

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 16, 1978, pp. 567-570

Abhängigkeit der Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff im Serum von der Tageszeit bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion¹⁾

Von E. Knoll, H. Wisser und F. C. Rebel

Abteilung für Klinische Chemie des Robert-Bosch-Krankenhauses, Stuttgart

(Eingegangen am 23. Januar/28. Juni 1978)

Zusammenfassung: Die Tagesschwankungen der Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Cortisol im Serum wurden bei 7 Patienten ohne eine Nieren- oder Muskelerkrankung und 8 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min) untersucht. Sowohl Kreatinin als auch Harnstoff zeigen keinen circadianen Rhythmus; die Tagesschwankungen liegen im Bereich der methodischen Streuung. Das Serum-Cortisol zeigt den bekannten circadianen Rhythmus mit großen Amplituden.

Dependence of the serum concentrations of creatinine and urea on the time of day, with normal and impaired kidney function

Summary: Daily variations in the serum concentrations of creatinine, urea and cortisol were studied in 7 patients without kidney or muscle disease, and in 8 patients with impaired kidney function (creatinine clearance < 40 ml/min). Neither creatinine nor urea showed a circadian rhythm; the daily variations lay within the limits of the methodological scatter. Serum cortisol showed its known circadian rhythm in high amplitude.

Einführung

Die Kreatininkonzentration im Serum und die Kreatinin-Clearance sind wichtige Parameter bei der Abklärung einer Niereninsuffizienz. Die Frage nach einer eventuellen Abhängigkeit des Serumkreatinins von der Tageszeit ist deshalb von Bedeutung. Bei einem stark ausgeprägten Tagesrhythmus – wie etwa beim Cortisol – würde man je nach den Zeitpunkten der Blutentnahme und der Bestimmung der Referenzwerte zu falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen kommen. Ein großer Teil der Untersuchungen zur Tageszeitabhängigkeit klinisch-chemischer Parameter wurde unter standardisierten Bedingungen (wie z. B. totale Nahrungskarenz, eingeschränkte körperliche Aktivität) durchgeführt, so daß diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Klinikbedingungen übertragen werden können. Außerdem sind die bisher ermittelten Versuchsergebnisse bezüglich des Kreatinins recht widersprüchlich (1–5). In der vorliegenden Studie wurde deshalb die Tagesperiodik der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Gleichzeitig wurde die Cortisolkonzentration mitbestimmt, um einen unabhängigen Parameter mit be-

kannter ausgeprägter Rhythmik zu haben. Eine eventuell vorhandene Rhythmik der Harnstoff- oder Kreatininkonzentration sollte dazu bezüglich Schwingungsbreiten und Phase in Relation gesetzt werden. Außerdem sollte durch die Bestimmung der Cortisolrhythmik die zeitliche und technische Durchführung der Blutentnahme überprüft werden.

Versuchsbeschreibung

7 Klinikpatienten mit normalen Kreatininwerten (2 Frauen und 5 Männer) im Alter von 24–66 Jahren mit den klinischen Diagnosen vegetative Dystonie (2), Ulcus duodeni (2), chronische Bronchitis (2) und Trigeminusneuralgie (1) wurden in die Untersuchung einbezogen. Eine zweite Gruppe umfaßte 8 Patienten (2 Frauen und 6 Männer) mit erhöhten Kreatininwerten (fortgeschrittene Nephritis (1), chronische Glomerulonephritis (2), Arterio-Arteriolenosklerose der Nieren bei allgemeiner Gefäßsklerose (3) und diabetische Glomerulosklerose (2)) im Alter von 20–60 Jahren. Die Kreatinin-Clearance-Werte lagen zwischen 10 und 40 ml/min. Alle Patienten wurden erst nach 8-tägigem Krankenhausaufenthalt in die Studie aufgenommen, so daß sie an die Krankenhausroutine adaptiert waren. Während der Untersuchung konnten die Probanden normale Klinikkost zu sich nehmen und nach Belieben aufstehen. Die Schlafzeit lag zwischen 22.00 und 6.00 Uhr, wobei die Patienten zur Blutentnahme, die über einen in der Kubitalvene liegenden Katheter erfolgte, kurz geweckt wurden. Beginnend um 8.00 Uhr morgens wurde den Patienten über einen Zeitraum von 24 Stunden alle 3 Stunden etwa 5 ml Blut entnommen. Die Blutproben wurden sofort zentrifugiert und das gewonnene Serum bei -30° C bis zur Analyse eingefroren.

¹⁾ Diese Arbeit wurde unterstützt aus Mitteln der Robert-Bosch-Stiftung, Stuttgart.

Methoden

Die Kreatininbestimmung im Serum wurde mit der Fullererde-Methode ohne Enteiweißung des Serums durchgeführt (6). Die Zuverlässigkeitskriterien dieser Methode sind in der zitierten Arbeit detailliert beschrieben, so daß auf eine nochmalige Wiederholung verzichtet wird. Dieses Verfahren hat eine gute Präzision, verbunden mit einer hohen Spezifität, womit es gelingt, das „wahre Kreatinin“ zu bestimmen. So können die bei Verwendung einer unspezifischen Bestimmungsmethode evtl. auftretenden Tagesschwankungen des „scheinbaren Kreatinins“ – verursacht durch schwankende Serumkonzentrationen von Pseudokreatininen – vermieden werden.

Der Harnstoff wurde mit der Urease-Glutamatdehydrogenase-Methode mit dem ENI-Fast-Analyzer²⁾ (7, 8) bestimmt. Die Bestimmung des Cortisols erfolgte durch eine kompetitive Proteinbindungsmethode (9).

Ergebnisse und Diskussion

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Präzisionskontrolle der 3 gemessenen Parameter zusammengefaßt. Die Variationskoeffizienten der Streuung in der Serie betragen für die Harnstoff- und Kreatininbestimmung 2,3 bzw. 2,4% und für das Cortisol 6,2%, für die Streuung von Tag zu Tag in der gleichen Reihenfolge der Parameter 4,2%, 4,5% und 10,6%. Da die Patientenproben in Serie analysiert wurden, sind zur Abschätzung des methodischen Einflusses die Variationskoeffizienten für die Streuung in der Serie zu berücksichtigen. Die methodische Streuung der Harnstoff- und Kreatininbestimmung ist so niedrig, daß auch eine nur geringgradig ausgeprägte Tageszeitabhängigkeit von ihr nicht verwischt werden kann. In den Abbildungen 1 und 2 sind von den beiden Patientengruppen die Tagesverläufe des Kreatinins und des Harnstoffs wiedergegeben.

Hierbei sind die Abweichungen in $\mu\text{mol/l}$ (Kreatinin) bzw. mmol/l (Harnstoff) vom jeweiligen Tagesmittel einer Versuchsperson als Funktion der Tageszeit aufgetragen. Aus den Abbildungen ist zu ersehen, daß die Tagesschwankungen

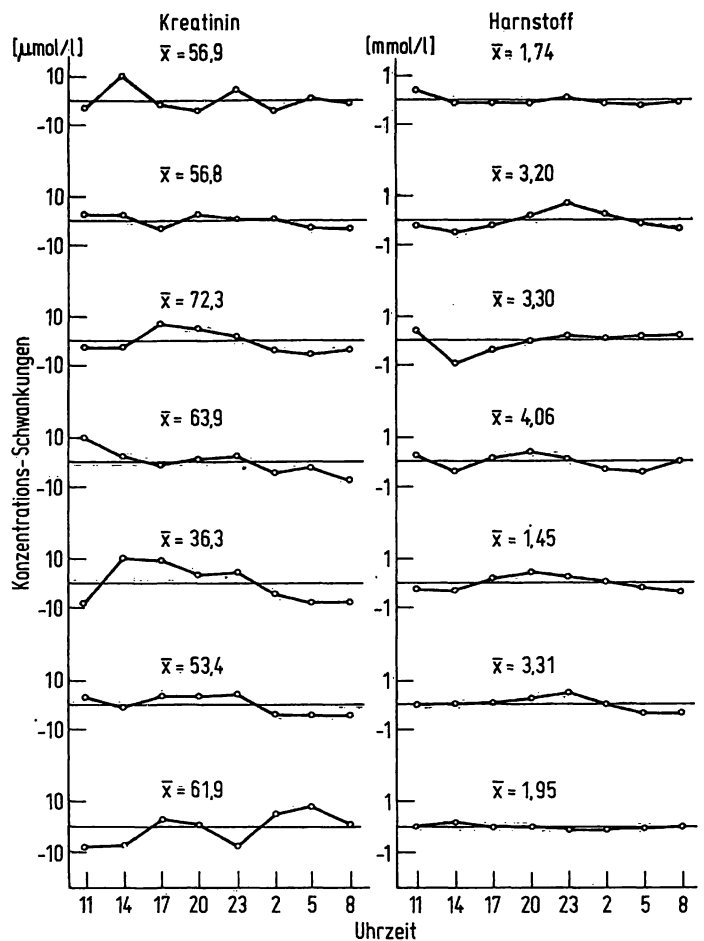


Abb. 1. Tagesverläufe der Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff in Serum bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion.

dieser beiden Parameter sehr gering sind, insbesondere in der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion. Die maximalen Schwankungen in dieser Gruppe betragen $\pm 10 \mu\text{mol/l}$ Kreatinin bzw. $\pm 1 \text{mmol/l}$ Harnstoff. Des weiteren läßt sich aus den beiden Abbildungen entnehmen, daß für beide Bestandteile beträchtliche interindividuelle Unterschiede bestehen, d. h. die Tagesverläufe sind bei den einzelnen Versuchspersonen sehr unterschiedlich. Es wäre interessant zu wissen, inwieweit die intraindividuellen Tagesschwankungen zeitlich reproduzierbar sind. Hierzu müßte man Versuchspersonen mehrere Tage hintereinander untersuchen, was sich jedoch an Klinikpatienten kaum durchführen läßt; diese Untersuchungen müßten an freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt werden.

Bezüglich der Gleichwerte (= Tagesmittelwerte) bestehen ebenfalls große interindividuelle Unterschiede, insbesondere in der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Um zu einer einheitlichen Darstellung zu kommen, werden bei jeder Versuchsperson die prozentualen Abweichungen der Einzelwerte vom jeweiligen Gleichwert berechnet. Dann werden innerhalb der beiden Patientengruppen für die einzelnen Abnahmezeiten die prozentualen Abweichungen gemittelt.

Tab. 1. Ergebnis der Präzisionskontrolle der 3 Parameter Kreatinin, Harnstoff und Cortisol.

Bestandteil	Statistische Kenngröße	Streuung	
		i. d. Serie aus Doppelbest.	von Tag zu Tag
Kreatinin	\bar{x} ($\mu\text{mol/l}$)	149,5	149,5
	s ($\mu\text{mol/l}$)	3,6	6,3
	V (%)	2,4	4,2
	n	20 Doppelbest.	20 Einzelbest.
Harnstoff	\bar{x} (mmol/l)	13,1	13,1
	s (mmol/l)	0,3	0,59
	V (%)	2,3	4,5
	n	20 Doppelbest.	20 Einzelbest.
Cortisol	\bar{x} (nmol/l)	329,9	329,6
	s (nmol/l)	20,1	35
	V (%)	6,1	10,6
	n	22 Doppelbest.	24 Einzelbest.

²⁾ Electro Nucleonics Europe, Stuttgart.

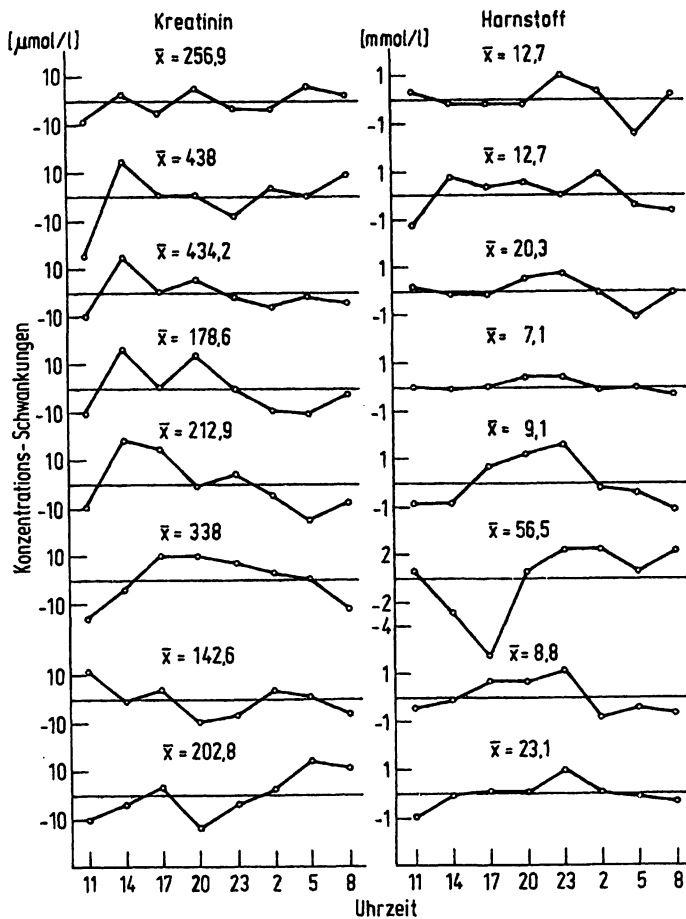


Abb. 2. Tagesverläufe der Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff in Serum bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

In Abbildung 3 sind die Ergebnisse für die 3 gemessenen Parameter Kreatinin, Harnstoff und Cortisol für die beiden Gruppen dargestellt.

Das Kreatinin zeigt bei den Versuchspersonen mit normaler Nierenfunktion nur geringe Tagesschwankungen mit Maxima um 14.00 und 17.00 Uhr und dem Minimum um 8.00 Uhr. Die Amplitude (= Differenz zwischen Maximum und dem Gleichwert) beträgt etwa 6–7%. Die Differenz zwischen den beiden Extrema ist statistisch nicht signifikant (*Wilcoxon-Test* für Paardifferenzen, $\alpha = 0,05$) und auch klinisch nicht relevant, wie sich aus Abbildung 1 aus den Absolutwerten ersehen läßt. Bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die prozentualen Abweichungen vom Gleichwert infolge des wesentlich höheren Gleichwertes noch geringer. Das Maximum liegt bei 14.00 Uhr mit +2,9% und das Minimum bei 11.00 Uhr mit -2,9%, auch hier ist die Differenz nicht signifikant (gleicher Test, gleiches Testniveau wie oben).

Der Harnstoff zeigt bei den Probanden mit normaler Nierenfunktion etwas größere und häufigere Schwankungen als das Kreatinin. Dies dürfte sicherlich auf die stärkere Abhängigkeit des Serum-Harnstoffs von der Nahrungszufuhr zurückzuführen sein. Dem Maximum um 23.00 Uhr folgt das Minimum um 5.00 Uhr, und

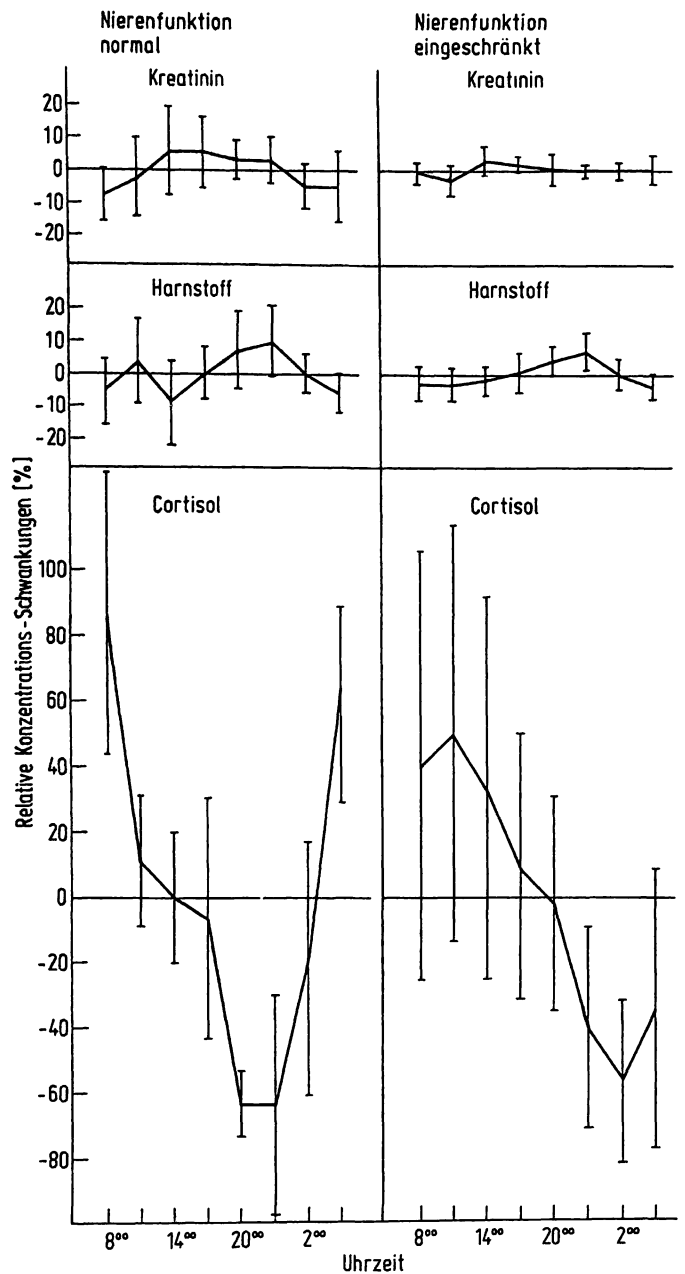


Abb. 3. Tagesschwankungen der Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Cortisol in Serum als prozentuale Abweichungen vom Gleichwert.

nach einem kleinen Anstieg um 11.00 Uhr folgt um 14.00 Uhr ein weiteres Minimum.

Ähnlich wie beim Kreatinin werden auch beim Harnstoff bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die relativen Abweichungen vom Gleichwert geringer. Dem Maximum um 23.00 Uhr von +7,1% folgt ein breites Minimum von 5.00 Uhr - 11.00 Uhr, das um -3% schwankt. Die Tagesschwankungen sind bei beiden Gruppen so gering, daß sie klinisch nicht von Bedeutung sind.

Das in den gleichen Proben gemessene Cortisol zeigt unabhängig vom Zustand der Nierenfunktion das bekannte charakteristische Tagesprofil mit großen Amplituden. Das Maximum ist in den frühen Morgenstunden, in denen die

meisten Sekretionsphasen liegen und das Minimum in der Nacht.

Die Konzentration des Kreatinins im Serum wurde lange Zeit als konstant angesehen und unabhängig von alimentären Einflüssen. *Stamm* (1) fand in einer Untersuchung an fastenden Probanden starke Tagesschwankungen des Kreatinins und Harnstoffs. Aus 24 gesunden Männern gemittelt war das Maximum der Kreatininkonzentration in den Nachtstunden zwischen 2.00 Uhr und 5.00 Uhr bei etwa 1,3 mg/100 ml, das Minimum um 8.00 Uhr bei 0,85 mg/100 ml. Zu genau dem entgegengesetzten Ergebnis kamen *Pasternack & Kuhlback* (2). Sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit Muskelatrophie fanden sie im Verlauf des Tages ein Ansteigen der Kreatinin-Konzentration bis zu einem Maximum um 19.00 Uhr, das etwa 30% über dem um 7.00 Uhr lag. Bei fastenden Normalpersonen verschwanden aber diese Schwankungen fast vollständig. Letztere Autoren nahmen den Einfluß der Nahrungszufuhr als Ursache der Tages-

schwankungen an. Unsere Ergebnisse sprechen gegen eine solche Abhängigkeit, da bei unserer Untersuchung die Versuchspersonen nach Belieben essen und trinken durften. Trotzdem zeigt sich über die gesamten 24 Stunden keine signifikante Abweichung der Kreatinin-Konzentration vom Gleichwert.

Steinbach et al. (5) fanden für das Serum-Kreatinin sogar eine 2-gipfelige circadiane Wellenform mit Maxima um 18.00 und 6.00 Uhr und Minima um 10.00 und 2.00 Uhr. Allerdings verwendeten diese Autoren ein unspezifisches Verfahren zur Kreatininbestimmung, so daß eine Beeinflussung der Kreatininbestimmung durch Störsubstanzen, die ihrerseits Tagesschwankungen unterliegen, nicht auszuschließen ist. *Statland* et al. (4) an einer Gruppe von 11 jungen Männern und *Buchsbaum* et al. (3) an 4 freiwilligen normalen Erwachsenen fanden in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen an Klinikpatienten keine statistisch signifikanten Tagesschwankungen des Serum-Kreatinins.

Literatur

1. Stamm, D. (1967), Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 984–989.
2. Pasternack, A. & B. Kuhlback (1971), Scand. J. Clin. Lab. Invest. 27, 1–7.
3. Buchsbaum, M. & E. K. Harris (1971), J. Appl. Physiol. 30, 27–35.
4. Statland, B. E., P. Winkel & H. Bokelund (1973), Clin. Chem. 19, 1374–1379.
5. Steinbach, G., M. Hilfenhaus, H. v. Mayersbach & W. Poesche (1976), Arch. Toxicol. 36, 317–325.
6. Knoll, E. & H. Wisser (1973), diese Z. 11, 411–414.
7. Eisenwiener, H. G. (1976), Ärztl. Lab. 22, 53–59.
8. Gutmann, I. & H. U. Bergmeyer (1974), in Bergmeyer, H. U. ed.: Methoden der enzymatischen Analyse 3. Aufl. Bd. II, Verlag Chemie Weinheim, 1839–1846.
9. Köbberling, J. & A. v. z. Mühlen (1972), diese Z. 10, 67–73.

Dr. rer. nat. E. Knoll
Abteilung für Klinische Chemie
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
7000 Stuttgart 50