



M. Pfäffli¹ · S. König² · S. Srivastava¹

¹ Verkehrsmedizin, -psychiatrie und -psychologie, Institut für Rechtsmedizin, Universität Bern, Bern, Schweiz

² Forensische Toxikologie und Chemie, Institut für Rechtsmedizin, Universität Bern, Bern, Schweiz

Synthetischer Urin

Zusammensetzung und Detektion

Zur Manipulation von Immunoassays auf Suchtstoffen ist eine ganze Reihe von Techniken und Methoden bekannt. In entsprechenden Internetforen wird diesbezüglich die Verwendung von „künstlichem Urin“ diskutiert und als erfolgversprechend propagiert. In diesem Beitrag werden ein kommerziell erhältlicher synthetischer Urin auf seine Zusammensetzung und die Möglichkeiten zur Unterscheidung von Humanurin untersucht.

Hintergrund und Fragestellung

Immunoassays zum Nachweis von Drogen und Medikamenten im Urin haben große Verbreitung in klinisch-therapeutischen, forensischen sowie arbeits- und verkehrsmedizinischen Settings [13]. Aufgrund der Konsequenzen von positiven Resultaten versuchen die zu testenden Personen immer wieder, eine Urinprobe zu manipulieren [12, 17]. Neben der In vivo-Manipulation, z. B. durch Verdünnung des Urins mithilfe Trinkens größerer Flüssigkeitsmengen oder Einnahme von Diuretika, ist die In-vitro-Manipulation bekannt. Bei dieser soll beispielsweise durch Beigabe von mit Immunoassays interferierenden Substanzen oder Wasser ein negatives Resultat erzielt werden. Eine weitere Möglichkeit stellt die Substitution des eigenen Urins mit Fremd- oder künstlichem Urin dar [18]. Zur Vermeidung bzw. Detektion einer Urinmanipulation werden eine Urinabgabe unter Sicht, die Bestimmung von Urinparametern wie Temperatur, Kreatininkonzentration und spezifischem Gewicht sowie die Suche nach typischerweise dem Urin zu Manipulationszwecken beigegebenen

Substanzen (z. B. Bleichmittel) empfohlen [4, 16]. Dazu stehen im Handel entsprechende Testsysteme (z. B. als Teststreifen) zur Verfügung. Weiter finden orale Marker-Substanzen auf Polyethylenbasis Verwendung, die eine sichere Zuordnung der Urinprobe zum Exploranden erlauben sollen [7, 11, 15].

Künstlicher Urin zu Manipulationszwecken wird in einschlägigen Internetforen breit diskutiert und von „Kennern“ der Materie empfohlen [6, 9]. In diesem Beitrag wird daher der in deutschsprachigen Internetforen am häufigsten diskutierte synthetische Urin „CleanUrin“ (Fa. CleanU, Eberdingen-Nußdorf) hinsichtlich seiner Eignung zur Substitution untersucht [5]. Weiter werden Wege zur analytischen Differenzierung von synthetischem Urin und Humanurin diskutiert.

Material

Die verwendeten „CleanUrin“-Beutel wurden in einem „head shop“, also einem Ladengeschäft, das u. a. Zubehör für den

Konsum von Cannabis wie z. B. Wasserpfeifen („bongs“) u. Ä. verkauft, in Bern, Schweiz, sowie über den Onlineshop des Herstellers bezogen.

„CleanUrin“ wird in ca. 5,5 × 13 cm messenden, undurchsichtigen, weißen Kunststoffbeuteln geliefert, die mit Ablaufdatum und/oder Lotnummer versehen sind und 25 ml urinähnlicher Flüssigkeit enthalten sollen. Es sind 4 Versionen erhältlich (Stand 2014; Beutel ohne Punkt, Beutel mit rotem, gelbem oder grünem Punkt; **Abb. 1**). Der Inhalt der mithilfe der farbigen Punkte gekennzeichneten Beutel soll sich gemäß Hersteller durch den pH-Wert und die Kreatininkonzentration unterscheiden [5]. Untersucht wurden alle 4 Versionen.

Methoden

Inspektion und olfaktorische Prüfung

Die Proben wurden unabhängig von 2 Autoren (S.S. und M.P.) einer



Abb. 1 ◀ „CleanUrin“-Beutel, untersuchte Versionen

Tab. 1 Untersuchungsergebnisse

Untersuchung	„CleanUrin“				Grenzen der Probenverwertbarkeit [16]
	Kein Punkt	Gelber Punkt	Roter Punkt	Grüner Punkt	
Sensorische Prüfungen					
Inspektion	Klar, gelb	Klar, gelb	Klar, gelb	Klar, gelb	k.A.
Olfaktorische Prüfung	Geruchlos	Geruchlos	Geruchlos	Geruchlos	k.A.
Physikochemische Parameter					
pH-Wert	7	7	5	6	< 4,0 oder > 9,0
Spezifisches Gewicht	1000	1005	1005	1005	< 1003
Osmolalität (mosmol/kg)	602	597	656	672	k.A.
Organische Bestandteile					
Kreatinin (mg/dl)	78	102	100	82	< 20 ^a oder > 350 ^b
Harnsäure (mmol/l)	n.n.	n.n.	n.n.	0,2	k.A.
Harnstoff (mmol/l)	245	236	265	256	k.A.
Pankreasamylase (U/l)	< 3 ^c	< 3 ^c	< 3 ^c	< 3 ^c	k.A.
(Desoxy-)Pyridinolin (nmol)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	k.A.
Tamm-Horsfall-Protein	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	k.A.
Elektrolyte (mmol/l)					
Natrium	146	134	207	224	k.A.
Kalium	37	41	4	4	k.A.
Chlorid	177	169	200	214	k.A.
Kalzium	< 0,25 ^c	< 0,25 ^c	< 0,25 ^c	< 0,25 ^c	k.A.
Phosphat	< 1 ^c	< 1 ^c	< 1 ^c	9	k.A.

k.A. keine Angabe, n.n. nicht nachweisbar.

^aVerdacht auf In-vitro- oder In-vivo-Urinverdünnung.

^bVerdacht auf zu geringe Flüssigkeitsaufnahme oder Einnahme von Kreatinpräparaten.

^cUnterhalb des „limit of quantification“ (LOQ). Resultate unterhalb des LOQ werden in dieser Arbeit als „nichtnachgewiesen“ interpretiert.

inspektorischen und olfaktorischen Prüfung unterzogen.

Analytik

Die vorliegenden Proben wurden auf die nachfolgend aufgeführten physikochemischen Parameter, Elektrolyte und organischen Bestandteile untersucht. Des Weiteren wurde eine qualitative chromatographische Analyse durchgeführt. Letztere und der qualitative Nachweis von Tamm-Horsfall-Protein wurden im Institut der Autoren vorgenommen. Die übrigen Analysen erfolgten in einem externen klinisch-chemischen Labor (Labor Viollier, 4002 Basel, Schweiz) mit den in Klammern angegebenen Methoden.

Physikochemische Eigenschaften:

- pH-Wert und spezifisches Gewicht (Teststreifen),
- Osmolalität (Gefrierpunktniedrigung),

Elektrolyte:

- Natrium, Kalium und Chlorid (ionenselektive Elektrode),

- Kalzium, Phosphat (Kolorimetrie),

organische Bestandteile:

- Konzentrationen von Kreatinin, Harnsäure, pankreaspezifische Amylase (enzymatisch),
- Konzentration von Harnstoff (Turbidimetrie),
- (Desoxy-)Pyridinolin-Crosslinks (Hochdruckflüssigkeitschromatographie),
- Tamm-Horsfall-Protein (Testkassette der Rapid Stain Identification of Urine®, RSID-Urine®, mit einem immunochromatographischen Streifen-Test auf der Basis von 2 spezifischen polyklonalen Kaninchenantikörpern).

Qualitative chromatographische Analyse

Die Urinproben wurden mithilfe der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, kombiniert mit hochauflösender Tandem-Massenspektrometrie (5600 TripleTOF, Fa. AB SCIEX, Framingham, MA, USA) ana-

lysiert und auf mögliche organische Inhaltsstoffe (Medikamentenwirkstoffe, Drogen, Metaboliten und organische Gifte) untersucht. Der zu analysierende Urin wurde 1:10 mit entionisiertem Wasser (Milli-Q-Qualität, Fa. Merck KGaA, Darmstadt) verdünnt, mit 3 internen Standards (Ecgoninmethylester-D3; Tramadol-13C-D3; Tetrahydrocannabinol-D3) versetzt und mithilfe eines 15-minütigen Gradientenprogramms aufgetrennt. Alle gefundenen Substanzen wurden anhand der Massengenauigkeit (<1,0 ppm) und der entstandenen Fragmentionen identifiziert.

Ergebnisse

Die untersuchten „CleanUrin“-Beutel beinhalten jeweils ca. 25 ml einer geruchlosen, gelb-klaaren Flüssigkeit. Die Resultate der Analysen sind im Detail in **Tab. 1** aufgeführt.

Von den 4 analysierten Versionen des „CleanUrin“ wies lediglich die Probe „kein Punkt“ ein spezifisches Gewicht unterhalb der üblichen Grenze der Probenverwertbarkeit auf. Der pH-Wert, die Osmolalität

M. Pfäßli · S. König · S. Srivastava

Synthetischer Urin. Zusammensetzung und Detektion

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Manipulation von Urinproben, insbesondere im Rahmen von Abstinenzkontrollen, stellt ein häufiges Problem dar. In einschlägigen deutschsprachigen Internetforen wird als erfolgversprechende Methode die Substitution durch synthetischen Urin diskutiert. Über die Zusammensetzung von kommerziell erhältlichen synthetischem Urin liegen jedoch keine Informationen vor.

Ziel der Arbeit. Die Zusammensetzung von 4 Versionen des im deutschsprachigen Raum bekanntesten synthetischen Urins („CleanUrin“) und deren Unterscheidbarkeit von Humanurin sollen untersucht werden.

Material und Methoden. Vier verschiedene, über den Handel bezogene Versionen

des Produkts „CleanUrin“ wurden auf ihre sensorischen und physikochemischen Eigenschaften sowie auf ihre Zusammensetzung (Elektrolyte und organische Bestandteile) analysiert.

Ergebnisse. Die untersuchten „CleanUrin“-Proben stellen im Wesentlichen wässrige Lösungen von Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium und Chlorid mit pH-Werten zwischen 5 und 7 dar. Die nachgewiesenen Substanzen liegen in mit Humanurin zu vereinbarenden Konzentrationen vor. Das spezifische Gewicht ließ in 3 der 4 Versionen keinen Verdacht auf synthetischen Urin aufkommen.

Diskussion. Das Erkennen der untersuchten „CleanUrin“-Proben als synthetischer Urin mit den üblicherweise zur Beurteilung der

Probenverwertbarkeit hinzugezogenen Parametern wie pH-Wert, spezifisches Gewicht und Kreatinin ist nicht sicher möglich. Mit Hilfe weitergehender Analytik (Chromatographie, Massenspektrometrie, Analyse auf Urinproteine und Stoffwechselprodukte) gestaltet sich die Unterscheidung zwischen synthetischem Urin und Humanurin jedoch problemlos. Der „Goldstandard“ zur Verhinderung einer Urinsubstitution bleibt jedoch die Urinabgabe unter Sicht.

Schlüsselwörter

Substanzmissbrauchsaufdeckung · Urinanalyse · Uringewinnung · Chromatographie/Massenspektrometrie · Forensische Toxikologie

Synthetic urine. Composition and identification

Abstract

Background. Tampering with urine samples is a frequent issue when it comes to drug-related examinations or investigations. According to discussions in relevant internet blogs, the use of substitute urine products seems to be a promising way to prevent the detection of substance use. Currently, no systematic data have been published regarding the composition of commercially available synthetic urine.

Objective. The chemical composition of four versions of the most commonly encountered synthetic urine in the German-speaking areas of Europe („CleanUrin“) was examined. In addition, analytical methods to differentiate between synthetic and human urine were investigated.

Material and methods. Four different versions of the synthetic urine sold under the brand name „CleanUrin“ were purchased and analyzed regarding their sensory and physicochemical characteristics as well as the composition (e.g. electrolytes and organic components).

Results. The synthetic urine specimens analyzed were basically aqueous solutions containing urea, creatinine, sodium, potassium and chloride (pH values between 5 and 7). The measured concentrations of the detected components in the synthetic urine specimens were similar to those of typical human urine. In three out of the four urine specimens the results obtained for specific gravity would not raise any doubts on the authenticity.

Conclusion. The identification of „CleanUrin“ specimens as synthetic urine by the commonly used parameters, such as pH value, specific gravity and creatinine is not possible with certainty; however, the differentiation between synthetic and human urine can easily be achieved using analytical techniques, such as chromatography, mass spectrometry and identification of urine proteins and metabolites. The gold standard for prevention of urine substitution still remains urine collection under direct observation.

Keywords

Substance abuse detection · Urinalysis · Urine collection · Chromatography mass spectrometry · Forensic toxicology

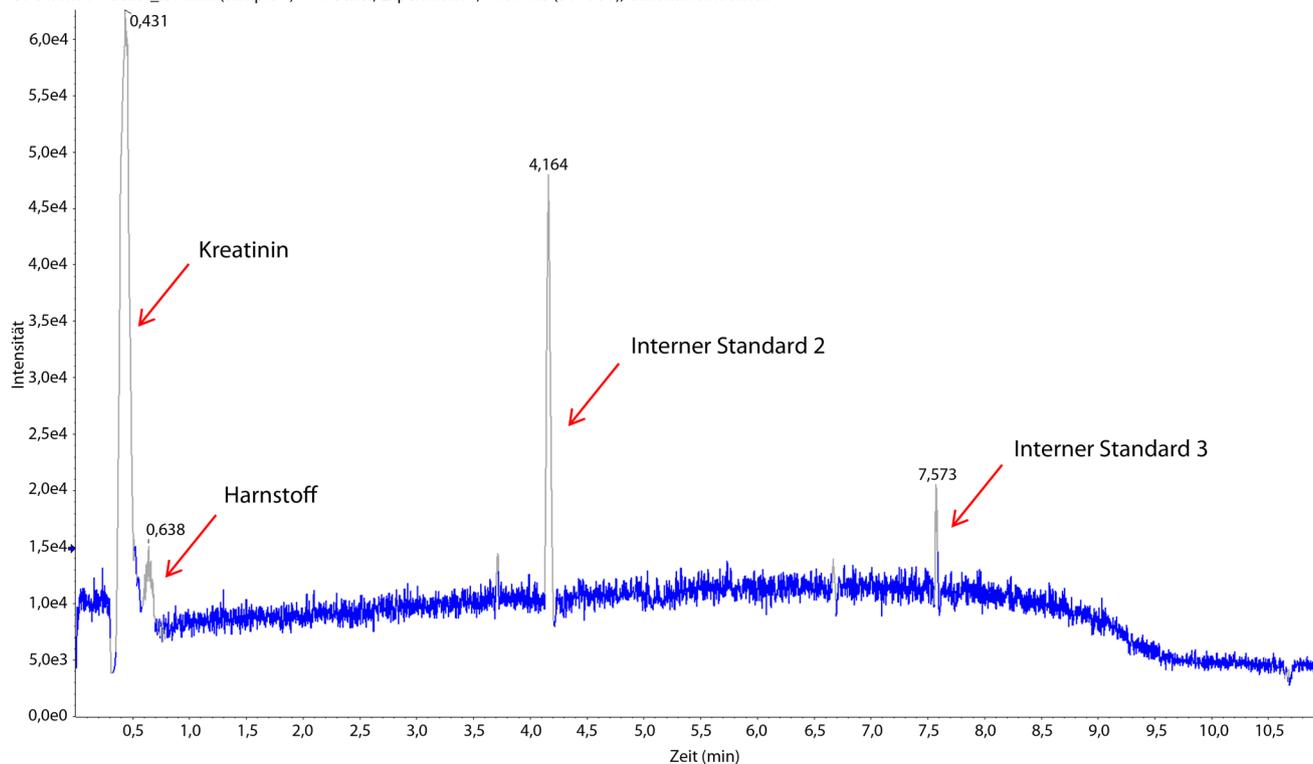
und die Kreatininkonzentration befanden sich in einem nicht gegen die Probenverwertbarkeit sprechenden Bereich [16]. Harnstoff, Kreatinin und die festgestellten Elektrolyte lagen in mit Humanurin zu vereinbarenden Konzentrationen vor. Kalzium konnte in keiner der Produktversionen festgestellt werden. Nicht nachweisbar mit der verwendeten Methodik waren in 3 der 4 Produktversionen Phosphat und Harnsäure, die im Humanurin vorkommen [19]. In der Version „grüner Punkt“ konnten Harnsäure und Phosphat in sehr niedrigen Konzentrationen festgestellt werden.

(Desoxy-)Pyridinolin-Crosslinks, pankreaspezifische Amylase und Tamm-Horsfall-Protein konnten in den „CleanUrin“-Proben nicht nachgewiesen werden.

Mithilfe der LC-MS/MS wurden Kreatinin und Harnstoff als organische Hauptkomponenten des „CleanUrin“ bestätigt (Abb. 2). Beide Substanzen wurden anhand der Massengenauigkeit (maximale Abweichung von 0,7 ppm für Harnstoff und 0,6 ppm für Kreatinin) sowie der eindeutigen Fragmentierungsmuster identifiziert. Für Harnstoff ergibt sich ein spezifisches Fragmention bei einem Masse-zu-Ladung-Verhältnis

(m/z) 44,013 und für Kreatinin spezifische Fragmentionen bei m/z 86,071 und m/z 44,050. Ein typisches Muster von Ausscheidungsprodukten, wie es im Humanurin vorliegt (Abb. 3), konnte nicht gefunden werden. Die weitere Auswertung auf gängige Medikamente, Drogen oder organische Gifte (mehr als 2000 Substanzen) verlief ebenfalls negativ. Gemäß den massenspektrometrischen Analysen handelt es sich bei den 4 Proben um wässrige Lösungen der organischen Substanzen Kreatinin und Harnstoff.

BPC from 14-Geller_IDA.wiff (sample 1) - 14-Geller, Experiment 1, +TOF MS (30 - 950); Gaussian smoothed



Interner Standard 1: Ecgoninmethylester-D3 (koeluiert mit Kreatinin)

Interner Standard 2: Tramadol-13C-D3

Interner Standard 3: Tetrahydrocannabinol-D3

Abb. 2 ▲ „CleanUrIn“ (Version ohne Punkt), organische Hauptbestandteile: Kreatinin und Harnstoff („LC-MS full scan“)

Diskussion

UrIn als Untersuchungsmatrix

UrIn stellt für viele analytische Untersuchungen die bevorzugte Matrix dar. Er ist nichtinvasiv zu gewinnen und kann ohne vorangehende Aufarbeitung direkt analysiert werden. Im UrIn konnten bislang mehr als 2600 Substanzen nachgewiesen werden [3, 20]. Die einfache Gewinnung des UrIns prädestiniert diesen aber auch zur Manipulation/Substitution.

Unterscheidung zwischen „CleanUrIn“ und HumanurIn

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass über die Bestimmung des pH-Werts, des spezifischen Gewichts und der Kreatininkonzentration der in deutschsprachigen Internetforen am häufigsten diskutierte synthetische UrIn „CleanUrIn“ nicht sicher von HumanurIn unterschieden werden kann.

Uringerruch

„CleanUrIn“ weist keinen typischen Uringerruch auf. Die olfaktorische Prüfung von abgegebenen UrInproben – gerade bei großem Probenanfall – erscheint jedoch aus hygienischen Gründen kaum praktikabel. Auch ist auf die Subjektivität und die mangelnde Dokumentierbarkeit dieser Prüfung sowie auf mögliche olfaktorische Einschränkungen des Prüfers (z. B. im Rahmen einer Rhinitis) hinzuweisen. Frischer, wenig konzentrierter HumanurIn kann außerdem einen wenig ausgeprägten Eigerruch aufweisen.

Sichtkontrolle

Die erfolgreiche Verwendung von synthetischem UrIn setzt voraus, dass die UrInabgabe nicht unter Sichtkontrolle erfolgt. Eine solche ist prinzipiell immer zu fordern, kann aber aufgrund äußerer Umstände (z. B. bauliche Situation, keine Kontrollperson gleichen Geschlechts verfügbar) nicht immer möglich sein. Bei Sichtkontrolle ist darauf zu achten, dass im

Handel auch mit künstlichem UrIn/FremdurIn befüllbare und täuschend echt aussehende Penisattrappen erhältlich sind [5].

Temperatur

Von einer sicheren Differenzierung über die unmittelbar nach UrInabgabe gemessene Temperatur darf nicht ausgegangen werden, wenn die kleinen „CleanUrIn“-Beutel lange genug körpernah getragen werden. Die Herstellerfirma des untersuchten synthetischen UrIns vertreibt spezielle Unterwäsche, in der die Beutel mit synthetischem UrIn in Einsteckfächern körpernah transportiert werden können [5].

Marker-Substanzen

Der Einsatz von oralen Marker-Substanzen auf Polyethylenbasis zur Detektion einer UrInsubstitution wird diskutiert (z. B. RUMA®-Marker; [7, 11, 15]). Diese Substanzen sollen anschließend in der UrInprobe nachgewiesen werden und eine sichere Zuordnung der UrInprobe zum Exploranden erlauben. Von der Deutschen

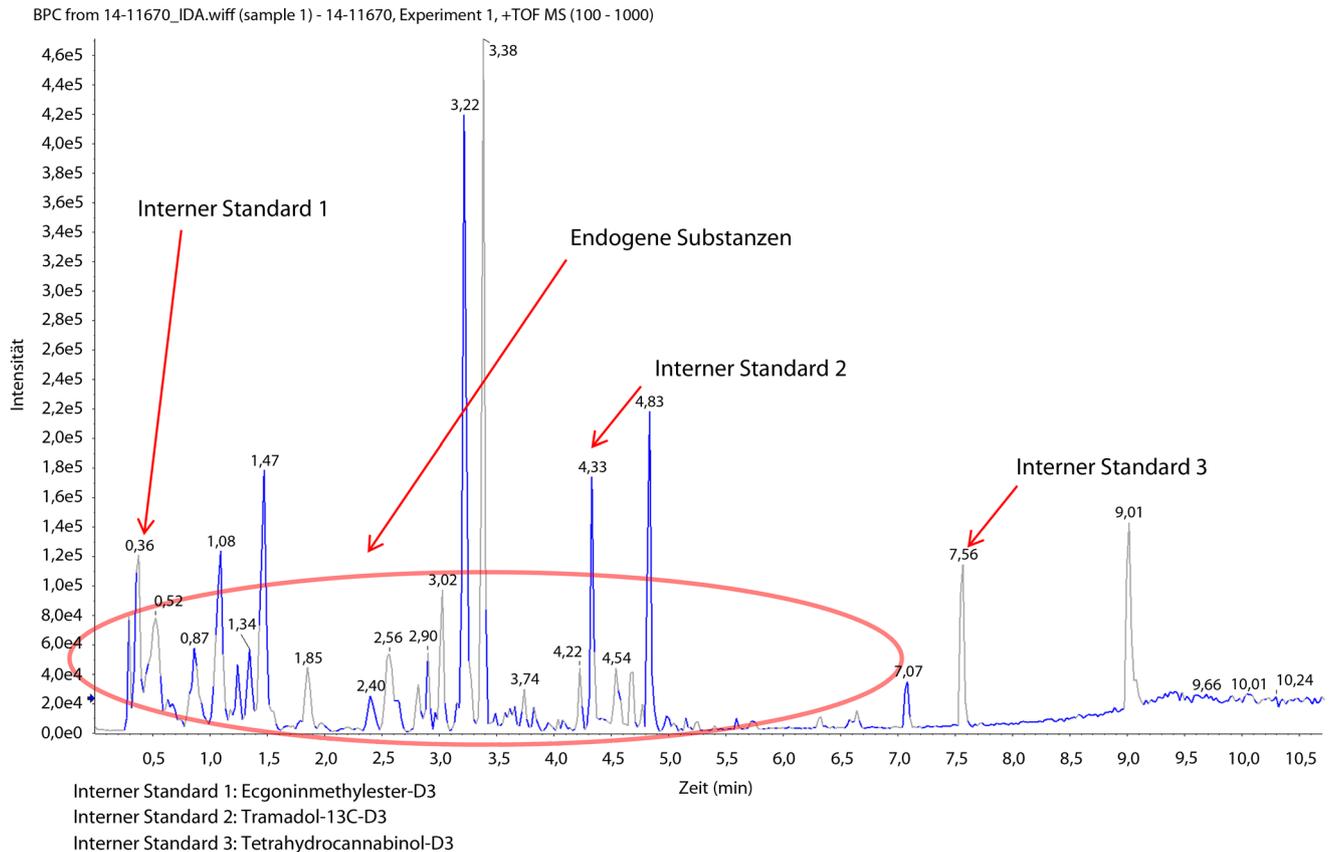


Abb. 3 ▲ Humanurin mit typischem Muster von endogenen Metaboliten („LC-MS full scan“)

Gesellschaft für Verkehrspsychologie e. V. (DGVP) und der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin e. V. (DGVM) werden diese Marker aufgrund der weiterhin bestehenden Möglichkeit einer Urinmanipulation (keine Sichtkontrolle) und wegen einer möglichen Störung von massenspektrometrischen Analysen durch Ionensuppression nicht empfohlen [16].

Humane Stoffwechselprodukte

In Fällen, in denen die Abgabe eines synthetischen Urins vermutet wird, empfiehlt es sich, den Probanden darauf anzusprechen. Der Verdacht sollte immer dann aufkommen, wenn keine Asservation unter Sichtkontrolle erfolgt und zusätzlich Verdachtsmomente wie völlig gelb-klarer Urin ohne typischen Uringeruch, auffälliges Verhalten des Probanden etc. vorliegen. Bei weiterhin bestehendem Verdacht und Abstreiten einer Substitution durch den Probanden können in der Urinprobe humane Stoffwechselprodukte bestimmt werden. In den untersuchten „CleanUrin“-Proben

waren zwar Harnsäure und die Elektrolyte Kalzium oder Phosphat nicht oder nur in sehr niedrigen Konzentrationen nachweisbar; ein Vorliegen in anderen Herstellungschargen ist aber aufgrund der leichten (und preiswerten) Verfügbarkeit der genannten Substanzen nicht ausgeschlossen. Auch ist die Interpretation von Elektrolytkonzentrationen im Urin aufgrund der großen physiologischen

Schwankungsbreite nicht immer einfach [19]. Geeigneter ist daher die Durchführung einer chromatographischen Untersuchung (z. B. LC-MS/MS) oder die Bestimmung von Stoffen, die künstlichem Urin nur schwierig beifügbar sind und die im Humanurin vorkommen. Hierzu gehören Proteine und komplexe Produkte des Humanmetabolismus. Wir besprechen diesbezüglich im Folgenden:

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

- Tamm-Horsfall-Protein,
- pankreasspezifische Amylase und
- (Desoxy-)Pyridinolin-Crosslinks.

Tamm-Horsfall-Protein. Das Tamm-Horsfall-Protein (TAP, auch Uromodulin genannt; [21]) weist beim Gesunden die höchste Konzentration aller Proteine im Urin auf (tägliche Ausscheidung von ca. 20–90 mg, Mittelwert ca. 50 mg). Das Glykoprotein mit einem Molekulargewicht (MG) von ca. 90.000 wird nur im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife und in der Pars convoluta des distalen Tubulus gebildet. Die physiologische Funktion des TAP ist nicht restlos geklärt. Das Protein bildet aber den Hauptbestandteil hyaliner Zylinder und scheint eine protektive Wirkung gegen Harnsteine und -infektionen aufzuweisen. Es wird auch zur forensischen Identifikation von Urinspuren verwendet [1, 2].

Pankreasspezifische Amylase. Einen weiteren Marker auf Humanurin stellt die pankreasspezifische Amylase dar (p-Amylase; [8]). Dieses Enzym katalysiert die Hydrolyse von 1,4- α -D-Glykosidbindungen, z. B. in Stärke. Es wird in den Acinuszellen des Pankreas gebildet und in den Verdauungstrakt sezerniert, gelangt aber auch ins Blut und kann wegen seines geringen MG von knapp 58.000 über die Nieren ausgeschieden werden. Bei Personen mit einer Makroamylasämie ist die Ausscheidung von p-Amylase deutlich reduziert (Bildung von Amylasekonglomeraten; [14]).

(Desoxy-)Pyridinolin-Crosslinks. (Desoxy-)Pyridinolin-Crosslinks stammen aus dem Knochenstoffwechsel (Verknüpfung von Kollagenfasern über Lysyl-/Hydroxylysyl-Reste). In der klinischen Medizin dienen sie als Maß des „Knochen-Turnover“ [10].

Verschiedene Aspekte bezüglich der Anwendbarkeit der soeben genannten Marker – z. B. deren Stabilität in gelagerten Urinproben oder eine veränderte Ausscheidung bei Erkrankungen – müssen in weiteren Studien noch geklärt werden.

Fazit für die Praxis

Der in dieser Studie untersuchte künstliche Urin „CleanUrin“ kann durch die Parameter spezifisches Gewicht, Kreatinin und pH-Wert, die üblicherweise zur Detektion einer Substitution verwendet werden, nicht sicher von Humanurin unterschieden werden. Eine Differenzierung ist durch die toxikologisch-apparative Analytik (z. B. LC-MS/MS) problemlos zu erhalten. Des Weiteren ist eine Unterscheidung über den fehlenden Nachweis von im Urin vorkommenden Proteinen und Stoffwechselprodukten auch mithilfe einfacher und leicht verfügbarer laborchemischer Methoden möglich. Hierzu zählen z. B. Tamm-Horsfall-Protein, p-Amylase und Pyridinolin-Crosslinks. „Goldstandard“ zur Verhinderung einer Urinsubstitution bleibt jedoch die Urinabgabe unter Sicht.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Pfäffli

Verkehrsmedizin, -psychiatrie und
-psychologie, Institut für Rechtsmedizin,
Universität Bern
Sulgenauweg 40, 3007 Bern
matthias.pfaeffli@irm.unibe.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Pfäffli, S. König und S. Srivastava geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Akutsu T, Ikegaya H, Watanabe K et al (2010) Evaluation of Tamm-Horsfall protein and uroplakin III for forensic identification of urine. *J Forensic Sci* 55:742–746
2. Akutsu T, Watanabe K, Sakurada K (2012) Specificity, sensitivity, and operability of RSID-urine for forensic identification of urine: comparison with ELISA for Tamm-Horsfall protein. *J Forensic Sci* 57:1570–1573
3. Bouatra S, Aziat F, Mandal R et al (2013) The human urine metabolome. *PLoS One* 8:e73076
4. Bush DM (2008) The U.S. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs: current status and future considerations. *Forensic Sci Int* 174:111–119
5. „CleanU“-Homepage. <http://www.cleanu.de>. Zugegriffen: 07. Sept. 2015
6. „Eve&Rave“-Homepage. <http://www.eve-rave.ch>. Zugegriffen: 07. Sept. 2015

7. Gauchel G, Huppertz B, Feiertag H et al (2003) Clinical use of polyethylene glycols as marker substances and determination in urine by liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 787:271–279
8. Gressner A, Arndt T (2013) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Springer-Verlag, Berlin, S 70–71
9. „Hanfburg“-Homepage. <http://www.hanfburg.de>. Zugegriffen: 07. Sept. 2015
10. Hlaing TT, Compston JE (2014) Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 51:189–202
11. Huppertz B, Gauchel G, Feiertag H et al (2004) Urine labeling with orally applied marker substances in drug substitution therapy. *Clin Chem Lab Med* 42:621–626
12. Jaffee WB, Trucco E, Levy S et al (2007) Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. *J Subst Abuse Treat* 33:33–42
13. Melanson SE (2009) Drug-of-abuse testing at the point of care. *Clin Lab Med* 29:503–509
14. Moriyama T, Tamura S, Nakano K et al (2015) Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. *Biochim Biophys Acta* 1854:658–667
15. Schneider HJ, Ruhl B, Meyer K et al (2008) Efficacy of a polyethylene glycol marker system in urine drug screening in an opiate substitution program. *Eur Addict Res* 14:186–189
16. Schubert W, Dittmann V, Brenner-Hartmann J et al (2013) Urteilsbildung in der Fahreignungsbegutachtung. Kirschbaum Verlag, Bonn, S 250–252
17. Skopp G, Pötsch L, Becker J et al (1998) Zur präanalytischen Phase chemisch-toxikologischer Untersuchungen I. Immunochemisches Drogenscreening im Urin – Erkennbarkeit von Manipulationen und Strategien bei rechtsmedizinischer Fragestellung. *Rechtsmedizin* 8:163–167
18. Thevis M, Geyer H, Sigmund G et al (2012) Sports drug testing: analytical aspects of selected cases of suspected, purported, and proven urine manipulation. *J Pharm Biomed Anal* 57:26–32
19. Thomas LEA (2012) Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. M., S 376, 522–523
20. Von Minden S, Von Minden W (2003) Analytik von Drogen und Medikamenten im Urin. *Suchtmed* 5:52–53
21. Vyletal P, Bleyer AJ, Kmoch S (2010) Uromodulin biology and pathophysiology – an update. *Kidney Blood Press Res* 33:456–475