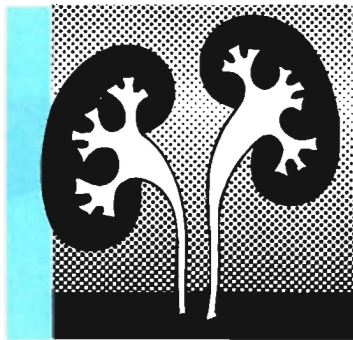


Die moderne nichtinvasive Diagnostik renaler und extrarenaler Erkrankungen über ihre Leitsymptome Proteinurie und (Mikro-)Hämaturie erleichtert dem erstbehandelnden Arzt die richtige Zuweisung der Patienten an die Fachdisziplinen Nephrologie und Urologie und vermeidet gegebenenfalls überflüssige invasive Diagnostik.

Michael H. Weber



## Erkrankungen der Niere (1)

# Proteinurie und Hämaturie: Nichtinvasive Diagnostik renaler Leitsymptome

**N**eben den bildgebenden und invasiven Verfahren zur Diagnostik von Nierenerkrankungen stehen dem Arzt heute zahlreiche sensitive Methoden zur Analyse löslicher und fester Harnbestandteile zur Verfügung. Im folgenden soll in erster Linie die Bedeutung der Proteinurie und der Erythrozyturie für die Differentialdiagnose von renalen und extrarenalen Erkrankungen besprochen werden.

### 1. Proteinurie

Daß das Symptom „Proteinurie“ zu einem der wichtigsten Indikatoren für das Vorliegen einer Nierenerkrankung gerechnet wird, ist ganz wesentlich der berühmten Publikation des englischen Klinikers Richard Bright von 1827 (*Abbildung 1*) zu verdanken. Viele Jahrzehnte lang wurden „nephrotisch“ verlaufende Erkrankungen, unabhängig von ihrer tatsächlichen Genese, mit dem Terminus „Bright'sche Erkrankung“ belegt, wengleich sich der Begriff später zunehmend auf die nephrotischen Glomerulonephritisformen einengte. Schon vor Bright hatte unter anderem der Neapolitaner D. Cotugno (1738 bis 1822) die Assozia-

tion zwischen hitze- und säurefällbaren Harnbestandteilen („Albumen“) und Nierenerkrankungen erkannt. Zahlreiche bedeutende Chemiker und Kliniker, von Esbach (1874) und Brücke (1883) über Folin (1912 und 1927), Weichselbaum (1948) und Lowry (1951) bis Bradford (1978) bemühten sich in der Folge, möglichst exakte Eiweißbestimmungsmethoden zu entwickeln und in die Harnanalyse einzuführen.

Proteine sind im Urin gesunder Individuen immer nachweisbar. Die physiologische Ausscheidung liegt in einem Bereich zwischen 50 und 150 mg/24 Stunden, abhängig von der Bestimmungsmethode und der körperlichen Aktivität. Somit scheint die Unterscheidung zwischen normaler und pathologischer Proteinurie eher ein quantitatives als ein qualitatives Problem zu sein. Durch die Einführung moderner analytischer Verfahren in die Harndiagnostik mußte diese Einschätzung jedoch vor nicht allzu langer Zeit revidiert werden.

Der Verlust von Proteinen in den Endharn wird trotz einer tägli-

chen Plasmfiltration von zirka 170 l durch ein kaskadenartig hintereinandergeschaltetes System aus glomerulärer Plasmfiltration und tubulärer Reabsorption auf im Mittel 100 mg/24 Stunden begrenzt. Die glomeruläre Filtration von Plasmabestandteilen erfolgt in Abhängigkeit von der renalen Hämodynamik, der Plasmakonzentration und dem hydrodynamischen Radius der Proteine sowie den Selektionseigenschaften der glomerulären Ultrafiltrationseinheit. Makromoleküle (zum Beispiel Albumin, Transferrin, Immunglobuline) werden bereits durch die größten- und ladungsselektiven Eigenschaften der glomerulären Basalmembran und der sie flankierenden Zellen (Endothel- und Epithelzellen) im Plasma zurückgehalten.

In das Ultrafiltrat treten im wesentlichen kleinemolekulare Proteine (Mikroproteine) über, die während der anschließenden Passage des proximalen Tubulus zu weit über 90 Prozent rückresorbiert werden.

Auf diese Weise erscheinen im normalen Endharn lediglich geringe Mengen an Albumin (bis 20 mg/Tag), kleinemolekulare Plasmaproteine, renale Strukturproteine und tubulär sezerniertes Eiweiß wie das Tamm-Horsfall-Protein (bis 40 mg/Tag). >

Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie (Leiter: Professor Dr. med. Fritz Scheler) der Georg-August-Universität Göttingen

## 1.1 Methoden der Proteinuriediagnostik

Harnproteine können quantitativ und qualitativ untersucht werden. Die quantitative Proteinanalyse des Harns gliedert sich in zwei Bereiche, nämlich a) die Bestimmung des Gesamteiweißes im Urin und b) die Einzelprotein- und Enzymbestimmung.

### 1.1.1 Gesamteiweißbestimmungsmethoden

In *Tabelle 1* sind einige der verbreiteten Methoden zur semiquantitativen und quantitativen Eiweißbestimmung im Harn zusammengestellt. Während in den meisten Laboratorien die Biuret-Methode zum Standard gehört, gibt es auch eine Reihe von Argumenten, die für den Einsatz der Farbstoffbindungsmethoden (Ponceau S, Coomassie Brilliant Blau) sprechen (18, 28). Die in manchen Laboratorien noch durchgeführte Pikrinsäurefällung nach Esbach gilt heute wegen mangelnder Präzision als obsolet!

Die angegebenen, überwiegend mit konventioneller Ausstattung

Abbildung 1: Titelblatt der Publikation von Richard Bright, London 1827

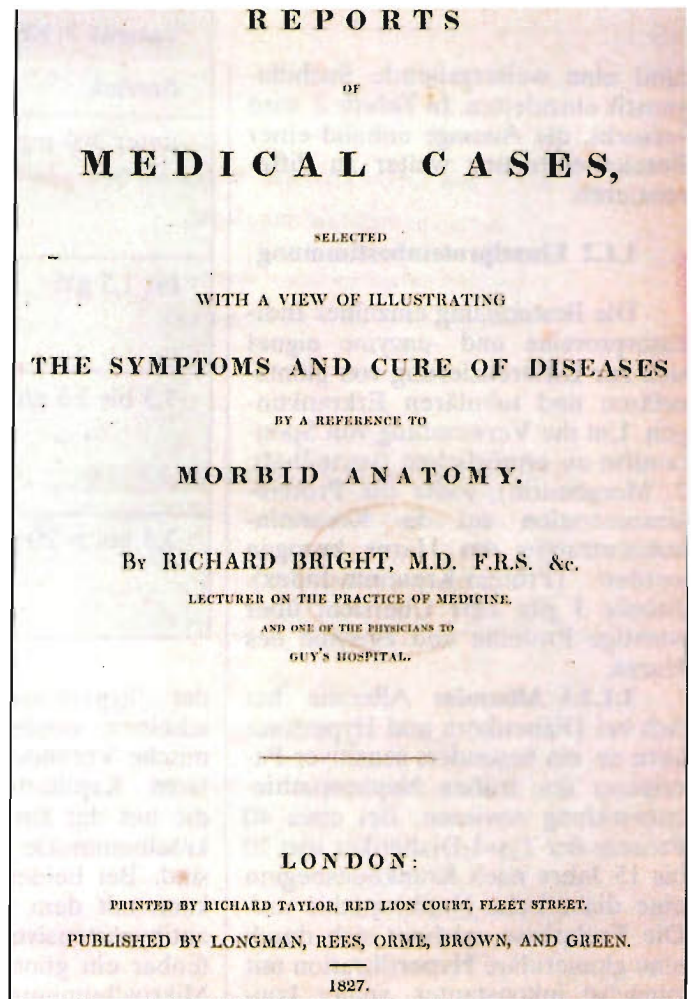


Tabelle 1: Gesamteiweiß-Bestimmungsmethoden im Urin

|                                                                                                          | Empfindlichkeit ca. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>A) semiquantitativ</b>                                                                                |                     |
| 1) Prinzip: „Eiweißfehler“ von pH-Indikatoren Albuminteststreifen (Rapignost, Combur, N-Multistix u. a.) | 0,1 -0,3 g Alb./l   |
| 2) Prinzip: Säurefällung Sulfosalizylsäure                                                               | 0,03-0,05 g/l       |
| <b>B) quantitativ</b>                                                                                    |                     |
| 1) Prinzip: Farbstoffbindungsmethoden                                                                    |                     |
| a) Ponceau S (UrinPak, Bayer)                                                                            | 0,01 g/l            |
| b) Coomassie Brillant Blau (Protein Assay, BioRad)                                                       | 0,01 g/l            |
| 2) Prinzip: Kupfer-Chelatkomplexbildung                                                                  |                     |
| a) Biuret (Weichselbaums Reagenz, Merck)                                                                 | 0,12 g/l            |
| b) Lowry (Folin-Ciocalteus-Reagenz, Merck)                                                               | 0,025 g/l           |
| 3) Fällungsmethoden auf Laborautomaten (z. B. TCA-Fällung)                                               |                     |

(Photometer) durchführbaren Methoden werden heute zunehmend abgelöst von sensitiven Laborautomaten-Verfahren, von denen beispielsweise eine nephelometrische Trichloressigsäure-Fällungsmethode zu nennen ist. Hiermit lassen sich alle Bereiche des Proteinuriespektrums (je nach Meßbereichseinstellung von 30 mg bis über 7000 mg und mehr) bestimmen (4), sofern bestimmte Fehlermöglichkeiten beachtet werden (27). Ein grundsätzlicher Vorteil der Verwendung turbidimetrischer Methoden liegt darin, daß der Automat je nach diagnostischer Zielrichtung auf zusätzliche Einzelproteinanalysen aus der gleichen Harnprobe programmiert werden kann (14).

Die klinische Information aus der Gesamteiweißbestimmung reduziert sich im allgemeinen auf die Möglichkeit, zwischen „nephrotischen“ und „nicht nephrotischen“ Krankheiten zu unterscheiden oder bei positivem Harnteststreifenbe-



fund eine weitergehende Suchdiagnostik einzuleiten. In *Tabelle 2* wird versucht, die Aussage anhand einer Bereichseinteilung weiter zu differenzieren.

### 1.1.2 Einzelproteinbestimmung

Die Bestimmung einzelner Indikatorproteine und -enzyme eignet sich zur Differenzierung von glomerulären und tubulären Erkrankungen. Um die Verwendung von Spontanurin zu ermöglichen (vorteilhaft: 2. Morgenurin), sollte die Proteinkonzentration auf die Kreatininkonzentration des Harns bezogen werden (Protein-Kreatinin-Index). *Tabelle 3* gibt eine Übersicht über wichtige Proteine und Enzyme des Harns.

**1.1.2.1 Albumin:** Albumin hat sich bei Diabetikern und Hypertonikern als ein besonders sensibler Parameter der frühen Nephropathieentwicklung erwiesen. Bei etwa 40 Prozent der Typ-I-Diabetiker tritt 10 bis 15 Jahre nach Krankheitsbeginn eine diabetische Nephropathie auf. Die Frühphase zeichnet sich durch eine glomeruläre Hyperfiltration mit zunächst inkonstanter, später konstant erhöhter Ausscheidung von Plasmaalbumin im Urin aus. Diese als Mikroalbuminurie bezeichnete geringe Proteinurie umfaßt einen Albumin-clearancebereich zwischen 20 und 250 µg/min (normal < 15 µg/min) oder eine Konzentration von > 20 mg/l im 2. Morgenurin (19). Auch

der hypertensiven Nephropathie scheinen vergleichbare hämodynamische Veränderungen im glomerulären Kapillarnetz vorausgehen, die mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie vergesellschaftet sind. Bei beiden Krankheitsbildern kann mit dem frühzeitigen Einsatz antihypertensiver Medikamente offenbar ein günstiger Effekt auf die Mikroalbuminurie-Entwicklung erzielt und die bei Diabetikern zur Dialyse führende Nephropathie möglicherweise hinausgezögert werden.

Zahlreiche Albumin-Meßverfahren, die den Grenzbereich der Mikroalbuminurie (20 mg/l im 2. Morgenurin) sicher erfassen, stehen heute zur Verfügung:

1. Mikroalbumin-Teststreifen beziehungsweise Mikroalbumin-Latextest für die semiquantitative Albuminbestimmungen aus Spontanurin im Ambulanzbereich;
2. Albumin-Partigenplatten nach dem Prinzip der eindimensionalen Immundiffusion für niedrige Albuminkonzentrationen;
3. Radio- und Enzymimmunoassays für Mikroalbumin;
4. ein Mikroalbumin-Assay auf immunturbidimetrischer Basis als Photometerverfahren;
5. ein nephrolometrischer Mikroalbumin-Assay; vielseitig wegen seiner Kombinierbarkeit mit anderen Einzelproteinmessungen (zum Beispiel IgG, Transferrin, Leichtketten, alpha-1-Mikroglobulin).

Bei Zunahme der Mikroalbuminurie im Laufe des Diabetes mellitus oder Hochdrucks empfiehlt sich immer eine Erweiterung der Proteinuriediagnostik (zum Beispiel mit elektrophoretischen Verfahren), um die pathologische Ausscheidung weiterer hoch- und kleinmolekularer Proteine nicht zu übersehen (33).

**1.1.2.2 Tubuläre Proteine und Enzyme:** Proximal-tubuläre Schädigungen zeichnen sich frühzeitig durch eine Reabsorptionsstörung für Mikroproteine aus. Die freie Leichtkette der Klasse-I-HLA-Antigene, das beta-2-Mikroglobulin (β-2-M, MG ca. 12 kDa), galt lange Zeit als ideales tubuläres Indikatorprotein, bis sich herausstellte, daß sich die

**Tabelle 2: Klinische Aussage der Gesamtproteinbestimmung im Harn**

| Bereich          | häufiger Proteintyp                                   | zu finden bei:                                                           |
|------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| unter 300 mg/d   | Albumin (β-NAG):                                      | Frühphasen der diabetischen und der hypertensiven Nephropathie           |
| bis 1,5 g/d      | kleinmolekulare Proteine:<br>großmolekulare Proteine: | Tubulopathien<br>geringe Glomerulopathien                                |
| 1,5 bis 3,5 g/d  | klein- und großmolekulare Proteine:                   | chronische Glomerulonephritiden,<br>Transplantatniere,<br>Nephrosklerose |
| 3,5 bis > 20 g/d | großmolekulare Proteine:                              | nephrotisches Syndrom,<br>Nierenamyloidose                               |

**Tabelle 3: Wichtige renale Indikatorproteine und -enzyme**

| MG-Bereich      | Proteine                                                                             | MG (kDa) ca. |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| hochmolekular   | Tamm-Horsfall-Protein                                                                | > 1000       |
|                 | Immunglobulin G                                                                      | 150          |
|                 | Transferrin                                                                          | 95           |
| mittelmolekular | Albumin                                                                              | 67           |
| kleinmolekular  | Alpha-1-Mikroglobulin                                                                | 30           |
|                 | Retinol-bindendes Protein                                                            | 25           |
|                 | Ig-Leichtketten                                                                      | 22           |
|                 | Beta-2-Mikroglobulin                                                                 | 12           |
|                 | <b>Enzyme</b><br>Alanin-Aminopeptidase (AAP)<br>N-acetyl-β-D-Glukosaminidase (β-NAG) |              |

Antigeneigenschaften des Proteins bei niedrigen Harn-pH-Werten dergestalt verändern, daß daraus falsch niedrige Meßwerte resultieren.

Wir konnten zeigen, daß von den anderen Mikroproteinen besonders das alpha-1-Mikroglobulin (29) für eine zuverlässige Einzelproteinbestimmung im Urin geeignet ist, da es im Gegensatz zum  $\beta$ -2-M eine hohe Stabilität bei Körpertemperatur und niedrigem Harn-pH (< 5,5) aufweist. Damit kann auf eine In-vivo-Alkalisierung des Patientenharns verzichtet werden, wie sie für die Gewinnung einer fraktionellen  $\beta$ -2-M-Clearance zur Prognosestellung von Nierenkrankheiten empfohlen wird (7).

#### 1.1.2.3 Alpha-1-Mikroglobulin:

Alpha-1-Mikroglobulin ( $\alpha$ -1-M) wurde 1977 aus dem Harn von Patienten mit tubulo-interstitiellen Erkrankungen isoliert. Es handelt sich um ein kleinmolekulares Glykoprotein (MG ca. 30 kDa), das chemisch mit der Gamma-Kette des Komplementfaktors C8 identisch ist. Im Gegensatz zum  $\beta$ -2-M scheinen die  $\alpha$ -1-M-Werte im Plasma seltener synthesebedingt verändert zu sein. Dieser Umstand erweist sich als günstig für die Eignung des  $\alpha$ -1-M als Nierenfunktionsparameter.

Die höchsten Serumwerte wurden bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz gefunden (36). Noch ist allerdings die Bedeutung der Bindung des freien  $\alpha$ -1-M an Serum-Proteine wie das IgA unklar. Für die quantitative  $\alpha$ -1-M-Bestimmung stehen VLC-Partigenplatten und ein Enzym-Immunoassay zur Verfügung, ebenso ein sensitiver BNA-Assay (Behring).

Schädigungen der Nierentubuli (interstitielle Nephritis, chronische Pyelonephritis, Aminoglykoside und andere) führen zu erhöhten  $\alpha$ -1-M-Konzentrationen im Harn. Scherberich et al. (20) fanden in einer Gruppe von 18 Patienten mit essentieller Hypertonie in neun Fällen deutlich erhöhte  $\alpha$ -1-M/Kreatinin-Quotienten sowie erhöhte  $\beta$ -NAG/Kreatinin-Quotienten im 2. Morgenurin als Ausdruck bisher unbekannter tubulärer Läsionen.

**1.1.2.4 N-acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase ( $\beta$ NAG):** Ein stabiles, den

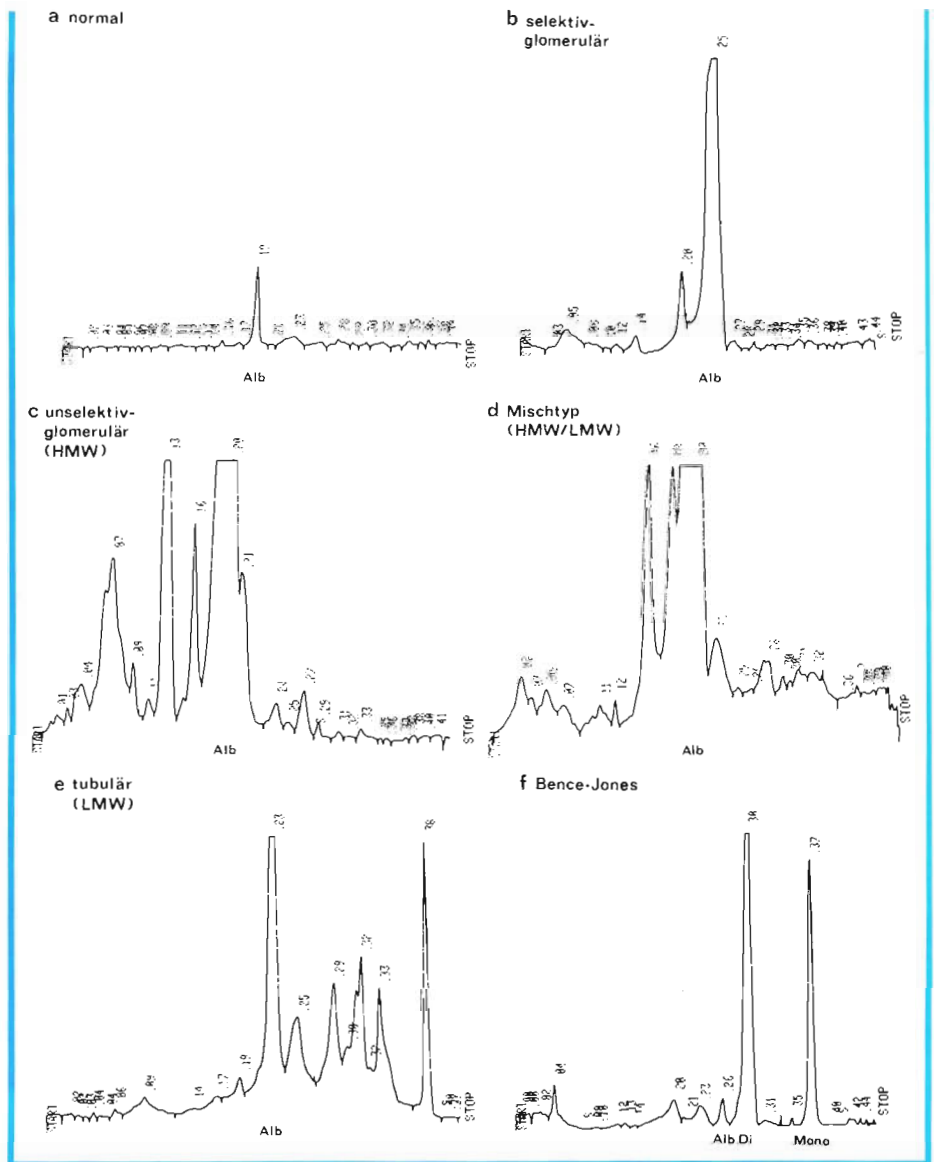


Abbildung 2: Densitogramme typischer Proteinurienmuster nach elektrophoretischer Trennung auf SDS-Phast-Gelen (Gradient 8–25%, CBB-Färbung). Die Position des Albumins (67 kDa) wurde mit „Alb“ markiert; links davon hochmolekulare rechts davon kleinmolekulare Proteine (Erläuterungen siehe Text)

proximalen Tubulusabschnitten zuzuordnendes Enzym, die N-acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase ( $\beta$ -NAG; EC 3.2.1.30), wird bei Diabetikern und Hypertonikern bereits im frühen Erkrankungsstadium in pathologischen Konzentrationen ausgeschieden (16). Auch unter Dauertherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika oder zytostatischer oder antibiotischer Therapie mit Cis-Platin oder Gentamicin (35) finden sich zum Teil stark erhöhte  $\beta$ -NAG-Konzentrationen, die nach Absetzen der Therapie meist reversibel sind. Die  $\beta$ -NAG-Enzymaktivität läßt sich photometrisch messen. Alderman et al. (1) beobachteten bei 80 Patienten

mit essentieller Hypertonie ohne erkennbare Nierenerkrankung eine direkte Korrelation erhöhter  $\beta$ -NAG-Werte im Harn mit der Höhe des systolischen Blutdrucks. Nach einem Jahr effektiver Blutdrucksenkung zeigte sich ein signifikanter Rückgang der  $\beta$ -NAG-Harnwerte, die besonders ausgeprägt bei Patienten mit initial hohen RR- und  $\beta$ -NAG-Werten waren. Im Gegensatz dazu fanden Siebers et al. (25) den indikativen Wert erhöhter  $\beta$ -NAG-Urinwerte bei 17 Patienten mit milder essentieller Hypertonie nicht bestätigt. Die gleiche Gruppe fand auch keine vom Normalkollektiv abweichenden Werte für Albumin im Urin. ▷



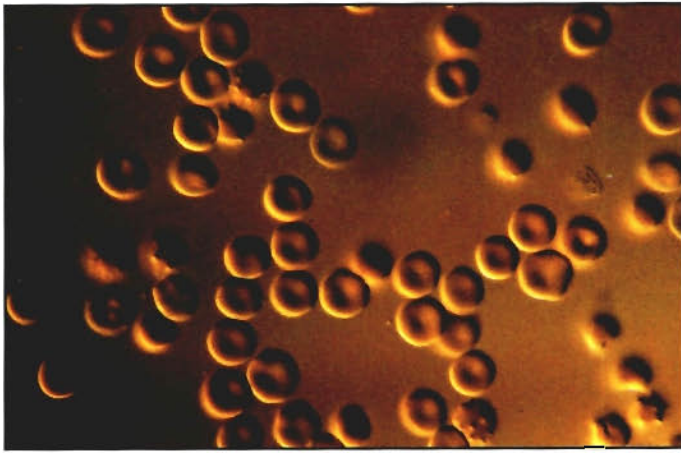
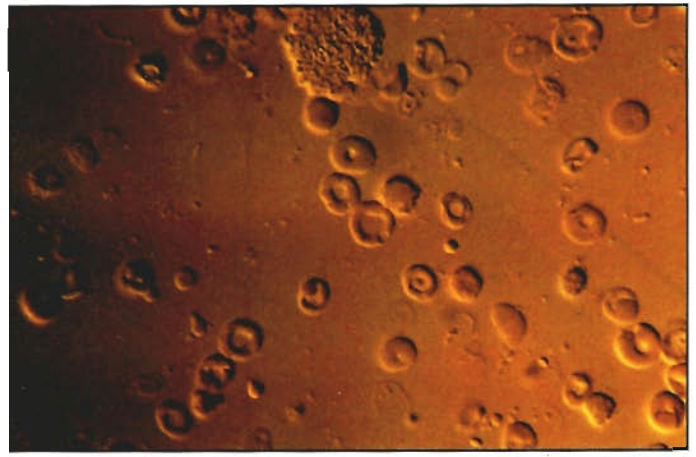


Abbildung 3 a: Nichtglomeruläre Erythrozyten im Interferenz-Phasenkontrastmikroskop (x 1000): isomorphe und Stechapfel-Formen.



3 b: Glomeruläre Erythrozyten: Ringformen mit Endo- und Exozapfen sowie einige destruierte Zellen (beide Abbildungen: freundliche Überlassung von Prof. Dr. E. Renner, Köln-Merheim)

## 1.2 Elektrophoretische Differenzierung der Proteinurie

Das Spektrum der mit dem Harn ausgeschiedenen Proteine läßt sich mit modernen Polyacrylamid-Elektrophoresemethoden (PAGE) anhand ihrer Molekulargewichte erfassen. Um Störungen der Wanderung im elektrischen Feld aufgrund der Eigenladung der Proteine auszuschalten, belädt man die Moleküle zuvor gleichmäßig mit einem negativen Ladungsträger, so daß die Proteintrennung lediglich nach Molekülgröße und -form erfolgt.

In der qualitativen Bewertung der Proteinurie hat die Mikro-SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese (Mikro-SDS-PAGE), die 1985 von uns in die nephrologische Diagnostik eingeführt wurde, einen hohen Stellenwert (30). Nicht nur ihr extrem geringer Probenbedarf (1–2 µl Harn) und die geringen Trenn- und Färbezeiten (31), sondern auch die zahlreichen Automatisierungsmöglichkeiten (zum Beispiel PhastSystem, Pharmacia-LKB) (21, 17, 7) machen die Mikro-SDS-PAGE zu einem attraktiven Instrument der nichtinvasiven Früh- und Verlaufsdagnostik renaler Erkrankungen. Bereits nach kurzer Zeit liegen dem behandelnden Arzt mit dem Spektrum der ausgeschiedenen Harnproteine Informationen über die renale Schädigungsebene und das Ausmaß der Störung vor. Die gefärbten Proteinbanden können densitometrisch dokumentiert werden. Auswertung und Dokumentation werden mittlerweile durch die Entwicklungvi-

deo-gesteuerter Computersysteme (12) erleichtert und lassen auch die Monitorisierung langjähriger Krankheitsverläufe zu.

### 1.2.1 Charakteristische Proteinurienmuster und ihre klinische Relevanz

Störungen im Bereich der verschiedenen Ebenen der Proteinfiltration und -reabsorption führen zu unterschiedlichen Proteinurieformen, die sich anhand ihrer Eiweißzusammensetzung voneinander abgrenzen lassen (Abbildungen 2 a bis f). Hierzu liegen ausführliche Untersuchungen der Arbeitsgruppen von Boesken (6), Scherberich (21), Lison (17), Schiwara (23), Weber (32) und anderen vor.

**1.2.1.1 Hochmolekulare glomeruläre Proteinurie:** Schädigungen der glomerulären Basalmembranintegrität äußern sich im verstärkten Durchtritt hochmolekularer Plasmaproteine in den Urin. Geringere Per-

meabilitätsstörungen führen zu einer „selektiv-glomerulären“ Proteinurie (überwiegend Albumin und Transferrin) (Abbildung 2 b). Schwere glomeruläre Veränderungen haben eine „unselektiv-glomeruläre“ Proteinurie zur Folge, wobei das gesamte MG-Spektrum des Plasmas bis hin zu den Makromolekülen ( $\alpha$ -2-Makroglobulin, IgM) ausgeschieden werden kann (Abbildung 2 c).

Bezüglich ihrer Quantität können glomeruläre Proteinurien einen weiten Bereich von einigen hundert Milligramm/Tag bis zu 40 g/Tag und mehr umfassen. Die häufig als „große“ Proteinurie bezeichnete Eiweißausscheidung von mehr als 3,5 g/Tag imponiert klinisch mit den Symptomen eines nephrotischen Syndroms. Das unselektiv-glomeruläre Muster wird oft bei der membranösen, membranproliferativen und fokalsklerosierenden Glomerulonephritis gefunden sowie bei fortgeschrittener diabetischer Nephropathie. Selektiv-glomeruläre Proteinurien beobachten wir besonders bei der minimal-

Tabelle 4: Häufige Ursachen für Hämaturien

| internistische Ursachen                                                                                                                                                                                              | urologische Ursachen                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glomerulonephritiden<br>Zystennieren<br>interstitielle Nephritis<br>Alport-Syndrom<br>„dünne Basalmembranen“<br>Hypertonie, Nephrosklerose<br>medikamentös induziert<br>(Cyclophosphamid, Antikoagulantien<br>u. a.) | Tumoren<br>Steinleiden<br>Zystitis<br>Pyelonephritis<br>Prostatahyperplasie<br>Niereninfarkt<br>Tuberkulose<br>Trauma<br>vaskuläre Mißbildungen |

changes- und der IgA-Nephropathie. Unter Steroidtherapie eines nephrotischen Syndroms kommt es vielfach zu einer dramatischen Besserung der Proteinurie, die mit einer völligen Normalisierung des Elektrophoresebefundes einhergehen kann.

**1.2.1.2 Kleinmolekulare tubuläre Proteinurie:** Die im Rahmen tubulärer und interstitieller Nephropathien auftretenden Störungen der Reabsorption von Mikroproteinen sind gekennzeichnet durch eine kleinmolekulare „tubuläre“ Proteinurie (MG-Bereich zwischen 11,5 und 45 kDa) (*Abbildung 2 e*). Eine tubuläre Proteinurie überschreitet selten 1 bis 2 g/Tag. Andererseits schließt ein quantitativ normaler Wert eine tubuläre Proteinurie nicht aus, da die meisten Proteinbestimmungsmethoden die kleinmolekularen Proteine nur ungenügend erfassen. Boesken (5) teilte als erster die Beobachtung verschiedener elektrophoretischer Spektren der tubulären Proteinurie (mikromolekular/inkomplett) mit, die auf ein unterschiedliches Reabsorptionsverhalten für kleinmolekulare Proteine, abhängig vom Ausmaß der tubulären Schädigung, hinweisen.

**1.2.1.3 Glomerulär-tubuläre Mischproteinurie:** Glomerulopathien mit tubulärer Beteiligung (zum Beispiel fortgeschrittene Niereninsuffizienz auf dem Boden einer Glomerulonephritis) zeigen oft ein Mischbild aus glomerulären und tubulären Proteinen (*Abbildung 2 d*). Bei dieser Form können beide Komponenten unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Hierzu gehören auch Mischformen bei Nephrosklerose hypertensiver, diabetischer und pyelonephritischer Ursache.

**1.2.1.4 Prä- und postrenale Proteinurie:** Die Filtration großer Mengen im Überschuß synthetisierter kleinmolekularer Proteine, zum Beispiel monoklonaler Immunglobulin-Leichtketten beim Plasmozytom, führt zur Erschöpfung der tubulären Rückresorptionsmechanismen für diese Proteine (sogenannter „tubular overload“) und zur vermehrten Ausscheidung im Urin (Bence-Jones-Proteinurie: Mono- und Dimere der Ig-Leichtkette, *Abbildung 2 f*).

#### Tabelle 5: Praktikables Vorgehen zum Nachweis einer Mikrohämaturie

##### Vorbereitung:

- 10 ml frischer Harn; spez. Gew. > 1010
- Zentrifugation: 5 Min. bei 1500–2000 U/min
- dekantieren, vom vermischten Sediment 1 Tropfen

##### Beurteilung:

- bei 400facher Vergrößerung 5 Gesichtsfelder durchmustern
- (> 2 bis) > 4 Ery/Gesichtsfeld = Mikrohämaturie
- normal: 0–2 Ery/Gesichtsfeld (in der Regel „dysmorph“)

Eine Rhabdomyolyse führt zum Auftreten des kleinmolekularen Myoglobins, eine Hämolyse zum vermehrten Auftreten von freiem Hämoglobin im Harn. In beiden Fällen findet sich in der Regel eine makroskopisch erkennbare, braun-rote Verfärbung des Harns.

Postrenale Serumbeimengungen zum Harn (auch Mikrohämaturien!) lassen sich heute elektrophoretisch oder quantitativ durch die Bestimmung des glomerulär nicht filtrierbaren Apo-Lipoproteins A 1 identifizieren.

## 2. Hämaturie

Rotverfärbung des Harns führt den Patienten (abgesehen von einigen bekannten ernährungs- oder medikamentenbedingten Ursachen) in der Regel innerhalb kurzer Frist zum Arzt. Liegt als Ursache eine Makrohämaturie vor, werden je nach Alter, Geschlecht und Anamnese des Patienten verschiedene diagnostische Schritte abzuwägen sein, die zum Ziel haben, renale von extrarenalen Blutungsursachen abzugrenzen. Bei einem Jugendlichen mit episodenhafter Makrohämaturie muß mit höherer Wahrscheinlichkeit an eine familiäre Nephropathie (Syndrom der „dünnen Basalmembranen“, Alport-Syndrom) oder an eine IgA-Nephropathie gedacht werden als bei einem älteren Mann, bei dem wiederum die

Wahrscheinlichkeit eines Malignoms oder einer Prostatahyperplasie überwiegt (*Tabelle 4*).

Problematisch stellt sich die in der Regel zufällig entdeckte Mikrohämaturie (> 2 bis 4 Ery/Gesichtsfeld = > 3000 Ery/ml) dar (*Tabelle 5*). Um dem klinisch meist asymptomatischen Patienten überflüssige und riskante diagnostische Eingriffe zu ersparen, wäre hier eine rasche Differenzierung der Erythrozyten nach glomerulärer oder nichtglomerulärer Genese wünschenswert.

### 2.1 Morphologische Erythrozyten-differenzierung mittels Phasenkontrastmikroskopie

In den Anleitungen zur Harnsediment-Interpretation spielt die Erythrozytenmorphologie bisher eine untergeordnete Rolle, da sich Erythrozyten im konventionellen Lichtmikroskop lediglich in „Schatten“ oder „Stechapfelformen“ weiter unterteilen lassen. Den Australiern Fairley und Birch (2, 3, 10) ist die erfolgreiche Differenzierung der Erythrozyten nach morphologischen Kriterien im Phasenkontrastmikroskop zu verdanken. Schweizer Arbeitsgruppen, allen voran Thiel et al. (26), stellten exakte Kriterien zur Abgrenzung von Erythrozyten glomerulären beziehungsweise nichtglomerulären Ursprungs auf. Danach zeigen nichtglomeruläre Erythrozyten aus einer Blutungsquelle des Uro-(Genital)-Traktes die bereits lichtmikroskopisch bekannten, relativ gleichförmigen, von Harnosmolalität und Lagerung abhängigen Varianten mit und ohne Doppelkontur, Stechäpfel und Erythrozytenschatten („ghosts“). Glomeruläre Erythrozyten kommen dagegen in zwei wesentlichen Hauptvarianten (mit zahlreichen Abwandlungen) vor, nämlich als Ringformen und als destruierte Zellen. Während bei den dickwandigen Ringformen Aus- und Einstülpungen imponieren, fallen die destruierten Zellen durch ihren unterschiedlichen Entrundungsgrad ins Auge. ▷

Thiel stellt die morphologischen Unterschiede der genannten Erythrozytenvarianten anschaulich dar (26). Nach Erfahrungen anderer Untersucher (Renner, pers. Mitt.) lassen sich die Formvarianten im Interferenz-Phasenkontrastmikroskop noch deutlicher als im „einfachen“ Phasenkontrastmikroskop voneinander abgrenzen (Abbildungen 3 a und b).

Probleme in der Beurteilung ergeben sich zur Zeit noch in der von den verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich genannten Anzahl an glomerulären Erythrozyten, die für eine sichere Differenzierung mindestens vorhanden sein müssen. Zum einen ist die Untergrenze noch nicht einheitlich definiert (von „mindestens zwei“ bis „mindestens vier“ glomerulären Ery/Gesichtsfeld bei Musterung von fünf Gesichtsfeldern in 400facher Vergrößerung, entsprechend 20 bis 40 Prozent der Gesamt-Erythrozyten), zum anderen weisen gelegentlich auch histologisch eindeutig klassifizierte Glomerulonephritisformen (besonders die IgA-Nephropathie) Misch-Erythrozyturien glomerulären und nichtglomerulären Ursprungs auf. Es wird diskutiert, daß neben der „gap“-Theorie (Jai-Trung, 15), die von definierten Basalmembran-Löchern ausgeht, besonders tubuläre Faktoren wie Harnfluß, Osmolalität, pH und Phagozytoseaktivität der proximalen Tubuluszellen einen maßgeblichen Einfluß auf die Erythrozytenmorphologie im Endharn ausüben. Dieser Vorstellung würden auch die Beobachtungen von Schuetz et al. (24) entsprechen, die einen signifikanten Rückgang der glomerulären Erythrozyten nach Diureseinduktion (Wasser beziehungsweise Furosemid) feststellten.

## 2.2 Alternativen zur Phasenkontrastmikroskopie

An Versuchen, qualitativ gleichwertige Alternativen zur vergleichsweise aufwendigeren Phasenkontrastmikroskopie zu entwickeln, hat es auch bei der Erythrozytendifferenzierung nicht gefehlt. Färbever-

fahren, wie sie aus der Hämatologie bekannt sind, sollen die morphologische Analytik auch im Hellfeldmikroskop ermöglichen. Chang (8) propagiert die Färbung nach Wright, Hauglustaine et al. (11) verwenden die Sedicolor-Technik. Ob sich die Färbeverfahren der Phasenkontrasttechnik in allen Fällen als ebenbürtig erweisen, wurde bisher nicht in größeren Vergleichsstudien belegt. Für Laboratorien mit hohem Probandendurchsatz erscheint die von Shichiri et al. (22) beschriebene Autoanalyzertechnik vielversprechend, die auf der Ermittlung einer Harnerythrozyten-Verteilungskurve beruht: Der Gipfel der glomerulären „dysmorphen“ Erythrozyten erweist sich in den Bereich unterhalb 100  $\mu\text{m}^3$  verschoben, während sich der Gipfel der nichtglomerulären „isomorphen“ Erythrozyten zwischen 100 und 150  $\mu\text{m}^3$  befindet.

## 3. Strategieempfehlungen für eine rationelle Harndiagnostik

Aus den bisherigen Ausführungen lassen sich einige Empfehlungen für eine diagnostische Strategie in der Harnanalytik ableiten.

a. Die Möglichkeiten der Proteinuriediagnostik können in Abhängigkeit von der jeweiligen Ausstattung des Labors stufenweise eingesetzt werden. Die unlängst von Hofmann und Guder (13) vorgestellten Empfehlungen dürften den Aufbau einer sinnvollen Proteinurieanalytik in jedem Labor ermöglichen. Dabei sollten alle Proteinuriebefunde möglichst in Kenntnis der täglichen Ausscheidungsmenge (Einfluß von Diuretika beachten, Osmolalität), des Sedimentbefundes (Mikrohämaturie) und der renalen Funktionsparameter (Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance) beurteilt werden.

Die Harndiagnostik kann heute zwar weitgehend automatisiert werden, anders als bei der Serumdiagnostik führt jedoch nur die Interpretation durch einen erfahrenen Untersucher zu „richtigen“ Schlußfolgerungen.

Neben der Screeningdiagnostik „klinischer“ Proteinurien mittels Harnteststreifen aus Spontanurin (bekannt hohe Fehlerrate!) bietet sich in erster Linie die quantitative Bestimmung der Mikroalbuminurie an, zur Früherfassung einer diabetischen oder hypertensiven Nephropathie im Stadium der Hyperfiltration am besten in Kombination mit einer Kreatinin-Clearance-Bestimmung. Albumin ist als Parameter sensitiver als die Gesamtproteinmessung im Harn, die jedoch wegen ihrer weiten Verbreitung als zuverlässiger Orientierungsparameter herangezogen werden kann. Die Bestimmung tubulärer Indikatorproteine oder -enzyme ermöglicht die Erkennung tubulärer Läsionen. Die Elektrophorese auf Mikro-Polyacrylamidgelen erleichtert die Differenzierung zwischen glomerulären und tubulären Läsionen und ist als Verlaufparameter der Therapie sehr hilfreich.

b. Das Ausmaß einer Hämaturie läßt sich nur mikroskopisch sichern. Bei streng gezogener Untergrenze für die Mikrohämaturie von  $\geq 2$  Ery/Gesichtsfeld werden sicherlich einige „falsch positive“ Befunde erhoben, andererseits wiegt die Gefahr eines übersehenen malignen Prozesses höher als die einer „überflüssigen“ Zusatzuntersuchung. Durch den Befund der Erythrozytenmorphologie (glomerulär – nichtglomerulär), kombiniert mit Proteinuriebefund und genauer Anamnese, läßt sich die nichtinvasive Diagnostik optimieren und damit die Anzahl invasiver Diagnoseschritte reduzieren.

Herrn Professor Dr. med. Fritz Scheler zur Vollendung seines 65. Lebensjahres gewidmet.

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

### Anschrift des Verfassers:

Privatdozent Dr. med.  
Michael H. Weber  
Zentrum Innere Medizin  
Abteilung Nephrologie und  
Rheumatologie der Universität  
Robert-Koch-Straße 40  
3400 Göttingen