

## Klinische Chemie (grol 11-2005)

### Allgemein

- **Einflussgrösse:** *In vivo* Beeinflussung des Ergebnisses.
- **Störfaktor:** *In vitro* Beeinflussung des Ergebnisses.
- Referenzmethoden standardisiert nach ICD-Directive.
- **Referenzintervall** umfasst **95%** der gesunden Normalbevölkerung.

### System

B	Vollblut (AB, VB)
C	Kapillarblut
S	Serum
U	Urin

P	Plasma
ERC	Erys (Folsäure!)
SW	Serumwasser
BW	Blutwasser

L	Liquor
Su	Sudor (Schweiss)
M	Magensaft
Y	Unspezifiziert

- Analyt: Parameter, Eigenschaft → Exakte Benennung (CAVE: Abkürzungen!).
- Richtigkeit: Messwert = wahrer Wert.
- Präzision: Übereinstimmung von Wiederholungen.
- Nachweisgrenze: Geringste unterscheidbare Konzentration (Mittelwert + 3x Standardabweichung).
- **Analytische Sensitivität (Nachweisvermögen):** Kleinste unterscheidbare Konzentrationsdifferenz.  
§ Kritische Differenz: 3 x Standardabweichung (der Methode).
- **Analytische Spezifität:** Korrekte Erfassung der gesuchten Messgrößen.
- **Diagnostische Sensitivität:** Erkennung Erkrankter (erkannte Kranke / Anzahl Kranke).
- **Diagnostische Spezifität:** Ausschluss Gesunder (erkannte Gesunde / Anzahl Gesunde).
- **Prävalenz:** Kranke / Gesamtzahl.
- **Positiver prädiktiver Wert:** Anzahl richtig positiver (Krankheitswahrscheinlichkeit bei positivem Messwert).
- **Cut-off:** Entscheidungsgrenze zwischen diagnostischer Sensibilität und Spezifität.

### Messgrößenart

- Stoffmengenkonzentration [mol/l]
- Massenkonzentration [g/l]
- U: Enzymmenge die unter Standardbedingungen 1  $\mu$ mol/min Substrat umsetzt.
- Katalytische Enzymkonzentration: Substratumsatz / min [U/l], Substratumsatz/sek [ $\mu$ katal/l]
- § Stark von Versuchsbedingungen (Temperatur!) abhängig → IFCC-Standardbedingungen.

### Beurteilung

- Kumulative **Longitudinalbeurteilung (Verlauf)** über die Zeit im stabilen analytischen System.
- **Transversalbeurteilung** anhand festgelegter **Referenzwerte** im gleichen analytischen System.

### Tests

- Nephelometrie: Photometrische Streulichtmessung, auch als Immunassay.
- Turbidimetrie: Photometrische Trübungsmessung.

### Isoenzyme

- Katalysieren die gleiche Reaktion.
- Haben eine unterschiedliche Primärstruktur (genetisch determiniert).
- Zeigen unterschiedliches physikochemisches Verhalten (z.B. Chromatografie, Immuninhibition, thermische Inaktivierung).

### Alloenzyme

- Unterscheiden sich durch posttranslationale KH (nicht-Protein) Veränderungen.
- Langsamer Abbau (Akkumulation) als Makroenzyme (Enzym + Ig) → Anstieg ohne Krankheitswert.
- Isoliert erhöhte Enzymaktivität (Makro-AST, Makro Amylase etc...).

### HWZ

- Lang: CHE, CK, LDH<sub>1</sub>,  $\gamma$ GT, ACT.
- Kurz: AST, GIDH.

## Blutlabor

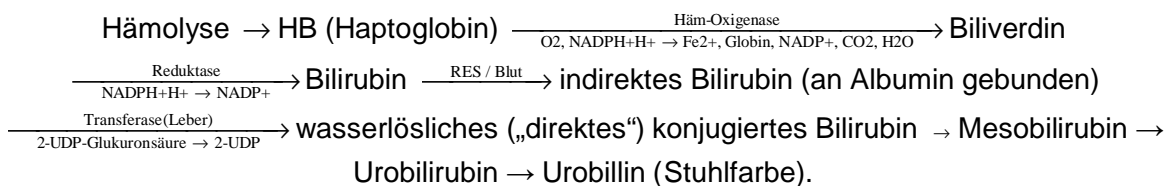
### Hämoglobin

- Hb<sub>A</sub>, Hb<sub>A2</sub>, Hb<sub>F</sub>; MetHb (mit Fe<sup>3+</sup>, kein O<sub>2</sub>-Transport!).
- Nachweis als **Cyan-Hämoglobin** (CN-Hb-Fe<sup>3+</sup>).
- § Spektroskopie der Soret-Banden von Porphyrinen.
- § Alternativ: Nachweis von freiem OxyHb direkt aus Plasma (λ: 577, 562, 602nm).
- Referenz: ♂: **140-180g/l** (8.1-11.2mmol/l), ♀: **120-160g/l** (7.4-9.9mmol/l).
- Vergleich mit Eryzahl, HK (MCV=HK/Eryzahl, MCH=Hb/Eryzahl, MCHC=Hb/HK).
- Freis Hb im Plasma <100mg/l: Hämolytische Anämie (Sichelzell, Kugelzell, Thalassämie). Immunreaktion, artifiziell (mechanisch, toxisch).
- **Rotfärbung** des Plasmas ab **200mg/l** freies Hb.
- Einflussgröße körperliche Arbeit: Makromoleküle + Laktat ↑.
- **MetHb**↑ durch Toxine (Nitrobenzole, Aniline, Phenylhydrazin, Nitrit), **Hb<sub>F</sub>** ist besonders oxidationsgefährdet.

### Gallenfarbstoffe (Bilirubin)

- **Lichtgeschützte** Aufbewahrung (→ Phototherapie bei *Icterus neonatorum*!).
- **Referenzwert <17µmol/l**, Sklerenikterus ab ~35µmol/l.
- Bilirubin ist ein Störfaktor bei vielen Analysen!

### Bilirubinstoffwechsel



### Photometrische Klassen

<b>α</b>	<b>Unkonjugiert</b> , lose an Albumin gebunden	<b>Indirekt</b> (Albumin muss vor Analyse verdrängt werden)
<b>β</b>	<b>Monoglukoronat</b>	<b>Direkt wasserlöslich</b>
<b>γ</b>	<b>Diglukoronat</b>	
<b>δ</b>	<b>Kovalent</b> an Albumin gebunden, <b>lange HWZ</b> (Wochen)	

- Unkonjugiertes Bilirubin↑ (Clearance-Überschreitung): Hämolytischer Ikterus, Infektion (Malaria).
- Konjugiertes Bilirubin↑: Hepatischer/posthepatischer Ikterus (Leberschaden: Viren, Toxine, Medikamente), Gallenabfluss-Stauung.
- Angeborene Stoffwechselstörungen bei normalen Leberenzymen (ALT, γGT, CHE) wahrscheinlich: Morbus Meulengracht/Gilbert Syndrom (benigne, UDP-Glukuronyl-Transferase), Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, Rotor.
- **Neugeborenen-Ikterus** durch geringe Bilirubin-Bindungskapazität (neurotoxischer Kernikterus).  
§ Austauschinfusion (>300µmol/l; Bilirubin bis 36h), Phototherapie (ab 96h).

### Leberenzyme

**AST** (GOT; *mitochondrial und zytoplasmatisch*, **schwere Zellmembranstörung**), HWZ 17h

- Glutamat + Oxalacetat  $\xleftarrow{\text{AST (GOT)}} \text{Aspartat} + \alpha\text{-Ketoglutarat}$ .
- Isoenzyme cAST, mAST: **Unspezifisch**; Herz, Leber, Muskel.
- Kofaktor Pyridoxin-5-Phosphat (B<sub>6</sub>; vermindert bei C<sub>2</sub>, Tumoren).
- Optischer Nachweis durch **gekoppelte Indikatorreaktion** mit LDH im Überschuss → **NADH**↓. Indikatorreaktionen dürfen keinen Einfluss auf die Primärreaktion zeigen!

**ALT** (GPT; *zytoplasmatisch*/löslich, **leichte Leberzellschäden**), HWZ 47h

- Glutamat + Pyruvat  $\xleftarrow{\text{ALT (GPT)}} \text{Alanin} + \alpha\text{-Ketoglutarat}$ .
- **Leberspezifisch**, v.a. bei **Hepatitis** erhöht.
- Nachweis und Kofaktor wie AST.

### Ritis-Quotient (AST / ALT)

- **<1 (Entzündung)**: Leichte Leberschäden, akute Entzündungen. ALT > AST
- **>1 (Nekrose)**: Schwere Parenchymschäden, Fettleberhepatitis (C<sub>2</sub>), chronische Hepatitis.

### GIDH (*mitochondrial*; **Nekrose**), HWZ 10d

- Die Glutamatdehydrogenase wird durch NADH↓ (340nm) optisch nachgewiesen.
- Einschätzung des Nekroseausmasses (**Einzelzellschäden**), insb. **zentrolobulär**.
- **Parenchymschaden, Abstossungsreaktion, Alkylphosphatvergiftung**.
- V.a. genetische CHE-Varianten vor Muskelrelaxation (**Anästhesie**) →  
Dubucainzahl:  $1 - \left( \frac{\text{CHE}_{\text{Gehemmt}}}{\text{CHE}_{\text{Ungemmt}}} \right) \times 100$ . Phänotypisierung: Hemmung >70% (Homozygot für normale CHE), 40-70% (Heterozygot), >30% (Homozygot für atypische CHE)).

### CHE (Cholinesterase, Vermindert bei **Lebersynthesstörungen**)

- Synteseleistung, HWZ 10d
- **Zirrhose**, Zytostatika, E605, Muskelerkrankungen, Fettleber (C<sub>2</sub>), Adipositas.

### γGT (Cholestase mit AP)

- Die *membrangebundene* Gammaglutamyltransferase dient dem Transport von Glutathion in die Zellen. Vorhanden in Niere, Gallengangsepithel, Pankreas, Milz, Dünndarm.
- **Direkt optischer Nachweis** durch Freisetzung von Nitroanilin (405nm) aus chromogenem Substrat.
- **Cholestase** (mit AP), chronischer C<sub>2</sub>-Abusus (CDT? → **Fettleberhepatitis, Zirrhose**).
- **Induktion**: Unspezifisch durch Alkohol, Medikamente, Diabetes, Hypertonie.
- Nicht bei Knochenerkrankungen, Gravidität (→ AP).

### AP (Cholestase mit γGT)

- Die alkalische Phosphatase wird durch chromogenes Substrat **direkt optisch** nachgewiesen (vgl. γGT).
- 3 Isoenzyme: Plazentar (nur im 3. Trimenon), Intestinal (kein diagnostischer Wert), unspezifisch.
- **Unspezifisches Isoenzym**: Aus Leber und Knochen (auch Niere, gelangt aber nicht ins Blut)  
§ Aus Osteoblasten bei **Knochenaufbauerkrankungen**.  
§ Membrangebunden in Gallengängen: **Hepatitis, Zirrhose, Cholestase, Tumoren, Medikamente**.

### Amylase (akute Pankreatitis)

- Akute Pankreatitis, **akutes Abdomen** (unsp.), diabetische Ketoazidose.
- Freie renale Filtration, 50% Reabsorption (späte Diagnose im Urin).
- **Enzymatischer** Nachweis von Nitrophenol in mehreren Schritten.
- *Spezifischer* für Pankreatitis: Lipase, Stuhl-Elastase.

### Diagnosen

- Akute Virushepatitis: ALT, AST, AP, γGT.
- Fettleberhepatitis (C<sub>2</sub>): CHE, γGT, AST, AP.
- Zirrhose: Abfall der Enzyme durch Synthese↓ (Endstrecke).
- Verschlussikerus (Cholestase): γGT, AP, AST, ALT.
- MI: LDH, CK-MB, Troponin, , AST, ALT, GIDH (Rechtsherzversagen).

### Primär biliäre Cholangitis (PBC, AIC)

- Zirrhosestadium der chronisch-destruierenden Cholangitis, gehäuft bei Frauen (9:1)
- Marker: AMA-M2 (AIC: Autoimmun-Cholangitis, AMA negativ).
- Ausschluss Alkoholismus, Medikamente, Hepatitis (ANA, ASMA)!
- AP, γGT; IgM, ALT, AST, Bilirubin gering erhöht; AMA und PDH-E2 (ELISA) nachweisbar. Keine Leukozytose.

### Lipide (Cholesterol, Triglyzeride, Lipoproteine)

- Transport resorbierter Lipide durch Chylomikronen → Abspaltung der Triglyzeride durch Lipasen aus dem Endothel → Triglyzeride + Remnants (Core, Oberflächen-HDL).

- **HDL**: Transport von TG und Cholesterol (Aussenschicht) aus der Peripherie zur Leber.
- **VLDL**: Transport von TG aus Leber (Synthese) in Peripherie.
- § APO<sub>CII</sub>: Aktiviert periphere TG-Abspaltung; APO<sub>CIII</sub>: Hemmt periphere TG-Abspaltung.
- § Spaltung zu TG + IDL. IDL bindet über APO<sub>E</sub> an **LDL** (abhängig von Aufnahme in Leber).

### Cholesterol (Atheroskleroserisiko)

- Bildung über HMG-CoA-Reduktase; Speicherung als Cholesterolester (~70%) durch Acyl-CoA-Cholesteroltransferase. Bildung von Membranen, Steroidhormonen, Gallensäuren.
- Cholesterol und -ester sind wasserunlöslich und daher im Plasma an Lipoproteine gebunden.
- EDTA-Blutentnahme nach **Nahrungskarenz** (12h).
- Nachweis durch Verseifung → Oxidation, Katalase oder Iodid-Molybdat.
- Interventionsgrenze (Risikobeurteilung) **5mmol/l (190mg/dl)**.

### Triglyzeride (Fettsäure-Glyzerinester → Adipositas oder sekundär)

- Triglyzeride sind wasserunlöslich und daher im Plasma an Lipoproteine gebunden.
- EDTA-Blutentnahme nach **Nahrungskarenz** (12h).
- Triglyzerid-Nachweis durch **Chromatografie** (Dünnschicht- oder Gas-).
- Glycerolnachweis durch enzymatische Spaltung, Umsatz mit PK, LDH → NADH-Bestimmung.
- Interventionsgrenze **2mmol/l (180mg/dl)**.

### Lipoproteine (HLP)

- Einteilung in Dichteklassen nach Ultrazentrifugation (HDL, LDL, VLDL).
- Fraktionsbestimmung durch UZ oder **Elektrophorese**.
- **APO<sub>B</sub>** entspricht der **LDL**-Konzentration.
- **APO<sub>A1</sub>** entspricht der **HDL** / Chylomikronen-Konzentration.

## Glukose / Diabetes / HbA<sub>1c</sub>

### Glukose

- 1mol Glukose = **180,2g** = 720kcl. Analyt ist i.d.R. β-D-Glukose.
- Angabe stets als **venöse Plasma-Glukose**-Konzentration, unabhängig vom System!
- Uneingeschränkte Verteilung im ECR, ICR in Leber, Erys (V<sub>D</sub>: 21L/70kg).
- Nachweis durch unspezifischer **Hexokinase-Reaktion** → spezifischer NADPH Nachweis.
 
$$\begin{aligned} \text{Glukose} + \text{ATP} &\xrightarrow{\text{Hexokinase}} \text{G6P} + \text{ADP} \text{ (unspezifisch)} \\ \text{G6P} + \text{NADP} &\xleftarrow{\text{G6P-DH}} \text{Glukonat} + \text{NADPH} \text{ (spezifisch)} \end{aligned}$$
- Alternativ GIDH-Reaktion mit NADH: Glukose + NAD ↔ Glukonat + NADH.
- Entscheidungsgrenzen
  - § **Hyperglykämie**: **>6.9mmol/l** (nü.), >10mmol/l (postprandial).
  - § **Hypoglykämie**: **>2.8mmol/l**
  - § Hypoglykämie bei Neugeborenen: <2.5mmol/l (→ zufüttern), <2.0mmol/l (→ künst. Ernährung).
- Einflussgrösse System:
  - § **Δ=0.5mmol/l** zwischen *venös* / *arteriell* (kapillär).
  - § **Plasma > Vollblut**, durch Volumen der zellulären Bestandteile.
- Medikamente: Thiazide, Kortikoide, Kontrazeptiva (...).

### oGTT (oraler Glukosetoleranz-Test): Goldstandard der Diabetes-Diagnostik:

- Indikation: Alter >45a + BMI >25, Risikofaktoren (HLP, Hypertonie etc).
- 3d normale Ernährung (>150g KH/d) → 10-16h Karenz → morgendliche **Nü.-Glukose** →
  - § Normal: **75g** (Kinder 1.75g/kg) wasserfreie Glukose in 250-300ml Wasser → **2h** Bestimmung.
  - § Schwangere: **50g** in 200ml → Bestimmung nach **1h, 2h**.
- Hohe **Variationsbreite** (~20%) des 2h-Wertes!
- Einflussgrößen: C<sub>2</sub>, Schwangerschaft, min. 3d zu Menstruation, Medikamente, Bewegung/Lage.
- Erkrankungen: HLP, Leberzirrhose, met. Azidose, Hyperthyreose, K<sup>+</sup>↓, Herzinsuffizienz, Hunger, Stress.
- Normal: **<110mg/dl (6.1mmol/l)** nüchtern, **<140mg/dl (7.8mmol/l)** 2h.
- IGT: Gestörte Glukosetoleranz, <140mg/dl (7.8mmol/l) nüchtern, <200mg/dl (11.1mmol/l) 2h.

### HbA<sub>1c</sub> (Glukose-Monitoring)

- Bindung von Glukose an Valin β-Kette von Hb.

- Verlauf (hyperglykämische Ereignisse) über **100-120d** (Ery-Lebensdauer) verfolgbar.
- Entscheidungsgrenze:  $Hb_A > 8\%$ ,  $HbA_{1c} > 6.5\%$ .

#### Komaformen

	Ketoazidose	Laktatazidose	Hyperosmolar
Erkrankung	Diabetes I	Anaerobe Glykolyse (Hypoxie)	Diabetes II
pH	<7.35	<7.8	Normal
pCO <sub>2</sub>	<35mmHg		35-45mmHg
Glukose (Blut)	>22mmol/l (>300mg/dl)		>>22mmol/l (>600mg/dl)
BE (resp./met.)	< -20		Normal
Ketonkörper (Urin)	+		-
Osmolalität	-		>350mmHg
Laktat	-	>1.3mmol/l	-

- Rehydrierung (CAVE: Hirnödem), K<sup>+</sup>-Substitution (wenn <5mmol/l), Insulin-Perfusor.

#### Laktat (0.6-2.4mmol/l)

- Nachweis in NaF-Blut (Glykolysehemmung) oder sofortige Enteiweissung.
- Nachweis **enzymatisch** (mit **LDH**, nur **L-Laktat**) oder mit ionenselektiver Elektrode.  

$$\text{Laktat} + \text{NAD}^+ \xleftarrow{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + \text{NADH}$$
- Durch anaerobe Glykolyse bei **Hypoxie** (Schock, Vergiftung, metabolische Azidose): LDH↑ ↔ Pyruvat↓ (Normal 10:1).
- Bakterielle D-Laktatazidose bei Kurzdarmsyndrom durch aufsteigende Besiedlung oder Meningitis (nicht enzymatisch nachweisbar!).

#### LDH (5 Isoenzyme)

- Ubiquitäres Vorkommen, z.B.:  
 § **LDH<sub>1</sub>** (LDH<sub>H4</sub>): Erys, Myokard (HWZ 113h), **LDH<sub>5</sub>** (LDH<sub>M4</sub>): Leber, Skelett (HWZ 10h).
- H-Typ (Herz) und M-Typ (Muskel).
- Erhöht bei Hämolyse (LDH<sub>1</sub>), Anämie/Leukämie (mit AST, ALT, CHE), Muskelerkrankungen (mit CK/CK-MB, AST), Tumoren.
- Nachweis s. Laktat.

#### Kreatinin-Clearance (GFR)

- Endogene Kreatinin-Clearance = GFR (vgl. exogene Inulin Clearance, Cystatin C) = 80-170ml/min.
- Nachweis unspezifisch (Pseudokreatinine) durch **Pikrinsäure** (Jaffé) oder spezifisch-**enzymatisch** über Peroxidase. Störfaktor Pseudokreatinine bei Jaffé.
- Anstieg erst **ab GFR <50%**; Überschätzung von hohen Serum-Kreatininwerten!
- Renale Ursachen: Akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, **Zytostatika, Aminoglykoside**.
- Prärenale Ursachen: Muskeltrauma/-dystrophie, Verbrennung, Einflussgrösse **Konstitution**.

$$CL = \frac{c_{\text{Urin}} \times V_{\text{Urin}} \times 1.73}{c_{\text{Serum}} \times t_{\text{Urinsammlung}} \times \text{KOF}} = [\text{ml/min}] \quad (\text{mit KOF} = \sqrt{(\text{kg} \times \text{m})} \times 0.1672)$$

#### Cystatin C (γ-Trace)

- Kleinmolekularer Proteaseinhibitor, in konst. Menge im Blut enthalten.
- Keine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder Muskelmasse!
- Gute GFR-Korrelation (besser als Kreatinin).

#### Harnstoff (Proteinstoffwechsel)

- Proteinzufuhr/-abbau (Eiweisskatabolismus der Leber), Niereninsuffizienz.
- Ausscheidung **Diureseabhängig**.
- Spezifischer enzymatischer **Urease**-Nachweis (NADH); **>30mmol/l** → renale Ursache.
- Einflussgrössen: ↑: Proteinzufuhr, Katabolismus (Fieber), Oligurie; ↓: Leberzirrhose (Synthese).

- **Azotämie:** Anhäufung stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte (Cushing, Taruma, Niereninsuffizienz).

#### Harnsäure (Purinstoffwechsel → Hyperurikämie, Gicht)

- Produkt des **Purinstoffwechsels** (Ernährung!), Sekretion im distalen Tubulus.
- Enzymatische Bestimmung der **Urikase-Aktivität**.
- Höherer Referenzbereich für ♂, Kaukasier.
- Hyperurikämie → Uratfällung (Gicht). Gichtniere (Uratnephropathie).
- Ursachen: **Zytostatika**, Radiatio, HLP, KHK, Konkremente, Gestose. **C<sub>2</sub>-Abusus**.
- HGPRT: Enzymdefekt mit verstärkter Purinsynthese (Lesh-Nyhan-Syndrom).
- **Salicylate** erhöhen in Niedrigdosis und vermindern in Hochdosis die Harnsäurekonzentration.

#### Kreatinkinasen (CK)

- Die ATP-abhängige CK phosphoryliert Kreatin reversibel, Aufbau aus 2 Untereinheiten:
  - § CK-BB: ZNS, glatte Muskulatur → Apoplex, Epilepsie, chronische Niereninsuffizienz.
  - § **CK-MB:** Myokard → MI, Anstieg nach **4-8h**, Maximum nach **24-48h**. >24U/ml. Bestimmung durch **Immunhemmtest** für M-Untereinheit → Messwert x2. Nachweis sicherer als Massenkonzentration.
  - § **CK-MM:** Skelettmuskulatur → Dystrophie, Trauma.
  - § CK-MiMi: Innere Mitochondrienmembran.
- Enzymatischer Nachweis mit **Hexokinase/G6P-DH** → NADH.
- Fehlmessung durch Makro-CK
- **MI-Marker:**
  - § Myoglobin: Schnellster Marker aber unspezifisch, Störfaktor Hämolyse (Assay).
  - § LDH: Unspezifische für Zellumsatz.
  - § AST: Quotient CK/AST <10.
  - § CK-MB: Auftreten bei Ischämie, chronischen Muskelerkrankungen, Atypische CK.
  - § Troponin (TropT, Tropl): Spezifisch für Myofibrillen (spezifischer als CK-MB).

#### Eisen

- Resorptionshemmung bei: Vegetariern ( $\text{Fe}^{2+}$ ↓), Schleimhautatrophie, Komplexierung (Tee, Kaffee).
- **Ferritin:** Gesamtkörpereisen, erhöht bei Entzündungen, Tumoren; Ausfällung von Hämosiderin möglich. Keine Aussage über Bereitstellung. Erhöht bei iatrogener Eisenüberladung.
- **Transferrin:**  $\text{Fe}^{3+}$ -Transport.
- Tf↓/Ferritin↑: Hämolyse, Erythropoese-störung, Tumor.
- Tf↑/Ferritin↓: Eisenmangel

#### Schilddrüse

- Inverse Korrelation **TSH↑ ↔ fT<sub>4</sub>↓**.
- Kleine fT<sub>4</sub>-Änderungen bewirken grosse TSH-Änderungen. TSH zeigt früher Abweichungen.
- Nachweis Immunchemisch.
- Referenzbereiche (Adulte): TSH 0.4-4.0 mU/l, fT<sub>4</sub> 10-23pmol/l.
- Erkrankungen mit AK: Basedow (TRAK), Hashimoto-Autoimmunthyreoiditis (TPO-AK, TG-AK).

#### Elektrolyte (Na<sup>+</sup>: ICR, K<sup>+</sup>: ECR)

- Volumenminderung → ADH↑ (verminderter renaler Blutfluss) → Antidiurese.
- Osmolalität (osmotischer Druck) normal 280-300mosml/kg H<sub>2</sub>O; abhängig von **Na<sup>+</sup>**, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Glukose, Harnstoff. Osmotische Lücke durch Azidosen und Vergiftungen (Methanol, Ethanol).
- **K<sup>+</sup>:** ICR, ↑ bei akutem Nierenversagen; Regulation (Einschleusung) durch Aldosteron und Insulin.
  - § K<sup>+</sup>↓: Diabetische K<sup>+</sup>-Verschiebung, Diuretika/Pharmaka, Wasserverlust (Erbrechen, Diarrhoe), Cushing, Hyperaldosteronismus.
  - § K<sup>+</sup>↑: Digitalis-Intoxikation, Ketoazidose, Niereninsuffizienz, Hämolyse, Pseudo.
  - § Nachweis durch Flammenemission oder ISE, Störfaktor Hämolyse.

- § Renaler **K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Antiport** bei Azidosen → Hyperkaliämie. Akute Alkalose → Einschleusung → Hypokaliämie.
- **Na<sup>+</sup>**: ECR (grosser Osmolalitätsfaktor); renale Regulation durch Aldosteron (RAAS), ADH.
  - § Na<sup>+</sup>↓: Na<sup>+</sup>-Zufuhr, Hyperaldosteronismus, Diabetes insipidus.
  - § Na<sup>+</sup>↑: SIADH, Tumoren, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom, Diuretika, Cortisolmangel.
  - § Nachweis durch Flammenemission oder ISE.
  - § **Pseudo-Hyponatriämie** bei Hyperproteinämie, HLP durch Volumenverdrängung.
- **Ca<sup>2+</sup>**: 99% des Kalziums in Knochen, 1% Albumin/-komplexgebunden (inaktiv) oder frei.
  - § Regulation durch PTH (Osteoklasten↑), Kalzitinin (Osteoblasten↑), Cholekalziferol (D<sub>3</sub>, steigert Resorption).
  - § K<sup>+</sup>↓: Hypoparathyreodismus (OP), D<sub>3</sub>-Mangel, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose (Protein↓), Pankreatitis (Kalkspritzer-Nekrose), Enzyminduktion (Antiepileptika).
  - § K<sup>+</sup>↑: Tumoren (Knochenmetastasen), Hyperparathyreodismus (Adenom),
  - § **Pseudo-Hypokalzämie** bei Albumin↓ (Zirrhose, nephrotisches Syndrom).
  - § Nachweis im AAS, ISE.
- **ISE** (Ionenselektive Elektrode): Fehler durch Volumenverdrängung (HLP, Albumin), *nicht* bei Flammenemission!

## Urinstatus

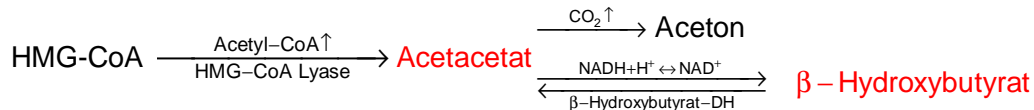
### Makroskopisch

- Farbe (physiologisch: Urochrome).
  - § Hell: Diurese.
  - § Gelb: Tetrazyklin, Riboflavin (Vitamin-B<sub>2</sub>).
  - § Gelb-orange: Urobilin bei Hämolyse, Hepatitis, Dehydratation.
  - § Braun-grün: Bilirubin bei cholestatischem Verschlussikterus (Cholelithiasis).
  - § Hellrot: Porphyrin bei Porphyrie, Phenolphthaleinhaltige Laxantien, rote Beete.
  - § Rot: HB (Hämolyse, Blutung, Menses), Myoglobin (Rhabdomyolyse), Porphyrie, Rifampicin.
  - § Braun-schwarz: MetHB (Hämolyse bei Malaria), Melanin (Melanom), Homogentisinsäure.
  - § Trübe: Phosphatsalzfallung (37→20°C), Leukozyten, Chylomikronen.
- Spezifisches Gewicht [1.012-1.022kg/l]: Konzentration gelöster Stoffe (Urinspindel).
- HB (klar) / Erys (trüb): Nur in frischem Urin; Mechanisch (Konkremente, Klappenersatz), Infektion/Entzündung (Malaria), Tumor (Hypernephrom), Prärenal (Marcumar, Sichezellanämie, Herzinsuffizienz).

### Chemische Analyse

- **Glukose** [**Nierenschwelle <8.5mmol/l**]: Normalerweise im proximalen Tubulus rückresorbiert, bei Diabetes (Hyperglykämie) oder renaler Glukosurie (Normoglykämie); Phäochromozytom.
  - § Enzymatischer Nachweis durch **Glukosidase** als Gluconolacton + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → H<sub>2</sub>O + O → Farbstoffoxidation. *Falsch negative* Werte durch Reduktionmittel (**Vitamin C, Harnsäure**).
- **Protein**: Quantifizierung durch Biuret (Harnstoff), SDS-PAGE (Proteingrösse).
  - § **<60kD**: α<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>-Mikroglobulin, Störung der tubulären Rückresorption.
  - § **>60kD**: Albumin, Transferrin, Schädigung der Glomeruli (minimal-change Glomerulonephritis).
  - § **Bence-Jones**: Ig-Leichtketten Paraproteine bei Plasmozytom (monoklonales multiples Myelom). Elektrophoresenachweis, ggf. **Immunfixations**-Phorese (κ/λ).
  - § **Myoglobin**: Rhabdomyolyse.
  - § **Normale Proteinurie**: **<50mg/d** durch Reabsorption im proximalen Tubulus.
  - § Physiologisch erhöht bei Orthostase, körperlicher Belastung, Vegetariern (Urin stark alkalisch!).
  - § Normaler Nachweis durch **Eiweissfehler** von pH-Indikatoren (Deprotonierung durch H<sub>2</sub>N-R → H<sub>3</sub>N-R), nicht im alkalischen (pH Bereich 4-7). Praktische Nachweisgrenze (90% positiv) **200mg/l** Albumin (maximale NWG: 10% positiv).
  - § Micral-Test auf Mikroalbuminurie (**20-200mg/l**) z.B. bei diabetischer Nephropathie mit Goldgelabelten Albumin AK die an einer immobilisierten Albuminbarriere gefiltert werden → Golddetektion.
  - § Quantifizierung in **SDS-PAGE** (Grössentrennung) oder einfacher mit Markerproteinen.
- **Leukozyten**: Nachweis von **Esteraseaktivität** (bei Lyse) in Granulozyten; erhöht bei **HWI**, Tbc, anderen Infektionen. Falsch positiv durch langes Stehenlassen.

- **Hämoglobin:** Rote klare Farbe (Erys: Trübe) bei **intravasaler Hämolyse**; Vergiftung, Immunologisch, Infektion (Malaria = Schwarzwasserfieber), G6P-DH Mangel, Klappenersatz.
  - § Nachweis durch **Pseudoperoxidasewirkung** → O oxidiert Farbstoff. Störung durch Vitamin C, Harnstoff (ebenso: Hämokult-Test bei Kolon-Ca. Screening).
  - § **Paroxysmale nächtliche Hb-Urie** (PNH): Hämolytische Anämie (brauner Morgenurin) mit Komplementaktivierung.
- **pH [5-7]**
  - § Alkalisch: Vegetarier, bakterielle Besiedlung, Harnsäuresteine.
  - § Sauer: Fleischaufnahme.
  - § Metabolische Azidose bei Niereninsuffizienz.
- **Ketokörper:** Ketoazidose (diabetisch, postoperativ, Schwangerschaft), Hungerzustand, Alkoholabusus.



- **Bilirubin:** Bierbrauner Urin mit gelbem Schaum, **Albumingebunden** (lipophil), Konjugation in Leber zum polaren (wasserlöslichen) **Digluconid** → Reduktion zu Sterco-/Urobilinogen im Dünndarm → enterohepatischer Kreislauf.
  - § Nachweis der Gallenfarbstoffe durch **Diazotierung**.
- **Urobilinogen:** Bakteriell reduziertes Bilirubin; Hämolyse, Hepatitis. *Vollständiges Fehlen* bei totalem Verschlussikterus. Durch O<sub>2</sub> leicht zu Urobilin (Schlesinger-Nachweis) oxidierbar.
  - § **Prähepatisch:** Albumingebundenes Bilirubin nicht Nierengängig; intravasale Hämolyse.
  - § **Hepatisch:** Leberschäden (Zirrhose, Hepatitis...).
  - § **Posthepatisch** (Verschlussikterus): Gallengangsverlegung (Konkremente, Tumoren, Cholangitis).

	Bilirubin	Urobilinogen
Prähepatisch	-	+
Hepatisch	+	-
Posthepatisch	+	+

- **Porphyrine** (Porphobilinogen,  $\delta$ -ALA, **Gesamtporphyrin**): Akute Intermittierende Porphyrie; Pb-Intoxikation, Porphyria cutanea tarda.
- **Nitrit:** V.a. HWI. Bakterielle Bildung aus Nitrat (Pflanzen).
- Nicht-Glukose Zucker: Positive Reduktionsprobe mit Cu-II-Salzen (Cu<sup>2+</sup> → Cu<sup>+</sup>).
  - § Enzymdefekte (Fruktoseintoleranz, Galaktosämie, essentielle Pentosurie).
  - § Erhöhte Laktoseausscheidung in Laktation.
  - § **Pentosen** bei Obstverzehr (Steinobst, Beeren) erhöht, medikamentös, Xylose-DH Defekt.
- Harnstoff: Plasmakonzentration stark von Proteinzufuhr abhängig.

Sediment: Abzentrifugierte, feste Bestandteile; Mikroskopisch

- Zentrifugation mit **400g** (Abhängig von r, RPM) für **5min**.
- Auszählen von je 3 Gesichtsfeldern bei 400x.
- **Leukozyten** [1-4/μl], wegweisend für Infektionen (HWI). Polynukleärer Kern, i.d.R. nicht-vital (vital: „Glitzerzellen“).
- **Erythrozyten** [1-4/μl]: Doppelringstruktur.
  - § Renal (Mikrohämaturie): Glomerulonephritis, Nierenkarzinom, Infektion, Thrombose, Infarkt.
  - § Extrarenal (Makrohämaturie): Zystitis, Tumoren (Prostata-Ca), Harnwegsblutungen (hämorrhagische Entzündungen, Konkremente, Tumoren).
  - § **Dysmorphie** spricht für glomeruläre Herkunft.
- Zylinder: Ausgüsse des Tubuluslumens auf Grundlage von **Tamm-Horsfall** Glykoprotein aus distalen Tubuluszellen.
  - § **Hyaline Zylinder:** Homogen, bei **Proteinurie**, nephrotischem Syndrom, Fieber, Herzinsuffizienz. *Unspezifisch*.
  - § **Leukozytenzylinder:** Polymorphkernige bei interstitieller (Pyelo-) Nephritis.
  - § **Erythrozytenzylinder:** Rötlich bei renaler Hämaturie (Glomerulonephritis).
  - § **Granulierte Zylinder:** Detritus + Proteine bei interstitiellen und glomerulären Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis).
  - § **Wachszylinder:** Aus Sammelrohren bei schwerer chronischer Niereninsuffizienz (geringer Fluss) bei Glomerulo-/Pyelonephritis, Amyloidose.

- **Plattenepithel**: Aus ableitenden Harnwegen (v.a. bei ♀), unspezifisch.
- **(Nieren-)Tubulusepithel**: Klein, rundlich; unspezifisch; bei sistierendem Urinfluss.
- Kristalle (Konkrementvorstufen): Nephrolithiasis, Kalzium, Harnsäure, Medikamente (Sulfonamide).
  - § Cystinkristalle bei Cystinurie → rezidivierende Urinsteine.
- Pseudozylinder mit ausgefransten Enden (Gerrinsel etc.).

### Urinkultur

- Kühle Lagerung (DD: Blutkultur = 37°C) des Materials, schnelle Bearbeitung.
- **cfu**: Colony forming units (Zellkulturen / ml).
  - § **Bakteriurie >10<sup>5</sup>cfu/ml** (Kassche Zahl) → HWI (auch Leukozyturie).
  - § Kontamination bei >2 Keimarten wahrscheinlich.

### Diagnosen

#### Proteinurie (Albumin > α<sub>1</sub>-Mikroglobulin > IgG > Bence-Jones)

- **Polyanionenfilter** (1.2nm, 60kD) der Glomeruli.
- Trennung durch Elektrophorese (Ladung und Grösse) oder SDS-PAGE (nur Grösse):
- 50% Tamm Horsefall Protein aus Tubuli, 20% Albumin, 14% Mikroglobine, 10% IgG.
- **Prärenale** Überlaufproteinurie bei erschöpfter tubulärer Reabsorption: **Hb** (Hämolyse), **Amylase** (Pankreatitis, **Bence-Jones** (multiples Myelom), **Myoglobin** (Rhabdomyolyse).
- **Selektive renale** (minimal-change) Glomerulopathie: **Albumin**, Störung des Ionenfilters. IgG/Albumin <0.03.
- **Unselektive renale** Glomerulopathie (Porengrösse): **IgG**. IgG/Albumin >0.03.
- **Tubuläre Resorptionsstörung**: **α<sub>1</sub>-Mikroglobulin** (erblich, bakteriell, viral, Analgetika, Aminoglykoside).
- **Postrenal**: **α<sub>2</sub>-Makroglobulin** (Zystitis, Nephrolithiasis, Tumoren).
- Leitsymptome Glomerulonephritis: Dismorphe Erys, Erythrozytenzylinder.
- Teststreifen zum Screening → SDS-PAGE zur Quantifizierung.

#### Nephrotisches Syndrom

- Trias: **Proteinurie** (Hypoproteinämie)+ **HLP** + (Eiweissmangel-) **Ödeme**.
- Primäre / sekundäre Glomerulonephritis, Diabetes mellitus, Amyloidose, Plasmazytom.

#### Diabetes mellitus

- Überschreitung der **Nierenschwelle** (8.5-10mmol/l) an Plasmaglukose (physiologisch: 0.8mmol/l).
- Nicht-diabetisch Glukosurie bei Phäochromozytom (Adrenalin), Cushing (Cortisol).
- Melliturie bei Ausscheidungsstörungen von nicht-Glukose Zuckern.

#### Monoklonale Gammopathien

- Multiples Myelom (inkomplette IgG), Morbus Waldenström (IgM-Makroglobulinämie).
- Vorstufe: MGUS (Plasmazell dysplasie)  $\xrightarrow{25\%}$  Asymptotisches Myelom.
- Ursachen: Strahlung, Noxen (Asbest, Pestizide, Zytostatika, Immunsuppressiva, genetisch).

#### Multiples Myelom (Plasmozytom)

- Monoklonales B-Zell-Myelom mit Bildung inkompletter **Bence-Jones** κ/λ Leichtketten-Ig (nicht-funktional) als M-Gradient in der Elektrophorese.
- **Osteolyse** durch Osteoklastenstimulation in Plasmazellnestern (IL6 IL7, TNFα/β), **Myelomniere** durch Nephrotoxizität der Bence-Jones Paraproteine, **sekundärer Ig-Mangel** durch B-Zell Suppression → bakt. Inf (*HWI*, *Pneumonie*), Anämie (Blässe, Schwäche, Palpitationen).
- Klinik: Knochenschmerz, Infektionsrisiko, Gewichtsverlust.
- **Labor (Serum)**: **M-Gradient** von **Bence-Joyce** Paraproteine. Leuko-/Thrombozytopenie, Hyperkalzämie (Osteolyse), BSG↑↑. Prognose über β<sub>2</sub>-M-Serumspiegel.
  - § Im Urin erst später nachweisbar!
  - § Nepheloetrische Bestimmung des κ/λ-Quotienten (0.26-1.65).

#### Akute intermittierende Porphyrrie

- **Uroporphyrinogen-Synthase Mangel** → δ-ALA + Porphobilinogen↑

- In Schüben: Roter Urin, akutes Abdomen (DD), Photosensibilität, chronisch Neuropathie, Psychosen.

<b>Glomerulonephritis</b>	Streptokokkeninfektion, Immunreaktion	Eisweissmangleödeme, RR↑,	Kreatinin↑, Protein↑, HB↑, granulierte Zylinder
<b>Pyelonephritis</b>	Bakt. Infektion	Fieber, RR↑, Flankenschmerz	Kreatinin↑, hyaline Zylinder
<b>Nephrotisches Syndrom</b>	Degenerativ	Odeme	Plasmaprotein↓, Urinprotein↑ Lipoproteinämie, hyaline Zylinder
<b>Plasmozytom</b>	-	Nierenamyloidose	Bence-Jones, Mikroglobulinurie
<b>Konkremente</b>	Stoffwechselstörungen	Koliken	Harnsäure, Oxalat, Ca <sup>2+</sup> , AP, HB↑
<b>Tumoren</b>	-	Hämaturie, B-Symptomatik	HB
<b>Zystitis</b>	Infektionen	Pollakisurie (oft wenig), UB-Schmerz	Leukozyten
<b>Phenylkentonurie</b>	Defekt der Phenylalanin-4'-Hydroxylase	Guthrie-Test, LC-MSMS	Phenylpyruvat/acetat↑, Melanin↓

DD: Plasmaclearance im Blut

- GFR: Endogene Kreatininclearance und Inulin-clearance.  
§ Kreatinin-Clearance → Beweisend für Nierendefekte!
- Glomeruli-Durchblutung: p-Aminohippursäureclearance (PAH).
- Filtrationsfraktion: Inulin- / PAH-Clearance, entspricht Ultrafiltrationsausmass.

## CSF (Liquor)

- **Albumin** als Marker der Blut-Liquor-Schranke (keine Synthese im ZNS, IgG wird auch intrathekal synthetisiert).
- Eildiagnostik: Zellzahl, Gesamtprotein, Laktat (Bakterien, Viren).
- Basisdiagnostik: Albumin, Ig, Tumorzellen.

## Molekulare Analyse

DNA

- Southern-Blot (Mutationsnachweis): Elektrophoretische Trennung → Hybridisierung mit Gensonde.
- PCR (Polymerase-Kettenreaktion): Amplifikation von DNA-Fragmenten im Thermocycler.  
§ RFLP (Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus): Genotypermittlung von Punktmutationen.  
§ RT-PCR: **Quantitativ** mit Fluoreszenztransfer (FRET), Mutationsanalyse (verschiedene Scvhmelzpunkte).  
§ SSCP-PCR (Single strand conformation polymorphism): Detektion unbekannter Mutationen.

RNA

- Northern-Blot:
- RT-PCR.

Diagnostik

- $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel: Akute-Phase Protein (PMN-Elastase), Lebersekretionsstörung, Lungenemphysem.
- Hereditäre Hämochromatose: Häufigste autosomal-rezessiv vererbte Krankheit; Typ 1 (HFE-Mutation): homozygot (95%) oder heterozygot (5%), Typ 2: juvenile Form mit Kardiomyopathie und Hypogonadismus, Typ 3: Transferrinrezeptor, Typ 4: Ferrportin.
- Familiäre Hypercholesterolemie: LDL-Rezeptor, ApoE, ApoB<sub>100</sub>.
- Thrombophilie: Faktor V (Leiden), Faktor II (Prothrombin).
- Pharmakogenetik: Cytochrom P<sub>450</sub> (CYP).
- Familiäre Disposition im Keimbahn (HNPCC, FAP, MEN).
- Genetische Instabilität: p53 (Tumorsuppressorgen), k-ras.
- Tumormarker (RT-PCR): AFP (HCC), PSA (Prostata-Ca.), CK19 (Gallenblase), CEA (Kolorektal-Ca., Mamma-Ca.), NSE (kleinzelliges BC).

## TDM (Therapeutic drug monitoring)

- Verlaufskontrolle Serumkonzentration therapeutischer Pharmaka (Hochpotent und toxisch).
- Nachweis der Gesamtkonzentration (gebunden), nicht Pharmakodynamik (freie Konzentration!).

- Empirische Ermittlung des individuellen **therapeutischen Bereichs** im **steady-state** nach **5 HWZ** (bei Digitoxin 1M!).
- CAVE: Reaktionskinetik 0. Ordnung im toxischen Bereich, da Abbau gesättigt - **Clearance,  $V_D$** ).
- Medikamente: Antiarrhythmika, Herzglykoside, Theophyllin, Aminoglykoside (Gentamycin → Akkumulation), Itraconazol, Antiepileptika, Lithium, Immunsuppressiva, Zytostatika.

## Hämostaseologie

- HB↓ → Blutung↑ (Axialmigration↓: Thrombozyten weniger lateral) → Transfusionspflicht!

### Primäre Hämostase

- Bindung von **vWF** an Kollagen I, III → Konformationsänderung von vWF → Thrombozytenbindung mit rolling (Rezeptoren: GP1b,  $\alpha IIb\beta_3$ ).

### Sekundäre Hämostase

- Extrinsisch (in-vivo): TF → **VII<sub>a</sub>** → X (Initiation)
- Intrinsisch (in-vitro): **XI<sub>a</sub>** → **IX<sub>a</sub> + VIII<sub>a</sub>-Komplex** → X (Initiation)
- Endstrecke: **X<sub>a</sub> + V<sub>a</sub>** (+  $Ca^{2+}$ , Phospholipide) → **Thrombin (II<sub>a</sub>)** → **Fibrin (I<sub>a</sub>)**
- Gerinnungsverstärker: Thrombin→V<sub>a</sub>, VII<sub>a</sub> (Amplifikation), VII<sub>a</sub>→XI<sub>a</sub>, Thrombin→XI<sub>a</sub> (Propagation).  
§ Thrombin verstärkt intrinsische Gerinnung!

### pTT (aktivierte) partielle Thromboplastinzeit → **intrinsische Gerinnung**

- HMK (hochmolekulares Kininogen) aktiviert über Kallikrein → XII<sub>a</sub> (eigentlich *kein* Gerinnungsfaktor!) → pTT
- Mass der Aktivität des intrinsischen Systems.

**Quick** → extrinsisches System.

**Thrombinzeit** → Endstrecke.

### Inhibitoren

- Antithrombin: Thrombin, X<sub>a</sub>, IX<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub>.
- Protein C+S (enzymatische Spaltung): V<sub>a</sub>, VIII<sub>a</sub>.
- TFPI (Tissue factor pathway inhibitor): TF, VII<sub>a</sub>.

### Pharmaka

- **UFH-Heparin**: AT-Stimulator → Hemmung von Thrombin, IX<sub>a</sub>, X<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub>. pTT-Kontrolle.
- **NM-Heparin**: Selektive X<sub>a</sub> Hemmung; schwierige Dosierung, pTT nicht Aussagekräftig → X<sub>a</sub>-Bestimmung!
- **Fondaparinux (Arixtra)**: Extrem kurzwirksames Heparin (X<sub>a</sub>).
- **Hirudin**, Melagatran: Selektive Thrombininhibitoren (II<sub>a</sub>).

### Hämorrhagische Diathesen

Gerinnungsstörungen mit petechialem (**Thrombozytopenie**) oder hämophilem (**Koagluopathie**) Blutungstyp. Quick (exogen), PTT (endogen), Thrombozytenzahl, Blutungszeit; Heparin/Kumarintherapie.

Koagulopathien

- **Hämophilie** A/B: X-rezessiv vererbter Mangel an Faktor VIII/IX mit Gelenk-, Muskel-, Schleimhautblutungen. **PTT**↑, Quick Ø, Blutungszeit Ø.
- **Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom**: vWF- und VIII-Mangel mit petechialen und hämophilen Blutungen. **PTT** Ø, **Quick** Ø, Blutungszeit↑.
- **Thrombozytopenie**: Thrombozyten <150.000/μl; verminderte Megakaryo-/Thrombozytopoese oder erhöhter Verbrauch (DIC, disseminierte intravasale Gerinnung; Auto-AK, HUS durch EHEC). Petechiale Blutung, Splenomegalie, LK-Schwellung.