

Vorwort zum Nachdruck¹ des Artikels

'Zwei systematische Fehler der "Ganzkörper"-Clearance bei abfallendem Blutspiegel und ihre gegenseitige Beeinflussung'

Scheinbar wendet sich diese Arbeit an einen sehr speziellen Kreis: Nuklearmediziner, die nach intravenöser Injektion eines radioaktiven Indikators bei abfallender Konzentration im Blut seine quantitative Elimination aus dem Blut durch eine spezifische Organfunktion messen wollen und dabei die durchdringende Gammastrahlung der Markierung einsetzen, um den Verlauf der Aktivität im Körper durch Messung von außen zu ermitteln.

Die für diese Methode im Folgenden nachgewiesenen Fehler haben einen über die spezielle Anwendung hinausgreifenden Geltungsbereich:

Wenn bei Stoffwechseluntersuchungen, auch ohne Einsatz einer radioaktiven Markierung, mit dem Prinzip der Verdünnungsmethode der Verteilungsraum der untersuchten Substanz bestimmt wird, führt der beschriebene 'Schwund' der injizierten Substanz, bevor sie Gelegenheit zu einer Durchmischung in diesem Verteilungsraum hat, zu einer unvermeidbaren Überbestimmung des Verteilungsraums.

Bei einer intravenösen Injektion herrscht nicht selten die Illusion vor, dass die applizierte Substanz vor dem Erreichen ihres Wirkungsortes durch den Kreislauf so verdünnt wird, dass alleine durch die enorme Verdünnung, z.B. weniger Milliliter in etwa 2,5 Liter Plasmavolumen, unerwünschte Wirkungen vermieden werden könnten, die bei einer direkten Zufuhr in das Organ zu befürchten wären. Bei Organen mit einem hohen Anteil am Herzminutenvolumen ist aber von Bedeutung, dass auch ein entsprechender Anteil der Substanz de facto nur geringfügig verdünnt in die zuführende Arterie des Organs verabreicht wird. Nur eine langsame Verabreichung kann die Konzentration der Substanz in diesem Organ vermindern, allerdings ohne die insgesamt dort einflutende Substanzmenge zu verändern.

Die Stoffwechsellistung eines Organs oder eines Gewebes hängt häufig von der Konzentration der zu verarbeitenden Substanz in der Arterie ab. Die klassische Regel der Stoffwechseluntersuchung, dass nur im Fließgleichgewicht ('Steady state'), also bei konstanter Konzentration einer Substanz durch das Gleichgewicht zwischen Bildung oder Einstrom in das Blut und ihrer Elimination durch den Stoffwechsel aus dem Blut die Konzentration im einfach erreichbaren venösen Blut repräsentativ für die Konzentration in der Arterie des Organs oder Gewebes ist, wird auch durch moderne, z.B. nuklearmedizinische Analyseverfahren nicht außer Kraft gesetzt.

Für das Verständnis wichtige Begriffe werden in einem Anhang erläutert. Bei der redaktionellen Überarbeitung wurde die neue deutsche Rechtschreibung berücksichtigt.

¹ Vortrag auf der 10. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Freiburg, 27.-30.09.1972 (Medico-Informationsdienste, Berlin 1975, S. 276-280)

Zwei systematische Fehler der "Ganzkörper"-Clearance bei abfallendem Blutspiegel und ihre gegenseitige Beeinflussung

H. Kuni, K. Naber, W. Bongartz, E. H. Graul

Bei der Methode der *Ganzkörper"-Clearance verwendet man zur Errechnung der Ergebnisse die Clearanceformel in der differenzierten Form (5):

$$C = \frac{-\frac{dm}{dt}}{P}$$

Führt man die Untersuchung, wie bisher ausschließlich, bei abfallendem Blutspiegel durch, wirkt sich sowohl im Zähler als auch im Nenner dieser Formel ein systematischer Fehler aus. Dieser Fehler ist umso größer,

1. je größer der Anteil der Durchblutung des Organs, dessen Clearanceleistung gemessen wird, am Herzminutenvolumen ist und
2. je größer die Extraktionsrate der Clearancesubstanz im relevanten Organ ist.

Bestimmung von $\frac{dm}{dt}$:

Die zur Erfassung der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Substanzmenge gewählte "Ganzkörper"-Geometrie, die tatsächlich eine Restkörpergeometrie ist (auf deren erhebliche Problematik (6) hier nicht eingegangen werden soll), muss individuell dadurch geeicht werden, dass man den Aktivitätsverlauf nach $t = 0$ zurück extrapoliert und der injizierten μCi -Menge zuordnet. Eine Extrapolation erfasst jedoch nur den stetigen Anteil eines Verlaufes. Je mehr die oben angeführten Bedingungen zutreffen, umso mehr kommt jedoch eine unstetige Komponente hinzu, die eine Überbestimmung von dm/dt bewirkt. Die Ursache der Unstetigkeit liegt darin, dass dem Organ unmittelbar nach i.v. Injektion in der ersten Zirkulationsphase pro Zeiteinheit eine wesentlich größere Substanzmenge angeboten wird als nach Durchmischung der Substanz. Die Unstetigkeit wurde durch fortlaufende Messung des Aktivitätsverlaufes im arteriellen Blut nach intravenöser Hippuraninjektion bewiesen. Durch Integration dieser Kurve und Multiplikation mit der konventionell bestimmten Clearance wurde der wahre Verlauf der Ganzkörperretention errechnet (Abb. 1). Der nach Oberhausen et al. (4) durch Rückextrapolation eines Polynom 2. Grades durch die Kurve von der

2. bis 7. Minute p.i. erhaltene y-Achsenabschnitt lag erwartungsgemäß immer eindeutig niedriger als der 100%-Wert, der einer gleichmäßigen Vermischung der applizierten Aktivität entspricht.

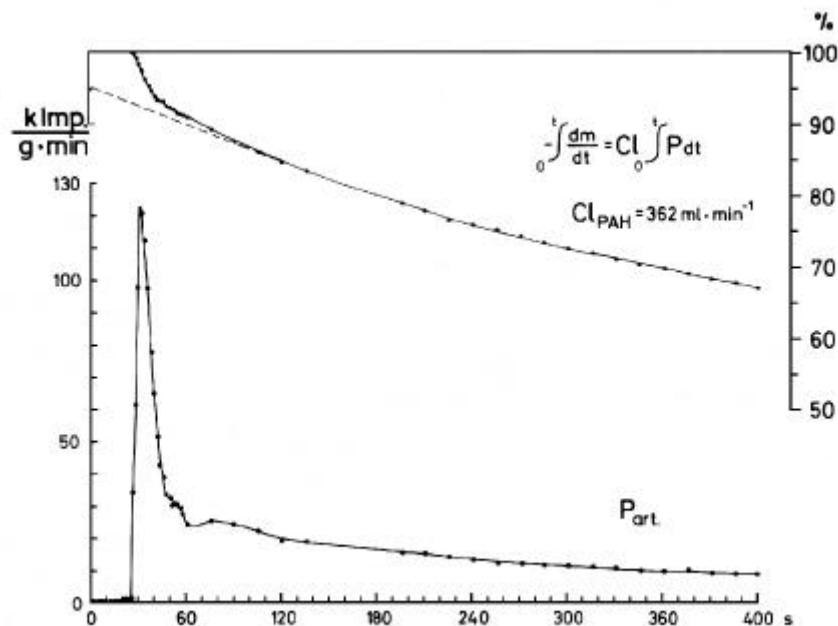


Abb. 1: Initialer arterieller Konzentrationsverlauf P_{art} nach i.v. Injektion von $384 \mu\text{Ci } ^{131}\text{I}$ -Hippuran, gemessen im Blut der A. femoralis (unten). Daraus berechnete Ganzkörperretention in Prozent der applizierten Dosis (oben). Als Differenzfaktor C-Hippuran/PAH wurde 0,96 angenommen (1). Gestrichelt: nach t_0 zurück extrapoliertes Polynom 2. Grades, berechnet durch den Verlauf von der 2. bis einschließlich 6. Minute $y = 95,63 - 0,0856x + 0,0000645x^2$

Zur Veranschaulichung vollziehe man folgendes Gedankenexperiment: Das gesamte Herzminutenvolumen durchströme unmittelbar die Nieren und die Clearance substanz werde dort vollständig extrahiert. Eine intravenös injizierte Dosis wird dann sofort hinter der Bleiabschirmung verschwinden, so dass bei der Eichung dieser Dosis eine Restkörperaktivität von Null gegenübersteht. Tatsächlich durchströmen bei körperlicher Ruhe immerhin etwa 20-25% des Herzminutenvolumens die Nieren.

Bestimmung von P:

Die Anwendung der oben genannten Clearanceformel geht davon aus, dass die venös gemessene Plasmakonzentration eine kurze (vernachlässigbare) Zeit später auch im Nierenarterienblut herrscht. Auf dem Weg dorthin wird jedoch aktivitätsarmes Blut aus den Nierenvenen zugemischt. Je mehr die oben genannten Bedingungen zutreffen, um so mehr wird im peripheren Venenblut P überbestimmt. Initial fanden wir arteriell höhere Konzentrationen als venös. Etwa 10 min. p.i. kehrte sich das Verhältnis um. 20-25 min. p.i. fanden wir die größte Differenz (Abb. 2). Das kurzfristige Konzentrationsgleichgewicht tritt also früher ein, als Pixberg und Just (7) annahmen. Sie erhielten die besten Clearanceergebnisse 20-25 min. p.i. wohl deshalb, weil zu diesem Zeitpunkt der Fehler durch die

Konzentrationsdifferenz Vene-Arterie den Fehler durch die "Ganzkörper"-Geometrie-Eichung noch am besten kompensiert.

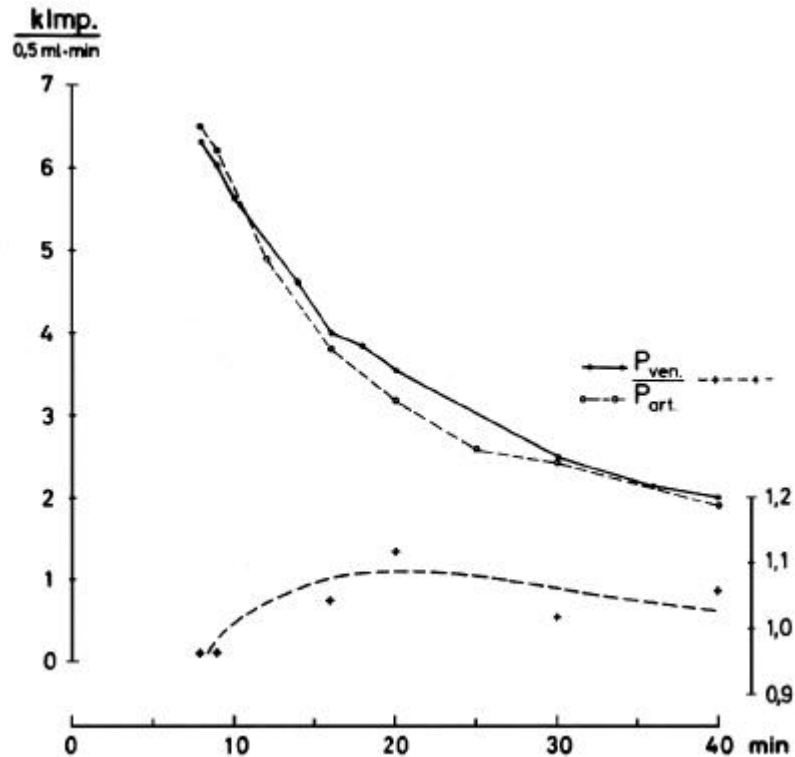


Abb. 2; Konzentrationsverlauf im Plasma nach i.v. Injektion von 384 μCi ^{131}I -Hippuran (derselbe Pat. wie in Abb. 1) in der Vena basilica P_{ven} und in der A. femoralis P_{art} sowie der Quotient $\frac{P_{\text{ven}}}{P_{\text{art}}}$ (rechte Skala).

Da beide Fehler im Prinzip die gleiche Ursache haben und gleichsinnig wirken, können sie sich in günstigen Fällen aufheben. Da aber

1. der Anteil der Nierendurchblutung am Herzminutenvolumen, insbesondere durch Steigerung des Herzminutenvolumens durch Aufregung, zwischen der Zeit der initialen Durchmischung des Tracers und der Abnahmezeit der venösen Plasmaprobe stark ändern kann und
2. die Differenz zwischen der venösen und arteriellen Tracerkonzentration durch Verteilungsvorgänge zwischen intra- und extravasalem Raum zusätzlich nicht nur von Patient zu Patient, sondern auch bei einem Patienten im Laufe der Untersuchung ständig modifiziert wird, kann ein beachtlicher Restfehler bleiben.

Aus diesen Ergebnissen folgt:

1. Die grundsätzliche Feststellung, dass das Verfahren der "Ganzkörper"-Clearance bei abfallendem Blutspiegel im Sinne von Kleinschmidt (3) als Clearance-ähnliches Verfahren einzustufen ist, das zwar im statistischen Durchschnitt mit dem klassischen Verfahren gut korrelierende Ergebnisse liefern kann, bei dem jedoch im Einzelfall eine Übereinstimmung mit der echten Clearance zufällig ist.
2. Dass dieses Verfahren bei seiner Wertung (Aufwand gegen Resultat) sich mit den anderen Clearance-ähnlichen Verfahren messen muss. Die angeführten Bedenken gelten insbesondere für die Hippuran-Clearance, die für die simultane Anwendung mit dem Nephrogramm propagiert wird (2). Quantitativ entsprach der gemessene Fehler (Abb. 1 und 2) mit ca. 4% bei einem funktionell einnierigen Patienten etwa den theoretischen Überlegungen. Er wurde im Versuch sicher durch die erhebliche Aufregung des Patienten und die resultierende Steigerung des Herzminutenvolumens vermindert. Dazu kommen der initiale Abstrom und spätere Rückstrom der Substanz aus dem intravasculären Raum und zurück, die den Fehler grundsätzlich etwas vermindern, insgesamt aber eine zusätzliche Unbekannte bedeuten.

Literatur:

1. CUTLER, R. E., GLATTE, H.: Simultaneous measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow with ⁵⁷Co-Cyanocobalamin and ¹²⁵I-Hippuran. Lab. Clin. Med. 65, 1041 (1965)
2. KIRSCH, W. OBERHAUSEN, E. GLÖBEL, B., BICHLER, K., MAY, P.: Experimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der getrenntseitigen Nierenclearance durch externe Gammastrahlenmeßung. – 6. Jahrestg. d. Ges. Nuclearmed. Wiesbaden 1968 In: G. Hoffmann und H. A. Ladner: Radioisotope in Pharmakokinetik und klinischer Biochemie, Schattauer Verl., Stuttgart – New York, 1970, S. 707
3. KLEINSCHMIDT, A.: Klinische Methoden der morphologischen und funktionellen Nierendiagnostik. In: Schwieck, H. Handbuch der Inneren Medizin Bd. VIII/1, Springer Verlag, Berlin 1968
4. OBERHAUSEN, E., BERBERICH, R., HEINRICH, W.: Nuklearmedizinische Bestimmung der Nierenclearance. Electromedica 42 (1972)
5. OBERHAUSEN, E., ROMAHN, A.: Bestimmung der Nierenclearance durch externe Gammastrahlenmeßung. 5. Jahrestg. d. Ges. Nuclearmed. Wien 1967 In: G. Hoffmann u. R. Höfer: Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik. Schattauer Verl. Stuttgart – New York 1968, S. 323
6. PIXBERG, H. U.: Renale Ganzkörperclearance. 7. Jahrestg. Ges. Nuclearmed. Zürich 1969 In: W. Horst u. H. W. Pabst: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin, Schattauer Verl. Stuttgart – New York 1971 S. 250
7. PIXBERG, H. U., JUST, G.: Bestimmung des effektiven Nieren-Plasmadurchstroms mit ¹³¹I-Hippursäure Ganzkörper-Clearance. Dtsch. Med. Wschr. 96, 156 (1971)

Erläuterungen

Clearance

(= Klärwert) wurde ursprünglich in der Physiologie der Niere verwendet, um die Menge an Blut (im Endeffekt des Wassers ohne zelluläre Bestandteile und ohne Bluteiweiße) pro Zeiteinheit zu beschreiben, die bei einer Passage des Organs vollständig von einer Substanz gereinigt wird. Wird die Substanz tatsächlich komplett aus dem Blut entfernt, entspricht die Clearance der Organdurchblutung. Bei einer nur teilweisen Elimination kennzeichnet Clearance ein virtuelles Teilvolumen des einströmenden Blutes, das völlig gereinigt wird, während das übrige Volumen unverändert das Organ passiert.

Später wurde die grundlegende Bedeutung erkannt und diese Betrachtungsweise auf viele analoge Funktionen im Stoffwechsel übertragen, z.B. die Clearance des Jodids durch die Schilddrüse, des Eisens durch das blutbildende Knochenmark etc.

$$C \text{ [ml/min]} = \frac{S \text{ [mg/min]}}{c_A \text{ [mg/ml]}}$$

Zur Ermittlung der Clearance C wird die aus dem Blut eliminierte Substanzmenge pro Zeiteinheit S durch die Konzentration in der zuführenden Arterie c_A dividiert.

Klinische Bedeutung

Die Clearanceformel lässt erkennen, dass die Abhängigkeit zwischen der damit erfassten Funktion eines Organs und der Konzentration der zu verarbeitenden Substanz durch eine Hyperbel beschrieben wird (s. Abb. I). Wird z.B. durch eine Erkrankung die Organfunktion halbiert, so muss es zu einer Verdoppelung der Substanzkonzentration kommen, damit dieselbe Menge an Substanz verarbeitet werden kann.

$$c_A = \frac{S}{C}$$

Dieser Zusammenhang hat zwei wesentliche Konsequenzen:

Wird die Organfunktion durch eine krankhafte Einwirkung vermindert, beeinflusst das zunächst die Konzentration einer durch die Clearance aus dem Blut ausgeschiedenen Substanz nur relativ geringfügig. Wenn eine erhöhte Blutkonzentration dieser Substanz das Wohlbefinden oder andere Körperfunktionen beeinträchtigt, sind die Auswirkungen der krankhaften Einwirkung also zunächst nicht oder kaum zu bemerken. Die Leistungsfähigkeit kann also auch bei starken Einschränkungen des Organs noch für den Organismus ausreichend sein.

Dieser positive Zusammenhang hat allerdings auch eine Kehrseite: So kann z.B. eine der beiden Nieren verloren gehen, ohne dass die dadurch erhöhte Konzentration harnpflichtiger Substanzen bei Laboruntersuchungen bemerkt wird, weil sich die Veränderung noch innerhalb der weiten Varianz zwischen verschiedenen Personen bewegt, oder Störungen des Befindens auslöst, die der zugrunde liegenden Erkrankung zugeordnet werden und Anlass zu weiteren gezielten Untersuchungen sein können. Erst nach einer schweren Zerstörung des Organs, wenn wertvolle Zeit für eine Therapie verstrichen ist, kommt es zu einem dramatischen Anstieg der Substanzkonzentration mit entsprechenden Krankheitserscheinungen.

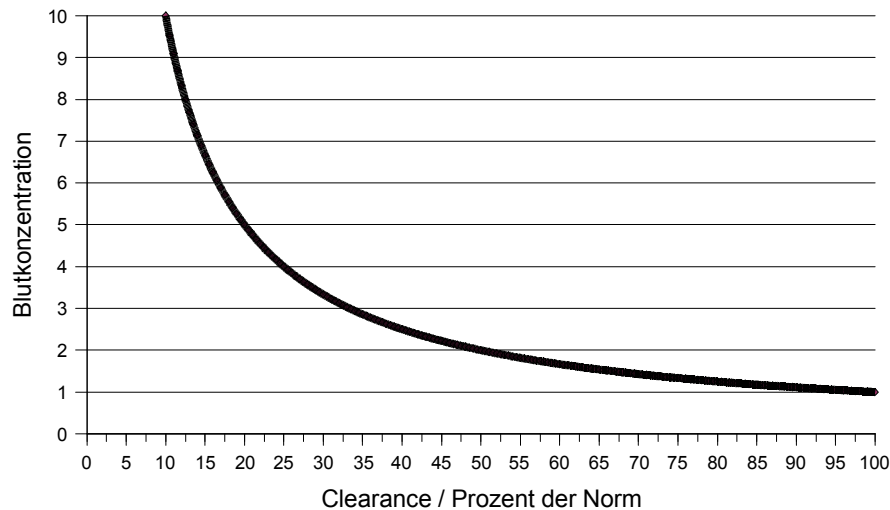


Abb. I: Abhängigkeit der Blutkonzentration einer Clearancesubstanz von der Clearance.

In diesem Spätstadium kann durch Messung der Substanzkonzentration im Blut und ihrer Veränderungen die Entwicklung der Krankheit empfindlich verfolgt werden. Im Frühstadium einer Erkrankung ist eine solche Untersuchungsmethode blind. Hier liegen die Stärke und Bedeutung einer quantitativen Bestimmung der Clearance.

Bestimmung der Substanzmenge pro Zeiteinheit

Soll die Clearance einer Substanz bestimmt werden, die aus dem Körper ausgeschieden wird, und ist die Ausscheidung gut zugänglich, dann bietet es sich an, die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge dadurch zu bestimmen, dass ihre Konzentration in der Ausscheidung (z.B. bei einer harnpflichtigen Substanz im Urin) und das pro Zeit ausgeschiedene Volumen gemessen werden.

So einfach die Sammlung einer Ausscheidung wie des Urins zunächst erscheinen mag, in der Praxis können durch unvollständige Entleerung der Harnblase Fehler auftreten, die bei kurzer Sammelperiode entweder belastende Eingriffe erfordern oder durch sehr lange Sammelperioden (z.B. über 24h) vermindert werden müssen. Lange Sammelperioden können ihrerseits Anlass für eine Unvollständigkeit sein.

Zur Messung der Clearance kann auch eine nicht körpereigene Substanz verwendet werden, die aufgrund chemischer oder physikalischer Eigenschaften (z.B. einer radioaktiven Markierung) gemessen werden kann. Dabei wurde versucht, bei einer kontinuierlichen Zufuhr die Einstellung einer konstanten Blutkonzentration abzuwarten, die ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und durch die Clearance verarbeiteten Substanzmenge anzeigen sollte, und dann anhand der zugeführten Substanzmenge pro Zeiteinheit indirekt die vom Organ verarbeitete Substanzmenge pro Zeiteinheit zu bestimmen. Häufig steht aber der Umsatz der Substanz in einem sehr ungünstigen Verhältnis zum sehr großen Verteilungsraum, so dass durch dessen dämpfenden Einfluss Fehler im Gleichgewicht nur schlecht bemerkt werden.

Diese Schwierigkeiten und der fehlende Zugang zu vielen Ausscheidungen ohne belastende Eingriffe (z.B. zur Galle) oder gar bei Organen, die ihre „Ausscheidung“ nur an das Blut abgeben, wurden durch nuklearmedizinische Techniken überwunden. Dabei wird die vom Organ aufgenommene Substanzmenge entweder indirekt durch ihr Verschwinden aus dem Blut oder aufgrund ihrer Anreicherung im Organ bestimmt.

Bestimmung der Blutkonzentration

Für die Leistung eines Organs ist die Konzentration im zuführenden Blutgefäß, der Arterie, entscheidend, deren Blut aber ohne belastende Eingriffe nicht zugänglich ist. Deshalb wird als Ersatz auf das leichter erreichbare Blut einer peripheren Vene zurückgegriffen. Soll bei einer zugeführten Fremdschubstanz erreicht werden, dass die Konzentration in der Vene repräsentativ für die in der zuführenden Organarterie ist, muss durch eine aufwändige Dauerinfusion die durch die Clearance eliminierte Substanz kontinuierlich ersetzt werden. Viele Methoden - auch nuklearmedizinische - versuchen, diesen Aufwand durch Methoden zu ersetzen, die nach einmaliger Injektion der Fremdschubstanz das Verschwinden aus dem Blut verfolgen. Der dabei auftretende Fehler wird in dieser Arbeit abgehandelt.

Die Injektion einer Fremdschubstanz wird bei Stoffwechseluntersuchungen auch verwendet, um den Verteilungsraum dieser Substanz mit der Verdünnungsmethode zu bestimmen. Dabei wird nach Gleichverteilung der applizierten Substanz dem Verteilungsraum eine repräsentative Probe entnommen. Das Verhältnis der in dieser Probe gefundenen Substanzmenge zur insgesamt verabreichten entspricht dem Verhältnis des Volumens dieser Probe zum Volumen des Verteilungsraums. Mit einem einfachen Dreisatz kann also aus dem bekannten Volumen der Probe, der gefundenen Substanzmenge sowie der verabreichten Substanzmenge das Volumen des Verteilungsraums berechnet werden.

Die Probe kann erst einige Zeit nach der Applikation entnommen werden, wenn sie sich ausreichend im Verteilungsraum durchmischt hat. In dieser Zeit verschwindet aber eine Substanz häufig in erheblichem Umfang aus dem Verteilungsraum. Es muss dann durch Zurückrechnen die virtuelle Konzentration errechnet werden, die zum Zeitpunkt der Applikation bei sofortiger idealer Durchmischung geherrscht hätte. Bei einem Vergleich mit verschiedenen rasch eliminierten Substanzen hat sich gezeigt, dass der Verteilungsraum sich dabei umso größer errechnet, je rascher die Substanz eliminiert wird. Die Ursache dieses Phänomens wird in der vorliegenden Arbeit gezeigt.