

Urin-Kreatininkonzentration: Kenngröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit? Kritische Überlegungen aus ca. 25000 Urin-Kreatininbestimmungen in einem klinisch-chemischen Labor

T. Arndt

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17, D - 55218 Ingelheim; torsten.arndt@bioscientia.de

Zusammenfassung

Die Urin-Kreatininkonzentration als „Meßgröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit“ zeigt unter Berücksichtigung der im Buch „Beurteilungskriterien – Urteilsbildung in der medizinischen-psychologischen Fahreignungsdiagnostik“ (Hrsg. Schubert W und Matern R) angegebenen Entscheidungsgrenzen zur Differenzierung zwischen „Wasser“ (<100 mg/L), „Nicht verwertbar“ (<200 mg/L) und „Verfälschung möglich“ (<900-1000 mg/L) und einer statistischen Auswertung von ca. 25000 Urin-Kreatininkonzentrationen aus einem klinisch-chemischen Labor eine außerordentlich geringe diagnostische Spezifität. Daraus resultieren Fragen zur diagnostischen Aussagekraft und Eignung der Urin-Kreatininkonzentration als Kenngröße einer Urinmanipulation im Allgemeinen und im Speziellen zur Validität der o. g. in der Fahreignungsdiagnostik breit angewandten Entscheidungsgrenzen.

Einleitung

Kreatinin ist ein aus dem Energiehaushalt der Muskelzelle resultierendes Abbauprodukt von Kreatinphosphat bzw. Kreatin [1,2]. Die Konzentration des Kreatinins im Urin wird gewöhnlich als allgemeine Kenngröße der Urinkonzentration betrachtet [2] und deshalb als „Messgröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit“ z. B. im Rahmen der Urteilsbildung in der medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik eingesetzt [3]. Für die Drogenanalytik ist insbesondere die Aufdeckung „dünnere“ oder verdünnter Urine von Bedeutung. Drogenkonsumenten versuchen nicht selten durch In-vitro- oder In-vivo-Urinverdünnung (Wasserbeimengung zum Urin oder Aufnahme großer Flüssigkeitsvolumina) die Drogen- und/oder Drogenmetabolitkonzentrationen unter den Nachweis- bzw. Entscheidungsgrenzen zu halten und sich damit Vorteil in Form eines (falsch-)negativen Drogenbefundes zu verschaffen. Die mögliche Manipulation der Kreatininausscheidung durch Aufnahme großer Mengen an Kreatin (zur Biochemie von Kreatin und Kreatinin s. u.), die trotz Urinverdünnung zu einer „normalen“ Kreatininausscheidung führt, sei hier nur der Vollständigkeit halber genannt.

Im Bestreben um forensische Rechtssicherheit und Rechtsgleichheit sind für die Beurteilung der Konzentration eines Urins quantitative (z. B. Urin-Kreatininkonzentration) qualitative (z. B. Urinfarbe) Kenngrößen vorzuziehen. Die Festlegung von validen Entscheidungsgrenzen zur Differenzierung von niedrig-, normal- und hochkonzentriertem Urin ist dabei durch die schon physiologisch außerordentlich große intra- und interindividuelle Schwankungsbreite der Urin-Kreatininkonzentration erschwert. Dies belegen die derzeit häufig eingesetzten Referenzbereiche für Frauen von 280-2170 mg Kreatinin/L und für Männer von 390-2590 mg/L [4,5]. Vor diesem Hintergrund ist die Vorstellung von möglichen Entscheidungsgrenzen zur Differenzierung von Wasser (<100 mg Kreatinin/L), nicht verwertbaren Urinproben (<200 mg Kreatinin/L) und Urinproben mit möglicher Verfälschung (<900-1000 mg Kreatinin/L) als Kriterien „für die Prüfung auf Probenverwertbarkeit“ im Rahmen der medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik zu begrüßen [3]. Allerdings zeigt die Erfahrung aus einem klinisch-chemischen Routinelabor mit mehreren Zehntausend Kreatininbestimmungen pro Jahr, dass die o. g. Entscheidungsgrenzen u. U. zu hoch angesetzt sind, da regelmäßig ein hoher Anteil der Urin-Kreatininkonzentration auch von Gesunden (z. B. Probanden klinischer Studien) unterhalb der hier genannten Entscheidungsgrenzen liegt.

Um dies statistisch zu belegen wurden alle im Facharztlabor der Bioscientia GmbH innerhalb von ca. 18 Monaten gemessenen Kreatininkonzentrationen (ca. 25000) statistisch deskriptiv ausgewertet und ihre Lage in Bezug zu den in [3] genannten Entscheidungskriterien untersucht. Die vorgestellten Ergebnisse sollen eine, auf einer großen Stichprobe basierende, Diskussionsgrundlage für einen optimierten Einsatz der Urin-Kreatininausscheidung als Indikator einer Urinverdünnung und damit als Messgröße zur Prüfung auf Urinprobenverwertbarkeit [3] liefern.

Synthese, Verteilung, Abbau und Elimination von Kreatinin

Kontraktion und Relaxation des Muskels sind ATP-abhängige Prozesse, d. h. von der bei der Hydrolyse von ATP zu ADP und Phosphat freigesetzten Bindungsenergie abhängig. Dabei ist der ATP-Vorrat des Muskels begrenzt. Er muss durch Mobilisierung der Energiereserven im Glykogen (Muskel und Leber) und in den Triglyzeriden (Fettgewebe) regeneriert werden. Diese Stoffwechselwege sind aufgrund ihrer Komplexität jedoch relativ zeitaufwändig und deshalb für eine schnelle Anpassung der Energiebereitstellung im Muskel an einen erhöhten Energiebedarf zu langsam [1].

Zur schnellen Energie (ATP)-Bereitstellung dient das u. a. in Leber und Nieren aus L-Arginin und S-Adenosylmethionin gebildete Kreatin. Die Muskelzellen sind aufgrund des Fehlens des hierzu auch erforderlichen Enzyms Transmethylase nicht in der Lage, Kreatin zu synthetisieren. Dieses wird aus dem Blut aufgenommen und unter Verbrauch von (in der Erholungs- oder Ruhephase ausreichend vorliegendem) ATP zu Kreatinphosphat phosphoryliert. Bei erhöhtem Energiebedarf wird unter Wirkung des Enzyms Kreatinkinase Kreatinphosphat in Kreatin und Phosphat gespalten. Die dabei freigesetzte Bindungsenergie steht schnell für die Muskelarbeit zur Verfügung, während Phosphat und ADP unter Wirkung des gleichen Enzyms in der Ruhephase ATP rückbilden [1].

Ca. 1-2% des auf diesem Weg täglich gebildeten Kreatins werden zu Kreatinin dehydriert und über die Niere ausgeschieden [2]. Durch seine geringe Molmasse von 113,12 g wird Kreatinin über die Glomeruli der Niere aus dem Blut filtriert und auf diesem Weg nahezu vollständig renal eliminiert. Die tägliche Ausscheidungsmenge von Kreatinin im Urin korreliert linear mit der Muskelmasse, weshalb Frauen gewöhnlich eine geringere Tagesausscheidung als (gleich große bzw. gleich schwere) Männer aufweisen [2]. Da die Muskelmasse und damit auch die Tagesausscheidung an Kreatinin (mg/Tag) eines Erwachsenen unter physiologischen Bedingungen relativ konstant sind, kann die Kreatininkonzentration im Urin als ein Maß für die Urinkonzentration betrachtet werden. Große Urinvolumina (viel Flüssigkeitsaufnahme) führen bei der gleichen Testperson (Muskelmasse und Tages-Kreatininausscheidung konstant) zu geringeren Urin-Kreatininkonzentration, geringe Urinvolumina zu hohen Urin-Kreatininkonzentrationen.

Experimentelles

Patienten

Es handelt sich um eine retrospektive statistische Auswertung der Kreatininkonzentration von 11811 Frauen und 13009 Männern, die insbesondere auf Veranlassung von Prüfzentren nationaler und internationaler klinischer Pharmakonstudien für gesunde Testpersonen, aber auch im Rahmen der regulären Labordiagnostik von z. B. Krankenhäusern, arbeitsmedizinischen Zentren und im geringem Umfang aus dem Bereich der Allgemeinmedizin (niedergelassene Ärzte und Ärztinnen) im Facharztlabor der Bioscientia GmbH bestimmt wurden. (Anmerkung: Kreatininbestimmungen im Rahmen des Drogenscreenings, die im toxikologischen Labor durchgeführt werden, wurden nicht berücksichtigt, da es sich hierbei um eine stark selektierte, für die Gesamtstichprobe wenig repräsentative Stichprobe handeln würde. Eine

separate Auswertung der im Drogenscreening gemessenen Urin-Kreatininkonzentrationen folgt.)

Eine Selektion bzgl. Alter, Körpergröße und –masse, Ethnizität etc. wurde nicht vorgenommen, da einerseits häufig keine entsprechenden Angaben vorlagen und andererseits die unselektierte Einbeziehung aller in einem klinisch-chemischen Labor anfallenden Messdaten die Aussagekraft für die Gesamtpopulation erhöht (schließlich können auch in der Fahreignungsdiagnostik vorstellige Personen unter unerkannten Erkrankungen leiden, z. B. Nephropathien oder Muskelstoffwechselstörungen).

Kreatininbestimmung

Kreatinin wurde auf einem Hitachi 917 Analysegerät (Roche, Mannheim) nach den Vorgaben des Reagenzienherstellers (Roche, Mannheim; Testanleitung 2006-03, V7) bestimmt. Dabei wird in einem modifizierten Jaffe-Verfahren [2] Kreatinin mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung zu einem gelb-orangen Kreatinin-Pikrinsäure-Komplex umgesetzt und dessen Absorption in kinetisch-photometrischer Messung unter Berücksichtigung des Untergrundsignals (Kompensation der Bilirubinabsorption) bestimmt. Die Absorption der Lösung ist der Kreatininkonzentration der Probe direkt proportional und wird über eine Kalibrationsgerade (2 Punkt-Kalibration entspr. Hersteller) einer Kreatininkonzentration zugeordnet. Die Unpräzision in und zwischen den Serien ist <3% und entspricht damit den Vorgaben der Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK).

Qualitätskontrolle

Die interne und externe Qualitätskontrolle wurde RiliBÄK-konform durchgeführt und dokumentiert: Analyse von kommerziellem Kontrollmaterial mit normaler und pathologischer Kreatininkonzentration (Liquicheck, Bio-Rad, München) in jeder Analysenserie und Dokumentation der Messergebnisse in Datenblättern, erfolgreiche Teilnahme an nationalen und internationalen Ringversuchen (INSTAND e. V.; CAP – College of American Pathologists). Die Bioscientia GmbH ist CAP- und ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten)-akkreditiert (u. a. DIN EN ISO 17025 Nachweis der Kompetenz als Prüf- und Kalibrierlaboratorium)

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 1 faßt die Basisdaten zur statistischen Auswertung der Kreatininkonzentrationen von 11811 Frauen und 13009 Männern zusammen. Folgende Ergebnisse sind festzuhalten:

- Die **Urin-Kreatininkonzentration von Frauen ist im Mittel geringer** als jene von Männern. Dies bestätigt Literaturdaten und spiegelt sich im Vergleich der Mittelwerte, der Mediane und der 2.5% und 97.5% Perzentilen der Meßwerte wider. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, geschlechtsspezifische Entscheidungsgrenzen bei Einsatz der Urin-Kreatininkonzentration als Meßgröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit heran zu ziehen.

Tabelle 1. Statistische Basisdaten zur Kreatininkonzentration im Urin von 11811 Frauen und 13009 Männern aus unselektiert aufeinanderfolgenden Untersuchungen (s. Patienten). 2.5% = 2.5% Perzentil, 97.5% = 97.5% Perzentil = per Definition [2] untere und obere Grenze eines Referenzintervalls. CI = Confidenzintervall.

	n	Min	Max	Mittelwert (95% CI)	Median (95% CI)	2.5%	97.5%	Ref.-Bereich nach [4,5]
Frauen	11811	12	6800	723 (713 – 732)	568 (562 – 576)	189	2198	280 - 2170
Männer	13009	1	5727	975 (964 – 986)	802 (792 – 813)	256	2660	390 - 2590

- **Extremwerte nach unten und oben** (Min und Max) treten bei beiden Geschlechtern auf. Sie können prinzipiell auf Messfehlern, physiologischen Besonderheiten und Urinmanipulation beruhen. Ursachen für außergewöhnlich niedrige Kreatininkonzentrationen können z. B. geringe Skelettmuskelmassen bis Kachexie [2], eine unerkannte Nephropathie mit deutlich eingeschränkter glomerulärer Filtration [2] und eine In-vitro- oder In-vivo-Urinv Verdünnung sein. Extrem hohe Kreatininkonzentrationen können aus geringer Flüssigkeitsaufnahme (z. B. während der Arbeit) bis Exsikkose, hoher Muskelmasse (z. B. Bodybuilding) und ggf. auch alimentärer Kreatinaufnahme (z. B. zur Unterstützung des Muskelaufbaus) resultieren. Beide Konstellationen (sehr niedrige oder sehr hohe Urin-Kreatininkonzentration) bedürfen in jedem Fall nicht nur einer forensischen, sondern auch einer medizinischen Abklärung. Hierzu reicht z. B. die Bestimmung der Serum-Kreatininkonzentration nicht aus, weil diese erst bei 50%-iger Einschränkung der glomerulären Filtration (entsprechend dem Ausfall einer Niere) ansteigt [2].
- Die 2.5% und 97.5% Perzentilen unserer Stichprobe würden einen „Referenzbereich“ von 189-2198 mg Kreatinin/L für Frauen und 256-2660 mg Kreatinin/L für Männer ergeben. Damit liegen (bei insgesamt akzeptabler Übereinstimmung der „Referenzbereiche“ aus dieser Studie mit jenen der Literatur [4,5]) die für den Einsatz der Kreatininausscheidung als Meßgröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit wichtigen unteren Referenzbereichsgrenzen unter jenen aus [4,5]. Hier ist zu beachten, dass die untersuchte Stichprobe auf aufeinanderfolgend ermittelten, d. h. unselektierten Kreatininkonzentrationen eines klinisch-chemischen Routinelabors beruhen und deshalb nicht den Kriterien eines Referenzkollektivs [2] entsprechen. Beachtenswert ist jedoch, dass sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur [4,5] die unteren Referenzbereichsgrenzen deutlich unter der in [3] vorgeschlagenen „Verfälschung möglich“-Entscheidungsgrenze von <900-1000 mg/L liegen.

Abb. 1 zeigt die Verteilungshäufigkeit der Kreatininkonzentration von Frauen und Männern. Aus Gründen der besseren Darstellung im interessierenden unteren Bereich wurden Kreatininkonzentrationen von >3000 mg/L (93 Frauen und 200 Männer) in den Abbildungen nicht berücksichtigt (sie sind in der Auswertung zu Tabelle 1 enthalten).

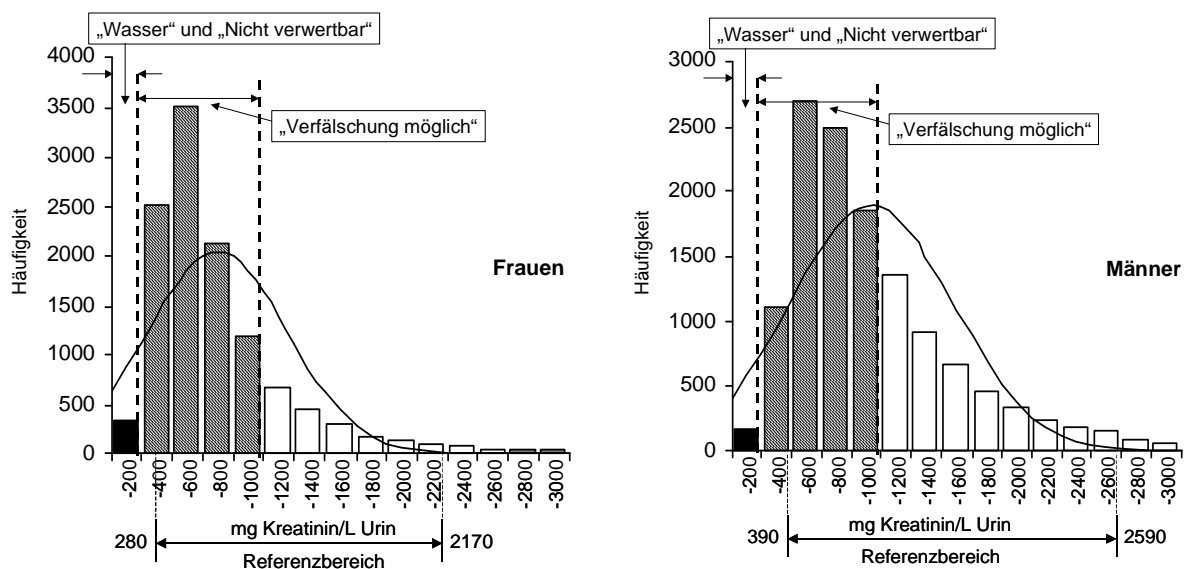


Abb 1. Häufigkeitsverteilung der Urin-Kreatininkonzentration in unselektierten Urinproben eines klinisch-chemischen Labors. Links: 11718 Frauen, rechts: 12809 Männer). Aus Gründen der besseren Darstellung sind Meßwerte von >3000 mg Kreatinin/L (n=93 Frauen und n=200 Männer) in den Graphiken nicht berücksichtigt (Tabelle 1 basiert auf den kompletten Datensätzen).

Es wird deutlich:

- Für beide Geschlechter liegt der **überwiegende Teil der Meßwerte unterhalb des „Verfälschung möglich“-Grenzwertes** von <900-1000 mg/L in [3]. Damit würde bei unkritischer Bewertung der Kreatininkonzentrationen ein Großteil der hier geprüften Personen zumindest latent der Urinmanipulation verdächtig, wofür bei den vorliegenden Untersuchungen jedoch kein Anlass bestand (s. a. Kapitel Patienten).

Da statistische Kenngrößen für die (Gesamt)Stichprobe nicht aber für das Individuum Gültigkeit haben, sind Beobachtungen von Kreatininkonzentration unter den Referenzbereichsgrenzen und um so mehr unter 200 mg/L (Grenze zu „Nicht verwertbar“) besonders bedeutsam (s. a. Tabelle 2):

- Nach den in [3] genannten Entscheidungskriterien wären für **Männer** 28 Proben (von 13009) als "Wasser", 177 als "Nicht verwertbar" und 7462 als "Verfälschung möglich" zu bewerten. Für den Einzelfall kann auch die Fehlzuordnung zu Wasser erhebliche rechtliche Konsequenzen nach sich ziehen. Viel kritischer erscheint jedoch, dass ca. **57%** aller Proben der bei uns untersuchten Personen als "**Verfälschung möglich**" klassifiziert werden müssten.

Tabelle 2. Klassifizierung der Urin-Kreatininkonzentrationen nach den Kriterien in [3].

	n	„Wasser“	„Nicht verwertbar“	„Verfälschung möglich“
Frauen	11811	28	177	9156
Männer	13009	35	343	7462

Analoges wird für die Frauen beobachtet:

- Nach den in [3] genannten Entscheidungskriterien wären für **Frauen** 35 Proben als "Wasser" (von 11811), 343 als "Nicht verwertbar" und 9156 als "Verfälschung möglich" zu bewerten. Damit wären ca. 3% der Messwerte mit "Nicht verwertbar" und ca. **77%** aller von uns ermittelten Kreatininkonzentrationen mit "**Verfälschung möglich**" zu klassifizieren. Dass dies nicht an der Stichprobe aus dem klinisch-chemischen Labor liegen kann unterstützen Daten aus einer laborinternen Longitudinalstudie für gesunde Probanden (Kolleginnen, Kollegen, Ehegatten etc.). Die dort ermittelten Urin-Kreatininkonzentrationen lagen insbes. für Frauen in nicht unbedeutendem Anteil unterhalb der in [3] genannten Schwellenwerte: 18 x <300 mg/L (von 70 Messungen) und davon 13 x <200 mg/L und 2 x <100 mg/L. Für jeden dieser Extremwerte sind Grunderkrankungen bzw. Manipulationen ausgeschlossen (noch unpublizierte Daten).

Schlussfolgerungen

Die in [3] genannten Entscheidungsgrenzen für die Urin-Kreatininkonzentration als Messgröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit reichen einerseits zu weit in die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche hinein. Andererseits besteht ein nicht zu unterschätzendes Risiko, dass bei unkritischer Befundinterpretation extrem niedrige (außerhalb der geschlechtsspezifischen Referenzbereiche liegende) und dennoch physiologische Kreatininkonzentrationen von bis zu 200 mg/L und in Einzelfällen auch darunter einer Probenmanipulation fehlzugeordnet werden. Diesem Risiko wird offensichtlich in den in dieser Zeitschrift von Scholer [6] vorgestellten SAMHSA (NIDA) Definitionen entsprochen, indem eine Urin-Kreatininkonzentration von <100 mg/L als „diluted“ definiert wird. Allerdings stellt sich bei einem solch niedrigen Wert, wie stets bei der Anwendung diagnostischer Kriterien, hier aber verstärkt, die Frage der diagnostischen Sensitivität der Urin-Kreatininkonzentration als Kenngröße einer Urinmanipulation und damit ihres Kosten/Nutzen-Verhältnisses.

Vor diesem Hintergrund erscheint eine erneute Prüfung der Eignung der Urin-Kreatininkonzentration als Kenngröße einer Urinmanipulation im Allgemeinen und der in [3] genannten Entscheidungskriterien im Speziellen als wichtig und gerechtfertigt.

Davon unberührt sollten die Bemühungen zur Etablierung von Analyt/Kreatinin-Ausscheidungsquotienten [7,8] in Analogie zur Nierenfunktionsdiagnostik (z. B. Proteinuriediagnostik, s. [2]) weiter forciert werden.

Literatur:

- [1] Löffler G, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie. 5. Auflage, Springer, 1997.
- [2] Gressner A, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Band 1. Klinische Chemie, Springer, 2007.
- [3] Schubert W, Mattern R (Hrsg.). Beurteilungskriterien. Urteilsbildung in der medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik. Kirschbaum Verlag, Bonn, 2005.
- [4] Testanleitung Roche 2006-03, V7
- [5] Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffé creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. Clin Lab 2000;46:53-55.
- [6] Scholer A. The effect of urine manipulation on substance abuse testing. Toxichem + Krimtech 2004;71:127-137.
- [7] Goll M, Schmitt G, Ganßmann B, Aderjan R. Pilotstudie zur Kreatinin-bezogenen Normierung von Ethylglucuronid (EtG)-Konzentrationen im Urin. XII GTFCh-Symposium. Toxikologische Aspekte der Sterbehilfe – Neue Drogen-chemische, analytische und toxikologische Aspekte. Verlag Dr. Dieter Helm, Heppenheim, 2001; 304-307.
- [8] Schütz H. Screening von Drogen und Arzneimitteln mit Immunoassays. Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden, 1999;168-171.