1993;26:277–82.
31 Regeniter A, Siede WH, Scholer A. Free Light chain measurement as a screening test for Bence-Jones proteinuria. (preparded for publication) 2002.
32 Harrison HH. The "ladder light chain" or "pseudo-oligoclonal" pattern in urinary immunofixation electrophoresis (IFE) studies: a distinctive IFE pattern and an explanatory hypothesis relating it to free polyclonal light chains. Clin Chem 1991;37:1559–64.
33 MacNamara EM, Aguzzi F, Petrini C, et al. Restricted electrophoretic heterogeneity of immunoglobulin light chains in urine: a cause for confusion with Bence Jones protein. Clin Chem 1991;37:1570–4.
34 Regeniter A, Siede WH, Scholer A, Huber P, Frischmuth N, Steiger JU. Interpreting complex urinary patterns with MDI LABLINK: a statistical evaluation. Clin Chim Acta 2000;297: 261–73.
35 Regeniter A, Siede WH, Seiffert UB. Computer assisted interpretation of laboratory test data with "MDI- LabLink". Clin Chim Acta 1996;248:107–18.
36 Hofmann W, Sedlmeir-Hofmann C, Ivandic M, Schmidt D, Guder WG, Edel HH. Befundung von Urin-Protein-Mustern auf der Basis klinisch gesicherter Patientenkollektive. Typische Beispiele mit Textbefunden. Assesment of urinary-protein patterns on the basis of clinically characterized patients. Typical examples with reports. Lab med 1993; 17:502–12.
37 Ivandic M, Hofmann W, Guder WG. Development and evaluation of a urine protein expert system. Clin Chem 1996; 42:1214–22.
38 Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. Kidney Int 2000;58: 1732–41.
39 Camara NO, Matos AC, Rodrigues DA, Pereira AB, Pacheco-Silva A. Early detection of heart transplant patients with increased risk of ciclosporin nephrotoxicity. Lancet 2001; 357:856–7.
40 Mastroianni KG, Nishida SK, Silva MS, Ajzen H, Pereira AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. Nephron 2000;86: 109–14.
41 Teppo AM, Honkanen E, Finne P, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Increased urinary excretion of alpha1-microglobulin at 6 months after transplantation is associated with urinary excretion of transforming growth factor-beta1 and indicates poor long-term renal outcome. Transplantation 2004;78:719–24.
42 Camara NO, Silva MS, Nishida S, Pereira AB, Pacheco-Silva A. Proximal tubular dysfunction is associated with chronic allograft nephropathy and decreased long-term renal-graft survival. Transplantation 2004;78:269–75.
43 Hosaka B, Park SI, Felipe CR, et al. Predictive value of urinary retinol binding protein for graft dysfunction after kidney transplantation. Transplantation Proceedings 2003; 35:1341–3.
44 National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Guideline 5. Assesment of proteinuria. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 2):S1–246.
45 Regeniter A, Steiger JU, Scholer A, Huber PR, Siede WH. Windows to the ward: graphically oriented report forms. Presentation of complex, interrelated laboratory data for electrophoresis/immunofixation, cerebrospinal fluid, and urinary protein profiles. Clin Chem 2003;49:41–50.
46 Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2001;38:240–8.

Korrespondenz:
Dr. med. Axel Regeniter
Departement Zentrallaboratorium
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
aregeniter@uhbs.ch