

Diagnostiek van vochten

Apr. Lisbeth Patteet
LOK-vergadering
Jessa Ziekenhuis, Hasselt
19 november 2013

Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Ascites
4. Pericardvocht
5. Cerebrospinaal vocht (CSV)
6. Synoviaal vocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Ascites
4. Pericardvocht
5. Cerebrospinaal vocht (CSV)
6. Synoviaal vocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

1. Inleiding



Your tests reveal that
you are retaining fluids!

Algemene aanbevelingen voor analyse van verschillende lichaamsvochtten:

- Macroscopisch onderzoek
- Bepaling van cholesterol, albumine, totaal eiwit en LDH in het vocht EN in serum
 - Celtelling en differentiatie
- Tumor cytologie, eventueel bepaling van tumormerkers
 - Bacteriologisch onderzoek

Inhoudstafel

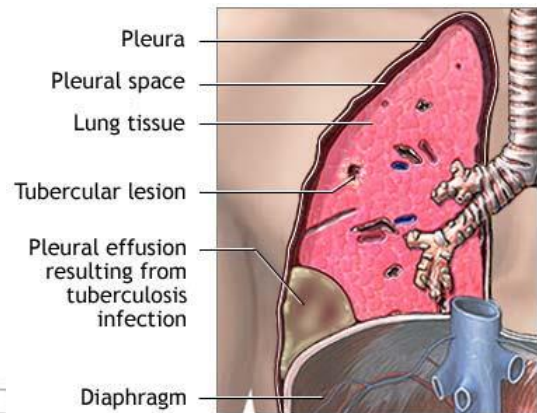
1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Ascites
4. Pericardvocht
5. Cerebrospinaal vocht (CSV)
6. Synoviaal vocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

2. Pleuravocht

- Pleuraholte bevat < 15 mL helder vocht met laag eiwitgehalte (± 10 g/L) en cellen afkomstig van mesotheel. Druk is subatmosferisch.
- Pleurale effusie = toename van de vochtophoping in de pleuraholte, ten gevolge van een lokale of systemische ziekte.

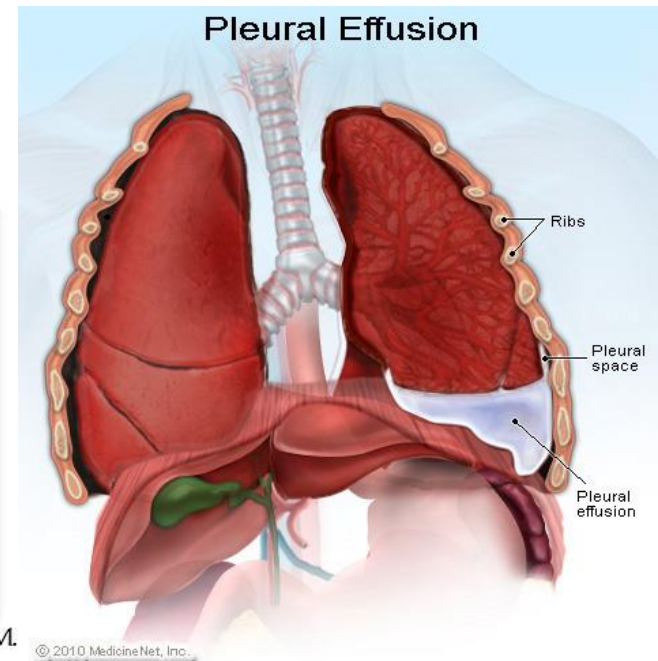
Klinische symptomen:

- ✓ Dyspnoe (>50%)
- ✓ Pijn op de borst
- ✓ Hoesten
- ✓ Paraneoplastische symptomen
als cachexie, anorexie



ADAM

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>



© 2010 MedicineNet, Inc.

2. Pleuravocht

Prevalentie bij gehospitaliseerde patiënten: 10%

Oorzaken:

- ✓ Cardiaal (36%)
- ✓ Maligniteit (27%)
- ✓ Inflammatie (26%)
- ✓ Andere (11%): levercirrose, multipel myeloom, Waldenström, bacteriele peritonitis

2. Pleuravocht

Diagnostische principes

1. Moet een pleurapunctie gebeuren?
2. Ja → Is het pleuravocht een transudaat of een exsudaat?
3. Exsudaat? → Wat is de oorzaak?

2. Pleuravocht

1. Moet een pleurapunctie gebeuren?

Twee situaties waarbij een punctie NIET wordt aangeraden:

- Bij beperkte hoeveelheid pleuravocht → toegenomen risico
- Bij duidelijke aanwezigheid van hartfalen en geen symptomen van infectie.

2. Pleuravocht

2. Is het pleuravocht een transudaat of een exsudaat?

Transudaat

Pleuravocht ontstaat o.i.v. systemische factoren die vorming of absorptie van pleuravocht beïnvloeden (stoornissen in de hydrostatische of colloid osmotische druk), zodanig dat filtratie in de pleuraholte de reabsorptie overstijgt. Het vocht kan ontstaan in de long, de pleura- of peritoneale holte. De permeabiliteit van de capillairen is normaal.

Exsudaat

Inflammatie van de membranen in de pleuraholte verhoogd de permeabiliteit van de capillairen met vochttopstapeling tot gevolg. Mogelijk oorzaken zoals infectie, pulmonair infarct en neoplasmata resulteren dan ook in een toegenomen influx van eiwitten in de pleuraholte. Anderzijds kan ook verstoorde lymfe-drainage (=reabsorptie) bij maligne tumoren resulteren in proteïne-rijk pleuravocht.

2. Pleuravocht

2. Is het pleuravocht een transudaat of een exsudaat

Criteria van Light

Table 55.11-2: Differentiation between transudates and exudates

‘One criteria should be met to define an exudate’

Investigation	Transudate	Exudate
Appearance	Serous to light, yellow, slightly greenish, mainly clear and transparent	Serous, turbid, fibrinous, hemorrhagic, purulent, putrid or chylous
Total protein (g/L)	< 30	> 30
Effusion/serum	< 0.5	> 0.5
LDH (U/L)	< 2/3 URL*	> 2/3 URL*
Effusion/serum	< 0.6	> 0.6
URL = upper reference limit of serum		

2. Pleuravocht

2. Is het pleuravocht een transudaat of een exsudaat?

Bijkomende criteria

Transudaat		Exsudaat
> 12 g/L	Albumine gradiënt (serum/pleura)	< 12 g/L
< serumwaarde	α-amylase	> Serumwaarde
< 3.0 μ g/L	CEA	> 3.0 μ g/L
< 60 mg/dL	Cholesterol	> 60 mg/dL
> 50 mg/dL	Glucose	< 50 mg/dL
< 50 mg/dL	Triglyceriden	> 110 mg/dL in chylothorax
< 0.6	Bilirubine gradiënt (pleura/serum)	> 0.6 bij cholethorax (biliaire fistula)
Negatief	Chylomicronen	Aanwezig bij chylothorax
< serum	Creatinine	> serum bij urothorax

Albumine-gradiënt
belangrijk bij diuretica
gebruik, anders vaak ten
onrechte als exsudaat
geklasseerd.

2. Pleuravocht

2. Is het pleuravocht een transudaat of een exsudaat?

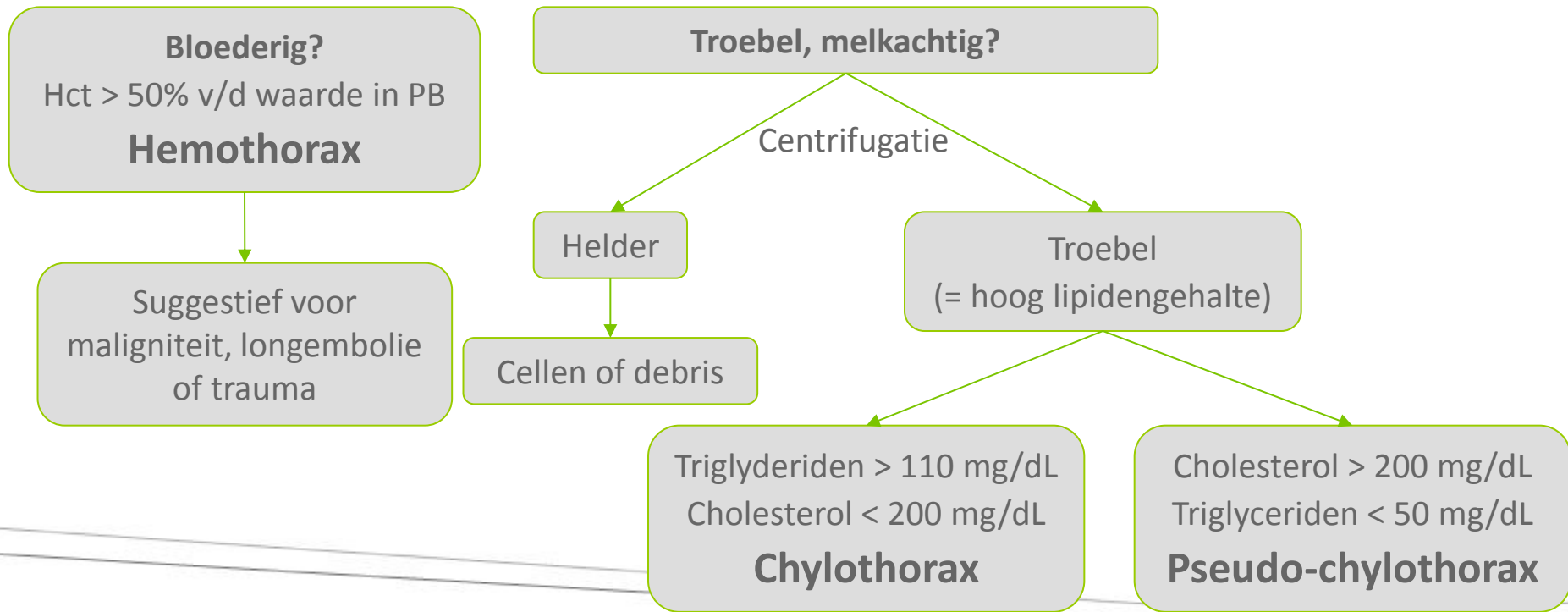
Table 1: Differentiaaldiagnose transudaat/exsudaat

Transudaat	Exsudaat
Congestive heart failure	Maligniteit: mesothelioom, metastase
Pericard ziekte	Infectieus: bacterieel/viraal/ TBC , actinomyces, nocardia, schimmels, parasitair
Nefrotisch syndroom	Longembolie
Myxoedeem	GI o.a. oesophagusperforatie, pancreasziekte, intra-abdominale abcessen
Sarcoidose	Systeem-ziekte: rheumatoïde pleuritis, Lupus Erythematosus; Sjögren, Churg-Strauss, M. Wegener
	Na thorax/hartchirurgie
	Asbest expositie
	Sarcoidose
	Medicamenteus, haemothorax, chylothorax, na radiotherapie, ...

2. Pleuravocht

3. Exsudaat? → Wat is de oorzaak?

Macroscopische onderzoek



2. Pleuravocht

3. Exsudaat? → Wat is de oorzaak?

Differentiatie WBC

- Overwegend **polynucleairen**: ACUUT PROCES
 - Met longinfiltraten: parapneumonisch PV, longembolie, bronchuscarcinoom.
 - Zonder longinfiltraten: longembolie, virale infectie, GI-aandoening, acute TBC
- Overwegend **macrofagen**: CHRONISCH PROCES
Maligniteit, TBC, longembolie
- > 10% **eosinofielen**
Maligne tumoren (33 %), trauma (25 %), congestief hartfalen (14 %), infecties (8,5 %), idiopathisch (8,5 %), andere oorzaken zoals allergische en parasitaire infecties, auto-immuun, tbc... (11 %).
- Overwegend **lymfocyten**
 - > 85-95%: TBC, lymfoom, sarcoidose, chronische reumatische pleura-effusie, chylothorax
 - 50-70%: carcinoom

Referentie interval

Totaal aantal cellen: 1 000 – 5 000/μl

- Mesotheel: 3-70 %
- Monocyten: 30-75 %
- Granulocyten: tot 10 %
- Lymfocyten: 2-30 %

2. Pleuravocht

Voorbeelden mesotheelcellen

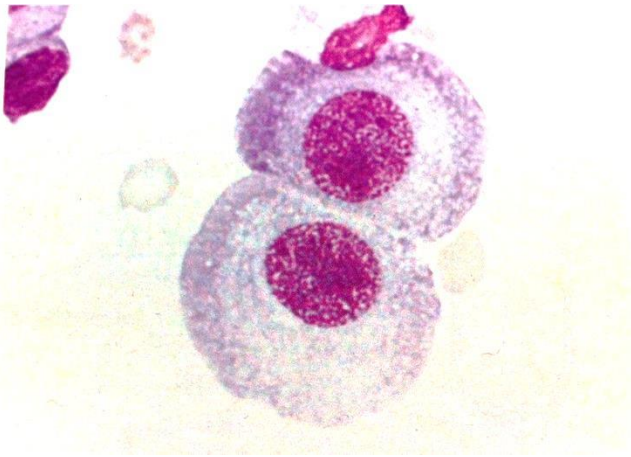


FIGURE 69. Several mesothelial cells with more basophilic cytoplasm and several binucleated forms.

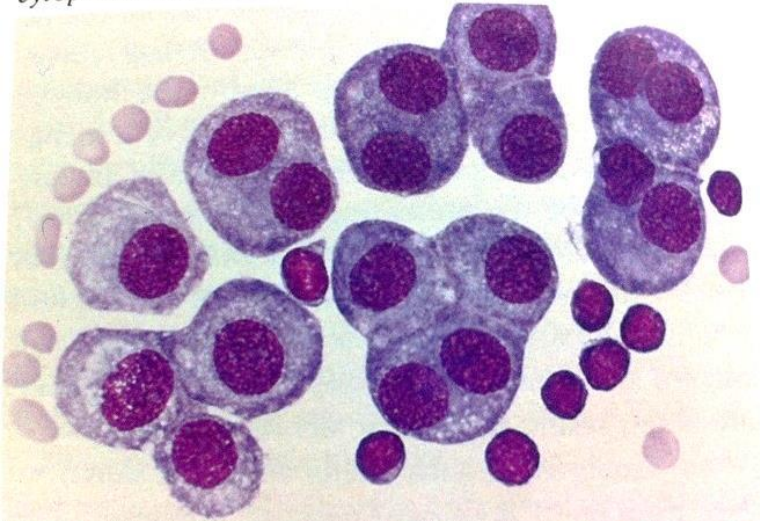


FIGURE 70. Clump of mesothelial cells.

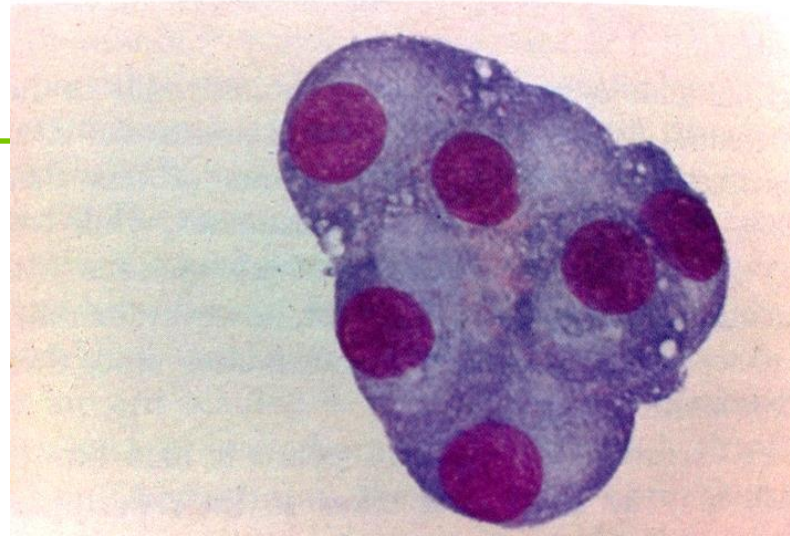
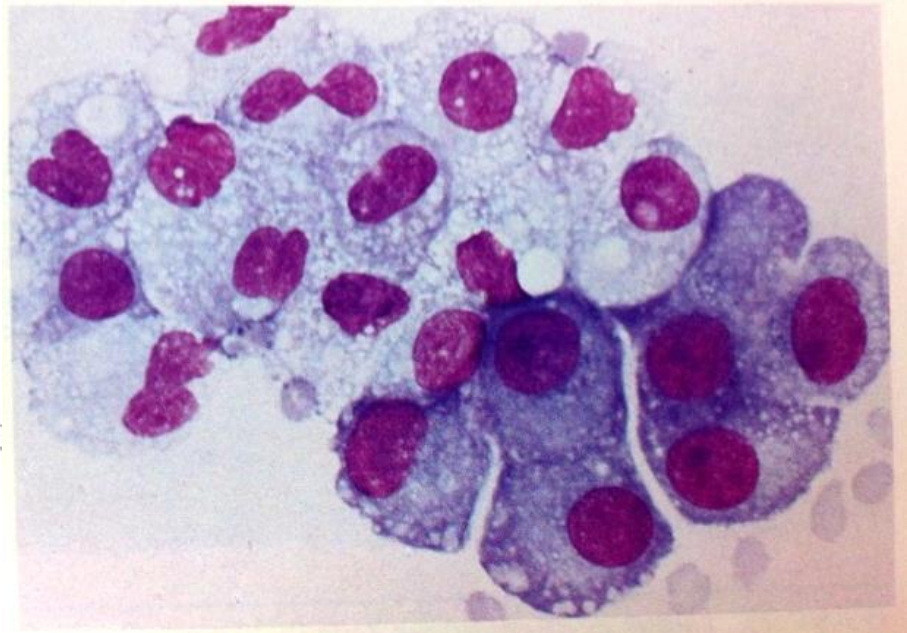


FIGURE 89. Mixture of macrophages (pale, vacuolated cytoplasm) and mesothelial cells (blue cytoplasm) in pleural fluid.



2. Pleuravocht

Tabel I: Pleuravocht en pneumonie

	<i>Ongecompliceerd parapneumonische effusie</i>	<i>Gecompleeerd parapneumonische effusie</i>	<i>Empyeem</i>
Morfologisch aspect pleura	Dun, lekkend	Deposities van fibrine, vorming van tussenschotten	Dik granulatieweefsel
Vocht			
Uitzicht	Klaar	Troebel	Pus
WBC	PNC +	PNC ++	PNC +++
Bacteriën microscopisch	-	±	+
Cultuur	steriel	+	+
pH	> 7.3	< 7.1	< 7.1
LDH (U/L)	< 500	> 1 000	> 1 000
Glucose (mg/dL)	> 60	< 40	< 40
Glucose pleura/serum	> 0.5	< 0.5	< 0.5
Behandeling	Van de pneumonie	Thoraxdrain en streptokinase	Thoraxdrain en streptokinase (heelkunde)

2. Pleuravocht

Wat met de parameter 'Densiteit'?

Densiteit = 'specific gravity' = dens substraat/dens water

De ratio van het gewicht van een welbepaald volume vocht t.o.v. een gelijk volume aan referentievloeistof (water).

Boek: **Body Fluids** (Kjeldsberg C and Knight J, 1986)

Literatuur ???

“Classically, transudates have been differentiated from exudates by measuring their **specific gravity** and **total protein** content. A **transudate** is an effusion in which the specific gravity is **1.015 or less** and the total protein level is 30 g/L or lower. It follows that **exudates** have a specific gravity **greater than 1.015** and a total protein level greater than 30 g/L. **It is now recognized, however, that these simple criteria are unreliable.**

The most reliable test for differentiating between a transudate and an exudate is the simultaneous analysis of the pleural fluid for **total protein** and **LDH** levels.”

2. Pleuravocht

Kaplan L, Pesce A. Clinical chemistry. 3rd ed. 1996

Table 41-2: Diagnostic criteria of transudates and exudates in pleural fluid

Test	Transudate	Exudate
Appearance	Clear	Cloudy
Fibrinogen	No clot	Clots
Specific gravity	< 1.015	≥ 1.015
Total protein	< 30 g/L	≥ 30 g/L
Total protein (fluid/serum)	< 0.5	≥ 0.5
LDH (fluid/serum)	< 0.6	≥ 0.6
Glucose	~ serum	Often <600mg/L

“Measuring the specific gravity will indirectly measure the protein concentration. Pleural fluids are classified as exudates if the specific gravity is > **1.015 g/mL** or the total protein is 30 g/L or greater.

Measurement of total protein is preferable to measurement of specific gravity.

The distinction is even more precise if the fluid protein is compared to the serum total protein.

The distinction is further improved if a large protein molecule such as LDH is used as a marker of capillary permeability.”

2. Pleuravocht

EVALUATION OF EFFICACY OF DISCRIMINATION OF PLEURAL TRANSUDATES AND EXUDATES BY MEASURING SPECIFIC GRAVITY OF PLEURAL EFFUSION USING REFRACTOMETER

Nader Rezaie MD* Firoozgar Hospital, Tehran, Iran

PURPOSE: To evaluate efficacy of discrimination of pleural transudates and exudates by measuring specific gravity(SG)of pleural effusion using refractometer.

METHODS: we included 112 patients (calculated sample size) with pleural effusion admitted to Imam Khomeinie hospital. Quality of pleural effusion evaluated with Light criteria and specific gravity of it tested with refractometer.

RESULTS: 66.1% of effusions were exudate and 38.9% were transudate and mean of SG between transudates and exudates were significantly different($P < 0.05$). Sensitivity and specificity of measuring SG of pleural effusion were 70.2% and 68.4% respectively in cutoff level $SG > 1.024$. Area under ROC curve was 0.709(95% CI, 0.606 and 0.812).

CONCLUSION: This test is fast and simple and our results shows that its sensitivity and specificity is in an acceptable level.

CLINICAL IMPLICATIONS: we can use this test in clinic and immediately make decision for pleural biopsy.

DISCLOSURE: Nader Rezaie, None.

2. Pleuravocht

Conclusie?

- Geen eenduidige referentiewaarden voor densiteitsbepaling.
- Beperkte literatuur verkiest bepaling van TE en LDH boven densiteit.

2. Pleuravocht

Nut van densiteit?

Retrospectieve analyse van pleuravochten in ZNA Middelheim (periode 29/09/'10-18/03/'11)

Uit 227 aanvragen van pleuravochten blijkt:

- Bij 199 stalen (88%) werd LDH en Totaal eiwit aangevraagd
- Bij 30% van deze 199 stalen werd ook densiteit aangevraagd
- Bij 4 stalen werd enkel densiteit en geen LDH of TE aangevraagd

Referentiewaarden voor densiteit:

- Transudaat: 1.005 – 1.015
- Exsudaat: > 1.018

→ Waarden van 1.016-1.018?



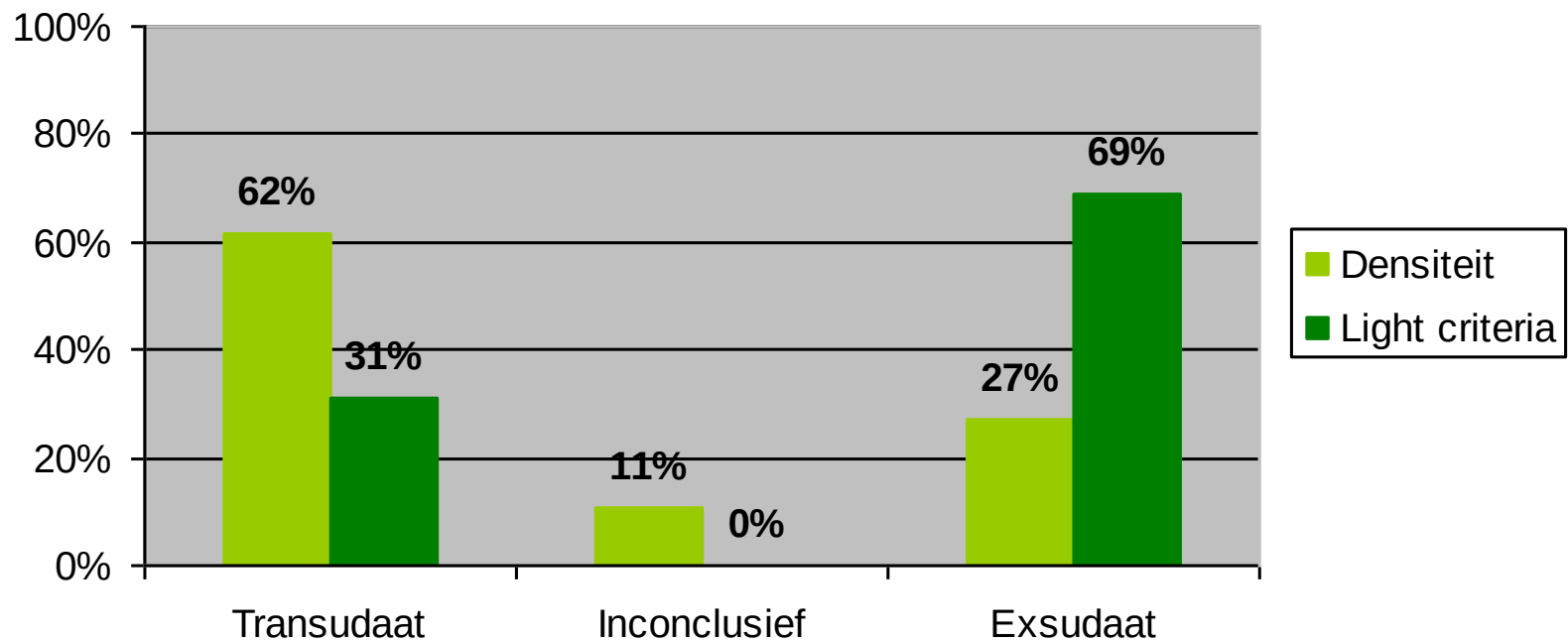
Analyse: 55 pleuravochten met bepaling van densiteit, LDH en TE. Bepaling van de correlatie tussen het resultaat van de densiteit en de interpretatie a.d.h.v. de criteria van Light.

Criteria van Light:

LDH > 2/3 URL **OF** TE > 30 g/L = exsudaat

2. Pleuravocht

Vergelijking interpretatie densiteit met criteria van Light
(n=55)



2. Pleuravocht

- Correlatie = **41.8%** (slechts bij 23 van de 55 vochten bekomt men eenzelfde resultaat)
- Probleem: bepaling van de ratio van LDH en TE zou meest correcte interpretatie geven volgens de criteria van Light.
 - Deze gegevens zijn niet altijd beschikbaar

Besluit:

Bij praktisch elk pleuravocht wordt totaal eiwit en LDH aangevraagd (88%) maar ontbreekt een vergelijkend serumstaal.

Moet er een interpretatie (Light criteria) toegevoegd worden aan het protocol?

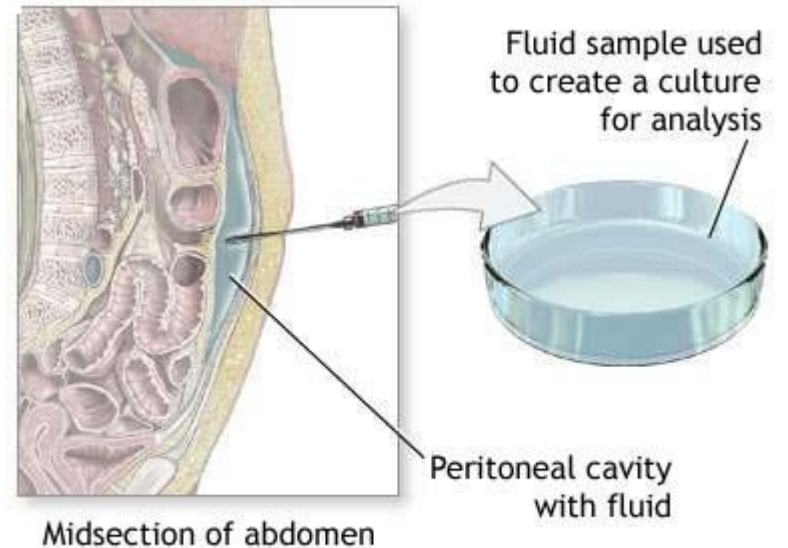
Bepaling van densiteit heeft beperkt nut.

Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Ascites
4. Pericardvocht
5. Cerebrospinaal vocht (CSV)
6. Synoviaal vocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

3. Ascites

- Ascites = accumulatie van vocht in de peritoneale holte.
- Symptomen pas bij ≥ 500 ml
- Belangrijkste oorzaken:
 - Lever cirrose (81 %, vaak alcohol gerelateerd)
 - Maligniteit (10 %)
 - Hartfalen (3 %)
 - Tuberculose, dialyse, pancreas-aandoening (6 %)



© ADAM, Inc.

3. Ascites

Diagnostische principes

2 hoofdvragen: Is er sprake van infectie?
Is er sprake van portale hypertensie?

Uitzicht

- **Helder** → ongecompliceerd ascites (bilirubine normaal, totaal eiwit laag)
- **Troebel** ('cloudy', 'turbid') → infectie
- **Opalescent:** Beperkte verhoging van de triglyceridenconcentratie, klinische niet significant
- **Melkachtig** → chyleus ascites (vaak bij maligniteit)
Triglyceridenconc. > serum, > 200 mg/dL en vaak > 1000 mg/dL
- **Roos of bloederig** → DD cirrose, lekkage van bloed tijdens voorgaande punctie of maligniteit
- **Bruin** → mogelijk gerupteerde galblaas of perforatie duodenum (bilirubine conc. > serum)

3. Ascites

Differentiatie tussen benigne en maligne types van ascites

Benigne/Portale hypertensie

< 45 mg/dL
< 2.5 µg/L
> 11 g/L
< 2/3 van de URL in serum
< 30 g/L
< 250/µL
Negatief
Negatief/Positief

Cholesterol
CEA
Serum ascites albumine gradient
LDH
Totaal eiwit
Aantal PMN
Tumorcellen
Microbiologie

Maligne

> 45 mg/dL
> 2.5 µg/L
< 11g/L
> 2/3 van de URL in serum
> 30 g/L
> 250/µL
Negatief/Positief
Positief/Negatief

3. Ascites

Differentiatie tussen benigne en maligne types van ascites

Benigne/Portale hypertensie

< 45 mg/dL
< 2.5 µg/L
> 11 g/L
< 2/3 van de URL in serum
< 30 g/L
< 250/µL
Negatief
Negatief/Positief

Cholesterol
CEA
Serum ascites albumine gradient
LDH
Totaal eiwit
Aantal PMN
Tumorcellen
Microbiologie

Maligne

> 45 mg/dL
> 2.5 µg/L
< 11g/L
> 2/3 van de URL in serum
> 30 g/L
> 250/µL
Negatief/Positief
Positief/Negatief

TE < 10 g/L: hoog risico op
Spontane Bacteriële Peritonitis
(SBP).

Voor ascites bleek het
voormalige transudaat-exudaat
concept achterhaald en werd
vervangen door SAAG

3. Ascites

Differentiatie tussen benigne en maligne types van ascites

Benigne/Portale hypertensie

< 45 mg/dL
< 2.5 µg/L
> 11 g/L
< 2/3 van de URL in serum
< 30 g/L
< 250/µL
Negatief
Negatief/Positief

- Lever cirrose
- Maligne tumor zonder peritoneale metastase
- Hepatocellulair carcinoom
- Levermetastasen

Cholesterol
CEA
Serum ascites albumine gradient
LDH
Totaal eiwit
Aantal PMN
Tumorcellen
Microbiologie

Inflammatoire oorzaken:

- Spontane bacteriële peritonitis
- Sec. bacteriële peritonitis
- Tuberculeuze peritonitis
- Pancreatitis

Maligne

> 45 mg/dL
> 2.5 µg/L
< 11g/L
> 2/3 van de URL in serum
> 30 g/L
> 250/µL

Negatief - Positief
Positief - Negatief

Peritoneale metastasen bij

- GI-kanker
- Ovariumcarcinoom
- Borstcarcinoom

Andere labo-onderzoeken in ascites (en mogelijk ook in serum zijn afhankelijk van de vermoedelijke diagnose):

AFP, amylase, bilirubine, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, chylomicronen, glucose, Gram-kleuring, lipase, pH, triglyceriden, Ziehl-Neelsen kleuring

3. Ascites

Diagnostische principes

SAAG = serum/ascites albumine gradiënt

> 11 g/L: ascites veroorzaakt door portal hypertensie (sensitiviteit 97%)

< 11 g/L: ascites ontstaan door andere oorzaak: peritoneale metastase, tuberculeuze peritonitis.

Gemengde vormen zoals levercirrose + peritoneale metastase of levercirrose + tuberculeuze peritonitis, is ook geassocieerd met SAAG > 11 g/L.

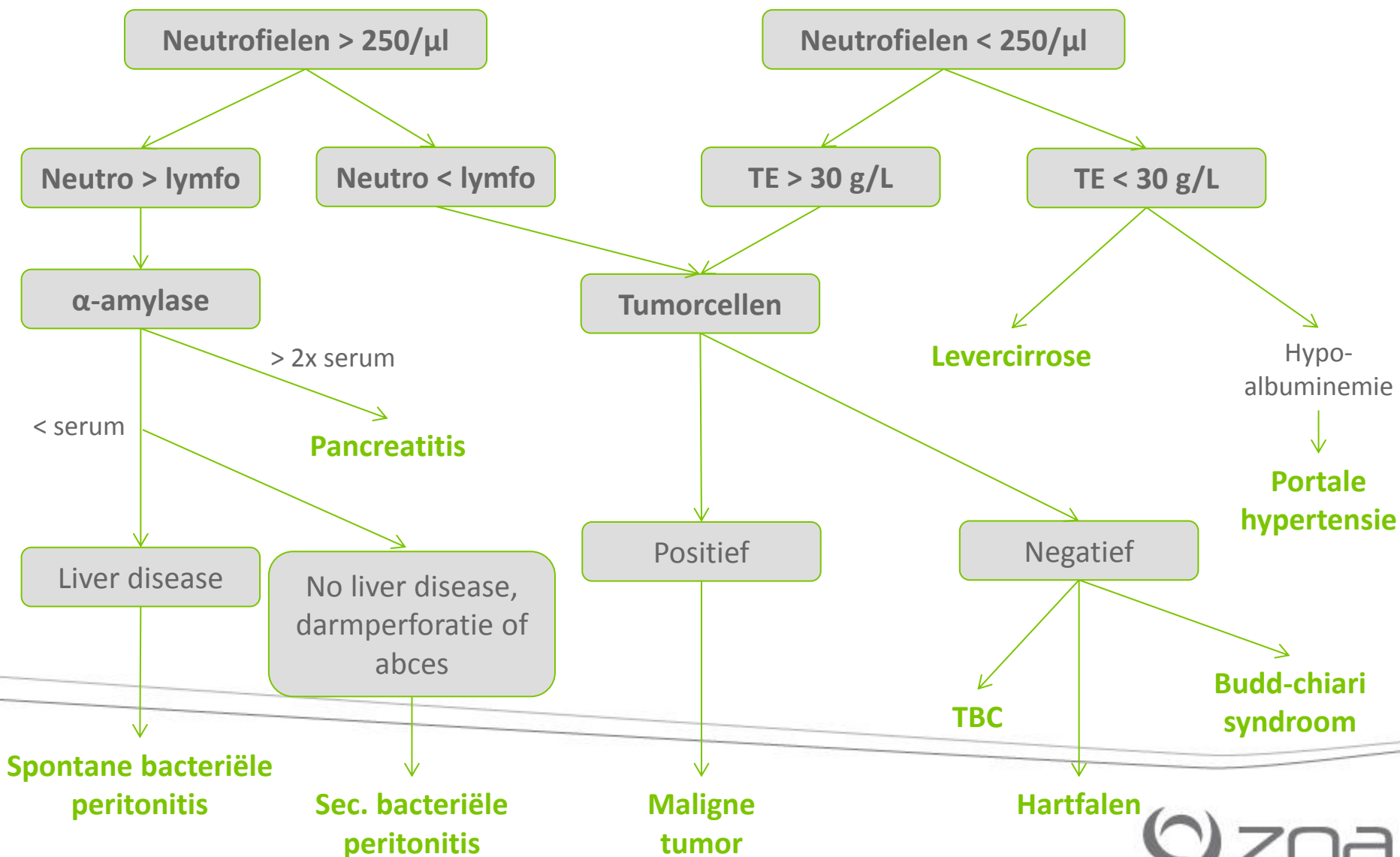
Parameter wordt niet beïnvloed door diuretica-therapie ($\leftrightarrow$ totaal eiwit)

SAAG wordt nu aangeraden als 1^e lijnste test, onderscheid transudaat-exsudaat blijkt achterhaald.

Bijkomende parameters enkel bij vermoeden van specifieke diagnose en dit na overleg met de arts.

3. Ascites

Onderscheid inflammatoire en niet-inflammatoire vormen van ascites



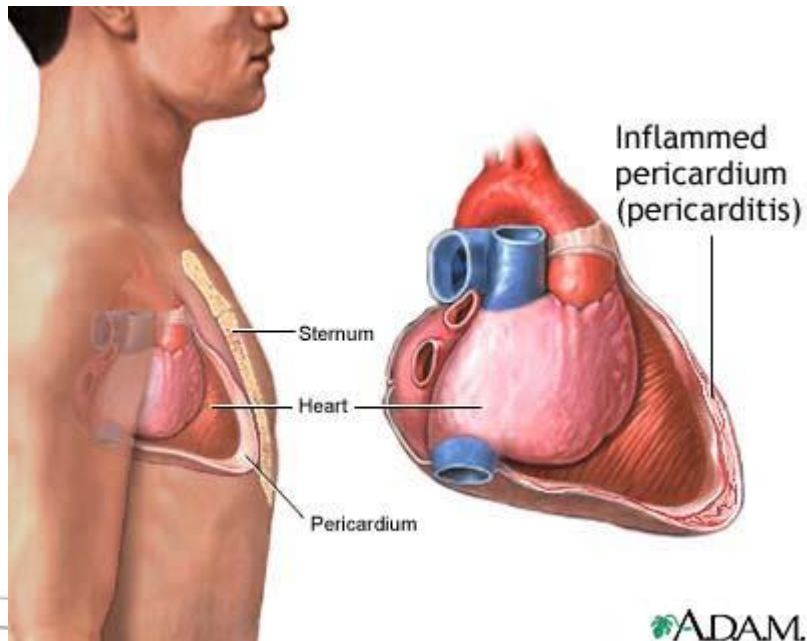
Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Ascites
4. Pericardvocht
5. Cerebrospinaal vocht (CSV)
6. Synoviaal vocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

4. Pericardvocht

Het pericard bevat in normale omstandigheden ± 20 ml heldere, lichtgele vloeistof.

> **50ml vocht** = pericardiale effusie



Oorzaak

- Vaak gerelateerd aan een gekende aandoening zoals nierfalen of auto-immuun aandoening
- Maligniteit (slecht 2-3 % in de algemene populatie, 7-12 % bij patiënten met gekende kanker)

Pericardiocentesis wordt aangeraden bij:

- Onverklaarbare pericardiale effusie
- Bij symptomen van hemodynamische instabiliteit
- Bij cardiale tamponade (> 200-300 ml pericardvocht, levensbedreigend)

4. Pericardvocht

Table 55.9-5 Appearance prior to centrifugation

Appearance	Comment
Clear, straw-coloured	Heart failure, hypoalbuminemia, post radiation therapy, renal insufficiency
Turbid	Infection, malignant process
Hemorrhagic	Very hemorrhagic appearance in 58% of patients with malignant pericarditis e.g. due to lung or breast cancer; The pericardial fluid is hemorrhagic in 15% of cases of viral pericarditis (in 50% if tuberculous bacilli are present) and in 75% of those with lymphatic pericarditis ; In conjunction with aortic aneurysms, cardiac rupture, myocardial infarction and coagulopathies;
Milky	Injury to the lymphatic vessels.

4. Pericardvocht

Diagnostische principes

Onderscheid transudaat-exsudaat bij pericardvocht?

Meyers et al., 1997:

Indien aan 1 of meer van volgende 4 voorwaarden wordt voldaan is er sprake van een exsudaat (criteria $\pm$ gelijk aan criteria van Light):

- TE > 30 g/L
- LDH > 300 U/dL
- pericardvocht/serum ratio TE > 0.5
- pericardvocht/serum ratio LDH > 0.6

2 belangrijke bijkomende bepalingen: kweek + cytologie

Andere bepalingen enkel in context van vermoedelijk diagnose.

MAAR....

4. Pericardvocht

Diagnostische principes volgens andere literatuur:

Belangrijkste onderzoeken van pericardvocht:

- ▣ Kweek
- ▣ Cytologie
- ▣ PCR
- ▣ Adenosine deaminase (bij TBC)

Volgens **European Society of Cardiology** worden TE (+ratio), LDH (+ ratio), glucose en densiteit worden **niet langer** aangeraden:

- ▣ Onderscheid transudaat-exsudaat niet mogelijk
- ▣ Weinig bijdrage tot onderzoek naar etiologie

Block DR et al. Body fluid analysis: clinical utility and applicability of published studies to guide interpretation of today's laboratory testing in serous fluids. Crit Rev Clin Lab Sci, 2013.

Cory GR. Diagnosis and treatment of pericardial effusion. www.uptodate.com

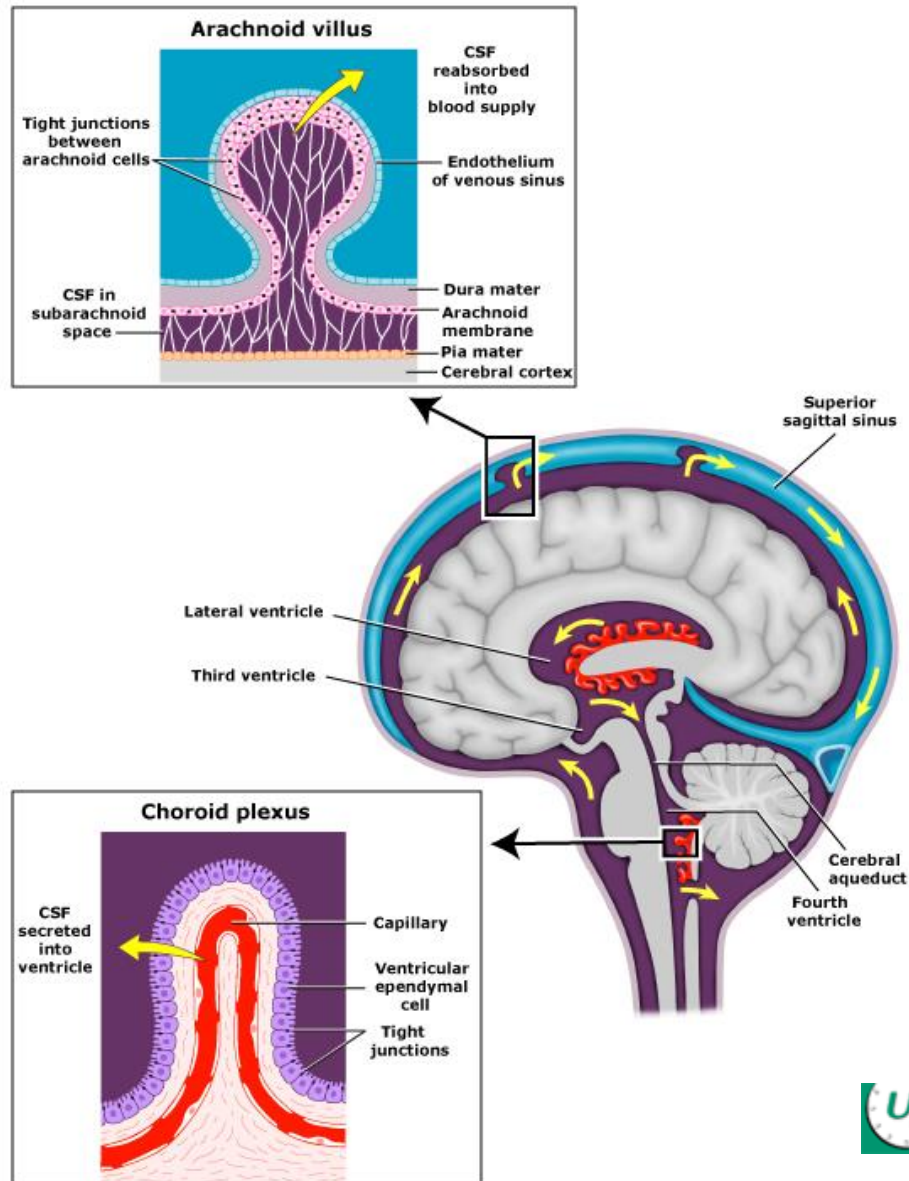
Ben-Horin S, Bank I, Shinfeld A, Kachel E, Guetta V, Livneh A. Diagnostic value of the biochemical composition of pericardial effusions in patients undergoing pericardiocentesis. Am J Card, 2007.

Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Ascites
4. Pericardvocht
5. Cerebrospinaal vocht (CSV)
6. Synoviaal vocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen

5. CSV

Cerebrospinal fluid formation and reabsorption



CSV is een helder, kleurloos vocht aanwezig in de subarachnoïdale ruimte en het ventriculair systeem van de hersenen en het ruggemerg.

Totaal volume: 150 ml

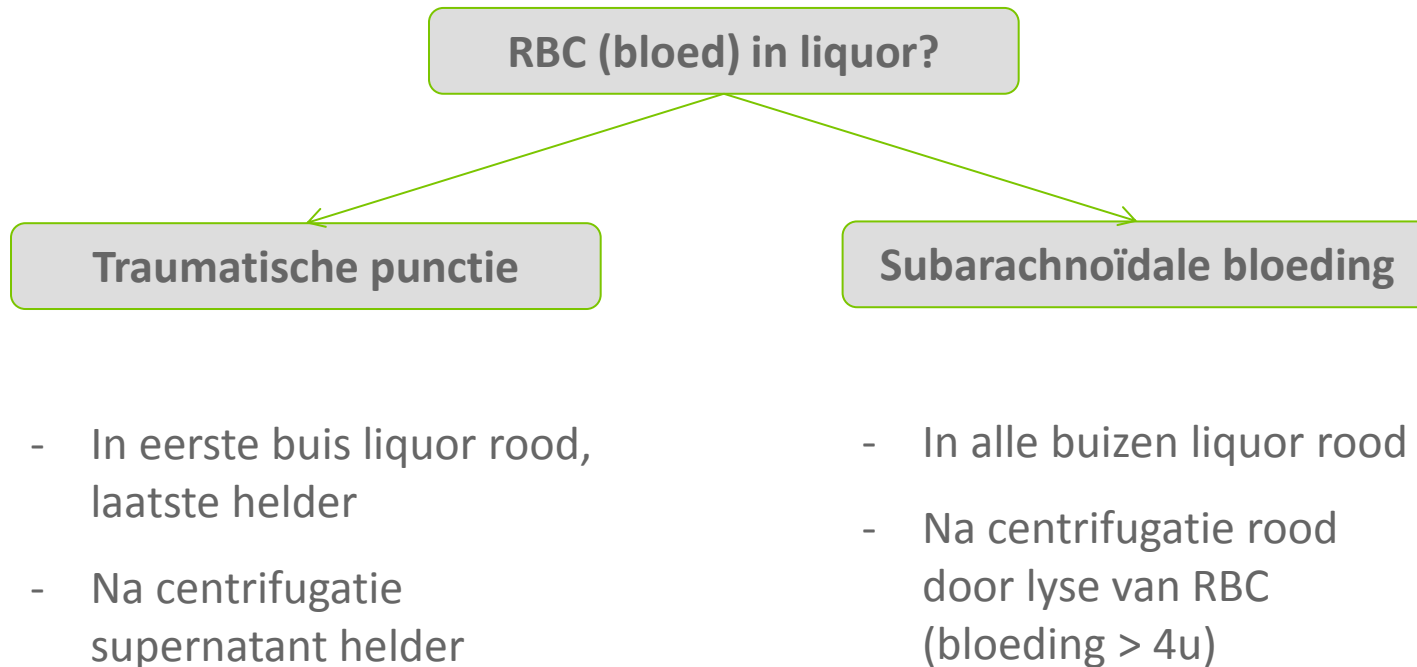
5. CSV

Table 54-6 CSF reference interval

Examination	Reference interval
Cells	$\leq 5/\mu\text{l}$
Erythrocytes	None
Leukocytes	$\leq 4/\mu\text{l}$
Plasma cells, eosinophils	None
Activated B lymphocytes	$< 0.1 \%$
Albumin ratio	Up to 10^{-3} in adults
Glucose	$> 50 \%$ of the serum value
Lactate	$< 19 \text{ mg/dL}$
Total protein	Up to 500 mg/L^*
Albumin	Up to 350 mg/L^*
IgG	Up to 40 mg/L^*
IgA	Up to 6 mg/L^*
IgM	Up to 1 mg/L^*

* The values are approximate guidelines only. Reference values in the true sense only exists for the CSF/serum ratio.

5. CSV



5. CSV

Indicaties voor liquoronderzoek

■ Infecties

Bacterieel, virus, schimmels, tuberculose, Lyme meningitis of neuroborreliose

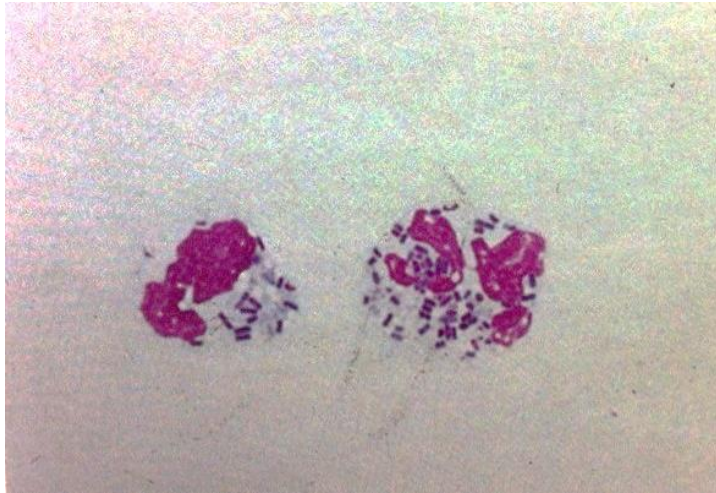


Fig. 43: **Bacterial meningitis** with multiple intracellular bacteria in CSF

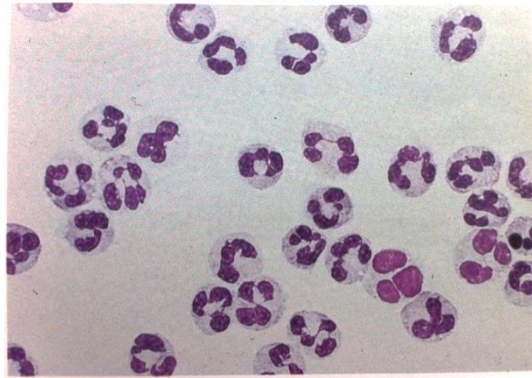


Fig. 44: A predominance of neutrophils in the CSF seen in the early phase of a **viral meningitis**

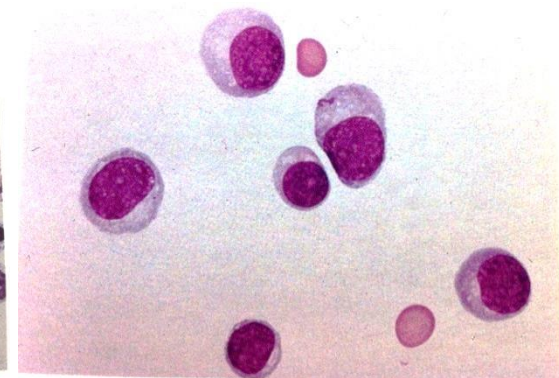


Fig. 45: A spectrum of reactive lymphocytes seen in the CSF in **viral meningitis**

5. CSV

Tabel 1: Karakteristieke liquor afwijkingen bij infecties van het centraal zenuwstelsel.

Liquor parameter	Bacterie	Virus	Schimmel	Tuberculose
Celaantal	1000-10.000	< 300	20-1000	50-500
Mono/poly-nucleaire cellen	Poly	Mono	Mono (poly)	Mono
Eiwit	↑	N	↑	↑
Glucose	Sterk ↓	N	↓	N
Lactaat	Sterk ↑	N of licht ↑	↑	N
IgG	N	40%	100%	50%
IgM	N	70%	100%	50%
Oligoclonale IgG banden	Geen	40%	100%	50%

5. CSV

Indicaties voor liquoronderzoek

■ Infecties

Bacterieel, virus, schimmels, tuberculose, Lyme meningitis of neuroborreliose

■ Neuronale auto-immuun ziekten

Vasculitis, SLE, ziekte van Behçet, syfilis, sarcoidose

- ↑ celaantal
- ↑ eiwitgehalte
- intrathecaal IgG productie
- oligoclonale IgG banden

■ Inflammatoire demyeliniserende aandoeningen

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) en de acute variant, het Guillain-Barré syndroom (GBS).

- ↑ eiwitgehalte
- ↑ albumine-ratio
- N celaantal
- ↑ MBP (Myelin Basic Protein)
- oligoclonale IgG banden in CSV en serum.

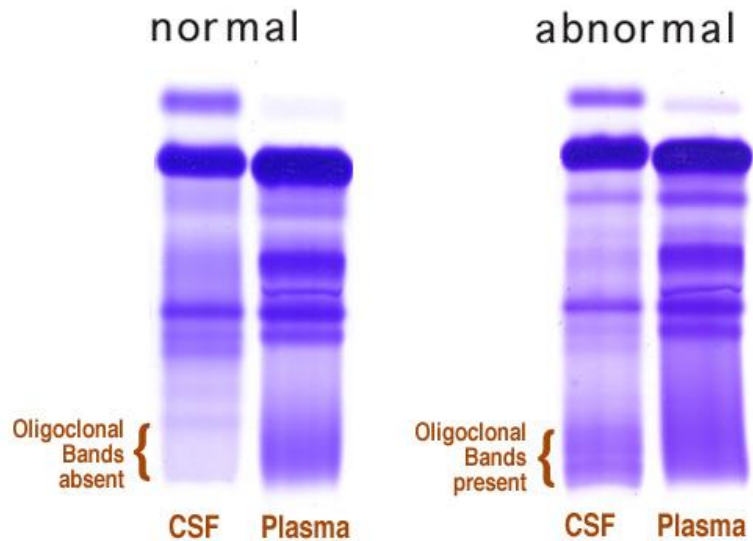
■ Neurodegeneratieve aandoeningen en dementie syndromen

- Analyse van Tau eiwit (Microtubuli Associated Protein Tau) en amyloïd β -proteïne

5. CSV

Immunoglobulinen in liquor

Oligoclonal Bands in CSF



Intrathecale IgG productie

Combi iso-electrische focussing gevolgd door immunoblotting met specifieke anti-IgG antilichamen

Patronen:

- Normaal: geen oligoclonale IgG banden
- Monoclonale productie in serum en liquor
- Oligoclonale IgG in liquor en serum: systemische oligoclonale immuunrespons
- Oligoclonale IgG enkel in liquor: intrathecale infectie, ontsteking, auto-immuun reactie (zeer frequent bij MS)

5. CSV

Indicaties voor liquoronderzoek

■ Infecties

Bacterieel, virus, schimmels, tuberculose, Lyme meningitis of neuroborreliose

■ Neuronale auto-immuun ziekten

Vasculitis, SLE, ziekte van Behçet, syfilis, sarcoidose

- ↑ celaantal
- ↑ eiwitgehalte
- intrathecaal IgG productie
- oligoclonale IgG banden

■ Inflammatoire demyeliniserende aandoeningen

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) en de acute variant, het Guillain-Barré syndroom (GBS).

- ↑ eiwitgehalte
- ↑ albumine-ratio
- N celaantal
- ↑ MBP (Myelin Basic Protein)
- oligoclonale IgG banden in CSV en serum.

■ Neurodegeneratieve aandoeningen en dementie syndromen

- Analyse van Tau eiwit (Microtubuli Associated Protein Tau) en amyloid β -proteïne

■ Vermoeden van maligniteit

- Cytologie

5. CSV

Voorbeelden van maligniteiten

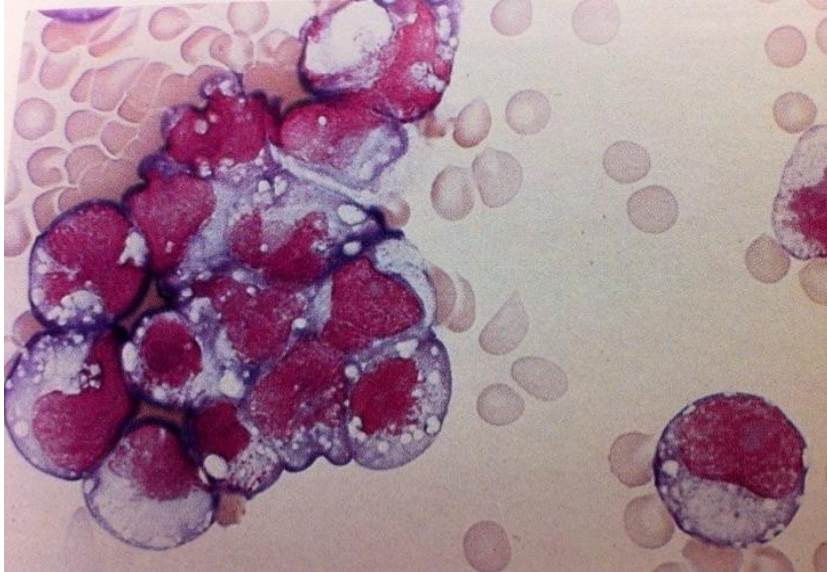


Fig. 51: **Glioblastoma cells** in CSF

Fig. 46: **Acute lymphoblastic leukemia** in CSF.
Note the uniformity of blast cells.

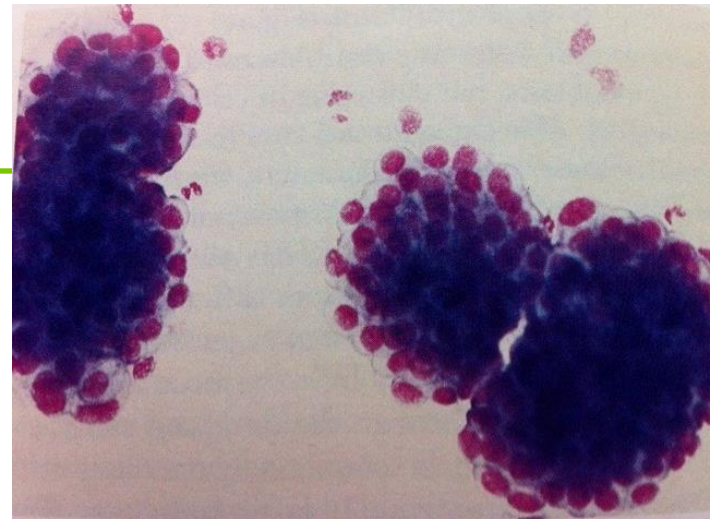
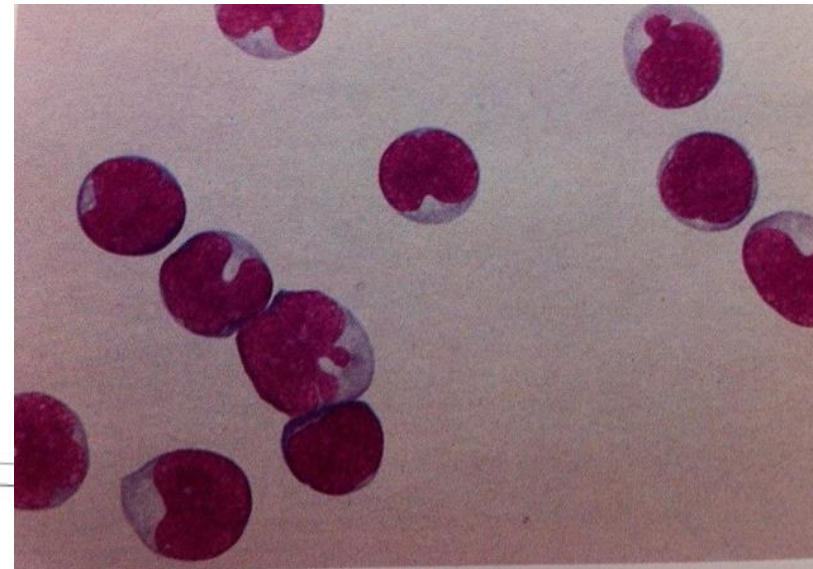


Fig. 55: Typical 'cannonball' formation of **metastatic breast cancer**



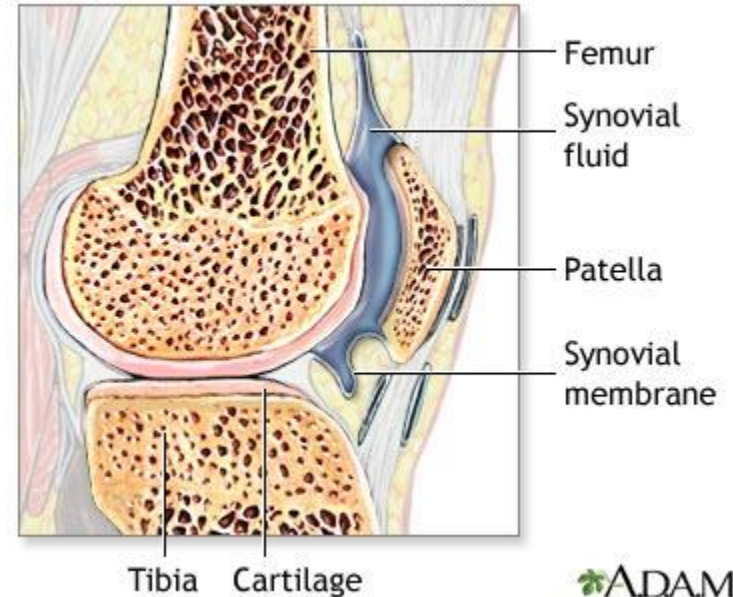
Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Ascites
4. Pericardvocht
5. Cerebrospinaal vocht (CSV)
6. Synoviaal vocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

6. Synoviaal vocht (SV)

- Gezond gewricht: tot **3.5 mL** SV
- **Functie:** Verbetering van de bewegingscapaciteit tussen bot en kraakbeen
- Normaal SV:
 - Helder
 - Visceus (hyaluronzuur)
 - Acellulair
 - Protëinconc. 1/3 van serum
 - Glucose conc. = serum
- SV begrensd door synoviaal membraan met lage permeabiliteit (enkel LMW subst) → SV = **plasmadialysaat**
- Bij inflammatie: ↑ permeabiliteit, ↑ HMW substanties (vb proteïnen)

Cut-section view of normal knee joint



ADAM.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/images/>

6. Synoviaal vocht (SV)

Indicaties voor analyse van SV:

- Vermoeden van septische arthritis
- Onverklaarbare zwelling van gewricht, pees of bursa
- Vermoeden van arthritis geïnduceerd door kristallen:
 - Jicht: urinezuur kristallen
 - Pseudo-jicht (chondrocalcinosis, CPPD): calcium pyrofosfaat kristallen
 - Amyloidose-geassocieerde arthropathy: amyloid in cellen
 - Cholesterolkristallen, kristallen na intra-articulaire corticoïd injectie (geen klinische betekenis)
 - Zelden: oxalaat- of hydrocyapatiet kristallen

6. Synoviaal vocht (SV)

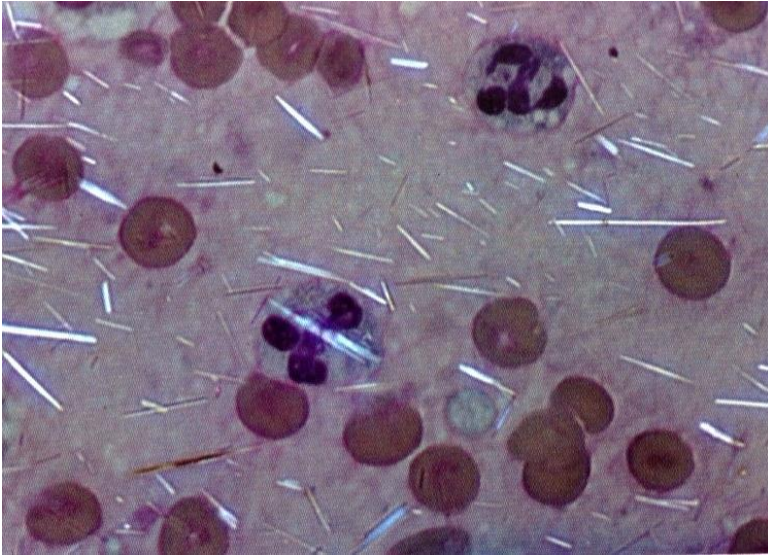


Fig. 147: Talrijke naaldvormige urinezuurkristallen bij **jicht** (gepolariseerd licht)

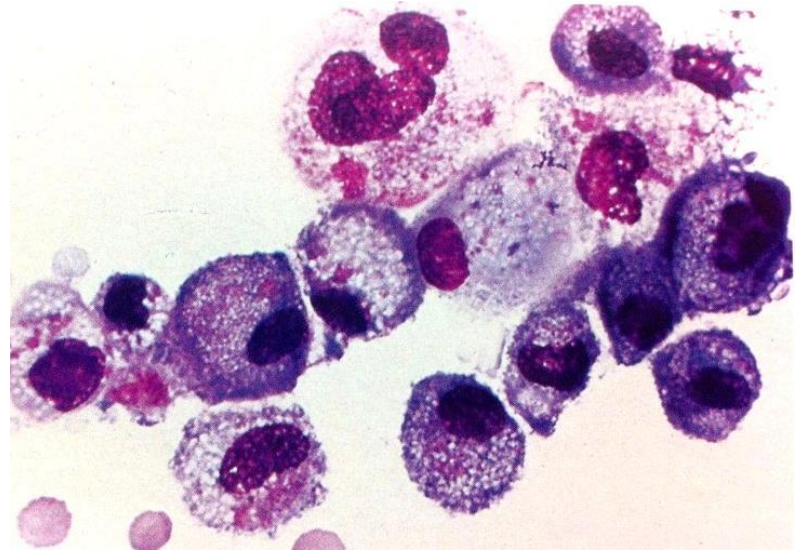
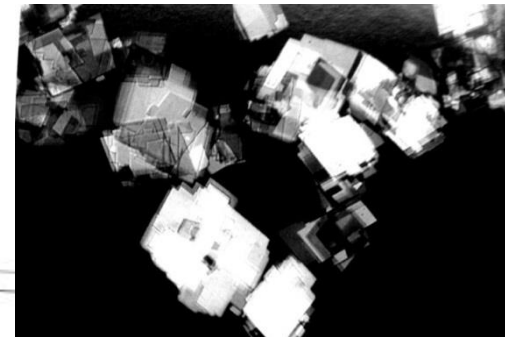


Fig. 161: Gevacuoliseerde macrofagen met talrijke **atypische cholesterolkristallen** in synoviaal vocht



6. Synoviaal vocht (SV)

- **Niet-inflammatoire** ('orthopedische') **aandoeningen**
Vb. osteoarthritis, osteonecrose, trauma...
- **Inflammatoire** ('rheumatische') **aandoeningen**
Vb. RA, acute kristal-geïnduceerde synovitis zoals jicht, SLE, rheumatic fever...
- **Septische aandoeningen**
Vb. bacteriële, mycobacteriële of fungale infectie
- **Gewrichtsbloedingen**
Vb. bij hemofilie, therapie met anticoagulantia, trauma, tumor...

6. Synoviaal vocht (SV)

	Normal	Pathological
Volume (ml)	< 4	≥ 4
Viscosity		
String test	+ (high)	- (low)
Mucin clot	Firm	Friable
Clarity	Clear	Cloudy
Color	Straw	Red
Cell counts		
WBC (/μL)	< 200	> 2 000
PMN (% of total)	< 25	> 75
RBC (% of total)	< 2	> 50
Total protein (g/dL)	1.2-3.0	> 4.0
Glucose (mg/dL)	Serum level	< 60

- Microbiologie en microscopie zijn van diagnostisch belang, andere chemische analyses zijn meestal niet specifiek.
- Urinezuur in SV identiek aan serumwaarde, beter in serum bepalen.
- Gestegen TE bij inflammatie, echter niet specifiek.
- Zeer lage glucose-waarden bij septische arthritis, maar er is belangrijke overlap met andere inflammatoire processen.

6. Synoviaal vocht

Table 57-8 Reference intervals and differential criteria for joint effusions.

Examination	Normal SF	Non-inflammatory effusion	Inflammatory effusion	Septic effusions	Traumatic effusions
Volume	Up to 3.5 mL	> 3.5 mL	Up to 80 mL	> 3.5 mL	> 3.5 mL
Appearance	Straw-yellow clear	Light straw-yellow, clear	Green-grayisch, yellow	Grayisch yellow, turbid-purulent	Creamy yellow, clear, turbid, sanguineous
Viscosity	> 3cm string	> 3 cm string	< 3 cm string	< 3 cm string	> 3 cm string
Mucin	Good	Good	Moderate/poor	Poor	Good
pH	7.31-7.64	7.25-7.54	6.85-7.41	-	-
Leukocytes/ μ L	< 200	< 2 000	6 000 – 40 000	Up to 200 000	< 2 000
Lymfo-/Mono	Approx. 90 %	-	-	-	-
PMN	< 25 %	< 25 %	77%	80-95 %	25 %
Bacteria	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative
Total protein	11-22 g/L	Normal	> 40 g/L	30-60 g/L	20-30 g/L
Uric acid	3.0-7.0 mg/dL	Normal	Normal	Normal	Normal
Glucose	60-95 mg/dL	Normal	Decreased	20-30 mg/dL	Normal
Lactate	1.0-1.8 mmol/L	Up to 4.2 mmol/L	Up to 6.9 mmol/L	-	Normal
Crystals	Negative	Negative	Possibly	Negative	Negative
LDH	< 200 U/L	Normal	> 200 U/L	> 300 U/L	< 200 U/L
ACP	-	2.3 U/L	6.7 U/L	Increased	Normal
Reumatoid factor	Negative	Negative	Pos/neg	Negative	Negative
Immunoglobulins	Approx. ½ of plasma value	Approx. ½ of plasma value	Increased	Increased	Plasma value

6. Synoviaal vocht

Table 57-8 Reference intervals and differential criteria for joint effusions.

Examination	Normal SF	Non-inflammatory effusion	Inflammatory effusion	Septic effusions	Traumatic effusions
Volume	Up to 3.5 mL	> 3.5 mL	Up to 80 mL	> 3.5 mL	> 3.5 mL
Appearance	Straw-yellow clear	Light straw-yellow, clear	Green-grayisch, yellow	Grayisch yellow, turbid-purulent	Creamy yellow, clear, turbid, sanguineous
Viscosity	pH < 7.5 suggestief voor lokale inflammatie	> 3 cm string	< 3 cm string	< 3 cm string	> 3 cm string
Mucin	Good	Good	Moderate/poor	Poor	Good
pH	7.31-7.64	7.25-7.54	6.85-7.41	-	-
Leukocytes/ μ L	< 200	< 2 000	6 000 – 40 000	Up to 200 000	< 2 000
Lymfo-/Mono	Approx. 90 %	-	-	-	-
Protein	Identiek aan serumwaarde, onnodig te bepalen.	< 25 %	77%	Bij inflammatie $\uparrow$ TE wegens $\uparrow$ permeabiliteit voor HMW eiwitten.	25 %
Erythrocytes	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative
Total protein	11-22 g/L	Normal	> 40 g/L	30-60 g/L	20-30 g/L
Uric acid	3.0-7.0 mg/dL	Normal	Normal	Normal	Normal
Glucose	! Ook steeds op serum bepalen: verschil tussen serum en SV is $\pm$ 10 mg/dL, maar verschil neemt toe bij inflammatie.		Decreased	20-30 mg/dL	Normal
Lactate			Up to 6.9 mmol/L	-	Normal
Crystals			Possibly	Negative	Negative
LDH			> 20 U/L		< 200 U/L
Acid Phosphatase	-	2.3 U/L	6.7 U/L		Normal
Reumatoid factor	Negative	Negative	Pos/neg	Negative	Negative
Immunoglobulins	Applasma	Enkel relevant indien negatief in plasma	Increased	Increased	Plasma value

Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Ascites
4. Pericardvocht
5. Cerebrospinaal vocht (CSV)
6. Synoviaal vocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

7. pH van vochten

Referentiewaarden (Tietz clinical guide to laboratory tests. 4th ed. 2006)

Method	Specimen	Reference interval
<i>pH electrode, indicator strip</i>	Urine	Newborn: 5-7
	(perform test immediately)	Thereafter: 4.5-8 Average: 5-6
<i>Potentiometry</i>	Serous fluid (pleural, pericardial, ascitic)	6.8-7.6
	Pleural fluid	Transudate: 7.4-7.5 Exudate: 7.35-7.45
	Synovial fluid	Parallels serum
	CSF	7.35-7.4
	Semen	7.2-8.0
	Feces	7.0-7.5 Newborns/neonates: 5.0-7.0

Belang van bepaling van de pH van pericardvocht en ascites twijfelachtig

7. pH van vochten



Comparison of Pleural Fluid pH Values Obtained Using Blood Gas Machine, pH Meter, and pH Indicator Strip

Dong-sheng Cheng, R. Michael Rodriguez, Jeffrey Rogers, Marvin Wagster, Daniel L. Starnes and Richard W. Light

Chest 1998;114;1368-1372
DOI 10.1378/chest.114.5.1368

Study purpose:

Comparison of the pleural fluid pH values obtained with a **blood gas machine**, with a **pH meter** and with a **pH indicator strip**, to determine if the pleural fluid pH measured by the pH meter or pH indicator strip was sufficiently accurate for clinical decisions.

Importance:

The level of pleural fluid pH is used to assist in making clinical decisions:

- pH < 7.20 suggestive for complicated parapneumonic effusion
- Prognosis of patients with malignant pleural effusions is poorer if the pH is low

7. pH van vochten



Comparison of Pleural Fluid pH Values Obtained Using Blood Gas Machine, pH Meter, and pH Indicator Strip

Dong-sheng Cheng, R. Michael Rodriguez, Jeffrey Rogers, Marvin Wagster, Daniel L. Starnes and Richard W. Light

Chest 1998;114;1368-1372
DOI 10.1378/chest.114.5.1368

Conclusion: Mean values of the pleural fluid pH measured with the pH meter (7.58 ± 0.02) and pH indicator strip (8.23 ± 0.01) were higher than the mean pH with the blood gas machine (7.42 ± 0.01) ($p < 0.001$).

Two explanations: 1. The pH meter measures the pH at 25°C rather than at 37°C.

At 25°C the pCO₂ is lower and the pH higher, in comparison with 37°C.

If both methods (pH meter and blood gas machine) were performed at the same t°, the result were almost identical.

2. If the sample in the pH meter cuvette is allowed to stand for a few minutes, the pH will increase because the pCO₂ in the fluid decreases.



American College of Chest Physicians (ACCP) & British Thoracic Society (BTS)

Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Cerebrospinaal vocht (CSV)
4. Synoviaal vocht
5. Ascites
6. Pericardvocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen

8. Tumor markers

Cytologie

Aanwezigheid van maligne cellen -> hoge specificiteit, lage sensitiviteit

Bepaling van tumormerkers in vochten

Controversieel -> groot verschil in sensitiviteit en specificiteit in studies:

- Gebruik van verschillende analysemethoden
- Verschillende cut-offs voor interpretatie
- Heterogeniteit in de maligniteiten die worden geïnccludeerd in de studies

Bepaling van tumormerkers mag cytologie niet vervangen!

Bij negatieve cytologie en positieve tumor merker level is een biopsie noodzakelijk voor diagnose en behandeling.

Een negatieve resultaat sluit geen maligniteit uit, bijkomend onderzoek naar de oorzaak van de effusie is noodzakelijk.

8. Tumor merkers

Tumormerker	Serum	Andere vochten
CEA	Colorectale maligniteiten Andere CEA-secreterende tumoren	Meest nuttige tumormerker voor differentiatie maligne en niet-maligne (pleurale) effusie
CA 19-9	Maligniteiten van pancreas en galblaas	Lagere sensitiviteit dan CEA
CA125	Monitoring ziekteprogressie bij epitheliaal ovariumcarcinoom Verhoogd bij tal van benigne aandoeningen	Talrijke benigne aandoeningen met verhoogd CA125 door productie in mesotheelcellen Lage specificiteit
CYFRA 21-1	Meest sensitief voor non-small-cell longkanker	Pleuravocht: mogelijk nuttig voor differentiatie longkanker
CA 15-3	Borstkanker, niet specifiek	Geen nut
AFP	Gestegen bij zwangerschap en talrijke benigne en maligne aandoeningen	Serum en ascites zelfde diagnostische accuraatheid

Inhoudstafel

1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Cerebrospinaal vocht (CSV)
4. Synoviaal vocht
5. Ascites
6. Pericardvocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

9. Herkenning van verschillende lichaamsvochten

P.M.W. Janssens, Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27:226-228

- Identificatie van een vocht
 - als onderdeel van een diagnostisch proces of behandeling
 - om inzicht te krijgen in de oorzaak van de vochtproductie of –ophoping
 - om te controleren of het verkregen vocht datgene is wat men verwachtte
- Lichaamsvocht ≠ statisch gebeuren
 - Afhankelijk van fysiologische processen en externe prikkels vb: maagvocht
 - Wijziging van de samenstelling o.i.v. ziekte
 - Sommige vochten zijn enkel aanwezig bij een bepaald ziekteproces vb: sputum, pleuravocht, cystevocht, exsudaten en synoviaalvocht.
- ! Vaak mengsels: onderscheid soms moeilijk, zo niet onmogelijk
- Tabel = leidraad (met testen aanwezig in de meeste klinische labo's)

9. Herkenning van verschillende lichaamsvochten

Lichaamsvloeistof	Bepaling	Interpretatie/Commentaar
Ascites	Albuminegradiënt	Serumwaarde – asciteswaarde < 11 g/L suggereert exsudaat, mogelijk betrouwbaarder voor onderscheid met transudaat dan LDH of TE.
Cervixslijm	Gel, zeer taai en elastisch	
Chylus	Triglyceriden Chylomicronen	> 111 mg/dL
Darmvloeistof	Voedselresten, bacteriën Coproporfyrine	aanwezig
Foetaal bloed	Foetale erythrocyten HbF	> 99% > 70%
Gal	Bilirubine	> 1000 x serumwaarde (> 1 mmol/L)
Liquor (CSV)	β 2-transferrine (tau) Prealbumine Eiwit	Uniek voor CSV Ook in traanvocht, moedermelk, vruchtwater Ongeveer 100x lager dan in serum
Lymfe	Lymfocyten	Geen RBC, chemische samenstelling varieert afhankelijk van de plaats waar lymfe vandaan komt en type aandoening
Maagvloeistof	pH Chloride	1-2 > 160 mEq/L
Meconium	Natrium Kalium Eiwit	75-140 mEq/L 17-31 mEq/L 7-30 g/L
Middenooreffusie	LDH eiwit	> 3 x serumwaarde Vergelijkbaar met serum

9. Herkenning van verschillende lichaamsvloten

Lichaamsvloeistof	Bepaling	Interpretatie/Commentaar
Moedermelk	Lactose Natrium	Tot 200 mmol/L Ongeveer 5 mEq/L
Neusvocht	Kalium Glucose	12-30 mEq/L Lager dan in bloed
Pancreasvocht	α -amylase Lipase pH	Hoog; pancreas-specifiek enzym, te onderscheiden van dat uit speekselklieren > 2000 x serumwaarde 8.0 – 8.3
Pleuravocht	TE LDH Cholesterol Albuminegradiënt Triglyceriden Tumormarkers	Zie interpretatie transudaat/exsudaat Serumwaarde – pleurawaarde < 12 g/L suggereert exsudaat Afhankelijk van de ziekte Afhankelijk van de ziekte
Prostaatvloeistof	PSA Zure fosfatase Citraat	> 1000 x serumwaarde > 200 x serumwaarde Tot 25 mmol/L
Semen	Spermatozoïden PSA	Aanwezig (behalve i.g.v. infertiliteit of sterilisatie) > 1000 x serumwaarde
Speeksel	α -amylase Natrium Kalium	Hoog, speeksel-specifiek enzym 5-30 mEq/L Ongeveer 20 mEq/L

9. Herkenning van verschillende lichaamsvochten

Lichaamsvloeistof	Bepaling	Interpretatie/Commentaar
Sputum	Secretoir IgA	Waarden afhankelijk van de aandoening
Synoviaalvocht	Mucineestelsel Hyaluronzuur	Ontstaat na toevoeging van azijnzuur
Traanvocht	Lysozym Retinol-binding protein	Tot 1.5 g/L Hoog
Transudaat/ Exsudaat	TE LDH Cholesterol Albumine	Exsudaat > 30 g/L of ratio t.o.v. serum > 0.5 Exsudaat > 0.7 x bovengrens ref. waarde of ratio t.o.v. serum > 0.6 Exsudaat > 1.3 mmol/L
Urine	Ureum Creatinine	> 140 mg/dL > 6 mg/dL
Vruchtwater	α -foetoproteïne Foetaal fibronectine Eiwit Varentest	> 100 x hoger dan serumwaarde Aanwezig 3.8-8.5 g/L (28 wk zwanger) 1.5-3.5 g/L (38 wk zwanger) Positief
Zweet	Natrium	< 35 mEq/L

9. Herkenning van verschillende lichaamsvchten

Voorbeeld uit de praktijk:

Een patient verliest vocht uit de neus. Het vocht wordt naar het labo gestuurd met de vraag of er sprake is van liquor cerebrospinalis of neusvocht. Welke parameters zou u laten testen?

Analyses: Kalium, glucose, evt. elektroforese voor tau-bandje en prealbumine.

De labo-resultaten:
Na 164 mEq/L
K 28.6 mEq/L
Ca 7.76 mg/dL
Glucose < 9 mg/dL
TE 5 g/L.

Wat is, aan de hand van deze resultaten uw antwoord op de gestelde vraag? Zou u nog andere onderzoeken adviseren?

Neusvocht: hoge K-waarde (12 - 26 mEq/L $\leftrightarrow$ 3.5 - 5.1 mEq/L in serum) en glucose lager dan in bloed en liquor (glucose in liquor = 75% vd serumwaarde, 40-70 mg/dL).

Adhv K en glucose, kan men besluiten dat er sprake is van neusvocht. Bijmenging met liquor is niet helemaal uit te sluiten. Indien dit onvoldoende discriminerend is, elektroforese inzetten.

Inhoudstafel

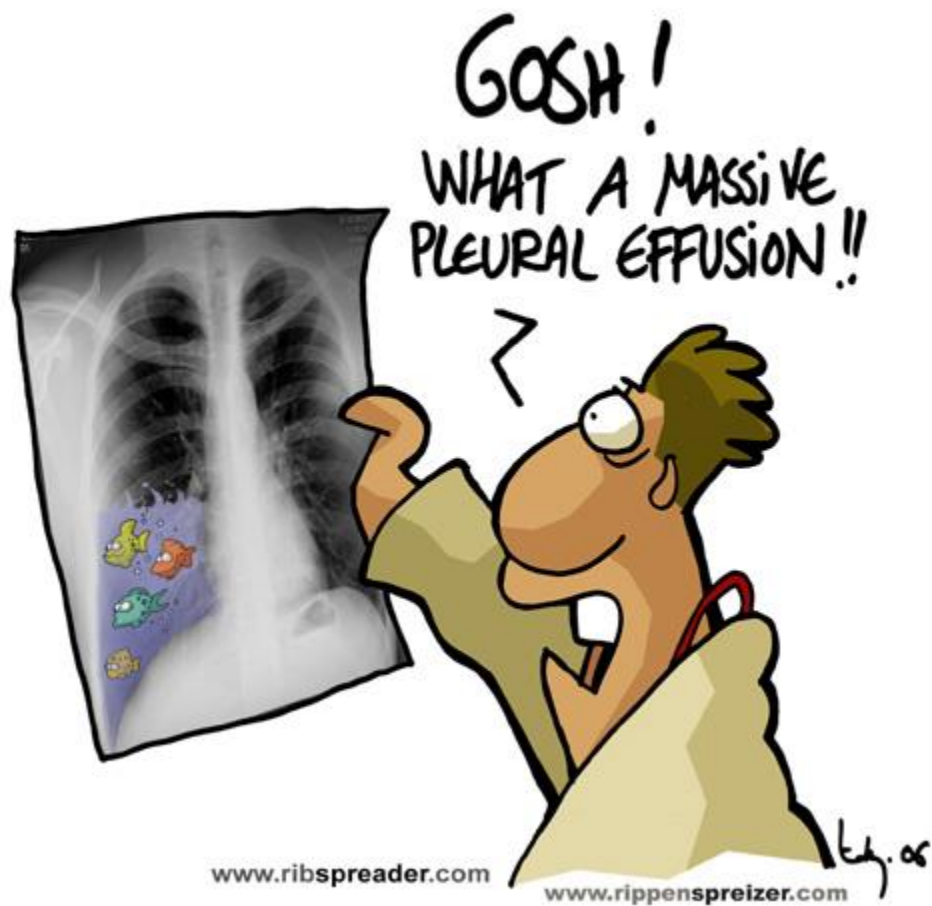
1. Inleiding
2. Pleuravocht
3. Cerebrospinaal vocht (CSV)
4. Synoviaal vocht
5. Ascites
6. Pericardvocht
7. pH van vochten
8. Tumormerkers
9. Herkenning van verschillende lichaamsvloeistoffen
10. Conclusie

Conclusie

Table 6. Clinical utility of various analytes in serous effusions^a.

Analyte	Pleural fluid			Peritoneal fluid			Pericardial fluid		
	Useful	Not useful	Limited utility	Useful	Not useful	Limited utility	Useful	Not useful	Limited utility
Light criteria	X				X			X	
Lactate dehydrogenase	X					X		O	
Total protein	X					X		O	
Cholesterol	X					X		O	
Bilirubin		X				X		X	
Enzymes ^b		X			X			X	
α -1-Antitrypsin		O				X		O	
Adenosine deaminase			X		O			O	
<u>Serum effusion albumin gradient</u>			X	X				O	
Total protein gradient			X						
Amylase			X			X		X	
pH			X		O			O	
Glucose			X			X			X
Carcinoembryonic antigen			X			X		X	
Cancer antigen 19-9		X			X			O	
Cancer antigen 125		X			X			O	
CYFRA 21-1 (fragment of cytokeratin 19)		O			O			O	
Cancer antigen 15-3		X			X			O	
α -Fetoprotein		O				X		O	

Validatie van belangrijk parameters voor vochten wordt aangeraden...



Literatuur

- Thomas L. **Clinical laboratory diagnostics**. 1st ed. 1998
- Block DR et al. **Body fluid analysis: clinical utility and applicability of published studies to guide interpretation of today's laboratory testing in serous fluids**. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013.
- Joos G. **Pleuravocht: diagnose en therapeutische benadering**. *Tijdschr Geneesk*, 1999; 55: 1080-1087
- Kjeldsberg C, Knight J. **Body fluids**. 2nd ed. 1986
- Kaplan L, Pesce A. **Clinical chemistry**. 3rd ed. 1996
- Heffner J. **Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults**. www.uptodate.com
- Tarn AC et al. **Biochemical analysis of ascites (peritoneal) fluid: what should we measure?** *Ann Clin Bioch*, 2010.
- Runyon B. **Diagnosis and evaluation of patients with ascites**. www.uptodate.com
- Meyers et al. **The usefulness of diagnostic tests on pericardial fluid**. *Chest*, 1997.
- Cory GR. **Diagnosis and treatment of pericardial effusion**. www.uptodate.com
- Ben-Horin S, Bank I, Shinfeld A, Kachel E, Guetta V, Livneh A. **Diagnostic value of the biochemical composition of pericardial effusions in patients undergoing pericardiocentesis**. *Am J Card*, 2007.
- Verbeek M. **Algemene liquor diagnostiek en diagnostiek van neurodegeneratieve aandoeningen**. *Ned tijdschr Klin Chem*. 2002.
- Cheng D, Rodriguez M, Rogers J, Wagster M, Starnes D, Light R. **Comparison of pleural fluid pH values obtained using blood gas machine, pH meter and pH indicator strip**. *Chest*, 1998
- Janssens P. **Herkenning van verschillende lichaamsvochten**. *Ned tijdschr Klin Chem*, 2002.