

Opleiding

Curriculum bij de examens 1, 2 en 3 voor klinisch chemici in opleiding

Examen 1. Algemene Klinische Chemie

1. Inleiding

- a. Pre-analytische aspecten:
 - fysiologische variatie (dieet, zwangerschap, dag/nacht ritme), voorbereiden van de patiënt, medicatie, bloedafname, invloed van stuwen en houding patiënt, anticoagulantia, monsterbewerking, bewaarcondities, stoorfactoren
- b. Interpretatie van resultaten, referentiewaarden:
 - theoretische achtergronden en toepasbaarheid van gemeten en berekende grootheden
 - leeftijds- en geslachtsafhankelijkheid van referentiewaarden
- c. Besliskundige aspecten:
 - sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, ROC-curve, incidentie, prevalentie
- d. Standaardisatie en kalibratie:
 - referentiemethoden, (inter)nationale standaarden, grootheden en eenheden, IFCC-aanbevelingen
- e. Kwaliteitsborging:
 - interne kwaliteitscontrole, Shewhart-kaarten, Westgard-regels
 - organisatie en interpretatie externe controleprogramma's (SKZL)

2. Klinische chemie

- a. Algemeen:
 - analytische technieken: spectrofotometrie, vlamfotometrie, electrochemie (ionselectieve elektroden), osmometrie, atoomabsorptiespectrofotometrie, reflectiefotometrie
 - algemene begrippen: osmolariteit/osmolaliteit, isotonie, osmotische druk, Donnanevenwicht, transportmechanismen, membraanpotentiaal, buffers, zuren, basen, pH, pK, dissociatie- en evenwichtsconstanten
 - lever, galwegen en galblaas, en pancreas: anatomie (beknopt) en (patho)fysiologie. Synthese, metabole en excretie-functies van de lever. Bilirubine- en galzuurmetabolisme. Exocriene functies van het pancreas. Maagdarmkanaal: vertering en resorptie
 - nier: anatomie (beknopt) en (patho)fysiologie. Glomerulaire filtratiesnelheid, klaring van inuline, ureum en kreatinine. De rol van hormonen bij de nierfunctie. Uraatmetabolisme. Werkingsmechanismen van diuretica

- water- en zouthuishouding: regulatie van de water/elektrolytenbalans, het effectief circulerend volume, en de plasma-osmolaliteit. Kalium homeostasis. Volumedepletie en volume-expansie (oedeem, ascites). Oorzaken van hypo- en hypernatriëmie, en hypo- en hyperkaliëmie. Hyperosmolaliteit door hyperglycemie
 - zuur-base-evenwicht en bloedgasanalyse: Henderson-Hasselbalch vergelijking, definities van zuur-base-parameters, regulatie van het zuur-base-evenwicht. Gasuitwisseling in longen en perifere weefsels, zuurstoftransport, hypoxie. Aniongap. Oorzaken van metabole acidose/alkalose en respiratoire acidose/alkalose. Gebruik van nomogrammen die de relatie weergeven tussen de zuur-base-parameters en deze stoornissen
 - enzymanalyse: enzymkinetiek, kinetische methoden, optimale reactieomstandigheden, enzymconcentraties en enzymactiviteit, internationale unit, nationale (NVKC) en internationale (IFCC) aanbevelingen. Diagnostische betekenis van algemeen toegepaste enzymbepalingen
 - diagnostische betekenis van algemene klinisch-chemische tests (in serum, plasma)
 - kwalitatief en kwantitatief urine-onderzoek, microscopisch onderzoek sediment
 - kwalitatief en kwantitatief fecesonderzoek (occult bloed, vet, amyllum)
- b. Speciële diagnostiek:
 - isoenzymen: analysemethoden, orgaanspecificiteit, intracellulaire lokalisatie, uitstorting in bloed, halfwaardetijd, excretie, macro-enzymen, diagnostische betekenis bij weefselbeschadiging (myocard en dergelijke)
 - bepaling en betekenis eiwitspectrum en specifieke eiwitten: albumine, transporteiwitten (ceruloplasmine, transferrine, haptoglobine, methemalbumine), proteaseremmers (α_1 -antitrypsine, α_2 -macroglobuline), β_2 -microglobuline, orgaan-specifieke eiwitten (myoglobine, troponine)
 - proteïnurie, selectiviteitsindex, stikstofbalans
 - analyse van nierstenen, fysisch en chemisch
 - globale samenstelling diverse lichaamsvochten: speeksel, gal, maagsap, zweet, chylus, lymfe, pleuravocht, ascites
 - functie-testen voor resorptie in het maagdarmkanaal: xylose, ademtesten, vetbalans
 - c. Klinische achtergronden:
 - betekenis van begrippen zoals polyurie, polydipsie, anurie, oligurie, cholestase, shock, sepsis, multi-organfalen

- acute en chronische nierinsufficiëntie
- klinische gevolgen en behandelingsprincipes van stoornissen in de elektrolythuishouding en het zuur-base-evenwicht
- hepatitis (viraal, bacterieel, intoxicaties), levercirrose
- acute en chronische pancreatitis
- malabsorptiesyndroom (deficiënties, diarree)
- acuut myocardinfarct, rhabdomyolysis
- longemfyseem, hyperventilatie

3. Immunologie

a. Algemeen:

- analytische technieken: immuno-elektroforese, radiale immunodiffusie, geldiffusie, chromatografie, agglutinatie, lichtverstrooiing, immunoblotting
- functie en diagnostische betekenis van acute-fase eiwitten (positieve en negatieve), immuunglobulinen, complementfactoren
- acute-fase reactie, voorkomen en diagnostiek
- fysiologie van het immuunsysteem: humoraal en cellulair
- bepaling ANA, anti-DNA, anti-ENA, reumafactoren en complementfactoren

b. Speciële diagnostiek:

- immuunglobulinen, klassen en subklassen
- classificatie auto-antistoffen bij positieve ANA en anti-ENA
- bepaling en betekenis ANCA bij vasculitiden
- bepaling orgaanspecifieke auto-antistoffen
- circulerende immuuncomplexen
- betekenis HLA-B27 voor diagnostiek reumatische ziekten

c. Klinische achtergronden:

- aangeboren en verworven immundeficiënties
- systemische auto-immuunziekten: SLE, RA, syndroom van Sjögren etc.
- lokale auto-immuunziekten: primaire biliaire cirrose

4. Liquoronderzoek

a. Algemeen:

- analytische technieken: concentratiemethoden, kwantitatieve meting liquoreiwitten, iso-elektrische focussing, immunoblotting
- vorming en samenstelling liquor, intrathecaal synthese immuunglobulinen, bloedhersensbarrière
- cellen in liquor: bloedcellen, cerebrospinale cellen
- betekenis LD, glucose, lactaat, eiwit, albumine-ratio, bloedpigmenten in liquor

b. Speciële diagnostiek:

- aantonen van oligoclonale banden in liquor
- Ig-indices
- bloedpigmentanalyse

c. Klinische achtergronden:

- diagnostiek meningitis
- multipole sclerose en andere demyelinisatieziekten

Examen 2. Hematologie

1. Inleiding

a. Pre-analytische aspecten:

- fysiologische variatie (dieet, zwangerschap), medicatie, voorbereiden van de patiënt, bloedafname-systemen, bloedafname, invloed van stuwen en houding patiënt, anticoagulantia, monsterbewerking, bewaarcondities, stoorfactoren

b. Interpretatie van resultaten, referentiewaarden:

- theoretische achtergronden en toepasbaarheid van gemeten en berekende grootheden
- leeftijds- en geslachtsafhankelijkheid van referentiewaarden

c. Besliskundige aspecten:

- sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, ROC-curve, incidentie, prevalentie

d. Standaardisatie en kalibratie:

- referentiemethoden, (inter)nationale standaarden

e. Kwaliteitsborging:

- specifieke problemen hematologische kwaliteitscontrole, beperkte houdbaarheid monsters
- organisatie en interpretatie externe controle programma's (SKZL, Relac, Fed. Ned. Trombosediensten)
- patiënt-gemiddelden als interne QC

2. Hematologie

a. Algemeen:

- bepaling bezinkingssnelheid van erythrocyten
- hemoglobine en cytometrie, kennis van moderne apparatuur voor celtelling en celdifferentiatie en relatie tussen klassieke methoden en moderne technieken
- vorming van bloedcellen
- tellen van reticulocyten
- maken, kleuren en beoordelen van een bloeduitstrijkpreparaat
- kennis van laboratoriumonderzoek voor het vaststellen en diagnostiseren van verschillende vormen van anemie (w.o. hemolytische anemie)

b. Speciële diagnostiek:

- cyto-morfologisch onderzoek van beenmergpreparaten
- kleuring van cytologische preparaten op ijzer, Sudan Black/myeloperoxidase
- diagnostische strategie bij verworven en congenitale anemie
- onderzoek naar genetische varianten van hemoglobine op eiwitniveau en kennis van DNA-onderzoek bij hemoglobinopathie
- celkinetiek: erythrocyten, leucocyten en trombocyten
- diagnostiek van vitamine B₁₂ en foliumzuur tekort
- ijzerstofwisseling
- cellulaire immuniteit, T-lymfocyten en subsets, B-lymfocyten en plasmacellen

- immuunfenotypering van bloed- en beenmergcellen
- onderzoek paraproteïnen
- c. Klinische achtergronden:
 - regulatie van de bloedcelvorming
 - anemie: voornaamste oorzaken en achtergronden
 - leukocytose en leukopenie: voornaamste oorzaken en achtergronden
 - onderscheid primaire en secundaire hematologische afwijkingen, genetische achtergronden
 - bekendheid met de verschillende vormen van acute en chronische leukemie, FAB-classificatie
 - differentiaaldiagnose van pancytopenie, aplastische anemie
 - myeloproliferatieve aandoeningen, polyglobulieën
 - myelodysplastische syndromen, FAB-classificatie
 - non-Hodgkin lymfomen, Hodgkin lymfoom
 - globale kennis van behandelingswijzen van lymfomen
 - beenmergtransplantatie, autoloog en allogeen
 - kwalitatieve afwijkingen van granulocyten en monoccyten/macrofagen
 - hematologische gevolgen van infectie met virussen als EBV, CMV en HIV
 - MGUS, ziekte van Kahler, ziekte van Waldenström

3. Hemostase en trombose

- a. Algemeen:
 - oriënterend laboratoriumonderzoek bij verdenking op bloedingsneiging
 - oriënterend laboratoriumonderzoek voor operatie, biopsie etc.
 - laboratoriumonderzoek bij verdenking op intravasale stolling en fibrinolyse
 - laboratoriumonderzoek bij verdenking op verhoogde stollingsneiging
 - laboratoriumbegeleiding bij antistollingstherapie met heparine en vitamine K-antagonisten, INR
 - analytische instrumentatie op het gebied van stolling en fibrinolyse
- b. Speciële diagnostiek:
 - bepaling van de stollingsfactoren, functioneel en immuno-chemisch
 - uitgebreid onderzoek van de bloedplaatjesfunctie, spontane en geïnduceerde aggregatie
 - aantonen van circulerende inhibitoren, zoals antistoffen tegen F VIII, "lupus" anticoagulans, anticardioline etc.
 - remmers van geactiveerde stollingsfactoren, invloed van orale antistolling hier op
 - onderzoek van het fibrinolytische systeem: tPA, PAI
 - aantonen van trombine-activatie: TAT, protrombine fragmenten F₁₊₂ en fibrinopeptiden A/B
 - kinetiek van trombocyten
 - genetische varianten van F VIII, fibrinogeen, van Willebrand factor etc.

- c. Klinische achtergronden:
 - diagnostische strategie bij (verdenking op) bloedingsneiging
 - diagnostische strategie bij (verdenking op) verhoogde stollingsneiging
 - diagnostische strategie bij geïsoleerde tromboïen
 - verworven en congenitale afwijkingen van de bloedplaatjes
 - deficiëntie van stollingsfactoren, zowel congenitaal als verworven: hemofilieën, ziekte van von Willebrand, vitamine K-deficiëntie, leverziekten
 - trombose en het toepassen van anticoagulantia
 - gedissemineerde intravasale stolling

4. Immunohematologie

- a. Algemeen:
 - bereiding, eigenschappen, toepassing en veiligheid van bloedproducten
 - beheer van bloedproducten, wettelijke regelingen
 - organisatie van een bloedtransfusielaboratorium, inclusief administratieve procedures en archivering
 - bloedgroep ABO en het rhesus D antigeen; problemen bij bepaling hiervan
 - detectie van irregulaire antistoffen, agglutinativersterkers: albumine, PEG, enzymen etc.
 - compatibiliteitsonderzoek, kruisproeven, indirecte antiglobuline test
 - directe antiglobuline test en classificatie autoantistoffen
 - rhesus- en ABO-antagonisme
 - kennis van diverse methoden voor agglutinatie-detectie, mogelijkheden mechanisering
 - automatisering bloedtransfusielaboratorium
 - kennis van de organisatie/gang van zaken in een regionale bloedbank
- b. Speciële diagnostiek:
 - typering irregulaire (auto)antistoffen, titer bepaling
 - uitgebreide bloedgroepstypering, buiten ABO en rhesus D
 - onderzoek naar oorzaken transfusiële reactie
 - antistoffen tegen trombocyten
 - fenotypering van leukocyten en weefselantigenen, flowcytometrie
- c. Klinische achtergronden:
 - begrip van klinische relevantie en indicatiestelling voor het toedienen van bloedcomponenten bij het bestrijden van anemie, stollingsstoornissen en andere afwijkingen
 - Type en Screen strategie, chirurgische bloedbestellijst
 - wisseltransfusie
 - auto-immuun cytopenieën
 - bloedtransfusiebeleid; voor een goed inzicht dient de stagiaire nauw betrokken te zijn geweest bij het praktisch beleid in de kliniek
 - kennis van de voornaamste bloedgroepantigenen en andere antigeensystemen, betekenis van antistoffen tegen deze antigenen en hun prevalentie, selectie van donorbloed

- kennis van de diverse typen transfusiële reacties en het voorkomen daarvan
- inzicht in de toepassing van plasmaferese, zowel bij donor als bij patiënt

Examen 3. Endocrinologie, metabolisme en diversen

1. Inleiding

- Pre-analytische aspecten:
 - fysiologische variatie (dieet, zwangerschap, dag/nacht ritme), medicatie, voorbereiden van de patiënt, bloedafname, invloed van stuwen en houding patiënt, anticoagulantia, monsterbewerking, bewaarcondities, stoorfactoren
- Interpretatie van resultaten, referentiewaarden:
 - theoretische achtergronden en toepasbaarheid van gemeten en berekende grootheden
 - leeftijd- en geslacht-afhankelijkheid van referentiewaarden
- Besliskundige aspecten:
 - sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, ROC-curve, incidentie, prevalentie
- Standaardisatie en kalibratie:
 - referentiemethoden, (inter)nationale standaarden, grootheden en eenheden.
- Kwaliteitsborging:
 - specifieke problemen immunochemische kwaliteitscontrole, heterogeniteit en instabiliteit monsters
 - organisatie en interpretatie externe controle programma's (LWBA)

2. Lipidenmetabolisme

- Algemeen:
 - lipoproteïenmetabolisme
 - bepaling cholesterol, triglyceriden, lipoproteïnen
 - bepaling apolipoproteïnen, dichtheidsklassen
- Speciële diagnostiek:
 - lipoproteïenetypering
 - betekenis van apolipoproteïnen, biologische effecten
- Klinische achtergronden:
 - betekenis hypercholesterolemie
 - hyper-, hypo-, en alipoproteïnemieën

3. Endocrinologie

- Algemeen:
 - principe en indeling van immunochemische bepalingen, mathematische evaluatie, detectietechnieken, storingen bij de analyse, stabiliteit peptidehormonen
 - isolatie en zuivering van hormonen en metabolieten, bepaling hormonen en afbraakproducten m.b.v. chromatografische technieken
 - endocriene regelsystemen, biosynthese en secretie van hormonen, structuur en nomenclatuur van steroïden
 - mechanismen van hormoonwerking, vrije-hormoon-concept
 - receptoren en messengers
 - prohormonen en hormoonprecursors, ectopische hormoonproductie
 - prostaglandines

b. Speciële diagnostiek:

- hypothalamus en hypofyse: neuro-endocriene regelsystemen, neurotransmitters, hormonen van de hypothalamus en de hypofysevoorkwab, evaluatie van de hypothalamus-hypofyse-as
 - schildklier: jodiumstofwisseling en hormoon-synthese, regeling van de schildklierfunctie, metabole effecten van schildklierhormonen, thyreoglobuline en eiwitbinding van schildklierhormonen, schildklierantilichamen, hyperfunctie en hypofunctie van de schildklier, schildklierfunctieonderzoek
 - bijnierschors: synthese en regulatie van glucocorticoïden, mineralocorticoïden en androgenen, cortisol dagcurve, cortisol in urine, functietests
 - bijniemerg: synthese en functie van bijniemerghormonen, gestoorde bijniemergfunctie, functietests
 - pancreas: fysiologie van het endocriene pancreas, biosynthese en secretie van insuline, glucagon, somatostatine, pancreatic polypeptide (PP), islet amyloid polypeptide (IAPP), insulinerceptoren en insulinewerking, oorzaken van hypoglycemie, hypoglycemisch coma, hyperglycemische ontregelingen, glycohemoglobine, microalbumine
 - testis: stofwisseling en synthese van androgene hormonen, spermatogenese, cryptorchisme, infertiliteit, semenanalyse, functietests
 - ovaria: steroïdhormoonproductie en regulatie van de menstruele cyclus, follikel en corpus luteum, bevruchting en (kunstmatige) voortplantingstechnieken, ovariumaandoeningen, functietests
 - zwangerschap: oestrogeen- en progesteron-productie, steroïd-hormoon-transport van het moederlijke naar het foetale compartiment, eiwit-hormonen van de placenta
 - geslachtelijke ontwikkeling en groei: normale groei en groeistoornissen, endocrine en niet-endocrine aspecten, normale geslachtelijke ontwikkeling, hormonale veranderingen in de puberteit, abnormale seksuele ontwikkeling
 - gastro-intestinale stelsel: functie en voorkomen van gastrine, cholecystokinine, secretine, VIP, somatostatine, serotonine
 - nier: extrarenale en renale hormoonactiviteit; effecten van aldosteron, renine, angiotensine, PTH, prostaglandine, ADH, en ANP (atrial natriuretic peptide); β_2 -microglobuline
- Klinische achtergronden:
 - hypofysetumoren, hypopituitarisme, stoornissen van de groei
 - hypo- en hyperthyreoïdie, thyreoïditis, congenitale hypothyreoïdie, schildkliertumoren
 - adrenogenitaalsyndroom, hypo- en hyperfunctie van de bijnierschors, effect exogeen corticosteroïdgebruik
 - feochromocytoom
 - diabetes mellitus type 1 en type 2, insulineresistentie, clampstudies, zwangerschapsdiabetes, secundaire diabetes

- hypogonadisme bij de man, Klinefelter-syndroom, androgeen-ongevoeligheid
- testistumoren
- hirsutisme en virilisatie, stoornissen van menstruele cyclus, vruchtbaarheidsproblemen
- mannelijk en vrouwelijk pseudohermafroditisme
- ulcus duodeni, gastrinoom, carcinoïd tumoren, apudoma's, MEN-syndromen
- nefrogene en centrale diabetes insipidus, psychogene polydipsie

4. Botstofwisseling

- Algemeen:
 - bepaling van vrij calcium en magnesium, parathormoon, calcitonine, vitamine D en metabolieten,
 - biosynthese van actieve vitamine D metabolieten
 - hormonale regulatie van de calcium-, fosfaat- en magnesiumhuishouding
 - botstofwisseling
 - markers van de botstofwisseling
- Speciële diagnostiek:
 - oorzaken van hypo- en hypercalciëmie, hypo- en hyperfosfatemie, en hypo- en hypermagnesiëmie
- Klinische achtergronden:
 - osteoporose, osteomalacie
 - hyperparathyreoïdie, relatie chronische nierinsufficiëntie en bot
 - symptomen (beknopt) van hypo- en hypercalciëmie, hypo- en hyperfosfatemie, en hypo- en hypermagnesiëmie

5. Aangeboren stofwisselingsziekten

- Algemeen:
 - analyse: principes van HPLC, GCMS en NMR
 - concept erfelijke metabole ziekten, relatie tussen genotype en fenotype, genetische heterogeniteit
 - de moleculaire basis van weefselspecifieke genexpressie (beknopt), overervingspatronen (autosomaal dominant, autosomaal recessief en X-gebonden)
 - algemene kennis van defecten in de stofwisseling van de koolhydraten, aminozuren, organische zuren, purinen en pyrimidinen
 - algemene kennis van lysosomale en peroxisomale stofwisselingsdefecten.
- Speciële diagnostiek:
 - de begrippen vóóronderzoek, basisdiagnostiek, enzymdiagnostiek, DNA-diagnostiek, prenatale diagnostiek en neonatale screening
 - klinisch-chemische tests in het vóóronderzoek en de interpretatie van de resultaten
 - de betekenis in relatie tot erfelijke metabole ziekten van: hypoglycemie met of zonder ke-

tose, hypo- en hyperuricemie/uricosurie, metabole acidose, hyperammoniëmie, kristalurie, megaloblastaire anemie, hypo- en hypercholesterolemie en andere in het vóóronderzoek gevonden afwijkingen

- Klinische achtergronden:
 - oorzaken en symptomen van bij het vóóronderzoek gevonden afwijkingen

6. Tumormarkers

- Algemeen:
 - definitie en indeling, analytische technieken
- Speciële diagnostiek:
 - betekenis CEA, AFP, β -hCG en totaal hCG
 - betekenis PSA en PAP
 - betekenis CA 15.3 en verwante mucines
 - betekenis CA 125, CA 19.9
 - betekenis thyreoglobuline
- Klinische achtergronden:
 - tumoren: diagnostiek, therapievolg, recidief/metastasering

7. Moleculaire Biologie

- Algemeen:
 - opbouw en structuur DNA
 - replicatie, transcriptie en translatie van DNA, oncogenen, suppressorgenen
 - DNA flowcytometrie, principe
 - hybridisatietechnieken m.b.v. DNA en RNA probes
 - blotting (northern, southern)
- Speciële diagnostiek:
 - principe gebruik restrictie-enzymen
 - principe PCR
 - principe en toepassing nucleotide analyse
 - "restriction fragment length polymorfisme"
- Klinische achtergronden:
 - genetische aanleg voor specifieke ziekten
 - hematologische toepassingen, detectie maligne cellen
 - forensische toepassing

8. Allergie

- Algemeen:
 - type I t/m IV allergische reactie
 - mechanisme van hypersensitiviteit
 - release van mediators en hun effect op targetcellen
- Speciële diagnostiek:
 - bepaling van totaal IgE en allergeen-specifiek IgE
 - huidtesten
- Klinische achtergronden:
 - atopische reacties
 - geneesmiddelovergevoeligheid
 - serumziekte
 - hyposensibilisatie