

Nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz ist bei bewußter Vereinfachung der

$$\text{SFP} = \frac{\dot{V} \cdot L \cdot \eta \cdot 8}{\pi \cdot r^4}$$

Da sich während des Meßvorganges L (Länge der durchströmten Siebporen) und \dot{V} (Durchflußvolumen/Zeit) aufgrund der Konstruktion des Gerätes nicht verändern, so ist der SFP abhängig von η , der Viscosität der Flüssigkeit, und von r , wobei r den „Gesamtradius der Poren des Mikrosiebes“ repräsentiert. Zunahme der Viscosität und/oder Abnahme von r , z. B. durch Verlegung von Poren des Mikrosiebes, führen somit zu einem Anstieg des SFP. Vergleiche der Siebungsdrücke verschiedener Flüssigkeiten unterschiedlicher unbekannter Viscosität lassen folglich keine Rückschlüsse auf r und somit auch nicht auf das Ausmaß einer möglichen Siebverlegung zu. Eine solche Abhängigkeit besteht jedoch dann, wenn vor und nach der Durchströmung des Siebes mit aggregatreichem Blut jeweils der SFP einer Flüssigkeit gleicher Viscosität bestimmt und daraus die Differenz gebildet wird. Die Differenz der so gemessenen Drücke, hier als Siebverlegungsdruck (SVD) bezeichnet, ist jetzt nur noch abhängig von der Veränderung von r .

Für die Untersuchung von Blutproben auf das Vorhandensein von Mikroemboli ist der SVD ein besseres Kriterium als der SFP. Durch alleinige Veränderung des Hämatokritwertes können, wie an Beispielen gezeigt werden konnte, sowohl siebverlegende Partikel in der Meßprobe vorgetäuscht als auch larviert werden. Da die im Blut strömenden Mikroemboli in der Kreislaufperipherie abgefiltert werden, kann deren Konzentration im strömenden Blut, zumindest was die Thrombocyten betrifft, nicht groß sein [9–11]. Ohne Kenntnis der aktuellen Viscosität des Blutes entgehen sie durch alleinige Bestimmung des SFP dem sicheren Nachweis, da geringgradige Veränderungen des SFP auch durch eine Viscositätsänderung des Blutes hervorgerufen oder kompensiert werden können. Besonders fragwürdig wird jedoch die Bestimmung des SFP, wenn gleichzeitig kolloidale Plasmaersatzlösungen verabreicht werden. So beobachteten GREGERSEN u. Mitarb. nach Gabe von hochmolekularem Dextran neben einem Anstieg der Blutviscosität auch einen Anstieg des SFP [12].

Veränderungen der Blutviscosität bleiben bei der Bestimmung des Siebverlegungsdruckes ohne störenden Einfluß, und es läßt sich eine sichere Beziehung zwischen dem SVD und dem Thrombocytenabfall in einer Meßprobe nachweisen.

Zusammenfassung. Der Siebungsdruck (SFP) einer Blutprobe wird wesentlich durch ihre Viscosität be-

einflußt. Veränderungen des Hämatokrits, der Erythrocytenvolumina und der Zusammensetzung der Plasmaeiweiße sowie kolloidale Plasmaersatzlösungen verändern die Blutviscosität und machen daher die Bewertung des SFP problematisch. Durch Einführung einer neuen Meßgröße, des „Siebverlegungsdruckes“ (SVD), wird der störende Einfluß der veränderlichen Blutviscosität umgangen. Die Höhe des SVD ist nur noch abhängig von der Menge der vorhandenen Mikroemboli. Außerdem besteht eine sichere Beziehung zu der Zahl der aggregierten Thrombocyten/mm³ Blut.

Summary. Screen filtration pressure (SFP) is essentially dependent on viscosity, which is influenced by alterations of hematocrit, by volume of erythrocytes, by plasma-protein combination and by the presence of colloidal volume expanders. The limiting factor of viscosity can be omitted by introducing a new parameter, which was defined as „Siebverlegungsdruck“ (SVD). The grade of SVD is only dependent on the amount of actual microemboli, furthermore there is a direct relation to the number of the aggregated platelets/mm³ of blood.

Literatur. [1] SWANK, R. L.: Adhesiveness of platelets and leukocytes during acute exsanguination. *Amer. J. Physiol.* **202**, 261–264 (1962). — [2] SWANK, R. L., W. H. ISSELHARD, H. HISEN, and H. MERGUET: Alteration of blood during acute hypotension: Effect of continuous glass wool filtration. *Circulat. Res.* **14**, 97–104 (1964). — [3] HIRSCH, H., U. BENEICKE u. D. POPESKOVIĆ: Die Entstehung von Thrombocytenaggregaten durch Asphyxie beim Hund. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **281**, 201–206 (1964). — [4] HIRSCH, H., M. BREUER, H. P. KÜNZEL, E. MARX u. D. SACHWEH: Über die Bildung von Thrombocytenaggregaten und die Änderung des Hämatokrits durch komplette Gehirnschämie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **186**, 58–66 (1964). — [5] SWANK, R. L., J. H. FELLMAN, and W. W. HISEN: Aggregation of blood cells by 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Circulat. Res.* **13**, 392–400 (1963). — [6] KÜNZEL, H. P., u. H. HIRSCH: Über die Entstehung von Aggregaten in ACD-Blutkonserven. *Acta haemat. (Basel)* **32**, 89–99 (1964). — [7] FEISSLY, R., et H. LÜDIN: Microscopie par contrastes de phase. *Rev. Hémat.* **4**, 401 (1949). — [8] GEBERLEIN, H., u. H.-J. HEITE: Statistische Urteilsbildung. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961. — [9] SWANK, R. L., and G. A. PORTER: Disappearance of microemboli transfused into patients during cardiopulmonary bypass. *Transfusion (Philad.)* **3**, 192–197 (1963). — [10] NIKULIN, A., u. H. LAPP: Elektronenmikroskopische Befunde an der terminalen Lungenstrombahn des Kaninchens nach Histaminliberation. *Frankfurt: Z. Path.* **74**, 381–399 (1965). — [11] ROBB, H. J.: Microembolism in the pathophysiology of shock. *Angiology* **16**, 405–411 (1965). — [12] GREGERSEN, M. I., S. USAMI, S. CHIEN, and R. L. SWANK: Comparison of screen filtration pressure and low-shear viscosity of blood. *J. appl. Physiol.* **20**, 1362–1364 (1965).

Dr. H. NEUHOF
Med. Univ.-Poliklinik
63 Gießen, Friedrichstr. 27

Serum-Kreatininwerte bei 2258 arbeitstätigen Personen verschiedenen Alters und Geschlechts

U. C. DUBACH, I. METZ und P. SCHMID*

Medizinische Poliklinik der Universität Basel (Direktor: Prof. Dr. O. GSELL)

Bei der Beurteilung von Serum-Kreatinin-Werten stellt sich die Frage, ob sie geschlechts- und/oder altersabhängig sind. Anlässlich einer ärztlichen Untersuchung in der Schweizer Uhrenindustrie [19] wurde das S-Kr¹ von 2258 voll arbeitsfähigen, 15–69 Jahre

alten Personen beiderlei Geschlechtes bestimmt. Bei Durchsicht der Literatur (Index Medicus von 1940 bis

¹ **Abkürzungen:** S-Kr = Serum-Kreatinin; P-Kr = Plasma-Kreatinin; B-Kr = Vollblut-Kreatinin; Vp. = Versuchspersonen; \bar{x} = arithmetischer Mittelwert; s = Standardabweichung; D_{90} = 90%-Dezantil; D_{10} = 10%-Dezantil; n = Anzahl Vp.

* Lektor der Universität Basel für Medizinische Statistik.

1966) fanden wir nur fünf Arbeiten [4, 31, 37, 64, 68], welche sich anhand viel kleinerer Personengruppen mit der Frage der Altersabhängigkeit des S-Kr, P-Kr oder B-Kr beim Erwachsenen beschäftigen. Da die Resultate dieser Autoren einander teilweise widersprechen, haben wir uns die Aufgabe gestellt, an einem sehr großen und einheitlichen Untersuchungsgut die Altersabhängigkeit des S-Kr zu überprüfen unter Berücksichtigung der vielfach als signifikant beschriebenen Geschlechtsdifferenz [1, 3, 17, 20, 22, 36, 37, 50, 66, 68, 72, 76].

1. Methoden

Untersuchungsgut. Es wurde bei 2510 in der Schweizer Uhrenindustrie tätigen, voll arbeitsfähigen, 15—79 Jahre alten Personen (1247 Männer, 1263 Frauen), welche sich freiwillig zur Verfügung gestellt

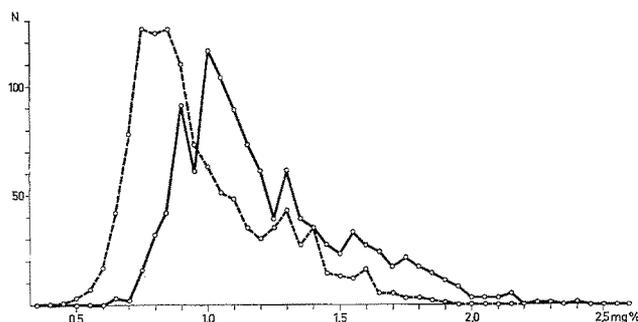


Abb. Häufigkeitsverteilung der S-Kr-Werte bei Männern und Frauen. Abszisse: S-Kr in mg-%. Ordinate: Anzahl Vp. = N. Serum-Kreatinin —♂ 1107; - - - - ♀ 1151

hatten, Blut venös zur S-Kr-Bestimmung entnommen. Aus technischen und organisatorischen Gründen konnten davon die Werte von 1107 Männern und 1151 Frauen statistisch analysiert werden. Männer und Frauen wurden in je sechs Altersklassen eingeteilt, welche jeweils 10 Jahre umfaßten; eine weitere Altersgruppe (70—79 Jahre alte Vp.) wurde wegen zu geringer Besetzung (10 Vp.) weggelassen (Tabelle 1).

Die Blutentnahmen erfolgten morgens zwischen 8.00 und 11.00 Uhr; die Vp. waren nicht nüchtern. Das Serum wurde tiefgefroren. Die Bestimmung des S-Kr wurde innerhalb weniger Tage ausgeführt. Die Verteilung der Einzelwerte nach Geschlecht und Alter wurde mit IBM-Lochkarten ermittelt².

S-Kr-Bestimmungsmethode. Das S-Kr wurde im venösen Blut nach der Methode von ZENDER und FALBRIARD [76] mit dem Autoanalyzer „Technicon“ bestimmt³.

Statistische Analyse. Die Häufigkeitsverteilung der S-Kr-Werte zeigt die Abb. und die Altersverteilung Tabelle 1. Wegen des großen Kollektivs wurden die Berechnungen so ausgeführt, als ob es sich um eine Normalverteilung handelte, obwohl eine solche nicht vorliegt und auch nicht künstlich durch Transformation der Kurven hergestellt werden konnte.

Die Unterschiede in den verschiedenen Altersklassen wurden mit folgenden zwei statistischen Verfahren analysiert:

² Wir danken dem Rechenzentrum der Universität Basel (Vorsteher: Prof. Dr. phil. P. LÆEPIN) für die Verarbeitung der Untersuchungsergebnisse.

³ Die Bestimmungen wurden an der Untersuchungsstation (Leiter: Dr. chem. K. LAUBER) des Medizinisch-Chemischen Institutes der Universität Bern ausgeführt.

1. Mittels der *einfachen Varianzanalyse* (*F-Test*) wurden die arithmetischen Mittelwerte des S-Kr miteinander verglichen.

2. Mit der χ^2 -Methode wurden 2.1. die 90%-Dezentile (S-Kr-Werte, welche von 90% der Vp. nicht überschritten werden) und 2.2. die 10%-Dezentile (S-Kr-Werte, welche von 10% der Vp. nicht überschritten werden) miteinander verglichen.

Der Geschlechtsunterschied wurde mit Hilfe des *t-Tests* überprüft. Offensichtlich pathologische Werte wurden nicht herausgenommen (Tabelle 1).

2. Resultate (Tabelle 1)

Geschlechtsunterschied. Der *t-Test* zeigt, daß die große Differenz von 0,23 mg-% zwischen den arithmetischen Mittelwerten der Männer und Frauen aller Altersklassen zusammen statistisch signifikant ist: Prüfgröße $t=17,64$ bei Freiheitsgrad ∞ ($t_{0,001}=3,291$); die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten rein zufällig zustande gekommen ist, beträgt viel weniger als 0,1%. Im vorliegenden Untersuchungsgut weisen also die Männer signifikant höhere S-Kr-Werte auf als die Frauen. Dies gilt für alle Altersklassen, insbesondere auch für die 15—19 Jahre alten Vp.

Tabelle 1. Tabellarische Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse. S-Kr in mg-%. Altersangaben in Jahren. Erklärung der Abkürzungen auf S. 621

	Alter	n	\bar{x}	s	D_{90}	D_{10}	Bereich
Männer	15—19	101	1,19	0,37	1,83	0,78	0,71—2,00
	20—29	212	1,15	0,29	1,57	0,86	0,66—2,30
	30—39	264	1,17	0,33	1,62	0,87	0,61—3,50
	40—49	269	1,20	0,30	1,63	0,87	0,06—2,15
	50—59	168	1,23	0,31	1,69	0,89	0,71—2,40
	60—69	93	1,20	0,46	1,64	0,87	0,06—4,50
Total	15—69	1107	1,19	0,33	1,64	0,86	0,06—4,50
Frauen	15—19	115	0,95	0,27	1,38	0,67	0,51—1,65
	20—29	369	0,94	0,29	1,35	0,67	0,51—3,00
	30—39	272	0,96	0,26	1,36	0,69	0,46—1,80
	40—49	177	0,92	0,23	1,27	0,70	0,41—1,85
	50—59	152	0,99	0,34	1,37	0,71	0,61—4,00
	60—69	66	1,01	0,26	1,43	0,76	0,61—1,90
Total	15—69	1151	0,96	0,28	1,34	0,68	0,41—4,00

Altersunterschiede. 1. Mit der *einfachen Varianzanalyse* kann gezeigt werden, daß die arithmetischen Mittelwerte in den verschiedenen Altersklassen nur zufällig voneinander abweichen: Die Prüfgröße *F* beträgt für die Männer 1,352, für die Frauen 1,841 (Freiheitsgrade für beide Geschlechter 5 und ∞). Da die berechneten *F*-Werte kleiner als 2,214 ($=F_{0,05}$) sind, beträgt die Wahrscheinlichkeit, daß die Unterschiede zwischen den Mittelwerten in den verschiedenen Altersgruppen zufällig zustande gekommen sind, mehr als 5% ($P > 0,05$), d. h. es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den festgestellten S-Kr-Mittelwerten.

2. Mit der χ^2 -Methode stellt sich heraus, daß die 90%-Dezentile bei beiden Geschlechtern nur zufällig voneinander abweichen (Prüfgröße $\chi^2 < \chi^2_{0,05}$). Nur bei den Männern, nicht aber bei den Frauen, bestehen signifikante Unterschiede zwischen den 10%-Dezentilen: $\chi^2 = 15,142$ bei 5 Freiheitsgraden ($\chi^2_{0,01} = 15,086$); es sind die 15—19 Jahre alten männlichen Vp., die signifikant niedrigere 10%-Dezentile aufweisen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im vorliegenden Personengut 1. mit der einfachen Varianzanalyse *keine Altersabhängigkeit der S-Kr-Konzentration* nachweisbar ist, und 2. mit der χ^2 -Methode *bei den Frauen keine signifikanten Altersunterschiede* gefunden werden, *bei den 15—19 Jahre alten männlichen Vp.* aber signifikant *niedrigere 10%-Dezentile* vorliegen als in den anderen Altersklassen.

3. Diskussion

Aus einer umfassenden Literaturdurchsicht geht hervor, daß die Abgrenzung der Normalwerte für das S-Kr noch keine endgültige Lösung gefunden hat. Der zur Diskussion gestellten Frage der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des S-Kr soll daher eine kurze

Übersicht über die *Normalwerte des S-Kr* sowie über dessen Bedeutung vorausgeschickt werden.

Die Bestimmung des S-Kr erlaubt im besten Fall eine grobe Schätzung der Nierenfunktion [20, 21, 22, 27, 43, 56], sie ist aber der Bestimmung des Harnstoffs oder Reststickstoffs als Suchtest und zur Verlaufsbeurteilung einer Nierenkrankheit vorzuziehen oder mindestens gleichwertig [28, 33, 44, 58, 65, 66, 76]; doch wird die Bedeutung des S-Kr durch die Tatsache, daß aus methodischen Gründen obere Normwerte nicht angegeben werden können, eingeschränkt [64]. Die *relative Konstanz des S-Kr beim Einzelindividuum* ist gut belegt [17, 22, 29, 56, 65], obwohl auch vereinzelt größere Schwankungen über Monate bis Jahre beobachtet wurden [31, 74]. Mehrheitlich hält man das

Tabelle 2A und B
Bestimmungsmethoden des S-Kr und Normalwerte bei Erwachsenen. Erklärungen unter Tabelle 2A. Besprechung im Text
Tabelle 2A. „Unspezifische“ Farbreaktionen von Kreatinin

Bestimmungsmethode	Autor	S P B	Versuchspersonen				S-Kr-Konzentration			
			Alter Jahre	Anzahl	Geschlecht		\bar{x}	s	Bereich	Normalwerte
					♂	♀				
<i>I. Alkalisches Pikrat (Jaffe-Reaktion)</i>										
<i>a) Pikrinsäurefiltrat (FOLIN [23])</i>										
Modifikation	POPPER [56]	P	—	200	—	—	—	—	—	0,5—1,0
POPPER et al. [57]	DEUTSCH [15]	P	bis 60	123	95	28	♂ 1,0 ♀ 0,92	0,045* 0,033*	—	s. \bar{x} und s
	DOERING et al. [16]	P	♂ 45 ♀ 18—60	19	1	18	0,72	0,029**	0,54—0,95	—
	SCHIRMEISTER et al [64]	S	♂ 20—60	106	58	48	♂ 0,92 ♀ 0,76	0,11 0,09	0,63—1,16 0,52—0,94	—
									(20—50 J.)	
<i>b) Wolframsäurefiltrat (FOLIN u. WU [24])</i>										
	FOLIN et al. [24]	B	—	37	—	—	1,56	0,23	1,2—2,5	—
	OLSEN et al. [48]	P	20—76	29	—	—	1,6	0,26	—	—
<i>1. Modifikation</i>										
	PETERS [51]	S	—	—	—	—	—	—	—	0,9—1,7
	TIERNEY et al. [73]	S	—	31	12	19	♂ 1,33 ♀ 1,09	0,18 0,18	1,05—1,65 0,85—1,50	—
	TOBIAS et al. [74]	S	19—52	102	78	24	♂ 1,274 ♀ 1,09	0,122 0,145	1,0—1,6 0,8—1,4	—
<i>2. Modifikation</i>										
	BONSNES et al. [10]	B	—	10	—	—	1,4	—	1,2—1,5	—
	CAMARA et al. [13]	S	♂ 21—40 ♀ 23—25	16	11	5	♂ 1,11 ♀ 0,86	0,08 0,06	0,95—1,29	s. Bereich
	HWANG et al. [30]	P	♂ 21—35	39	20	19	♂ 1,12 ♀ 0,87	0,10 0,12	0,95—1,34 0,76—1,00	0,90—1,33 ($\bar{x} \pm 2s$)
<i>3. Modifikation</i>										
	BROD et al. [12]	P	♂ 20—57 ♀ 23	14	13	1	0,91	0,16	0,64—1,10	s. Bereich
	KUHLBÄCK [36]	P	18—75	37	7	30	♂ 1,03 ♀ 0,83	0,10 0,16	—	0,70—1,25
	ENGER et al. [22]	S	♂ 19—63 ♀ 20—58	33	19	14	♂ 1,12 ♀ 1,01	0,11 0,12	0,70—1,30 0,60—1,30	0,5—1,3
	KUHLBÄCK et al. [37]	P	♂ 20—88	203	88	115	♂ 1,106 ♀ 0,960	0,022 0,014	—	—
<i>c) Enteiweißung durch Dialyse [14, 76]</i>										
Autoanalyser [14, 76]	ZENDER et al. [76]	S	—	67	39	28	♂ 0,855 ♀ 0,712	0,169 0,077	—	0,53—1,19 0,56—0,86 (Vertrauensintervall 95%)
<i>II. Dinitrobenzoat [7, 8, 38]</i>										
	BOLLIGER [9]	S	—	5	—	—	0,72	0,15	0,5—0,9	bis 1,0
	RÖTTGER [62]	S	—	6	—	—	0,93	0,19	0,73—1,25	0,7—1,3
	GUKEBERGER et al. [25]	P	—	24	—	—	1,14	0,30	0,7—1,8	—

* Streuungsmaß nicht bezeichnet; nach DOERING et al. [16] wahrscheinlich mittlerer Fehler.

** Mittlerer Fehler.

S-Kr in mg-%. J. = Jahre, übrige Abkürzungen s. S. 621. S, P, B = Bestimmung in Serum, Plasma, Vollblut. Fett gedruckte Werte wurden nach Angaben in der Literatur ausgerechnet.

Tabelle 2B. Methoden, welche die Spezifität der Bestimmung durch besondere Maßnahmen zu verbessern suchen (Bestimmung des „wahren“ Kr). Die Methoden I.—VI. verwenden alkalisches Pikrat, die Methoden VII.—IX. nicht

Bestimmungsmethode	Autor	S P B	Versuchspersonen				S-Kr-Konzentration			
			Alter Jahre	An- zahl	Ge- schlecht		\bar{x}	s	Bereich	Normal- werte
					♂	♀				
<i>I. Adsorptionsmethoden</i>										
<i>a) Erden (hydrierte Aluminiumsilikate)</i>										
<i>1. Lloyd-Reagens (Fuller-Erde) [11]</i>										
Trichlor-essigsäurefiltrat [27, 40]	LØKEN [40]	S	—	9	—	—	0,92	0,15	0,72—1,21	—
	ANNINO et al. [3]	S	19—67	32	16	16	♂ 0,83 ♀ 0,69	0,20	—	—
	AVIRAM et al. [4]	P	♂ 30 bis >80 ♀ 30—79	162	70	92	♂ 0,95 ♀ 0,75	0,12 0,15	0,4—1,4	—
Wolframsäurefiltrat [49]	OWEN et al. [49]	S	—	10	—	—	0,756	0,086	—	—
	EDWARDS et al. [20]	P	♂ 46±10 ♀ 41±10	32	14	18	♂ 0,925 ♀ 0,732	0,144 0,145	—	0,64—1,21 0,44—1,02 ($\bar{x} \pm 2s$)
	DOOLAN et al. [17]	P	♂ 20—53 ♀ 21—59	60	30	30	♂ 1,01 ♀ 0,82	0,11 0,09	0,82—1,31	—
<i>2. Montmorillonite [34]</i>	KAYSER et al. [34]	S	—	9	—	—	0,807	0,12	0,65—1,00	—
<i>b) Ionenaustauscher</i>										
	TEGER-NILSSON [72]	S	—	52	30	22	♂ 0,91 ♀ 0,69	0,12 0,08	—	s. \bar{x} und s s. \bar{x} und s
+ Papierchromatographie	PAUMGARTNER et al. [50]	P	—	20	10	10	♂ 0,78 ♀ 0,64	0,10 0,08	—	—
+ Autoanalyser	POLAR et al. [55]	S	—	—	—	—	—	—	—	0,8—3,0
<i>II. Extraktionsmethoden</i>										
Ätherextraktion nach Vorbehandlung mit Jod [71]	TAUSSKY [71]	S	—	8	—	—	0,69	0,14	0,49—0,90	—
<i>III. Papierchromatographie [50] s. I. b) [50]</i>										
<i>IV. Enzymatisch [45, 46]</i>										
	MILLER et al. [46]	P	—	15	—	—	0,99	0,16	0,62—1,24	—
	ALLINSON [2]	S	—	7	—	—	0,88	0,14	0,62—1,02	—
<i>V. Cerium-Sulfat [35]</i>										
	KOŠTÍK et al. [35]	S	—	31	—	—	0,48	0,13	0,30—0,84	0,3—0,6
	RALSTON [59]	P	—	10	—	—	0,99	0,08	0,90—1,13	—
<i>VI. „Fading fraction“-Methode [68]</i>										
	SLOT [68]	S	♂ 20—69 ♀ 18 bis >69	105	39	66	♂ 0,834 ♀ 0,707	0,142 0,111	—	—
<i>VII. Sakaguchi-Reaktion [52]</i>										
	VAN PILSUM et al. [53]	P	—	24	—	—	0,8	0,11	—	—
	MARTINEZ et al. [42]	P	—	10	—	—	0,87	0,19	0,6—1,3	—
<i>VIII. Chinon-Methode</i>										
1,4-Naphthochinon-2-K-Sulfonat [70]	SULLIVAN et al. [70]	B	—	6	—	—	1,27	0,13	1,17—1,53	0,8—1,4
<i>IX. Quecksilber-Reaktionen</i>										
<i>a) Nessler-Reagens, Nephelometrie [5]</i>										
	BARCLAY et al. [5]	P	—	—	—	—	0,95*	—	—	—
							0,87**	—	—	—
<i>b) K-Hg-Rhodanid + Dithizon [69]</i>										
	STELGENS [69]	B	—	10	—	—	0,75	0,20	0,50—1,08	—

* Eiweißfällung mit Zn-Hydroxyd. ** Eiweißfällung mit Wolframsäure.

S-Kr für weitgehend unabhängig von der Nahrungsaufnahme, insbesondere von der Eiweißzufuhr [3, 6, 17, 22, 29, 56, 76]; CAMARA et al. [13] stellten allerdings nach Fleischzufuhr vorübergehende, aber signifikante Anstiege der S-Kr-Konzentration fest. Die beträchtlichen individuellen Unterschiede der S-Kr-Werte können zum Teil mit Unterschieden in der Gesamtkörpermasse (Körperoberfläche, -gewicht) in Zusammenhang gebracht werden [17, 47]; doch ist es bei Routineuntersuchungen nicht möglich, diese Beziehung zu berücksichtigen.

Unterschiede zwischen S-Kr- und P-Kr-Konzentration werden mehrheitlich verneint [27, 57, 61]; allerdings fand ALLINSON [2] im Serum durchwegs etwas höhere Werte des „scheinbaren“ Kr als im Plasma. Unterschiede zwischen P-Kr und B-Kr werden zum Teil verneint [29, 57], zum Teil bejaht und auf den hohen Gehalt der Erythrocyten an Nicht-Kr-Chromogenen zurückgeführt [42, 46]. In dieser Arbeit wird im folgenden S-Kr, P-Kr und B-Kr gemeinsam behandelt und der Einfachheit halber meistens von S-Kr gesprochen.

Tabelle 3. Normalwerte der S-Kr bei Kindern und Jugendlichen (Erklärungen s. unten)

Bestimmungsmethode	Autor	Versuchspersonen	S-Kr-Konzentration							
			Alter	Anzahl	Geschlecht		\bar{x}	s	Bereich	Normalwerte
					♂	♀				
FOLIN (Tab. 2A, I. a)	PLASS [54]	S, P	0 Tg.	9	—	—	1,07	0,19	0,78—1,33	—
POPPER et al. (Tab. 2A, I. a)	SCHIRMEISTER et al. [64]	S	10—20 J.	21	11	10	♂ 0,74 ♀ 0,70	0,165 0,12	0,56—1,06 0,52—0,88	—
BONSNES u. TAUSSKY (Tab. 2A, I. b, 2.)	DOXIADIS et al. [13] ROYER et al. [63]	P S	6—42 Mon. ♀ 3—16 J.	14 30	—	—	0,60 0,69	0,17 —	0,46—1,03 0,4—1,0	—
BROD u. SIROTA (Tab. 2A, I. b, 3.)	JOSEPHSON et al. [32]	S	0 Tg. 5—6 Tg. 30—150 Tg. 150—335 Tg. 1—6 J.	25 21 18 24 25	—	—	1,18 1,09 0,95 1,13 1,19	0,27 0,21 0,08 0,13 0,22	0,9—2,0 0,7—1,4 0,8—1,1 1,0—1,4 0,9—1,7	—
	KUHLBÄCK et al. [37]	P	5—9 J. 10—14 J. 15—19 J.	16 16 19	8 10 9	8 6 10	♂ 0,64 ♀ 0,67 ♂ 0,79 ♀ 0,86 ♂ 1,03 ♀ 0,92	0,07 0,02 0,03 0,06 0,05 0,04	— — —	— — —
Lloyd-Reagens, Trichloressigsäure- filtrat (Tab. 2B, I. a, 1.)	HARE et al. [26] HARE [27]	S	1 Wo. 2—4 Wo. ab 15—18 J.	— — —	—	—	— — —	— — —	— — —	0,8 0,3 0,8
	WINBERG [75]	P	56 Tg bis ca. 2 J. ca. 4 $\frac{1}{2}$ —7 J. ca. 9—14 J.	21 7 5	21 — —	0 — —	0,36 0,44 0,67	0,05 0,07 0,09	0,24—0,42 0,36—0,58 0,59—0,82	— — —
Ionenaustauscher, Autoanalyzer (Tab. 2B, I. b)	POLAR et al. [55]	S	—	—	—	—	—	—	—	0,5—1,0

Angaben wie in Tabelle 2A und B. In Klammern wird auf die Einteilung der Bestimmungsmethoden in Tabelle 2A und B hingewiesen. Tg. = Tage; Mon. = Monate, J. = Jahre, Wo.-Woche.

In Tabelle 2A und B sind *Normalwerte des S-Kr Erwachsener* zusammengestellt; die wichtigsten Angaben aus 116 Publikationen sind zusammengefaßt. Eine solche Übersicht fehlt in der Literatur. Die Bestimmungsmethoden wurden nach chemischen Gesichtspunkten wie folgt eingeteilt: Die sog. „unspezifischen“ Methoden (Tabelle 2A) bestimmen das „scheinbare“ Kr (= totales Chromogen), das sich aus „wahrem“ Kr und Nicht-Kr-Chromogenen (= „Pseudo-Kr“ = Substanzen, welche mit alkalischem Pikrat dieselbe Farbreaktion wie Kr geben) zusammensetzt. Die „spezifischen“ Methoden (Tabelle 2B) bestimmen das „wahre“ Kr. Diese Einteilung ist allerdings reichlich schematisch: einerseits bestimmen einige „unspezifische“ Methoden Werte, welche dem „wahren“ Kr nahe kommen, so die Methode von POPPER et al. [15, 57, 64] und auch der Autoanalyzer [14, 76]; andererseits wird die Einordnung der Cerium-Sulfat-Methode [35] als „spezifische“ Methode angezweifelt [49, 59]. Auch die Einstufung der Dinitrobenzotmethode [7, 8, 38] gab früher oftmals Anlaß zu Diskussionen [5, 7, 8, 16, 25, 36, 38, 45, 62, 69]. Die am häufigsten angewandten „unspezifischen“ Methoden sind diejenigen von POPPER et al. [57] und von BROD und SIROTA [12], welche allerdings in den letzten Jahren mehr und mehr von den automatischen Bestimmungsmethoden mittels Autoanalyzer [14, 76] verdrängt werden. Die am häufigsten verwendete „spezifische“ Methode bedient sich des Lloyd-Reagens [11]. Für Einzelheiten sei auf zwei zusammenfassende, jedoch schon ältere Darstellungen der Kr-Bestimmungs-

methoden verwiesen [36, 41]. Eine genaue Besprechung der Nicht-Kr-Chromogene findet sich bei DOOLAN et al. [17]; dort werden auch „scheinbare“ und „wahre“ S-Kr-Werte, die jeweils vom gleichen Autor bestimmt wurden, einander gegenübergestellt. MOLEDO et al. [47] empfehlen, die Serumkonzentration des „wahren“ endogenen Kr auf 1,73 m² Körperoberfläche umzurechnen, wie es bei der Kr-Clearance üblich ist. Diese korrigierte Größe wird als *relative Kreatininämie* bezeichnet und als obere Normgrenze 1 mg-%/1,73 m² Körperoberfläche angegeben.

S-Kr-Werte beim vorliegenden Personengut (Tabelle 1). Die verwendete Methode mit Autoanalyzer [76] bestimmt weniger Nicht-Kr-Chromogene als die manuelle Jaffe-Reaktion, denn die Entfernung der Serumproteine erfolgt nicht durch Eiweißfällung, sondern durch Dialyse; dadurch wird die Bildung von Chromogenen vermieden [76] oder wenigstens verringert [14]. Die mit dem Autoanalyzer ermittelten Werte liegen daher zwischen „scheinbarem“ und „wahrem“ Kr [14, 55, 76]. Auffallend sind im vorliegenden Untersuchungsgut die hohen Mittelwerte und großen Standardabweichungen bei beiden Geschlechtern und in allen Altersklassen. Die Mittelwerte des S-Kr für alle Männer (1,19 mg-%) bzw. alle Frauen (0,96 mg-%) erreichen oder übersteigen die für die verwendete Bestimmungsmethode angegebenen oberen Normgrenzen, welche von ZENDER et al. [76] an 67 gesunden Blutspendern ermittelt wurden (Tabelle 2A). Sie sind etwas höher als die nach BONSNES und TAUSSKY [10] sowie nach BROD und

Tabelle 4. Übersicht über die in der Literatur mitgeteilten Altersunterschiede des S-Kr (Erklärungen s. unten)

Bestimmungs- methode	Autor	Versuchspersonen		S-Kr-Konzentration		Neu- geborene = Erwachsene	Abnahme nach Geburt	Kinder < Erwachsene	Veränderungen im Erwachse- nenalter
		Alter	Anzahl	Zusammenfassung der gefundenen Alters- unterschiede	Zusammenfassung der gefundenen Alters- unterschiede				
FOLIN (Tab. 2A, I. a)	PLASS [54]	S, P	18*	Neugeborenes = Mutter		ja	—	—	—
POPPER et al. (Tab. 2A, I. a)	SCHIRMMEISTER et al. [64]	S	10—60 J. 127	10—20 J. } 50—60 J. }	<20—50 J.	—	—	ja	Abnahme
BONNES u. TAUSSKY (Tab. 2A, I. b, 2.)	ROYER et al. [63]	S	3—45 J. 57	3—16 J. <20—45 J.		—	—	ja	—
FOLIN u. WU (Tab. 2A, I. b)	JOSEPHSON et al. [31]	B	15—80 J. 452	Abnahme bei ♂ ab 60, bei ♀ ab 70 J.		—	—	—	Abnahme
BROD u. SIROTA (Tab. 2A, I. b, 3.)	JOSEPHSON et al. [32]	S	0 Tg bis 59 J. 143	Neugeborene und Kinder ab 5—7 Mon. = Er- wachsene; 5—6 Tg. alte Säuglinge < Erwachsene		ja	ja	<5—7 Mon.: ja >5—7 Mon.: nein	—
Lloyd-Reagens, Trichloressigsäure- filtrat (Tab. 2B, I. a, 1.)	KUHLBÄCK et al. [37]	P	5—88 J. 254	Anstieg bis 20 J., keine Abnahme im Alter		—	—	ja	keine
Ionenaustauscher, Autoanalyser (Tab. 2B, I. b)	HARE [27]	S	— 22	Neugeborene = Erwachsene, Abfall in 2 Wo., allmählicher Anstieg von 1 Mon. bis zur Pubertät		ja	ja	ja	—
„Fading fraction“- Methode (Tab. 2B, VI.)	LAUSON [39]	P, S	3—57 J. 26	bei jungen Kindern sehr niedrig, allmählicher Anstieg bis zu den Erwachsenenwerten		—	—	ja	—
	WINBERG [75]	P	3 Tg. bis 14 J. 38	bis 2 Wo. nach Geburt systematische Abnahme		—	ja	—	Zunahme
	AVIRAM et al. [4]	P	30—>80 J. 162	Zunahme mit zunehmendem Alter		—	—	—	—
	POLAR et al. [55]	S	— 115	Kindert < Erwachsene		—	—	ja	—
	SLOT [68]	S	18—>69 J. 115	keine Altersabhängigkeit		—	—	—	keine

* Neun Mütter mit ihren neugeborenen Kindern. — Angaben wie in Tabelle 2A und B. In Klammern wird auf die Einteilung der Bestimmungsmethoden in Tabelle 2A und B hingewiesen.
Tg. = Tage, Mon. = Monate, J. = Jahre.

SIROTA [12] bestimmten Mittelwerte, aber deutlich niedriger als die mit der Methode von PETERS [51] erhaltenen (Tabelle 2A). Vorläufig ist nicht erklärbar, warum unsere Mittelwerte ebenso hoch sind wie die mit der manuellen Jaffe-Reaktion gefundenen: Das Serum wurde sorgfältig gewonnen, das richtige Funktionieren des Autoanalyzers durch regelmäßige Standardmessungen bestätigt. Es ist nicht erstaunlich, daß in einer arbeitstätigen, sog. „gesunden“ Bevölkerung bei einer so großen Zahl von Bestimmungen auch pathologische Werte erhalten werden; zudem sind die Grenzen zwischen normal und krankhaft kaum mit Sicherheit zu ziehen. Jedoch beeinflussen diese pathologischen Werte die Mittelwerte nicht wesentlich: Wenn die S-Kr-Werte nur bis zu einem willkürlich festgelegten oberen Grenzwert von 1,80 mg-% für Männer und 1,50 mg-% für Frauen in die Berechnung einbezogen werden, betragen die arithmetischen Mittelwerte 1,15 mg-% für die Männer und 0,92 mg-% für die Frauen; dabei werden nur ca. 2% aller Vp. ausgelassen.

Geschlechtsunterschied. In einer neueren Arbeit [17] wird dieses Thema ausführlich behandelt. Daß die S-Kr-Werte bei Männern im Mittel signifikant höher sind als bei Frauen, ist gut belegt [1, 3, 4, 13, 17, 20, 22, 30, 36, 37, 50, 66, 68, 72, 74, 76] (Tabelle 2A und B). Werden die S-Kr-Werte nach dem Körpergewicht exklusive Fett (lean body weight) korrigiert, so verschwindet die Geschlechtsdifferenz [17]. SCHIRMMEISTER et al. [64] fanden erst bei über 20 Jahre alten Vp., JOSEPHSON et al. [31] erst bei über 70 Jahre alten Vp. eine signifikante Geschlechtsabhängigkeit, während REUBI [60] eine solche ablehnt. Der signifikante Geschlechtsunterschied im vorliegenden Untersuchungsgut (Tabelle 1, Abb.) bestätigt aber erneut, daß die Normalwerte des S-Kr bei Frauen tiefer liegen als bei Männern, was bei der klinischen Beurteilung solcher Werte berücksichtigt werden muß.

Altersunterschiede. Die in der Literatur zu diesem Thema mitgeteilten Angaben für alle Altersstufen werden in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Kinder und Jugendliche (bis 20 Jahre). Bei Kindern und Jugendlichen gefundene Normalwerte des S-Kr sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Neugeborene weisen nach Angaben der Literatur gleiche S-Kr-Werte wie Erwachsene auf [26, 27, 32]. Nach den Untersuchungen von PLASS [54], der bei Neugeborenen gleiche S-Kr-Konzentrationen wie bei ihren Müttern feststellte, ist die transplacentare Diffusion von Kr sehr wahrscheinlich, wie auch neuere Untersuchungen bestätigen [32]. In den ersten Lebenswochen erfolgt ein Abfall des S-Kr auf signifikant niedrigere Werte [26, 27, 32, 75]. Nach einem allmählichen Anstieg wird bis zur Pubertät oder bis zum Alter von ca. 20 Jahren die Serumkonzentration des Erwachsenen erreicht [26, 27, 37, 64]; einzig eine neuere Arbeit [32] enthält die Mitteilung, daß dies bereits im Alter von 5—7 Monaten der Fall ist. LAUSON [39] fand heraus, daß diese Zunahme des S-Kr auf derjenigen des „wahren“ Kr beruht, während die Konzentration der Nicht-Kr-Chromogene bei Kindern und Erwachsenen ungefähr gleich ist. In zwei weiteren Publikationen [55, 67] wird ohne genaue Altersangaben erwähnt, daß die S-Kr-Konzentration beim Kinde wesentlich geringer ist als beim Erwachsenen.

Im vorliegenden Untersuchungsgut, das eine im Vergleich zu derjenigen der genannten Autoren große Zahl von männlichen und weiblichen Jugendlichen im Alter von 15—19 Jahren aufweist (Tabelle 1), findet man mit der einfachen Varianzanalyse bei beiden Geschlechtern nur zufällige Unterschiede zwischen den Mittelwerten in den einzelnen Altersklassen. Die χ^2 -Methode hingegen weist nach, daß bei der männlichen Population, nicht aber bei der weiblichen, die 10%-Dezentile der Jugendlichen (15—19 Jahre) signifikant niedriger sind als die der erwachsenen Männer (20 Jahre und mehr). Bei einem kleinen Teil der 15—19 Jahre alten männlichen Vp., der nur wenige Prozent ausmacht, hat offenbar der S-Kr-Wert noch nicht denjenigen der Erwachsenen erreicht.

Erwachsene. Während nach den Angaben in der Literatur und nach unseren eigenen Erhebungen eine Altersabhängigkeit des S-Kr bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren sehr wahrscheinlich ist (niedrigere Werte als bei Erwachsenen), sind die Meinungen über das Verhalten des S-Kr bei Erwachsenen verschiedenen Alters geteilt. Es finden sich nur fünf Arbeiten [4, 31, 37, 64, 68], mit welchen wir unsere Resultate zur Zeit vergleichen können (Tabelle 5). KUHLBÄCK et al. [37] und SLOr [68] konnten bei Erwachsenen beiderlei Geschlechts keine Altersabhängigkeit des P-Kr bzw. S-Kr nachweisen. Das gleiche Resultat wurde am vorliegenden, zahlenmäßig viel größeren (s. prozentualen Vergleich in Tabelle 5) Untersuchungsgut erhalten.

Die von AVIRAM et al. [4] in einer kürzlich erschienenen Arbeit mitgeteilten P-Kr-Werte bei Männern und Frauen verschiedenen Alters lassen an eine Zunahme des P-Kr mit zunehmendem Alter denken. Die mit den angegebenen P-Kr-Mittelwerten ausgeführte einfache Varianzanalyse zeigt, daß die P-Kr-Konzentrationen der 70—79 Jahre alten Frauen signifikant ($P < 0,01$) höher sind als die aller jüngeren

Tabelle 5. Altersunterschiede des S-Kr bei Erwachsenen (Erklärungen s. unten, Diskussion im Text)

Bestimmungsmethode	Autor	Versuchspersonen			Anzahl	Art	Geschlecht		Statistische Methode	Veränderungen des S-Kr mit zunehmendem Alter
		Alter (Jahre)	Altersgruppen (Jahre)	♂			♀			
POPPER et al. (Tab. 2A, I. a)	SCHIRMHEISTER et al. [64]	S	20—60	20—30 30—40 etc.	106 (5%)	nierengesunde Patienten	58	48	keine Auswertung nach Alter	Abnahme
FOLIN u. WU (Tab. 2A, I. b)	JOSEPHSON et al. [31]	B	15—80	15—50 20—30 60—65 70—80	452 (22%)	Studenten, Spitalpersonal, Altersheiminsassen	257	195	Vergleich der Mittelwerte paarweise mit einer Art <i>t</i> -Test	Abnahme
BROD u. SIROTA (Tab. 2A, I. b, 3.)	KUHLBÄCK et al. [37]	P	20—88	20—29 etc.	203 (10%)	gesunde Inselbewohner (Kökar in Finnland)	88	115	Varianzanalyse	keine
Autoanalyser (Tabelle 2A, I. c)	diese Arbeit	S	20—69	20—29 etc.	2042 (100%)	arbeitsfähige Fabrikpopulation	1006	1036	einfache Varianzanalyse	keine
Lloyd-Reagens, Trichlorsigsäurefiltrat (Tab. 2B, I. a, I.)	AVIRAM et al. [4]	P	30—>80	30—39 etc.	162 (8%)	gesunde Freiwillige, Spitalpersonal	70	92	keine Auswertung nach Alter	Zunahme
„Fading fraction“-Methode (Tab. 2B, VI.)	SLOr [68]	S	18—>69	20—39 ♂ 18—29 ♀ 30—39 } 40—49 } etc.	115 (6%)	Patienten mit S-Kr <1,3 mg-% (Autoanalyser)	39	66	?	keine

Angaben wie in Tabelle 2A und B. In Klammern wird auf die Einteilung der Bestimmungsmethoden in Tabelle 2A und B hingewiesen. Die Anzahl erwachsener Versuchspersonen wird zur Anzahl Erwachsener im vorliegenden Untersuchungsgut in Beziehung gesetzt (2042 = 100%).

Frauen, dasselbe gilt für die 60—69 Jahre alten Frauen ($P < 0,01$). Bei den Männern ist kein derartiger Altersunterschied nachweisbar ($P > 0,05$). Wegen der sehr kleinen Altersgruppen (6—33 Vp.) sind diese Resultate aber mit Vorsicht aufzunehmen.

JOSEPHSON et al. [31] fanden bei Männern und Frauen mit zunehmendem Alter abnehmende B-Kr-Mittelwerte. Jedoch verglichen sie unregelmäßig gebildete Altersgruppen (Tabelle 5) miteinander, was offenbar zum erwähnten Resultat führte. Nach statistischer Nachprüfung der von JOSEPHSON et al. [31] aufgeführten Ergebnisse mittels einfacher Varianzanalyse mag die Behauptung berechtigt sein, daß bei den Männern nur zufällige Altersunterschiede vorliegen, während die Abnahme der Mittelwerte des B-Kr bei den über 70 Jahre alten Frauen signifikant ist ($P < 0,001$). Beim Vergleich dieser Resultate mit den vorliegenden ist zu bedenken, daß viele der von JOSEPHSON et al. [31] untersuchten älteren Vp. aus Altersheimen stammten: Atrophische Muskulatur als Ursache eines niedrigen Blut-Kr [17] muß daher in Betracht gezogen werden. Die Vp. im vorliegenden Untersuchungsgut dagegen waren alle voll arbeitsfähig und berufstätig. Außerdem verfügten JOSEPHSON et al. [31] über 108 Vp. zwischen 70 und 80 Jahren, während unsere kleine Zahl von 10 Vp. im gleichen Alter in die statistische Analyse nicht einbezogen wurde. Wir können daher zu einer möglichen spätaltersbedingten Abnahme des S-Kr anhand unseres Personengutes nicht Stellung nehmen. Ferner ist zu bedenken, daß die Teilgruppe der 66—69 Jahre alten Vp. wegen der Pensionierung besonders klein ist. Aus der Arbeit von SCHIRMMEISTER et al. [64] geht hervor, daß eine gewisse Abnahme der Mittelwerte des S-Kr bei Männern und Frauen nach 50 Jahren zu beobachten ist. Die statistische Nachkontrolle mittels einfacher Varianzanalyse zeigt aber allein für die 10 bis 20 Jahre alten männlichen Vp. signifikant ($P < 0,001$) niedrigere S-Kr-Werte als für alle anderen Gruppen, während die Mittelwerte der über 50 Jahre alten Vp. beiderlei Geschlechts nur zufällig von denjenigen der 20—50 Jahre alten Vp. abweichen ($P > 0,05$). Bei den zwei zuletzt besprochenen Arbeiten [31, 64] konnten mittels statistischer Nachkontrolle Widersprüche zwischen den Resultaten dieser Autoren und den vorliegenden beseitigt werden.

Abschließend sei betont, daß man bei der klinischen Beurteilung von S-Kr-Werten die *beträchtlich niedrigeren Werte bei Kindern* berücksichtigen muß. Im vorliegenden großen Untersuchungsgut sind *keine signifikanten Veränderungen* der S-Kr-Konzentration im *Erwachsenenalter* nachzuweisen.

Zusammenfassung. Die venösen Serum-Kreatininwerte (Bestimmung mit Autoanalyser nach ZENDER und FALBRIARD) von 1107 Männern und 1151 Frauen im Alter von 15—69 Jahren wurden auf Geschlechts- und Altersunterschiede untersucht. Alle 2258 Personen dieses zufälligen, aber homogenen Untersuchungsgutes waren in der Schweizer Uhrenindustrie voll arbeitsfähig und fanden sich freiwillig zur Untersuchung ein. Die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen des Serum-Kreatinins betragen bei den Männern $1,19 \pm 0,33$ mg-%, bei den Frauen $0,96 \pm 0,28$ mg-%; der Geschlechtsunterschied ist signifikant. Bei den 20—70jährigen Personen bestehen keine signifikanten Altersunterschiede. Dagegen sind die 10%

Dezentile der 15—19jährigen männlichen Jugendlichen signifikant niedriger als die der übrigen männlichen Altersklassen; im weiblichen Personengut ist kein derartiger Unterschied nachzuweisen. Normalwerte des Serum-Kreatinins aus der Weltliteratur mit Angabe von Alter und Geschlecht der untersuchten Personen werden tabellarisch und nach Bestimmungsmethoden geordnet zusammengestellt und mit dem vorliegenden, großen Zahlenmaterial verglichen.

Summary. Venous serum creatinine results (determination with autoanalyzer according to the method of ZENDER and FALBRIARD) of 1107 men and 1151 women 15 to 69 years old were analyzed for sex and age differences. All 2258 persons in this random and homogeneous population group were employed in the Swiss watch industry and volunteered for the examination. The arithmetic mean and standard deviation are 1.19 ± 0.33 mg-% for men and 0.96 ± 0.28 mg-% for women with a significant sex difference. There are no significant age differences in persons of 20—70 years of age, whereas for males aged 15 to 19 years the 10% deciles are significantly lower than for the other male age groups. Women of 15 to 19 years however behave as the 20 to 70 years old. Serum creatinine values found in the literature are tabulated according to the methods of determination; age and sex of the examined persons are given and compared with the own results.

Literatur. [1] ADDIS, T., E. BARRETT, L. J. POO, H. J. UREEN, and R. W. LIPPMAN: The relation between protein consumption and diurnal variations of the endogenous creatinine clearance in normal individuals. *J. clin. Invest.* **30**, 206 (1951). — [2] ALLINSON, M. J. C.: A specific enzymatic method for the determination of creatine and creatinine in blood. *J. biol. Chem.* **157**, 169 (1945). — [3] ANNINO, J. S., and S. A. RELMAN: The effect of eating on some of the clinically important chemical constituents of the blood. *Amer. J. clin. Path.* **31**, 155 (1959). — [4] AVIRAM, A., D. BEN-ISHAY, I. CHOWERS, and J. W. CZACZKES: Low plasma creatinine in diabetes mellitus. *J. Lab. clin. Med.* **67**, 473 (1966). — [5] BARCLAY, J. A., and R. A. KENNEY: A method for the estimation of creatinine. *Biochem. J.* **41**, 586 (1947). — [6] BARRETT, E., and T. ADDIS: The serum creatinine concentration of normal individuals. *J. clin. Invest.* **26**, 875 (1947). — [7] BENEDICT, S. R., and J. A. BEHRE: Some applications of a new color reaction for creatinine. *J. biol. Chem.* **114**, 515 (1936). — [8] BOLLIGER, A.: A new reaction for the determination of creatinine. *J. Proc. roy. Soc. N.S. Wales* **69**, 224 (1935). — [9] BOLLIGER, A.: The colorimetric determination of creatinine in urine and blood with 3,5-dinitrobenzoic acid. *Med. J. Aust.* **2**, 818 (1936). — [10] BONSNES, R. W., and H. H. TAUSSKY: On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction. *J. biol. Chem.* **158**, 581 (1945). — [11] BORSOOK, H.: Micromethods for determination of ammonia, urea, total nitrogen, uric acid, creatinine (and creatine) and allantoin. *J. biol. Chem.* **110**, 481 (1935). — [12] BROD, J., and J. H. SIROTA: The renal clearance of endogenous "creatinine" in man. *J. clin. Invest.* **27**, 645 (1948). — [13] CAMARA, A. A., K. D. ARN, A. REIMER, and L. H. NEWBURGH: The twenty-four hourly endogenous creatinine clearance as a clinical measure of the functional state of the kidneys. *J. Lab. clin. Med.* **37**, 743 (1951). — [14] CHASSON, A. L., H. J. GRADY, and B. S. STANLEY: Determination of creatinine by means of automatic chemical analysis. *Amer. J. clin. Path.* **35**, 83 (1961). — [15] DEUTSCH, E.: Mitteilungen zur Nieren-clearance. 3. Zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit Hilfe der Inulin- und Kreatininclearance. *Klin. Med.* **7**, 385 (1952). — [16] DOERING, P., H. SCHROETER, W. SCHUBERT u. M. SCHWAB: Die endogene Kreatininclearance beim nierengesunden Menschen. *Klin. Wschr.* **31**, 301 (1953). — [17] DOOLAN, P. D., E. L. ALPEN, and G. B. THEIL: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Amer. J. Med.* **32**, 65 (1962). — [18] DOXTADIS, S. A., and M. K. GOLDFINCH: Comparison of inulin and "endogenous creatinine" clearance in young children. *J. Physiol.*

- (Lond.) 118, 454 (1952). — [19] DUBACH, U. C.: Epidemiologische Untersuchungen in der Schweizer Uhrenindustrie zum Thema des Schmerzmittelabusus (in Vorbereitung). — [20] EDWARDS, K. D. G., and H. M. WHYTE: Plasma creatinine level and creatinine clearance as tests of renal function. *Aust. Ann. Med.* 8, 218 (1959). — [21] EFFERSON, P.: Relationship between endogenous 24 hour creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease. *Acta med. scand.* 156, 429 (1957). — [22] ENGER, E., and E. M. BLEGEN: The relationship between endogenous creatinine clearance and serum creatinine in renal failure. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 16, 273 (1964). — [23] FOLIN, O.: On the determination of creatinine and creatine in blood, milk and tissues. *J. biol. Chem.* 17, 475 (1914). — [24] FOLIN, O., and H. WU: A system of blood analysis. *J. biol. Chem.* 38, 81 (1919). — [25] GUKELBERGER, M., u. F. WYSS: Zur stufenphotometrischen Bestimmung des Kreatinins in Plasma und Urin mit Hilfe der m-Dinitrobenzoesäure. *Z. ges. exp. Med.* 111, 352 (1942). — [26] HARE, R. S., and K. HARE: Determination of creatinine in blood and urine. *Fed. Proc.* 8, 68 (1949). — [27] HARE, R. S.: Endogenous creatinine in serum and urine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 74, 148 (1950). — [28] HAUGEN, H. N., and E. M. BLEGEN: Blood urea and plasma endogenous "creatinine" in renal insufficiency. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 5, 63 (1953). — [29] HAUGEN, H. N., and E. M. BLEGEN: Plasma creatinine concentration and creatinine clearance in clinical work. *Ann. intern. Med.* 43, 731 (1955). — [30] HWANG, W., J. LING, and H. SHAO: The endogenous creatinine clearance as a measure of renal glomerular filtration rate. *Chin. med. J.* 72, 428 (1954). — [31] JOSEPHSON, B., and G. DAHLBERG: Variations in the cell-content and chemical composition of the human blood due to age, sex and season. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 4, 216 (1952). — [32] JOSEPHSON, B., P. FÜRST, and O. JÄRNMARK: Age variations in the concentration of non protein nitrogen, creatinine and urea in blood of infants and children. *Acta paediat. (Uppsala), Suppl.* 135, 111 (1962). — [33] JOSEPHSON, B.: The clinical value of the "apparent" serum creatinine concentration. *Scand. J. clin. Lab. Invest., Suppl.* 69, 121 (1963). — [34] KAYSER, F., et A. MOLLITOR: Emploi de la Montmorillonite pour dosage de la créatinine dans le sérum sanguin. *Ann. Biol. clin.* 14, 223 (1956). — [35] KOŠTŘÍL, J. V., and J. ŠONKA: Creatinine estimation in blood serum. A new method. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 8, 86 (1952). — [36] KUHLBÄCK, B.: Creatine and creatinine metabolism in thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Acta med. scand., Suppl.* 331 (1957). — [37] KUHLBÄCK, B., A. ERIKSSON, and H. FORSUS: Plasma creatinine in different sex and age groups of a healthy isolated island population. *Acta med. scand., Suppl.* 412, 83 (1964). — [38] LANGLEY, W. D., and M. EVANS: The determination of creatinine with sodium 3,5-dinitrobenzoat. *J. biol. Chem.* 115, 333 (1936). — [39] LAUSON, H. D.: Sources of error in plasma creatinine determination. *J. appl. Physiol.* 4, 227 (1951). — [40] LØKEN, F.: Determination of creatinine in plasma by Jaffe reaction after adsorption to Lloyd's reagent. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 6, 325 (1954). — [41] MAC FATE, R. P., C. COHN, L. EICHELBERGER, and J. A. COOPER: Symposium of azotemia. *Amer. J. clin. Path.* 24, 511 (1954). — [42] MARTINEZ, E., and P. D. DOOLAN: Determination of creatinine in small quantities of plasma. Observations on two methods. *Clin. Chem.* 6, 233 (1960). — [43] MERTZ, D. P., H. SARRE u. Z. CREMER: Über den diagnostischen Wert semiquantitativer Nierenfunktionsproben. I. Mitteilung: Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von „wahrem“ endogenem Kreatinin und Inulinclearance. *Klin. Wschr.* 40, 687 (1962). — [44] MERTZ, D. P., H. SARRE u. Z. CREMER: Über den diagnostischen Wert semiquantitativer Nierenfunktionsproben. III. Mitteilung: Korrelationen zwischen den Plasmakonzentrationen von Reststickstoff und „wahrem“ endogenem Kreatinin bzw. der Inulinclearance. *Klin. Wschr.* 40, 889 (1962). — [45] MILLER, B. F., and R. DUBOS: Studies on the presence of creatinine in human blood. *J. biol. Chem.* 121, 447 (1937). — [46] MILLER, B. F., and R. DUBOS: Determination by a specific, enzymatic method of creatinine content of blood and urine from normal and nephritic individuals. *J. biol. Chem.* 121, 457 (1937). — [47] MOLEDO, L. I., O. H. MORELLI, V. R. MIATELLO y E. MACHADO: Creatininemia. Sus ventajas sobre la determinación de la azoemia. *Prens. méd. argent.* 45, 3472 (1958). — [48] OLSEN, N. S., and J. W. BASSETT: Blood levels of urea nitrogen, phenol, guanidine and creatinine in uremia. *Amer. J. Med.* 10, 52 (1951). — [49] OWEN, J. A., B. IGGO, F. J. SCANDRETT, and C. P. STEWART: Determination of creatinine in plasma or serum and in urine; a critical examination. *Biochem. J.* 58, 426 (1954). — [50] PAUMGARTNER, G., O. KRAUPP u. F. X. FISCHER: Papierchromatographische Auftrennung und Bestimmung von Kreatin und Kreatinin im Plasma. *Clin. chim. Acta* 8, 960 (1963). — [51] PETERS, J. H.: The determination of creatinine and creatine in blood and urine with the photoelectric colorimeter. *J. biol. Chem.* 146, 179 (1942). — [52] PILSUM, J. F. VAN, R. P. MARTIN, E. KITO, and J. HESS: Determination of creatine, creatinine, arginine, guanidinoacetic acid, guanidine and methylguanidine in biologic fluids. *J. biol. Chem.* 222, 225 (1956). — [53] PILSUM, J. F. VAN, and M. BOVIS: Effect of various protein precipitants on recoveries of creatinine added to plasma. *Clin. Chem.* 3, 90 (1957). — [54] PLASS, E. D.: Placental transmission: creatinine and creatine in the whole blood and plasma of mother and fetus. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 28, 137 (1917). — [55] POLAR, E., and J. METCOFF: "True" creatinine chromogen determination in serum and urine by semi-automated analysis. *Clin. Chem.* 11, 763 (1965). [56] POPPER, H.: Glomerulusinsuffizienz und tubuläre Funktionsstörung. *Klin. Wschr.* 16, 1454 (1937). — [57] POPPER, H., E. MANDEL u. H. MAYER: Zur Kreatininbestimmung im Blute. *Biochem. Z.* 291, 354 (1937). — [58] POPPER, H., E. MANDEL u. H. MAYER: Schnellmethode zur Beurteilung der Urämie als Ersatz der Reststickstoffbestimmung. *Klin. Wschr.* 16, 987 (1937). — [59] RALSTON, M.: Plasma creatinine. *J. clin. Path.* 8, 160 (1955). — [60] REUBL, F.: Faut-il préférer la mesure de la créatininémie à celle de l'urée sanguine ou de l'azote non protéique? *Schweiz. med. Wschr.* 88, 1084 (1958). — [61] ROSCOE, M. H.: The estimation of creatinine in serum. *J. clin. Path.* 6, 201 (1953). — [62] RÖTTGER, H.: Über die Bestimmung des Kreatinins und Kreatins in Harn und Serum mit der Dinitrobenzoatmethode. *Biochem. Z.* 319, 359 (1949). — [63] ROYER, P., H. LESTRADET et L. CORBEEL: Intérêt et valeur de la clearance de la créatinine endogène dans l'exploration de la fonction rénale chez l'enfant. *Sem. Hôp. Paris* 29, 1907 (1953). — [64] SCHIRMEISTER, J., H. WILLMANN u. H. KIEFER: Endogenes Kreatinin in Serum und Harn. *Klin. Wschr.* 41, 878 (1963). — [65] SCHIRMEISTER, J., H. WILLMANN u. H. KIEFER: Plasma-Kreatinin als grober Indikator der Nierenfunktion. *Dtsch. med. Wschr.* 89, 1018 (1964). — [66] SCHIRMEISTER, J., H. WILLMANN u. H. KIEFER: Kritische Beurteilung des Plasma-Kreatinins als Test des Glomerulusfiltrates. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 70, 678 (1964). — [67] SERVER FALGAS, G.: Crítica de la reacción de Jaffe y aplicación del reactivo de Lloyd para la determinación de creatinina en líquidos biológicos. *Rev. clin. esp.* 85, 173 (1962). — [68] SLOT, C.: Plasma creatinine determination. A new and specific Jaffe reaction method. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 17, 381 (1965). — [69] STELGENS, P.: Über die Kreatinkörperbestimmung mit Kaliumquecksilberhodanid und Dithizon. *Biochem. Z.* 324, 228 (1953). — [70] SULLIVAN, M. X., and F. IRREVERRE: A highly specific test for creatinine. *J. biol. Chem.* 233, 530 (1958). — [71] TAUSKY, H. H.: A procedure increasing the specificity of the Jaffe reaction for the determination of creatine and creatinine in urine and plasma. *Clin. chim. Acta* 1, 210 (1956). — [72] TEGER-NILSSON, A. C.: Serum creatinine determination using an ion exchange resin. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 13, 326 (1961). [73] TIERNEY, N. A., and J. P. PETERS: The mode of excretion of creatine and creatine metabolism in thyroid disease. *J. clin. Invest.* 22, 595 (1943). — [74] TOBIAS, G. J., R. F. Mc LAUGHLIN jr., and J. HOPPER jr.: Endogenous creatinine clearance. A valuable clinical test of glomerular filtration and a prognostic guide in chronic renal disease. *New Engl. J. Med.* 266, 317 (1962). — [75] WINBERG, J.: The 24-hour true endogenous creatinine clearance in infants and children without renal disease. *Acta paediat. (Uppsala)* 48, 443 (1959). — [76] ZENDER, R., et A. FALBRIARD: Analyse automatique de la créatinine dans le sérum et dans l'urine. Valeurs "normales" chez l'homme de la créatininémie et de la clearance. *Clin. chim. Acta* 12, 183 (1965).

PD Dr. U. C. DUBACH
Med. Univ.-Poliklinik
CH-4056 Basel, Hebelstr. 1