

## Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

# Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin

## Stellungnahme der Kommission „Human- Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

**D**ie Untersuchung von Urinproben im biologischen Monitoring ist ein bevorzugtes Verfahren zur Überprüfung einer Schadstoffbelastung beim Menschen, weil die Probenahme relativ einfach von jedermann durchzuführen ist und ausreichend Probenmaterial zur Verfügung steht.

Fremdstoffkonzentrationen im Urin unterliegen jedoch im Allgemeinen starken diuresebedingten Schwankungen. Für Urinuntersuchungen zur Feststellung der individuellen systemischen Substanzbelastung erscheint daher die Ermittlung einer diureseunabhängigen renalen Stoffausscheidung durch Normierungsverfahren wünschenswert, um so unterschiedliche Verdünnungen des Urins auszugleichen.

Es hat in der Vergangenheit mehrfach Bemühungen gegeben, einheitliche Normierungskriterien zur quantitativen Beurteilung der renalen Ausscheidung von Fremdstoffen zu geben.

So hat 1984 die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG für den arbeitsmedizinischen Bereich bei der Aufstellung von BAT-Werten Beurteilungsgrundlagen festgelegt, wobei auf Kreatinin bezogene Angaben von Stoffkonzentrationen bevorzugt wurden. Die Auswahl eines geeigneten anderen Bezugsparameters für einen zu bestimmenden Stoff blieb im Einzelfall jedoch weiterhin erforderlich, wenn ein 24-h-Sammelurin bzw. Morgenurin nicht zur Verfügung steht und ein einfacher Bezug auf das Volumen nicht gleichwertig erscheint [1].

### Notwendigkeit einer Normierung

Die Problematik einer Normierung stellt sich bei der Festlegung von Referenz- und Human-Biomonitoring-Werten und bei der Beurteilung von Messwerten in Urinproben auf der Grundlage dieser Werte erneut. Dies gilt sowohl für die Beurteilung von Einzelbefunden [2] als auch für epidemiologische Untersuchungen zu Schadstoffbelastungen von Erwachsenen [3] und vor allem von Kindern und Jugendlichen [4].

### Kreatinin als Normierungsparameter

Als Bezugsgrößen für renale Ausscheidungsprozesse werden im Allgemeinen Parameter bevorzugt, die ein Maß für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Niere sind. Grundlage dafür ist die Annahme, dass Fremdstoffe bzw. Umweltschadstoffe einem einfachen renalen Eliminationsprozess unterliegen, der ohne nennenswerte tubuläre Rückresorptionsmechanismen der GFR proportional ist.

Diese Parameter sind jedoch ursprünglich nicht als Bezugsgrößen für die renale Ausscheidung von Fremdstoffen gedacht, sondern vor allem als klinisch-chemische Parameter einer Nierenfunktionsdiagnostik. Sie müssen nicht unbedingt im Konzentrationsproportionalen Verhältnis zum gemessenen Fremdstoff stehen. Dies gilt insbesondere, wenn man Einzelstoffe auf Kreatinin bezieht, die besonde-

ren spezifischen Eliminationsprozessen unterliegen.

Nach bisherigem Konsens gilt Kreatinin zwar als akzeptable Bezugsgröße einer Fremdstoffbewertung im Urin; dennoch sollten nach Einschätzung der Kommission auch Normierungsparameter wie Osmolalität, Dichte oder elektrische Leitfähigkeit in die Beurteilung mit einbezogen werden, vor allem, wenn das Zusammenwirken von glomerulärer Filtration, tubulärer Sekretion und Rückresorption in der Niere berücksichtigt werden muss und die Gesamtheit aller renal ausgeschiedener Substanzen und nicht eine Einzelsubstanz Normierungsgrundlage ist.

Der Bezug auf den Kreatiningehalt der Urinprobe gilt als übliches Normierungsverfahren, um den störenden Einfluss unterschiedlich konzentrierten Urins bei der Beurteilung von Fremdstoffgehalten im Urin zu kompensieren. Diese Verfahrensweise ist jedoch nicht unumstritten [5, 6, 7, 8]. Die Kritik bezieht sich im Wesentlichen auf die einschränkenden Randbedingungen, die sich aus den physiologischen Grundlagen der Kreatininausscheidung ergeben.

### Physiologie der Kreatininausscheidung

Kreatinin ist ein harnpflichtiges metabolisches Nebenprodukt des Eiweißstoffwechsels, das in der Niere überwiegend glomerulär filtriert und nicht rückresorbiert wird. Die physiologische Kreatinin-

bildung ist bei gesunden Menschen weitgehend proportional zur Muskelmasse; daher ist die Ausscheidung über 24 Stunden individuell relativ konstant. Sie ist bei Erwachsenen geschlechtsspezifisch unterschiedlich und im Alter deutlich vermindert. Ebenso deutlich geringer und überdies stark altersabhängig ist die Kreatininbildung bei Kindern [9, 10], sodass sich im direkten Vergleich zwischen adulten und infantilen Populationen durch den Kreatininbezug künstlich erhöhte Schadstoffbelastungen bei Kindern ergeben [10, 11, 12].

Die individuelle Produktionsrate und damit die renale Ausscheidung ist über den Tag nicht konstant und überdies abhängig von der Diurese. Je kürzer die Miktionsintervalle sind, desto größer sind die Kurzzeitschwankungen innerhalb eines Tages; entsprechend geringer ist daher die Verlässlichkeit als individuelle Bezugsgröße [8]. Fleischkonsum trägt zudem als externer Faktor zum Kreatininpool bei. Dadurch wird die Kreatininesamtausscheidung nahrungsbedingt größer als die stoffwechselbedingt individuell relativ konstante endogene Kreatininbildung.

Vor allem bei vergleichenden Untersuchungen an Kollektiven und bei statistischen Zusammenhangsanalysen ist daher zu bedenken, dass kreatininnormierte Messwerte im Urin wesentlich durch die Physiologie der Kreatininbildung und -ausscheidung mitgeprägt sind und die Ergebnisse in starkem Maß die physiologischen Bedingungen der Kreatininausscheidung widerspiegeln. Bei umweltepidemiologischen Studien mit entsprechend hoher Fallzahl wird versucht, diese Störfaktoren durch adäquate Rechenverfahren zu eliminieren [9].

### Kreatininbezug und Überkompensation

Unabhängig von diesen Einwänden gegen Kreatinin als Bezugsgröße zur Beurteilung einer renalen Stoffausscheidung hat die Überprüfung der Validität des Kreatininbezuges durch die Kommission nach den Kriterien der Minimierung der Korrelation von Messwert und Bezugsgröße nach Anwendung der Kreatininnormierung ergeben, dass die gemessenen Urinparameter nach der Normierung nicht wie gefordert - unabhängig von der Nor-

mierungsgröße sind, sondern vielmehr nach der Normierung eine beträchtliche Negativkorrelation zur Normierungsgröße festgestellt wird. Mutmaßlich werden die meisten Fremdstoffe - anders als Kreatinin - im tubulären Abschnitt der Niere deutlich rückresorbiert, sodass im Allgemeinen der Idealfall einer direkten Konzentrationsproportionalität zum Kreatinin nicht erwartet werden kann.

Dieser Überkompensation beim Kreatininbezug könnte formal begegnet werden, indem man nicht durch den Kreatiningehalt selbst, sondern durch eine entsprechend zu wählende Potenz des Kreatiningehaltes dividiert, wobei die Hochzahl eine positive Zahl kleiner als 1 ist. Dieser Parameter muss jedoch empirisch und schadstoffspezifisch aus den Steigungskoeffizienten der Regressionsgeraden entsprechender Kollektive ermittelt werden.

Abgesehen davon, dass diese Parameter mithilfe eben der Kollektive generiert werden, auf die sie im Allgemeinen angewendet werden sollen, bleibt die Übertragung derartiger ermittelter Koeffizienten auf andere Kollektive und gar für eine Einzelfallbeurteilung problematisch.

### Folgerung für Urinuntersuchungen

Das bislang übliche Normierungsverfahren, den Substanzgehalt im Urin durch den Kreatiningehalt im Urin zu dividieren, ist daher nach Einschätzung der Kommission in der Regel nicht unbedingt geeignet, eine bessere Beurteilungsgrundlage für Stoffgehalte im Urin zu erreichen. Ebenso scheinen Normierungsverfahren, denen eine Kombination von Kreatinin und Flussrate zugrunde liegt [13, 14], nicht grundsätzlich besser geeignet. Zum einen sind derartige Kombinationsverfahren in ihrer Durchführung kompliziert und erfordern im Allgemeinen weitere empirisch zu ermittelnde Hilfsparameter, zum zweiten wird der Einfluss der Kreatininphysiologie weiterhin mit eingebracht, und zum dritten erfordert die Ermittlung der Flussrate Zusatzinformationen über Probenvolumen und Miktionsintervall. Aufgrund dieser Sachlage hat sich die Kommission entschlossen, den Kreatiningehalt überwiegend nur als Kriterium zur Validität von Urinproben zu werten um si-

cherzustellen, dass nicht extrem verdünnter oder sehr hoch konzentrierter Urin zur umweltmedizinischen Beurteilung herangezogen wird.

### Festlegung von Ausschlusskriterien

Die WHO hat 1996 in ihren Richtlinien zum Biomonitoring im arbeitsmedizinischen Bereich vorgegeben, zur Einzelfallbeurteilung nur Urinproben mit einem Kreatiningehalt von 0,3-3 g/l heranzuziehen [15]. Dies entspricht im Wesentlichen der Kreatininausscheidung der adulten berufstätigen Bevölkerung und ist vor allem als Kriterium für die Beurteilung der Belastung am Arbeitsplatz geeignet. Die Kreatininausscheidung ist jedoch vor allem bei Kindern und alten Menschen deutlich geringer, sodass sehr häufig auch Urinproben mit Kreatininkonzentrationen unter 0,3 g/l zu erwarten sind.

Die Kommission hält es in Anlehnung an die Empfehlungen der WHO für sinnvoll, bei der Ableitung von Referenzwerten im umweltmedizinischen Bereich nur Urinproben auszuwerten, deren Kreatininkonzentration im Bereich zwischen 0,3 und 3 g pro Liter Urin liegt. Wenn bei Überschreitungen des Referenzwertes Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt werden, dann sollte - um das Ergebnis besser beurteilen zu können - darauf geachtet werden, dass die Kreatininkonzentration der zu untersuchenden Probe in engeren Grenzen liegt. Die Kommission empfiehlt hierfür den Bereich von 0,5-2,5 g Kreatinin pro Liter. Durch diese Einschränkung bleiben insbesondere sehr stark verdünnte Proben unberücksichtigt, die andernfalls trotz einer bestehenden Belastung als unauffällig bewertet werden könnten.

### Empfehlungen

Der Kreatiningehalt der Urinproben sollte vor allem zur orientierenden Beurteilung zusätzlich angegeben werden. Dadurch ergibt sich zudem die Möglichkeit, auch kreatininbezogene Resultate zu erhalten, wenn für einen bestimmten Analyten sowohl volumenbezogene als auch kreatininbezogene Referenzwerte zur Verfügung stehen oder durch bisherige Kon-

vention nur kreatininbezogene Daten veröffentlicht sind.

Die Kommission ist der Ansicht, dass ein 24-h-Sammelurin vor allem bei umweltepidemiologischen und umweltmedizinischen Studien am besten geeignet ist, durch Untersuchungen der renalen Ausscheidung korporale Schadstoffbelastungen zu ermitteln. Sie verkennt jedoch nicht die Schwierigkeiten, die mit der vollständigen Asservierung eines 24-h-Sammelurins verbunden sind. Wenn ein 24-h-Sammelurin nicht verfügbar ist, wird die Asservierung des ersten Morgenurins als verlässliches und vergleichbares Untersuchungsmaterial sowohl für Einzelanalysen im umweltmedizinischen Bereich als auch für umweltepidemiologische Studien empfohlen.

### Literatur

1. Norpoth K, Heger M (1984) Kreatinin als Bezugsgröße bei der Angabe von Stoffkonzentrationen im Harn. In: Hentschler D, Lehnert G (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen, Bd. 1. Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG
2. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2000) Zur umweltmedizinischen Beurteilung von Human-Biomonitoring-Befunden in der ärztlichen Praxis. Umweltmed. Forsch Prax. 5 (3): 177-180
3. Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B (2003) German Environmental Survey 1998 (GerES III). Environmental pollutants in urine of the German population. Int. J. Hyg. Environ. Health 206:15-24
4. Schulz C, Becker K, Seiwert M (2002) Kinder-Umwelt-Survey. Gesundheitswesen 64 Sonderheft 1:69-79
5. Alessio L, Berlin A, Dell'Orto A, Toffoletto F, Ghezzi I (1985) Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. Int. Arch. Occup. Environ. Health 55:99-106
6. Greenberg GN, Levine RJ (1989) Urinary creatinine excretion is not stable: A new method for assessing urinary toxic substance concentrations, J. Occup. Med. 31:832-838
7. Araki S, Sata F, Murata K (1990) Adjustment for urinary flow rate: An improved approach to biological monitoring. Int. Arch. Occup. Environ. Health 62:471-477
8. Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J (1993) Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustment: a review. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 54:615-627
9. Barr DB, et al (in press) Urinary Creatinine Concentrations in the US Population: Implication on Urinary Biological Monitoring measurements
10. Heudorf U, Angerer J (2001) Metabolites of organophosphorous insecticides in urine specimens from inhabitants of a residential area, Environ. Res. 86: 80-87
11. Mills PK, Zahm SH (2001) Organophosphate pesticide residues in urine of farmworkers and their children in Fresno County, California. Am. J. Ind. Med. 40:571-577
12. Krause C, Schulz C, Becker K, Bernigau W, Hoffmann K, Nöllke P, Schwabe R, Seiwert M (1996) Umwelt-Survey 1990/92 Band Ib: Human-Biomonitoring. Deskription der Spurenelementgehalte im Haar der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. WaBoLu Hefte 2/96, Umweltbundesamt, Berlin
13. Elkins HB, Pagnotto LD (1965) Is the 24-hour urine sample a fallacy? Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 26:456-460
14. Hwang YH, Bornschein RL, Grote J, Menrath W, Roda S (1997) Urinary arsenic excretion as a biomarker of arsenic exposure in children. Arch. Environ. Health 52:139-147
15. WHO (1996) Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol. 1. World Health Organization, Geneva