

# WIR SCHAFFEN WERTE

## 8 Literatur

- (1) W. Hofmann, H. H. Edel, W. G. Guder, M. Ivandic, J. E. Scherberich: Harnuntersuchungen zur differenzierten Diagnostik einer Proteinurie. Deutsches Ärzteblatt J. 98 Heft 12. A756–763 (2001)
- (2) W. H. Boesken, A. Mamier: Molekulargewichtsbezogene Urin-Elektrophorese in der Diagnostik von Nierenerkrankungen. Lab. med. 9: 285–291 (1985)
- (3) W. Hofmann, H. Edel, W. G. Guder: Urineiweiß-Differenzierung. Münch. med. Wschr. 139 (1997) Nr. 35, 488–494



Eine Idee.  
Ein Unternehmen.  
Gemeinsam mehr bewirken.



- Standorte Labor
- Standorte Klinische Medizin

**Labor vor Ort.**  
Schnelle Diagnostik und Befundung.

**Fachärzte bundesweit.**  
Interdisziplinäre Kompetenz.

[www.amedes-group.com](http://www.amedes-group.com) | [info@amedes-group.com](mailto:info@amedes-group.com)

## Differenzierung renaler Proteinurien

### 1 Einführung

### 2 Proteinurieformen

### 3 Markerproteine

### 4 Urinproteinanalytik

### 5 Graphische Auswertung

### 6 Probenmaterial

### 7 Kosten

### 8 Literatur

### 1 Einführung

Die meisten Nierenerkrankungen gehen mit einer Eiweißausscheidung im Urin (renale Proteinurie) einher. Ist eine Erkrankung der Niere einmal voll entwickelt, kann ein weiteres Fortschreiten oft nicht mehr verhindert werden. Der frühzeitige Nachweis von Eiweiß im Urin gehört deshalb zu den wichtigsten Untersuchungen bei nephrologischen Erkrankungen. Auch wegen der leichten Beschaffung des Untersuchungsmaterials hatte bereits im Altertum die Harnbeschau eine herausragende Bedeutung in der damaligen medizinischen Diagnostik. Während früher nur die Bestimmung der Trübung, des Geruches, der Farbe und des Geschmackes zur Verfügung standen, sind heute hochsensitive Methoden zur Bestimmung der Urinbestandteile einsetzbar (Lit. 1). Insbesondere in der Urinprotein-diagnostik wurden in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht. So werden der Mechanismus und die pathophysiologischen Zusammenhänge der Proteinurie besser verstanden.

### 2 Proteinurieformen

Die Proteinurien werden in **prärenale, renale** und **postrenale** Proteinurie unterteilt. Die prärenale Proteinurie, auch als Überlaufproteinurie bezeichnet, ist selten und ist charakterisiert durch vermehrte Ausscheidung kleiner Proteine, die bereits im Plasma erhöht sind, wie dies z. B. bei der Bence-Jones-Proteinurie, Myoglobinurie und Hämolyse beobachtet wird.

Bei der **postrenalen** Proteinurie werden alle Plasmaproteine einschließlich der hochmolekularen Proteine ausgeschieden, welche die glomeruläre Basalmembran nicht passieren können, häufig verbunden mit einer Hämaturie.

Je nach Ort und Mechanismus der zugrundeliegenden Schädigung lassen sich bei den **renalen** Formen die **glomeruläre** und die **tubuläre** Proteinurie unterscheiden. Mischformen sind allerdings möglich.

Die Einteilung dieser Proteinurien nach Boesken (Lit. 2) hat sich in der Diagnostik bei der Bestimmung mit der SDS-Disk-Elektrophorese (s. u.) bewährt und kann auch bei den anderen Messverfahren angewandt werden:

- Typ 1: unselektive glomeruläre Proteinurie
- Typ 3: selektive glomeruläre Proteinurie
- Typ 4: komplett tubuläre Proteinurie
- Typ 5: unselektiv glomeruläre und komplett tubuläre Proteinurie
- Typ 6: unselektiv glomeruläre und partiell tubuläre Proteinurie

Ursachen für die einzelnen Formen der Proteinurie sind u. a.:

- Typ 1: proliferative Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, Amyloidose
- Typ 3: minimal-change Nephropathie und Frühstadien der fokal-sklerosierenden, perimembranösen Glomerulonephritis
- Typ 4: interstitielle Nephritis, Pyelonephritis, Transplantatabstoßung, Myelomnie
- Typ 5: fortgeschrittene Stadien einer Glomerulonephritis oder einer diabetischen Nephropathie
- Typ 6: geringe Glomerulonephritis, hypertensive Nephrosklerose, beginnender Lupus erythematodes

Bei einer dauernden, isolierten leicht erhöhten Albuminausscheidung von ca. 20 – 200 mg/l spricht man von einer **Mikroalbuminurie**.

**3 Markerproteine**

Für eine tubuläre Proteinurie ist die vermehrte Ausscheidung von kleinmolekularen Proteinen kennzeichnend, während bei glomerulärer Proteinurie in Abhängigkeit vom glomerulären Schaden große und größere Proteine ausgeschieden werden. Aufgrund dieser Tatsachen eignen sich definierte Leit- bzw. Markerproteine zur **Differenzierung** der Proteinurie (Lit. 1).

Diese sind

1. Albumin als Marker einer frühen glomerulären Schädigung
2. Transferrin als Marker einer mäßigen glomerulären Schädigung
3. Immunglobulin G als Marker einer fortgeschrittenen glomerulären Schädigung
4. alpha<sub>1</sub>-Mikroglobulin als Marker für tubuläre Schäden.

Zur Abtrennung der postrenalen von der renalen Hämaturie hat sich die Bestimmung von alpha<sub>2</sub>-Makroglobulin im Urin bewährt (Lit. 1).

Die wesentlichen Unterschiede dieser Marker liegen in ihrer Größe:

alpha <sub>1</sub> -Mikroglobulin (α <sub>1</sub> MG)	ca. 33.000 D
Albumin	ca. 68.000 D
Transferrin	ca. 89.000 D
Immunglobulin G (IgG)	ca. 156.000 D
alpha <sub>2</sub> -Makroglobulin (α <sub>2</sub> MG)	ca. 725.000 D

**4 Urinproteinanalytik**

Zur Bestimmung der Leitproteine bzw. deren Verteilung stehen zwei unterschiedlichen Methoden zur Verfügung:

1. die SDS-Polyacrylamidgradientengel-Elektrophorese (SDS-PAGE) und
2. die quantitative immunchemische Bestimmung der Leitproteine.

Bei der SDS-PAGE wird die Ladung der Urinproteine durch Behandlung mit Natriumdodecylsulfat überdeckt und die Sekundär- und Tertiärstrukturen der Proteine aufgebrochen, so dass sie in der nachfolgenden Polyacrylamidelektrophorese nur nach ihrem Molekulargewicht elektrophoretisch aufgetrennt werden. Neben Albumin, Transferrin und Immunglobulin G können so auch größere Mikroglobuline (30.000–70.000 D) und kleinere Mikroglobuline (10.000–30.000 D) dargestellt werden (Lit. 2).

Es erfolgt eine qualitative Auswertung des Elektrophoresebefundes.

Bei der quantitativen Bestimmung der Leitproteine werden neben der Gesamtausscheidung an Protein mittels eines spezifischen Antiserums die exakten Eiweißmengen im Urin bestimmt. Um die Konzentrierung des Urins zu berücksichtigen, werden die gemessenen Werte auf die Ausscheidung pro g Kreatinin bezogen (Lit. 1).

Dies ermöglicht die Beurteilung, ob eine vermehrte Eiweißausscheidung vorliegt.

Die Grenzwerte sind:

Gesamteiweiß	< 100 mg/g Kreatinin
Albumin	< 20 mg/g Kreatinin
Transferrin	< 2 mg/g Kreatinin
Immunglobulin G	< 10 mg/g Kreatinin
alpha <sub>1</sub> -Mikroglobulin	< 14 mg/g Kreatinin
alpha <sub>2</sub> -Makroglobulin	< 10 mg/g Kreatinin

Die qualitative Beurteilung der Elektrophorese und die quantitative Bestimmung der einzelnen Leitproteine ergänzen sich in der Aussage und ermöglichen so eine detaillierte Diagnose.

Somit ergibt sich zur Interpretation der renalen Proteinurie folgendes Schema:

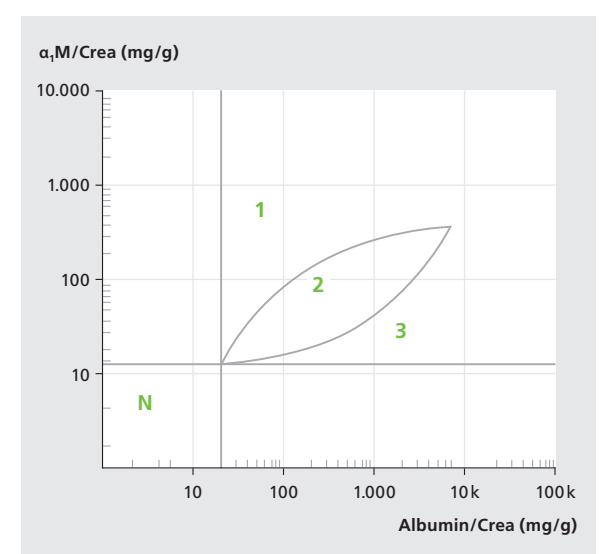
	Albumin	Transferrin	IgG	alpha <sub>1</sub> -Mikroglobulin
Mikroalbuminurie	↑	—	—	—
selektive glomeruläre Proteinurie	↑	↑	—	—
unselektive glomeruläre Proteinurie	↑	↑	↑	—
komplett tubuläre Proteinurie	—	—	—	↑
unselektiv glomeruläre und partiell tubuläre Proteinurie	↑	↑	↑	↑
unselektiv glomeruläre und komplett tubuläre Proteinurie	↑	↑	↑	↑↑

Zur Differenzierung der verschiedenen Hämaturieformen können die Quotienten aus Immunglobulin G/Albumin (Grenzwert 0,2), alpha<sub>2</sub>-Makroglobulin/Albumin (Grenzwert 0,02) und alpha<sub>1</sub>-Mikroglobulin/Albumin (Grenzwert 1) herangezogen werden (Lit. 3):

	IgG/Albumin	α <sub>2</sub> MG/Albumin	α <sub>1</sub> MG/Albumin
glomeruläre Hämaturie	↓	↓	↓
tubulointerstitielle Hämaturie	↑	↓	↑
postrenale Hämaturie	↑	↑	↓

**5 Graphische Auswertung**

Die graphische Darstellung der Ausscheidung von Albumin und alpha<sub>1</sub>-Mikroglobulin bezogen auf Kreatinin erlaubt einerseits die Zuordnung der Messwerte zu definierten Patientenkollektiven, andererseits ermöglicht es die Darstellung eines Patientenverlaufes während einer Therapie.

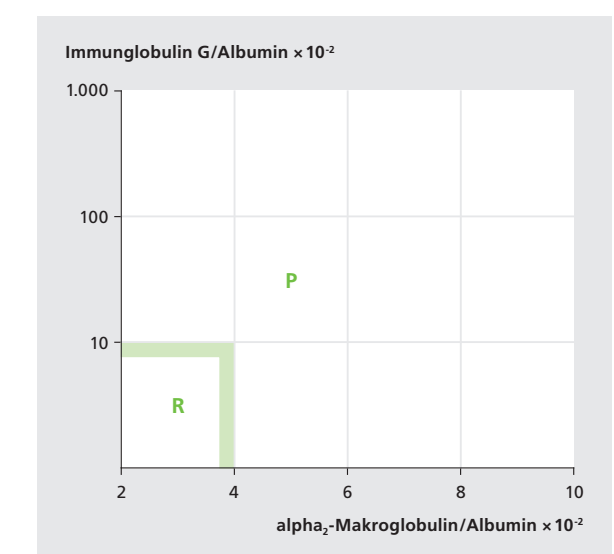


So stellen sich im Feld 1 Patienten mit einer tubulointerstitiellen Nephropathie dar und in Feld 3 Patienten mit primärer Glomerulopathie. Im Bereich der Schnittmenge 2 finden sich häufig Patienten mit einer diabetischen Nephropathie oder einer hypertensiven Nephrosklerose. Im Vergleich zum Normalkollektiv (N) zeigen sich kaum Überschneidungen.

Bei einer massiven Albuminurie (Albuminausscheidung größer als 300 mg pro Tag) muss der tubulär-interstitiell verursachte Anteil des alpha<sub>1</sub>-Mikroglobulin über eine Rechenformel korrigiert werden.

Zur Differenzierung zwischen renalen und postrenalen Proteinurien kann die Gegenüberstellung der Quotienten Immunglobulin G/Albumin und alpha<sub>2</sub>-Makroglobulin/Albumin eingesetzt werden.

Hierbei stellen sich die renalen Proteinurien in Feld R und die postrenalen Proteinurien in Feld P dar.



**6 Probenmaterial**

Für die Untersuchung der Urinproteine soll Mittelstrahlurin verwendet werden. Stark verdünnte Urine können die Sensitivität der Bestimmungen vermindern. Um möglichst hohe Konzentrationen der Proteine zu erhalten, ist deshalb der konzentriertere Morgenurin besonders geeignet. Die eingesetzten Parameter sind weitgehend stabil, eine besondere Behandlung der Urinproben ist daher nicht erforderlich, eine Lagerung bei Külschranktemperatur bis zur Bestimmung allerdings empfehlenswert.

**7 Kosten**

Die Kosten für diese Untersuchungen ergeben sich gemäß der nachstehenden EBM-Ziffern:

Gesamteiweiß im Urin	32237
Albumin im Urin	32435
Transferrin im Urin	32455
Immunglobulin G im Urin	32449
alpha <sub>1</sub> -Mikroglobulin im Urin	32437
alpha <sub>2</sub> -Makroglobulin im Urin	32439
SDS-Elektrophorese im Urin	32466

Für folgende Behandlungsfälle, die eine Abklärung einer Proteinurie erfordern, gelten Ausnahmehinweise, so dass keine Budgetbelastung eintritt:

32018	Chronische Niereninsuffizienz mit einer endogenen Kreatinin-Clearance < 25 ml/min
32022	Manifester Diabetes mellitus
32023	Rheumatoide Arthritis (PCP) einschl. Sonderformen und Kollagenosen unter immunsuppressiver oder immunmodulierender Langzeit-Basistherapie