Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 27 (1971)

Artikel: Renale clearances mit Isotopen

Autor: Vorburger, C.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307880

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Aus der Medizinischen Abteilung des Stadtspitals Baden
Chefarzt: PD. Dr. C. Vorburger

Renale Clearances mit Isotopen[1]

C. Vorburger

Die Radioaktivität γ-Strahlen emittierender Isotopen ist ausserordentlich einfach und genau zu bestimmen. Deshalb strebt man danach, für klinische Funktionsprüfungen mit radioaktiven Isotopen markierte Indikatoren zu verwenden, vor allem dort, wo die biochemische Bestimmung der Indikatoren kompliziert und zeitraubend ist. Von dieser Möglichkeit wurde in den vergangenen Jahren auch in der Nephrologie enthusiastisch und forsch Gebrauch gemacht. So wurde versucht, in Inulin I^{131}, C^{14} oder Cr^{51} zu inkorporieren [14]. Jodierte Inulinverbindungen liessen Wünsche hinsichtlich Stabilität in vivo offen [32]. Cr^{51}-markiertes Inulin ist schwierig herzustellen, und die Qualitätskontrolle ist kompliziert. Mit C^{14} oder Tritium markiertes Inulin wird im Flüssigkeitsszintillationszähler bestimmt, was eine anspruchsvolle Probenzubereitung voraussetzt. Diese beiden Substanzen werden in der Physiologie, vor allem in der Mikropunktionstechnik, heute häufig verwendet, während der klinischen Verwendung ethische Probleme (Strahlenbelastung) durch die sehr langlebigen radioaktiven Isotopen C^{14} oder Tritium im Wege stehen. Problematisch gestaltet sich die Markierung von Natrium-paraaminohippurat (PAH). Aus diesem Grunde wurde in den vergangenen Jahren zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats eine Reihe von Ersatzindikatoren, die in keiner Weise chemisch mit dem Inulin verwandt sind, vorgeschlagen. Als Ersatzindikator für PAH wurden einerseits das chemisch verwandte Natrium-orthojodohippurat (OJH) und andererseits das früher zur Bestimmung des renalen Plasmadurchflusses eingesetzte Jodopyrazet (Diodrast-JPT) verwendet, wobei man sich auf die von Smith u. Mitarb. [29] gefundene Identität der Clearances mit PAH verliess. Obwohl für Speziallaboratorien und für wissenschaftliche Untersuchungen die Standardindikatoren Inulin und PAH dadurch ihre Bedeutung keineswegs verloren haben, bringen gewisse mit radioaktiven Isotopen markierte Ersatzindikatoren für die tägliche Routine

[1] Mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

und auch für kleinere Spitäler, die über einen γ-Strahlen-Messplatz verfügen, eine wesentliche Erleichterung. Es ist aber für den Nichtspezialisten heute schwierig, sich im Gewirr der verschiedenen Empfehlungen zurechtzufinden, um so mehr, als die Einführung radioaktiver Ersatzindikatoren einfachere, im vergangenen Jahrzehnt als eindeutig nicht brauchbare Clearance-Ersatzverfahren wiederbelebt hat. Es scheint deshalb gerechtfertigt, eine kritische Standortbestimmung der Bedeutung radioaktiver Ersatzindikatoren zu geben. Aus naheliegenden Gründen wird dabei das Hauptgewicht auf die Standard-Clearance-Technik mit dem Urin/Plasma-Quotienten (UV/P) gelegt, denn nur diese quantitative Prüfung gestattet die einwandfreie Beurteilung eines Ersatzindikators. So werden sich die ersten beiden Kapitel mit den radioaktiven Ersatzindikatoren zur Bestimmung der glomerulären Filtration und des renalen Plasmaflusses beschäftigen. Mit diesen Voraussetzungen soll versucht werden, die clearanceähnlichen Verfahren mit radioaktiven Indikatoren vergleichsweise zu bewerten.

Standardclearances mit Isotopen

1. Radioaktive Ersatzindikatoren zur Bestimmung der glomerulären Filtration

Ein idealer Ersatzindikator für Inulin sollte, wie Inulin selbst, metabolisch inert, nur durch glomeruläre Filtration ausgeschieden werden und nicht an Plasmaeiweiss gebunden sein. Ferner muss das radioaktive Isotop fest an das Restmolekül gebunden sein, also eine hohe Stabilität, nicht nur in vitro, sondern auch in vivo aufweisen, da wir mit der Radioaktivitätsmessung ja nur als Pars pro toto die Menge des radioaktiven Isotops messen. Jodid z. B. hat nur eine bruchteilige renale Clearance von Inulin und wird ausserdem noch von der Schilddrüse kapturiert. Die Herstellungskosten der Substanz sollten nicht zu hoch und die Qualitätskontrolle sollte einfach sein. Damit schrumpft die Auswahl der heute empfohlenen Ersatzindikatoren bereits ganz empfindlich zusammen. Jodierte Inulinverbindungen sind wegen mangelnder Stabilität und komplizierter Herstellungsverfahren verlassen worden [32]. Das mit viel Enthusiasmus empfohlene, mit Cr^{51} markierte Inulin [19] vermochte sich in der Praxis nicht durchzusetzen, weil offenbar die empfohlene Methode nur einen geringen Teil des Inulins zu chromieren vermag und eine zuverlässige Qualitätskontrolle praktisch nicht durchführbar ist[2]. Mit C^{14} oder Tritium markiertes Inulin und mit Kobalt (Co^{57}) markiertes Vitamin B_{12} fallen für den Routinegebrauch ausser Betracht, da bei diesem die individuelle Bindung an Plasmaeiweiss bestimmt werden muss [15]. Es verbleiben mit I^{125} oder I^{131} markiertes *Natriumdiatrizoat* (Radio-Hypaque) oder *Natriumjodthalamat* (Radio-Conray), mit Cr^{51} markiertes Äthylendiamintetraazetat (Cr^{51}-EDTA) und mit Lantan (La^{140}) cheliertes Diäthylentriaminopentaazetoazetat (DPTA-La^{140}).

---

[2] Persönliche Mitteilung von W. Hügli, Eidgenössisches Reaktorinstitut, Würenlingen.

1.1. Radio-Hypaque I^{125} bzw. I^{131} (DTZ)

Ausführliche simultane Untersuchungen mit Inulin und Radio-Hypaque sind von der Mayo-Gruppe [16, 17] durchgeführt worden. Die Regressionsgleichung

$$C_{In} = 3{,}42 + 0{,}993 \cdot C_{DTZ}$$

ergibt praktisch Identität beider Clearances. DTZ hat aber den Nachteil einer von Fall zu Fall variierenden Eiweissbindung zwischen 8 und 27% (Amicon R-Ultrafiltriermembran [16, 17]). Trägt man im Einzelfall der Plasmaeiweissbindung Rechnung, liegt die DTZ-Clearance im Durchschnitt 22% über derjenigen von Inulin, was für eine zusätzliche tubuläre Sekretion spricht. Dieser Umstand dürfte dafür verantwortlich sein, dass Radio-Hypaque in den USA nicht mehr kommerziell erhältlich ist [17].

1.2. Radio-Conray I^{125}, I^{131} (IOT)

Eine definitive Beurteilung dieses Ersatzindikators ist heute noch nicht möglich. ANDERSON u. Mitarb. [1] fanden die Regressionsgleichung

$$C_{In} = 6{,}7 + 0{,}9 \cdot C_{IOT}$$

während MAHER u. Mitarb. [16]

$$C_{In} = 1{,}08 \cdot C_{IOT}$$

errechneten. ELWOOD u. Mitarb. [6] kommen auf einen Quotienten C_{IOT}/C_{In} von 1,02 (0,93–1,09). MAHER u. Mitarb. [16] fanden eine beträchtliche und im Einzelfall variierende Bindung an Plasmaeiweiss zwischen 8 und 27%. Berücksichtigt man nur den ultrafiltrierbaren Teil von Radio-Conray, kommt die Clearance durchschnittlich 13% über diejenige von Inulin zu liegen [16]. Auch für Radio-Conray muss demzufolge eine tubuläre Sekretion angenommen werden. Plasmaeiweissbindung und tubuläre Sekretion können sich im Einzelfall natürlich mehr oder weniger kompensieren, so dass dann eine zufällige Übereinstimmung mit der Inulinclearance beobachtet werden kann. Diese Umstände lassen Radio-Conray kaum als einen idealen Ersatzindikator für Inulin erscheinen.

1.3. Lantan 140, Diäthylentriaminopentoazetoazetat (DTPA-La^{140})

Nach FUNCK-BRENTANO u. Mitarb. [10] scheint dieser sehr stabile Komplex ein aussichtsreicher Ersatzindikator zu sein. Im Durchschnitt fanden diese Autoren eine 3% geringere Clearance als mit Inulin. Die Untersuchungen sind allerdings an einem kleineren Kollektiv (24 Probanden) durchgeführt worden, und ausserdem verunmöglicht die statistische Bearbeitung der Resultate eine definitive Beurteilung. Unseres Wissens sind keine anderen vergleichenden Untersuchungen mit DTPA-La^{140} gemacht worden, so dass dessen Bedeutung im jetzigen Zeitpunkt schwer abzugrenzen ist.

1.4. $Na_2 \cdot Cr \cdot (Cr^{51}) \cdot EDTA$ (Cr^{51}-EDTA)

Cr^{51}-EDTA ist in den letzten Jahren recht eingehend studiert worden. In der Tat genügt Cr^{51}-EDTA vielen der eingangs gemachten Anforderungen.

So ist die Substanz relativ einfach und billig herzustellen, in vitro und in vivo ausserordentlich stabil. Die Plasmaeiweissbindung ist gering und variiert je nach Autor zwischen 0,5 und 2% [14]. Cr^{51} hat eine angenehme Halbwertzeit von 28 Tagen und einen einzigen Photo-«Peak» im Bereich von 323 Kev. Die Beziehung zur Inulinclearance wird allerdings verschieden beurteilt. Während HEATH u. Mitarb. [13] für Cr^{51}-EDTA durchschnittlich eine 14- bis 16%ig niedrigere Clearance fanden, berechneten FAVRE u. Mitarb. [8] aus ihren Daten die Regressionsgleichung

$$C_{In} = 1{,}024 \cdot C_{Cr^{51}\text{-EDTA}} - 0{,}095$$

Zwischen diesen beiden Extremen liegen die Daten von HESSE u. Mitarb. [14] (5–9% geringere Cr^{51}-EDTA-Clearance) und diejenigen von GARNETT u. Mitarb. [11] mit der Regressionsgleichung

$$C_{In} = 1{,}075 \cdot C_{Cr^{51}\text{-EDTA}} - 3{,}06$$

Diese Unterschiede deuten auf einen heiklen Punkt in den vergleichenden Untersuchungen: Die biochemische Bestimmung von Inulin. Unter optimalen Bedingungen beträgt der Variationskoeffizient der Inulinbestimmung ca. 5% [32]. Vergleichende Untersuchungen müssen deshalb an einem sehr grossen Kollektiv durchgeführt werden. So haben wir vor 4 Jahren bei 79 Probanden mit normaler Nierenfunktion und Nierenfunktionseinschränkungen verschiedensten Ausmasses in 181 Clearanceperioden simultan die Standardclearance von Inulin und von Cr^{51}-EDTA bestimmt [32]. Inulin wurde sowohl nach der Anthronmethode [4] wie mit der Resorzinolmethode [26] bestimmt.

Diese Untersuchungen wurden mit simultanen Bestimmungen der Clearances von Natriumthiosulfat, einem weiteren biochemisch bestimmbaren Indikator der glomerulären Filtration [22, 23] und Cr^{51}-EDTA ergänzt (Abb. 1). Die Clearance von Cr^{51}-EDTA liegt um 6,6–8,4% unter derjenigen von Inulin bzw. Natriumthiosulfat. Der Unterschied ist nicht erklärbar. Die Bindung an Plasmaeiweiss beträgt höchstens 2% [14]. Die hohe Komplexitätskonstante ($k = 10^{24}$) und die praktisch vollständige Wiedergewinnung von Cr^{51}-EDTA im Urin sprechen gegen eine Abdissoziation von Chrom [14]. Da das Verhältnis zur Inulinclearance weder durch das Harnzeitvolumen noch durch die verwendete Plasmakonzentration von Cr^{51}-EDTA beeinflusst wird, scheint eine tubuläre Rückresorption nicht sehr wahrscheinlich [32]. Obwohl die Unterschiede der Clearances von Cr^{51}-EDTA und den Standardindikatoren statistisch hochsignifikant sind, erlaubt die Art der Punkteverteilung die Benützung der Regressionsgeraden als Eichkurve. Die doppelte Standardabweichung um die Y-Achse (in Abb. 1 mit einer gestrichelten Linie dargestellt) ist klein genug, um aus der Cr^{51}-EDTA-Clearance mit vernünftiger Sicherheit die Inulinclearance voraussagen zu können. Die Cr^{51}-EDTA-Clearance muss allerdings mit einem Korrekturfaktor von 1,07 multipliziert werden. Obwohl der nicht erklärbare Unterschied zu den Standardindikatoren störend wirkt, kann Cr^{51}-EDTA für den

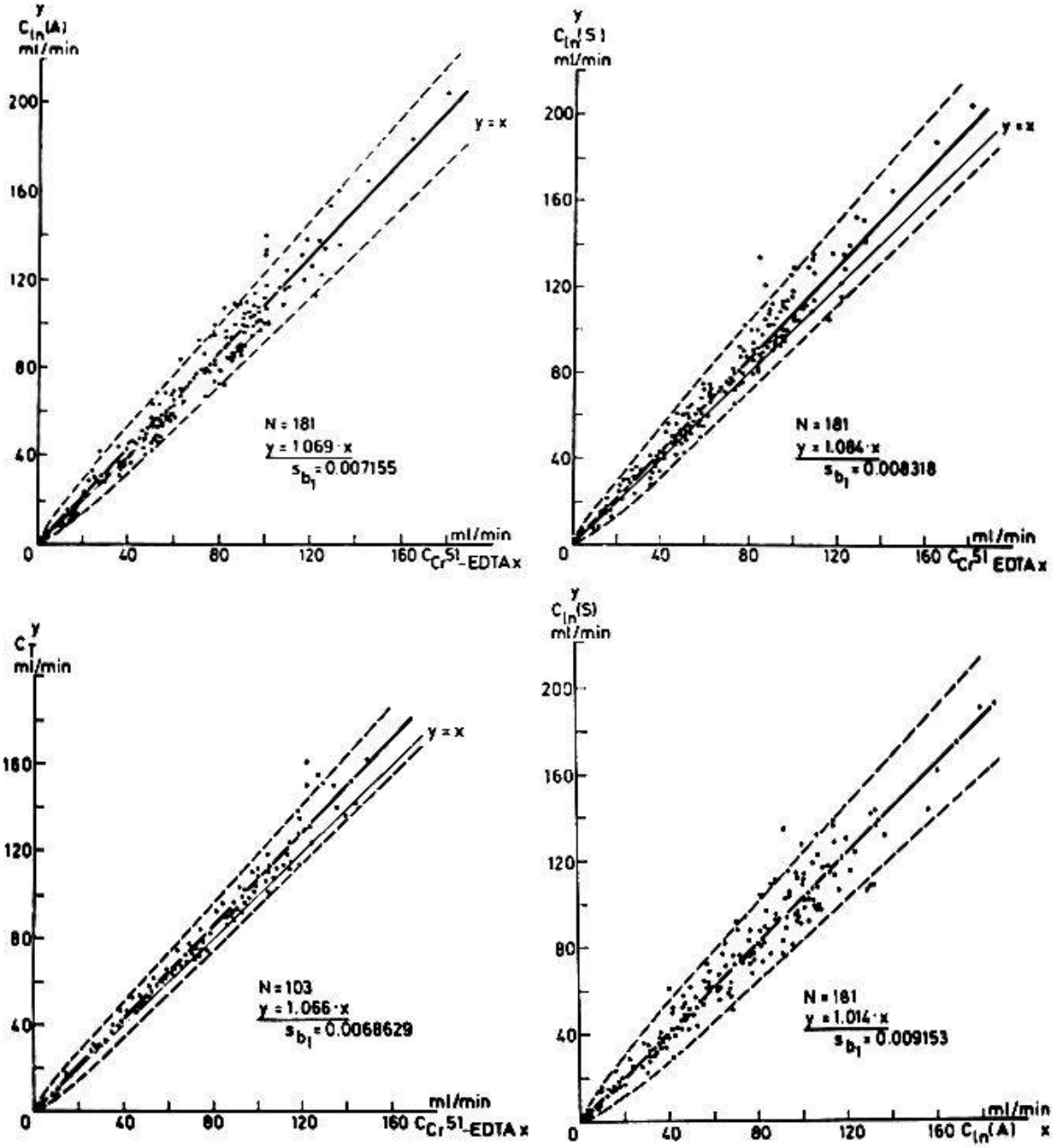

Abb. 1. Synoptische Zusammenstellung der simultanen Untersuchungen der Standardclearances von Inulin, bestimmt mit der Anthronmethode [$C_{In}(A)$] und mit der Resorzinolmethode [$C_{In}(S)$], der Na-Thiosulfat-Clearance (C_T) und der Clearance von Cr^{51}-EDTA ($C_{Cr^{51}EDTA}$). Die Regressionsgleichungen sind in den Abbildungen festgehalten. Die Regressionskoeffiziente sind alle signifikant von y = x verschieden. Im rechten unteren Abschnitt sind die beiden Inulinbestimmungsmethoden gegeneinander aufgetragen. Die Inulinbestimmung mit Resorzinol ergibt etwas erhöhte Werte, obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant ist [32].

Routinegebrauch empfohlen werden. Mit der von uns verwendeten Dosis von 30 μCi für die Priming- und 15 μCi für die Sustaining-Infusion ist die Strahlenbelastung für den Patienten gering. Sie liegt in der Grössenordnung von 5 mRad für die nierengesunden Patienten und bei einem Bruchteil davon für den Gesamtkörper. Für Details sei auf die Originalarbeit verwiesen [32].

2. *Radioaktive Ersatzindikatoren zur Bestimmung der renalen Plasmadurchströmung*

Nach Möglichkeit wird man ein radioaktives Isotop verwenden, das eine simultane Bestimmung mit den besprochenen glomerulären Ersatzindikatoren gestattet. I^{125} bietet sich als gute Lösung an, da eine spektrometrische Differenzierung gegen Cr^{51} bzw. I^{131} sehr leicht möglich ist. Da sich aber weder I^{125} noch ein anderes γ-Strahlen emittierendes Isotop in Natriumparaaminohippurat (PAH) einbauen lässt, griff man auf das chemisch verwandte Natrium-orthohippurat (OIH) und ein jodiertes Röntgenkontrastmittel, das Diodrast (Jodopyrazet) JPT zurück. Die Brauchbarkeit dieser Alternativen schien aus den Arbeiten von SMITH u. Mitarb. [29], die über praktisch identische Clearancewerte von JPT, PAH und OJH bei Tier und Mensch berichteten, gegeben. Vergleichende simultane Untersuchungen mit der Clearance von PAH ergaben aber enttäuschende Resultate. So fanden BLOCK u. Mitarb. [2a] im simultanen Vergleich eine 20–25% geringere JPT-(I^{131})-Clearance. Ähnliche Resultate erhielten MAHER u. Mitarb. in einer ersten Untersuchungsreihe [16] mit einer Regressionsgleichung von

$$C_{PAH} = 1{,}31 \cdot C_{JPT}(I^{131})$$

und in einer zweiten Versuchsreihe [17]

$$C_{PAH} = 1{,}263 \cdot C_{JPT}(I^{131}) + 25{,}881$$

Ebenso enttäuschend waren die vergleichenden Untersuchungen mit OIH, I^{131} oder I^{125}. SCHWARZ u. Mitarb. [27] fanden einen C_{OIH}/C_{PAH}-Quotienten von 0,81, BURBANK u. Mitarb. [3] einen solchen von 0,87 und TAUXE u. Mitarb. [30] den Wert von 0,88. RAM u. Mitarb. [21] errechneten aus ihren Daten die Regressionsgleichung

$$C_{PAH} = 1{,}14 \cdot C_{OIH}(I^{125}) - 3{,}24$$

MAHER u. Mitarb. [16] eine solche von

$$C_{PAH} = 1{,}22 \cdot C_{OIH}(I^{125})$$

und in einer zweiten Serie [17]

$$C_{PAH} = 1{,}255 \cdot C_{OIH}(I^{125}) - 16{,}45$$

Da für die Ersatzindikatoren eine «Tracer»-Dosis verwendet wurde, machte man die Bindung an Plasmaeiweiss für die Diskrepanz verantwortlich. Tatsächlich fanden später MAHER u. Mitarb. [17] nach Ultrafiltration 75–93% freies PAH, 58–71% freies JPT (I^{131}) und nur 30–36% freies OIH (I^{125}). Da BLOCK u. Mitarb. [2a] zeigen konnten, dass mit zunehmender JPT-Konzentration die Plasmaeiweissbindung abnimmt – Befunde, die später von MAHER u. Mitarb. [17] auch für OIH (I^{125}) mit Humanalbumin in vitro bestätigt wurden –, hoffte man durch Zugabe von inaktivem JPT («Carrier») die Clearance von JPT zu erhöhen. Der Quotient C_{JPT}/C_{PAH} stieg auf 1,02 (JPT-Plasmakonzentration ca. 0,5 mg%) mit dem Bereich 0,95–1,2 [7].

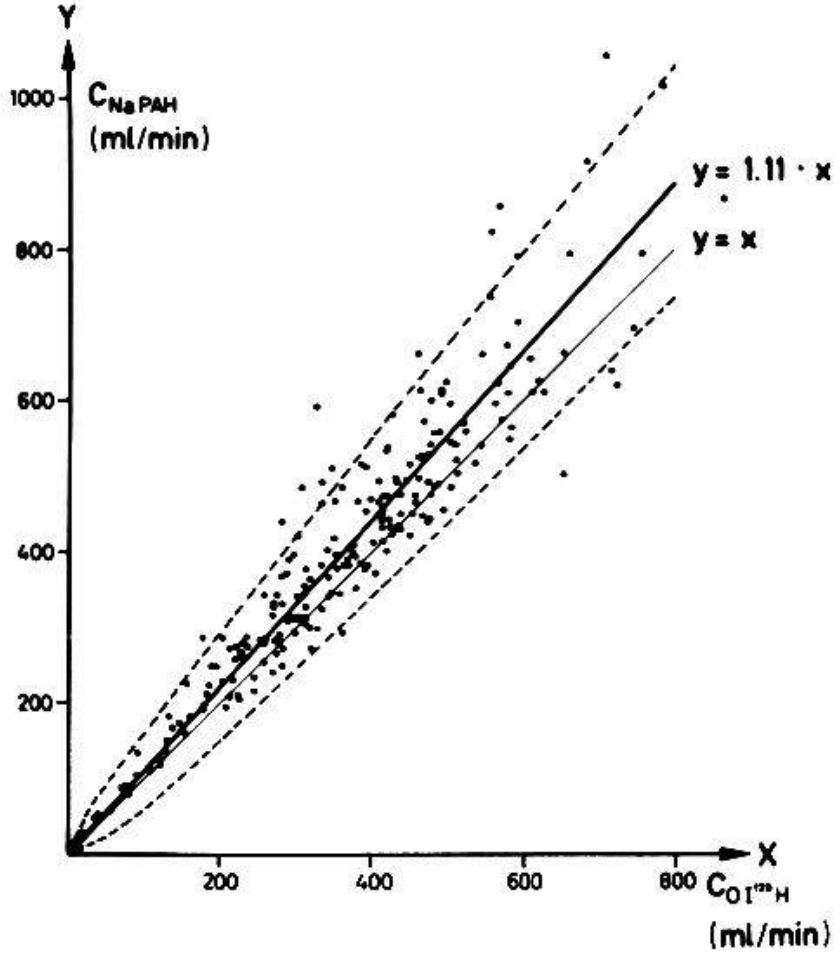

Abb. 2. Simultane vergleichende Standardclearances von Na-Paraaminohippurat und von Ortho-jodo(I^{125})hippurat ($OI^{125}H$). Der Regressionskoeffizient ist signifikant verschieden von Null [33]. $OI^{125}H$ wurde hier in einer «Tracer»-Dosis verwendet.

Unter Benützung derselben «Carrier»-Dosis von JPT kamen MAHER u. Mitarb. [17] auf die Regressionsgleichung

$$C_{PAH} = 1{,}075 \cdot C_{JPT} + 3{,}756$$

was einer deutlichen Verbesserung der JPT-Clearance entspricht. Beide Autorengruppen gingen in diesen simultanen vergleichenden Clearanceuntersuchungen stillschweigend von der Annahme aus, dass die erreichte Plasmakonzentration von Diodrast den renalen Transport von PAH nicht beeinflusse. Dies ist, wie wir aus den Arbeiten von SMITH u. Mitarb. [29] wissen, nicht unbedingt der Fall, da mit steigender JPT-Plasma-Konzentration die Extraktion von PAH reduziert wird. Es wäre also theoretisch denkbar, dass die Annäherung der Clearancequotienten C_{JPT}/C_{PAH} an 1,0 nicht nur auf eine Zunahme der JPT-Clearance, sondern auch auf eine Abnahme der PAH-Clearance zurückzuführen ist. Die Beeinflussung der OIH-Clearance durch OIH-Carrier ist nicht klar [16, 17]. Wir haben deshalb bei einem grossen Krankenkollektiv (111 Patienten mit 222 Clearanceperioden) simultan die Standardclearances von PAH und OIH (I^{125}) untersucht [33]. Die Regressionsgleichung lautet

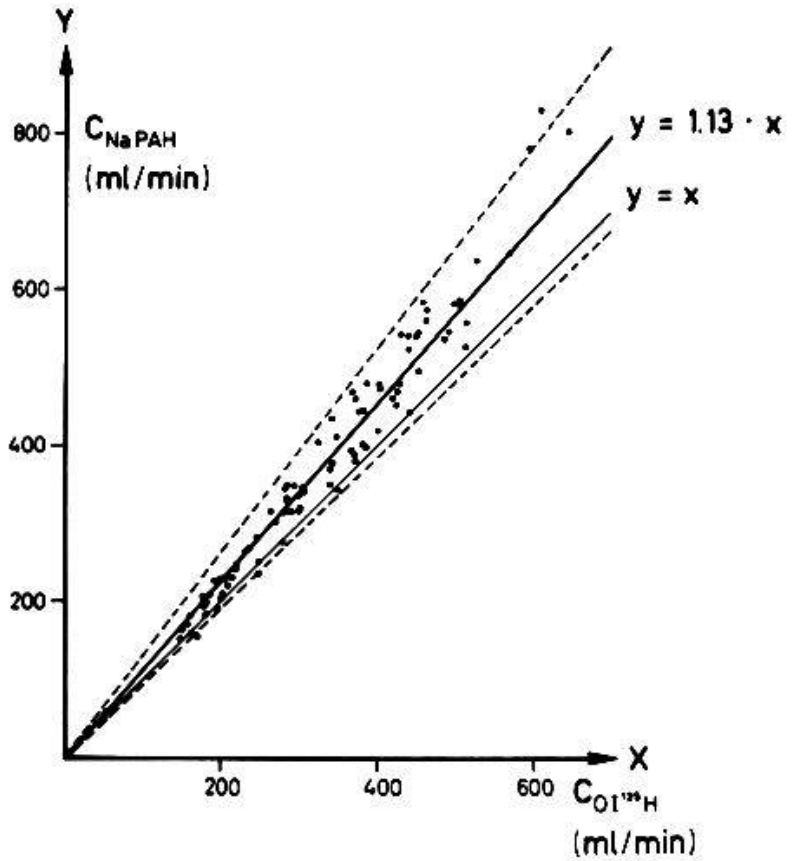

Abb. 3. Simultane Standardclearances von Na-PAH und $OI^{125}H$, wobei durch Zugabe von inaktivem OIH (Carrier) dieselben Plasmakonzentrationen von OIH angestrebt wurden wie für Na-PAH. Der Regressionskoeffizient ist signifikant von Null verschieden [33].

$$C_{PAH} = 1{,}114 \cdot C_{OIH}$$

Obwohl die Korrelation gemessen an der sehr kleinen Standardabweichung des Regressionskoeffizienten ($s_b = 0{,}0108$) sehr gut ausfällt, imponiert die starke Streuung der Beobachtung (Abb. 2). Da diese Untersuchungen mit einer «Tracer»-Dosis von OIH durchgeführt wurden, versuchten wir in einer zweiten Serie von 47 Patienten (insgesamt 93 Clearanceperioden) durch Beigabe von «Carrier» OIH die gleiche OIH-Plasma-Konzentration wie für PAH (ca. 2 mg%) zu erreichen. Trotzdem blieb die Clearance von OIH wiederum deutlich und signifikant unter derjenigen von PAH; die Regressionsgleichung lautet in diesem Kollektiv

$$C_{PAH} = 1{,}13 \cdot C_{OIH}$$

Wie Abb. 3 zeigt, ist die Streuung der Beobachtungen in diesem Kollektiv wesentlich geringer. Die Deutung dieser Befunde ist nicht ganz einfach. Entweder nimmt die Eiweissbindung von OIH mit zunehmender Plasmakonzentration zu, was aus den Befunden von Block [2a] und Maher [17] nicht sehr wahrscheinlich ist, oder es besteht trotz der chemischen Verwandtschaft der beiden Indikatoren ein anderer renaler Ausscheidungsmechanismus für OIH. Wir untersuchten deshalb in einem weiteren Teilexperiment bei 6 gesunden Probanden unter Standardclearancebedingungen die renale Extrak-

Tabelle 1

Renale Extraktion von $OI^{125}H$ vor und nach Na-PAH-Infusion. Die Extraktionen von Na-PAH (E_{PAH}) und von $OI^{125}H$ nach Na-PAH-Infusion sind simultan bestimmt worden. Die statistische Analyse (Paar-Differenz-Test) zeigt, dass die $E_{OI^{125}H}$ hochsignifikant tiefer liegt als diejenige von Na-PAH. Die $E_{OI^{125}H}$ (Tracer-Dosis) sinkt unter Na-PAH-Infusion signifikant ab [33]

Explorand	$E_{OI^{125}H}$ vor Na-PAH-Infusion	$E_{OI^{125}H}$ nach Na-PAH-Infusion	E_{PAH}
G. M.	0,649	0,593	–
	0,646	0,581	–
B. H.	0,866	0,841	–
	0,856	0,834	–
M. F.	0,695	0,670	0,929
	0,678	0,692	0,910
	0,693	0,668	0,921
J. R.	0,752	0,707	0,925
	0,755	0,731	0,931
	0,747	0,686	0,884
S. P.	0,777	0,700	0,873
	0,783	0,699	0,855
	0,771	0,699	0,858
S. J.	0,732	0,716	0,922
	0,723	0,706	0,914
	0,730	0,709	0,913
$\bar{X}$	0,743	0,702	0,903
η	16	12	
$\bar{X}_D$ (%)	3,91	20,59	
$S\bar{x}_D$	0,69	0,85	
t	5,66	24,2	
p	$<0{,}001$	$\ll 0{,}001$	

tion von OIH (E_{OIH}) vor und während einer gleichzeitigen Bestimmung der renalen Extraktion von PAH (E_{PAH}). Die in Tabelle 1 zusammengefassten Resultate zeigen nun eindeutig, dass E_{OIH} kleiner ist ($p \ll 1‰$) als diejenige von PAH [33]. Unsere Werte für E_{OIH} (I^{125}) stimmen gut mit denjenigen von Dürr u. Mitarb. [5] überein, die im Mittel ebenfalls einen Wert von 0,74 fanden. Die hier gefundenen Werte für E_{PAH} sind mit den von Reubi früher gefundenen Werten von 0,914 [23] im Einklang. Dem geringen, jedoch statistisch signifikanten Unterschied zwischen $E_{OJ^{125}H}$ vor und nach PAH-Infusion möchten wir keine grosse praktische Bedeutung beimessen. Immerhin muss dieser Unterschied als Hinweis auf eine mögliche Interferenz zwi-

schen PAH und OIH-Transport aufgefasst werden [33]. Eine definitive Aussage kann sicher erst auf Grund umfangreicher Untersuchungen gemacht werden.

Die wesentlich tiefere E_{OIH} hat wichtige Folgen, wie die folgenden Überlegungen zeigen. Die Bestimmung des renalen Plasmaflusses (RPF) erfolgt nach der Fickschen Formel

$$RPF = \frac{U_x \cdot V}{P_x - RV_x} \qquad (1)$$

wobei U_x der Urinkonzentration, P_x der Plasmakonzentration und RV_x der Konzentration des Indikators im Nierenvenenblut entspricht. Streng genommen wird die Ficksche Formel nur für eine hypothetische Substanz x, die in einem einzigen Durchgang durch die Niere vollständig extrahiert wird ($RV_x = 0$), zur Clearanceformel

$$C = \frac{U_x \cdot V}{P_x} \qquad (2)$$

Auch PAH befriedigt nur in erster Annäherung diese Bedingungen, da ja die renale Extraktion nicht 100, sondern nur rund 91% beträgt [22, 23]. OIH, dessen Extraktion bei rund 74% liegt [5, 33], wird demzufolge den renalen Plasmafluss, falls die Clearanceformel benützt wird, um 26% unterschätzen. Die C_{OIH} kann nicht mehr als ein verbindliches Mass der RPF aufgefasst werden, und der aus der Clearance von OIH berechnete filtrierte Plasmaanteil wird demzufolge auch keine brauchbare Information mehr ergeben.

Substanzen mit einer verschiedenen renalen Extraktion können nicht dieselben Clearances haben, da nach Fick

$$RPF = \frac{C_1}{E_1} = \frac{C_2}{E_2} = \frac{C_x}{E_x} \qquad (3)$$

gilt [22], wobei C_1 und E_1 der Clearance und Extraktion der Substanz 1, und C_2 bzw. E_2 der Clearance und Extraktion der zweiten Substanz entspricht. Aus dieser Formel folgt

$$\frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{C_{OIH}}{E_{OIH}} \qquad (4)$$

und umformuliert

$$C_{PAH} = C_{OIH} \cdot \frac{E_{PAH}}{E_{OIH}} \qquad (5)$$

Wenn wir in diese Formel die von uns gefundenen Werte für E_{PAH} und E_{OIH} [33] einsetzen, lautet die Formel

$$C_{PAH} = 1{,}21 \cdot C_{OIH}$$

Der Korrekturfaktor für die OIH-Clearance wird in dieser Gleichung um 10% grösser als derjenige, den wir aus den vergleichenden Untersuchungen beider Clearances ermittelt haben ($C_{PAH} = 1{,}114 \cdot C_{OIH}$). Vergleichende Untersuchungen der beiden Clearances ergeben also für die OIH-Clearance

einen höheren Wert, als man auf Grund des renalen Transportes von OIH annehmen müsste. Das bedeutet nichts anderes, als dass OIH^{125} bzw. I^{125} nicht allein durch die Niere ausgeschieden wird. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen ebenfalls OBERHAUSEN u. Mitarb. [20], die mit dem Ganzkörperzähler die Plasmaschwundrate von OIH I^{125} aus dem menschlichen Organismus verfolgt haben. Die signifikante Korrelation zwischen C_{PAH}-C_{OIH} scheint durch die C_{OIH} reduzierende Faktoren (geringere E_{OIH}, Plasmaeiweissbindung von OIH!) und die C_{OIH} erhöhende Faktoren (extrarenale «Clearance» von OIH bzw. I^{125}) zustande zu kommen. All diese Befunde veranlassten uns, OIH-I^{125} als Ersatzindikator für PAH abzulehnen, dies um so mehr, als die chemische Bestimmung von PAH relativ einfach ist.

Clearanceähnliche Verfahren mit radioaktiven Indikatoren

Seit gut 25 Jahren wurde immer wieder versucht, aus der Plasmaschwundrate eines Indikators die renalen Clearances zu bestimmen, um den für die Standardclearancetechnik notwendigen Blasenkatheterismus zu umgehen. Der Aufwand zur chemischen Bestimmung der Indikatoren stand aber in keinem Verhältnis zum beschränkten Aussagewert dieser Clearances, so dass diese Methoden als für die Routine nicht brauchbar abgetan wurden. Die Leichtigkeit, mit der radioaktive Indikatoren bestimmt werden können, hat diesen clearanceähnlichen Verfahren in den letzten Jahren wieder starken Aufschwung verliehen. Theoretisch lässt sich aus dem Plasmaschwund eines in Form einer Stossinjektion («single injection») applizierten und nur renal ausgeschiedenen Indikators die Clearance dieses Indikators aus der Halbwertzeit und dem Verteilungsvolumen berechnen [2, 23, 31]. Formal ausgedrückt gilt

$$C\ (\mathrm{ml/min}) = k\ (\mathrm{min}^{-1}) \cdot VV\ (\mathrm{ml}) \qquad (6)$$

wobei

$$k = \frac{\ln 2}{T\frac{1}{2}}$$

und

$$VV = \frac{I\ (\mathrm{mg\ oder\ cpm})}{a_o\ (\mathrm{mg\ oder\ cpm/ml})}$$

In diesen Gleichungen bedeuten: C = Clearance
$T\frac{1}{2}$ = Halbwertzeit
VV = Verteilungsvolumen
I = injizierte Menge des Indikators
a_o = virtuelle Plasmakonzentration zur Zeit T = Null

Eingesetzt in Gleichung 6 entsteht die Formel

$$C = \frac{0{,}693 \cdot I}{a_o\ T\frac{1}{2}} \qquad (7)$$

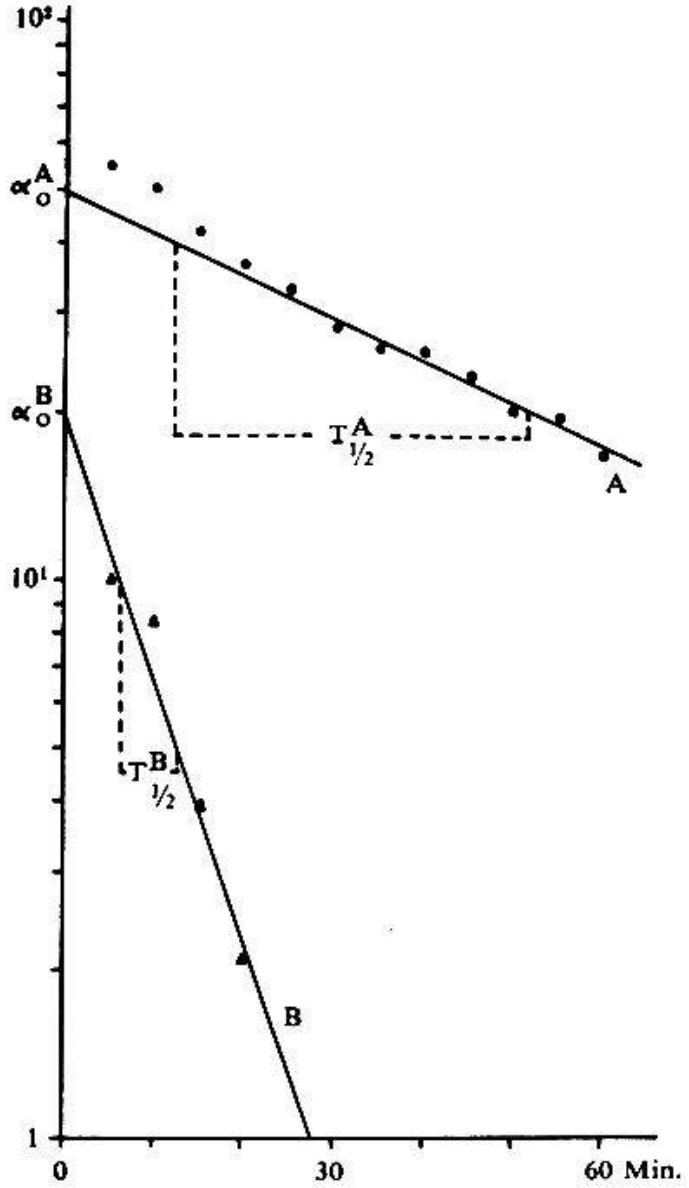

Abb. 4. Schema der Berechnung der Stossinjektionsclearance («Single-injection»-Technik). Einzelheiten s. Text (nach Reubi [23]).

Die praktische Durchführung sieht die intravenöse Injektion des Indikators vor. Danach werden in kürzeren Abständen aus einer peripheren Vene verschiedene Blutproben entnommen. Die darin enthaltene Indikatorkonzentration oder Radioaktivität wird auf semilogarithmisches Papier als Funktion der Zeit eingetragen. Nach Durchmischung in den Verteilungsräumen erfolgt der Abfall der Plasmakonzentration des Indikators exponentiell. Auf dem semilogarithmischen Papier kann in dieser Phase eine Gerade durch die gemessenen Plasmakonzentrationen gelegt werden und bis zur Zeit T_0 verlängert werden. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Y-Achse ergibt die hypothetische Konzentration des Indikators bei unmittelbarer Durchmischung (α_o). Die Halbwertzeit kann, wie dies in Abb. 4 gezeigt wird, sehr einfach bestimmt werden. Diese Technik wurde sowohl zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates wie der effektiven Plasmadurchströmung empfohlen.

Vergleichende Untersuchungen mit den Standardclearances wurden meist an einem kleinen Krankengut mit den in den vorangegangenen Kapiteln besprochenen radioaktiven Ersatzindikatoren durchgeführt [Übersicht bei 23 und 31]. Wenn auch verschiedene Autoren brauchbare Korrelationen mit den Standardclearances errechneten, zeigt es sich doch, dass die Stossinjektionsclearance (Clearance am fallenden Plasmaspiegel) zu hohe Clearancewerte ergibt. Wenn man noch berücksichtigt, dass die radioaktiven Ersatzindikatoren, wie wir es für Cr^{51}-EDTA und OIH (I^{125}) gezeigt haben (Abb. 1 bis 3) um 7 bzw. 11% tiefere Clearances als die Standardindikatoren haben, muss man doch an der Brauchbarkeit der «Single-injection»-Technik zweifeln. Gegen die verschiedenen, vereinfachenden Annahmen, die für die «Single-injection»-Technik gemacht werden müssen, lassen sich eine Reihe von Argumenten ins Feld führen, die letzten Endes für die beobachtete Diskrepanz zu den Standardclearances verantwortlich sind. Erstens verteilen sich die verwendeten Indikatoren nicht nur im vaskulären, sondern auch im extravaskulären Raum. Das Verteilungsvolumen des Indikators kann nur dann aus einer Blutprobe zuverlässig bestimmt werden, wenn man annimmt, dass der Indikator auch im extravaskulären Raum in gleicher Konzentration verteilt ist. Auch wenn die Verteilungskonstante einen sehr hohen Wert aufweist und damit eine Äquilibrierung rasch erfolgt, wird durch die Elimination des Indikators stets ein Gefälle zwischen extravaskulärem und vaskulärem Raum vorhanden und die Indikatorkonzentration im Plasma geringer als im extravaskulären Raum sein. Die inhomogene Verteilung des Indikators wird demzufolge zu einer Überschätzung des Verteilungsvolumens und so zu einer Überschätzung der Clearance führen. Diese Überschätzung des Verteilungsvolumens wird vor allem dann extrem, wenn die Verteilungskonstante klein und die Eliminationskonstante gross ist. Zweitens erfolgt der Abfall der Indikatorkonzentration im Plasma nur dann einfach logarithmisch, wenn Verteilungskonstante und Eliminationskonstante in einem gewissen Grössenverhältnis zueinander stehen. Da die Eliminationskonstante aber eine Funktion der glomerulären Filtration oder der renalen Plasmadurchströmung ist und somit beim Gesunden einen ganz anderen Wert aufweist als bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, gehorcht der Abfall der Plasmaindikatorkonzentration nur in einem bestimmten Bereich einer einfachen exponentiellen Funktion. Dadurch wird die Bestimmung der Geraden A (s. Abb. 4) und damit die Festlegung von α_o schwierig und willkürlich. Diese Unsicherheit wirkt sich, wie aus Abb. 4 leicht ersehen werden kann, auch auf die Bestimmung der Halbwertzeit aus.

Eine Verbesserung der «Single-injection»-Methode kann mit Hilfe des SAPIRSTEINschen Modells [24] erreicht werden. Die Plasmaschwundkurve wird dabei graphisch in zwei Einzelkomponenten zerlegt. Zuerst wird, wie oben beschrieben, eine Gerade durch den einfach exponentiellen Teil der Plasmaschwundkurve gelegt (Gerade A, Abb. 4). Die sich ergebenden Unterschiede dieser Geraden zum ersten, multiexponentiell verlaufenden Teil der Plasmaschwundkurve werden Punkt für Punkt in das semilogarithmi-

sche Koordinatensystem eingetragen, und es wird durch diesen Punkt eine neue Gerade (Gerade B in Abb. 4) mit dem Schnittpunkt B auf der Y-Achse gezogen. Für beide Geraden können nur α_o und $T\frac{1}{2}$ abgelesen werden. Die Clearance nach dem SAPIRSTEINschen Modell wird folgendermassen berechnet:

$$C = \frac{0{,}693 \cdot I}{\alpha_o^A \cdot {}^{A}_{T^1/_2} + \alpha_o^B \cdot {}^{B}_{T^1/_2}} \qquad (8)$$

Der Nenner der Gleichung 8 ist um den Betrag $\alpha_o^B \cdot {}^{B}_{T^1/_2}$ grösser und die nach diesem Modell berechneten Clearances müssen kleiner werden. Tatsächlich schneidet die SAPIRSTEINsche Methode in vergleichenden Untersuchungen mit der Standardclearancetechnik etwas besser ab. Die von TRUNIGER u. Mitarb. [31] gefundene Regressionsgleichung

$$C_{PAH} = 1{,}085 \cdot C_{OIH} - 4{,}02$$

liegt nahe an der von uns für die Standardclearance von OIH gefundenen. Für Cr^{51}-EDTA besteht mit der «Single-injection»-Technik aber wieder ein grosser Unterschied zur Standardclearance von Cr^{51}-EDTA. Die von denselben Autoren [31] berechnete Regressionsgleichung lautet

$$C_{In} = 0{,}863 \cdot C_{Cr^{51}\text{-}EDTA} + 4{,}2$$

was auf der Basis unserer Resultate eine Überschätzung der Cr^{51}-EDTA-Clearance von 21% ausmacht (s. Abb. 1). Diese Diskrepanz stellt auch die Brauchbarkeit des SAPIRSTEINschen Modells für die «Single-injection»-Technik von Cr^{51}-EDTA ernsthaft in Frage.

Seit kurzem wird versucht, die «Single-injection»-Technik dadurch zu vereinfachen, dass man durch externe Messung der Radioaktivität und mit nur einer einzigen Blutentnahme den Schwund des Indikators aus dem Plasma bestimmt. Die Radioaktivität kann entweder mit einem über dem Herzen kollimierten NaI-Kristall oder mit dem Ganzkörperzähler gemessen werden, wobei im letzten Fall die Aktivität in den Nieren und den ableitenden Harnwegen durch Bleiabschirmungen weggeblendet werden muss [20, 21]. Abb. 5 zeigt, dass mit dieser vereinfachten Technik praktisch dieselben Resultate erzielt werden können wie mit wiederholten Blutentnahmen. Hinsichtlich Aussagekraft der Resultate müssen dieselben Einschränkungen, wie wir sie für die «single injection» gemacht haben, gelten.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass mit kritischer Betrachtung radioaktive Indikatoren nicht die erwartete Vereinfachung der renalen Clearances gebracht haben. Dies gilt auch für die Standardclearancetechnik, wo Cr^{51}-EDTA Inulin zwar nicht 100%ig befriedigend, aber doch für den Routinegebrauch tragbar zu ersetzen vermag. Ein befriedigender Ersatz für Na-PAH konnte bis heute nicht gefunden werden. Den vereinfachten Clearance-Verfahren («Single-injection»-Technik) haftet auch bei Benützung des verbesserten SAPIRSTEINschen Modells nach wie vor der seit langem bekannte Makel der Ungenauigkeit an. Dem Benützer dieser Methode müssen diese Einschränkungen gegenwärtig sein.

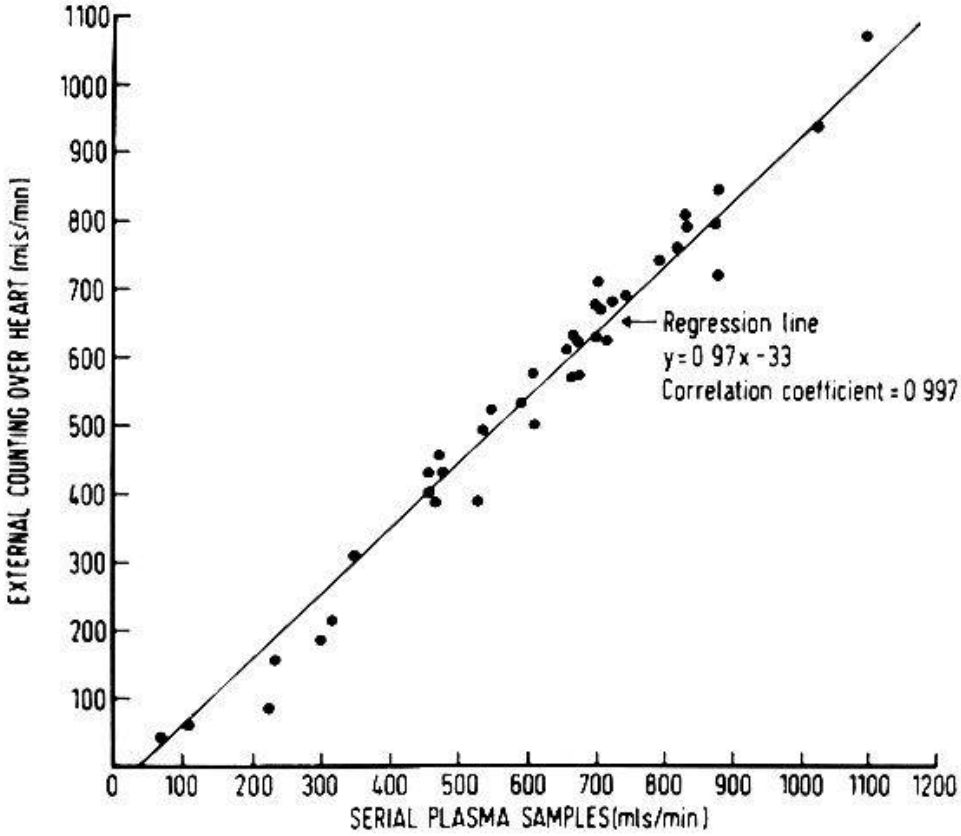

Abb. 5. Vergleichende Resultate der $OI^{125}H$-Clearance, bestimmt mit wiederholten Plasmaaktivitätsbestimmung und externer Aktivitätsbestimmung über dem Herzen. Es besteht eine sehr gute Übereinstimmung der Werte, ersichtlich am sehr hohen Korrelationskoeffizienten. Nach RAM u. Mitarb. [21].

Zusammenfassung

Die einfache Bestimmung der Radioaktivität γ-Strahlen emittierender Isotopen hat dazu geführt, dass zur Bestimmung der renalen Clearances anstelle der kompliziert zu bestimmenden Standardindikatoren für die glomeruläre Filtration und die renale Plasmadurchströmung radioaktive Indikatoren verwendet wurden. Da die Inkorporation eines radioaktiven Isotops in die Standardindikatoren (Inulin und Natrium-paraaminohippurat) praktisch nicht durchzuführen ist, wurden chemisch andersgeartete Indikatoren gesucht. Die mit I^{131} oder I^{125} markierten Röntgenkontrastmittel (Natriumdiatrizoat und Natrium-jodthalamat) schienen sich auf Grund erster Versuche zu bewähren. Berücksichtigt man die Bindung dieser Substanzen an Plasmaeiweiss, liegen die Clearances deutlich über denjenigen von Inulin, was für eine zusätzliche tubuläre Sekretion spricht. Damit vermögen diese Ersatzindikatoren den Anforderungen an einen glomerulären Indikator nicht zu genügen. Cr^{51}-EDTA scheint sich in den vergangenen Jahren als ein brauchbarer Ersatz für Inulin herauskristallisiert zu haben. Umfangreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Clearance von Cr^{51}-EDTA rund 7% unter derjenigen von Inulin liegt. Die Clearance von Cr^{51}-EDTA muss deshalb mit dem Korrekturfaktor von 1,07 multipliziert werden. Ungelöst

scheint das Problem des Ersatzindikators für Na-PAH; die Clearancewerte von mit I^{131} oder I^{125} markiertem Diodrast (Jodopyrazet) oder von Natrium-orthojodohippurat liegen je nach Autor 11–31% unter derjenigen von Na-PAH. Neuere Resultate ergeben ausserdem, dass Natrium-orthojodohippurat einen anderen renalen Ausscheidungsmechanismus hat als Na-PAH. Die Extraktion von Natrium-orthojodohippurat ist rund 16% geringer als diejenige von Natrium-paraaminohippurat. Dieser Indikator besitzt demzufolge die theoretischen Voraussetzungen, die die Ficksche Methode zur Bestimmung der renalen Plasmadurchströmung verlangt, nicht.

Die genannten Einschränkungen der heute vorhandenen radioaktiven Ersatzindikatoren haben auch Geltung für clearanceähnliche Verfahren, wie z. B. die «Single-injection»-Technik. Die mit dieser Technik erhaltenen Clearanceresultate halten einer kritischen Betrachtung nicht stand. Die mit dem differenzierteren SAPIRSTEINschen Modell bisweilen beobachtete gute Korrelation mit der Standardclearancetechnik scheint darauf zurückzuführen zu sein, dass die «Single-injection»-Technik die Clearance eines Indikators überschätzt und der Ersatzindikator die effektive Clearance des Standardindikators unterschätzt. Weiteren Vereinfachungen der «Single-injection»-Technik mit externer Zählung der Radioaktivität der verwendeten Indikatoren haftet der Makel der «Single-injection»-Technik ebenfalls an.

Résumé

C'est parce qu'il est relativement simple de déterminer la radioactivité d'isotopes émettant des rayons γ qu'on s'est mis à utiliser des indicateurs radioactifs pour déterminer la clearance rénale à la place d'indicateurs standard de manipulation compliquée, pour déterminer la filtration glomérulaire et le passage du plasma à travers le rein. L'adjonction d'un isotope radioactif dans un indicateur standard (tel que l'inuline ou le paraaminohippurate de sodium) étant pratiquement irréalisable, il a été nécessaire de trouver d'autres indicateurs de constitution chimique différente. Les substances de contraste pour la radiologie marquées à l'I^{131} ou à l'I^{125} (tels que le diatrizoate de sodium ou le thalamate jodé de sodium) ont paru convenir lors de premiers essais. Si l'on tient compte de la fixation de ces substances sur l'albumine du plasma, les valeurs de clearance sont nettement plus élevées que celles de l'inuline, ce qui semble indiquer une sécrétion tubulaire supplémentaire. Ces indicateurs de remplacement ne conviennent par conséquent pas comme indicateurs de la fonction glomérulaire. Au cours de ces dernières années, il semble que le Cr^{51}-EDTA puisse être un remplaçant de l'inuline. Des travaux étendus ont montré que la clearance du Cr^{51}-EDTA est de 7% inférieure à celle de l'inuline; il faut par conséquent multiplier la valeur de clearance du Cr^{51}-EDTA par un facteur de correction de 1,07. Quant au problème de trouver un indicateur apte à remplacer le Na-PAH, il n'est pas encore résolu; les valeurs de clearance du Diodrast (Jodopyrazet) marqué à l'I^{131} ou I^{125} ou de l'orthohippurate de sodium sont, selon les

auteurs, 11–31% en dessous de celles du Na-PAH. De nouveaux résultats ont en outre montré que le mécanisme d'élimination rénale de l'orthohippurate de sodium est différent de celui du Na-PAH; cette élimination est d'autre part 16% plus faible que celle du paraaminohippurate de sodium. Par conséquent cet indicateur ne présente pas les qualités requises pour déterminer le flux plasmatique rénal selon la méthode de Fick.

Les restrictions précitées faites pour les indicateurs de remplacement radioactifs sont aussi valables pour des méthodes semblables à celles de la clearance, comme par exemple la technique «single injection». Les résultats de clearance obtenus avec cette méthode ne résistent pas à la critique. La bonne corrélation qu'on a observée quelquefois dans la méthode modifiée selon Sapirstein avec la technique classique de clearance semble être due d'une part au fait que la «single injection» technique surestime la clearance d'un indicateur, d'autre part parce que l'indicateur de remplacement sous-estime la clearance effective de l'indicateur standard. D'autres simplifications de la technique «single injection» avec comptage extérieur de la radioactivité de l'indicateur utilisé n'en gardent pas moins les désavantages de la technique «single injection».

Riassunto

La facile determinazione della radioattività degli isotopi emettenti raggi γ ebbe come conseguenza che, per la determinazione della clearance renale, invece di servirsi degli indicatori standard, complicati da calcolare, si adoperò per la filtrazione glomerulare e per la corrente plasmatica renale degli indicatori radioattivi. Dato che l'incorporazione di un isotopo radioattivo negli indicatori standard (inulina e paraaminoippurato di sodio) praticamente non è possibile, si cercano indicatori di natura chimica differente. Sulla base dei primi esperimenti sembrava che le sostanze di contrasto (diatrizoato di sodio e iodiotalamato di sodio), marcate con I^{131} o I^{125}, fossero adatte a tale scopo. Se si tiene conto dell'affinità di queste sostanze per la plasmalbumina, i risultati delle clearance sono nettamente al disopra di quelli dell'inulina, ciò che parla per una secrezione tubolare supplementare. Per queste ragioni gli indicatori di riserva sopracitati, in quanto indicatori glomerulari, sono insufficienti. Negli ultimi anni sembra che con il Cr^{51}-EDTA si sia trovata una sostanza in grado di sostituire convenientemente l'inulina. Ricerche approfondite hanno dimostrato che la clearance del Cr^{51}-EDTA è del 7% inferiore circa di quella dell'inulina. La clearance del Cr^{51}-EDTA deve perciò essere moltiplicata con il fattore di correlazione di 1,07. Il problema di un indicatore di riserva per il Na-PAH sembra essere rimasto insoluto; i valori clearance ottenuti con il diodrast marcato al I^{131} o al I^{125} (iodopyrazet) o con l'ortoiodioippurato di sodio sono, a secondo degli autori, inferiori di 11–31% di quelli del Na-PAH. In più, i risultati recenti parlano in favore di un meccanismo d'escrezione renale differente per quanto riguarda l'ortoiodioippurato di sodio e il Na-PAH. L'estrazione

dell'ortoiodioippurato di sodio è di circa 16% inferiore di quello del para-aminoippurato di sodio. Di conseguenza questo indicatore non possiede le premesse teoretiche richieste dalla legge di Fick per la determinazione della corrente plasmatica renale.

Le limitazioni citate sopra e che riguardano gli indicatori radioattivi di riserva a nostra disposizione sono valevoli anche per tecniche simili a quella clearance come per esempio la tecnica detta di «single injection». I risultati clearance ottenuti con questa tecnica non resistono ad un esame critico. La buona correlazione ottenuta fra il modello più differenziato di Sapirstein e la tecnica clearance standard sembra essere dovuta al fatto che la tecnica della «single injection» supervaluta la clearance di un indicatore e che l'indicatore di riserva sottovaluta la clearance effettiva dell'indicatore standard. Le semplificazioni ulteriori della tecnica della «single injection» mediante conteggio esterno della radioattività degli indicatori adoperati presentano gli stessi difetti della tecnica della «single injection».

Summary

The simple determination of the radio-active γ-rays of radiating isotopes has led to the use of radio-active indicators for the determination of renal clearances in place of the complicated standard indicators for the glomerulary filtration and renal plasma perfusion. Since the incorporation of a radio-active isotope in the standard indicators (inulin and sodium para-amino-hippurate) is practically not feasable, indicators of other chemical nature are being sought. The roentgen-contrast substance marked with I^{131} or I^{125} (sodium diatrizoate and sodium iodo-thalmate) seem, in the first tests, to be suitable. If one considers the binding of these substances to plasma protein, the clearances are significantly above those of inulin, which would suggest an additional tubulary secretion. Hereby this substitute indicator would not suffice to meet the demands of a glomerulary indicator. Cr^{51}-EDTA seems to have emerged in recent years as a useful substitute for inulin. Numerous experiments have shown that the clearance of Cr^{51}-EDTA is about 7% below that of inulin. The clearance of Cr^{51}-EDTA must therefore be corrected by multiplying with 1.07. The problem of substitute indicators for Na-PAH appears to be unsolved; the clearance values of Diodrast (iodo-pyracet) marked with I^{131} and I^{125} or of sodium ortho-iodohippurate are given by different authors as 11 up to 31% under those of Na-PAH. More recent results show that sodium ortho-iodo-hippurate has a different renal secretory mechanism as has Na-PAH. The extraction of sodium ortho-iodo-hippurate is about 16% lower than that of sodium para-amino-hippurate. This indicator, therefore, does not possess the theoretical properties required by the determination of renal perfusion by the Fick method.

The limitations mentioned of the radio-active substitute indicators at present available also apply to the clearance-like processes such as the «single injection» technique. The clearance results obtained with this tech-

nique do not stand critical examination. The good correlation observed as yet with the differentiated Sapirstein model with the standard clearance technique appears to be due to the over-estimating of the «single injection» technique values of the clearance of an indicator, and the under-estimating of the substitute indicator values of the effective clearance of the standard indicator. Further simplifications of the «single injection» technique with external counting of the radio-activity of the indicators used are prevented by the deficiencies of the «single injection» technique.

1. Anderson C. F., Sawyer T. K. und Cutler R. E.: Iothalamate sodium I^{125} vs cyanocobalamine Co^{57} as a measure of glomerular filtration rate in man. J. Amer. med. Ass. *204*, 653 (1968).
2. Blaufox M. D. und Merrill J. P.: Simplified hippuran clearance. Nephron *3*, 274 (1966).

2a. Block J. B. und Burrows B. A.: Influence of serumprotein binding on renal clearances of I^{131}-labelled diodrast. J. Lab. clin. Med. *56*, 463 (1960).

3. Burbank M. K., Tauxe W. N., Maher F. T. und Hunt J. G.: Evaluation of radiohippuran for the estimation of renal plasma flow. Proc. Mayo Clin. *36*, 372 (1961).
4. Davidson W. D. und Sackner M. A.: Simplification of the Anthrone method for the determination of inulin in clearance studies. J. Lab. clin. Med. *62*, 351 (1963).
5. Dürr F., Nieth H., Schollmeyer P., Stevis E. und Feine U.: Untersuchungen über die renale Extraktion von Paraaminohippurat und Radiohippuran. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. *71*, 683 (1965).
6. Elwood C. M. und Sigman E. M.: The measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in man by iothalamate I^{125} and iodopyracet-I^{131}. Circulation *36*, 441 (1967).
7. Elwood C. M., Armenia J., Osman D., Morris A. und Sigman E. M.: Measurement of renal plasma flow by Iodopyrazet. J. Amer. med. Ass. *193*, 771 (1965).
8. Favre H. R. und Wing A. J.: Simultaneous ^{51}Cr edetic acid, inulin and endogenous creatinine clearances in 20 patients with renal disease. Brit. med. J. *1968*/I, 84.
9. Forland M., Pullman N., Lavender A. R. und Ayo I.: The renal excretion of EDTA in the dog. J. Pharmacol. exp. Ther. *153*, 42 (1966).
10. Funck-Brentano J. L., Lellouch J. und Leski M.: Nouvelle méthode de mesure de la filtration glomérulaire sans prélèvement d'urine. Mesure de la clearance du DTPA lanthane-140 par enregistrement de la décroissance de la radioactivité recueillie par détection externe. Rev. franç. Et. clin. biol. *12*, 790 (1967).
11. Garnett E. S., Parsons V. und Veall N.: Measurement of glomerular filtration rate in man, using a Cr^{51} edetic acid complex. Lancet *1967*/I, 818.
12. Haas J. P., Prellwitz W. und Wolf R.: Measurement of the glomerular filtration rate using Co^{57} cyanocobalamin in «radioisotopes in the diagnosis of diseases of the kidneys and the urinary tract» (hg. von L. Timmermans und G. Merchie), S. 166. Excerpta medica Foundation, Amsterdam 1969.
13. Heath D. A., Knapp M. S. und Walker W. H. C.: Comparison between inulin and Cr^{51} labelled edetic acid for the measurement of glomerular filtration rate. Lancet *1968*/II, 1110.
14. Hesse L., Ludwig H. und Uthgenannt H.: Untersuchungen mit ^{51}Cr-EDTA zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. Fortschr. Med. *85*, 876 (1967).
15. Foley T. H., Jones N. F. und Clapham W. F.: Renal clearance of Co^{57}-cyanocobalamin: Importance of plasma-protein binding. Lancet *1966*/II, 86.
16. Maher F. T. und Tauxe W. N.: Renal clearances in man of pharmaceuticals containing radioactive iodine. J. Amer. med. Ass. *207*, 97 (1969).

17. Maher F. T., Tauxe W. N., Strong C. G. und Elveback L. R.: Renal clearance in man of pharmaceuticals containing radioactive iodine: Influence of added carrier jodopyracet or o-jodohippurate. Mayo Clin. Proc. *45*, 700 (1970).
18. Maher F. T., Strong C. G. und Elveback L. R.: Renal extraction ratios and plasma-binding studies of radioiodinated o-jodohippurate and jodopyracet and p-aminohippurate in man. Mayo Clin. Proc. *46*, 189 (1971).
19. Materson B. J., Johnson A. E. und Perez-Stable E. C.: Inulin labelled with chromium 51 for determination of glomerular filtration rate. J. Amer. med. Ass. *207*, 94 (1969).
20. Oberhausen E. und Romalm A.: Bestimmung der Nieren-Clearance durch externe Gammastrahlenmessung, in: Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik (hg. von K. Fellinger, G. Hoffmann und R. Höfer), S. 323. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1968.
21. Ram M. D., Evans K. und Chisholm G. D.: Measurement of effective renal plasma flow by the clearance of I^{125}-Hippuran. Lancet *1967*/II, 645.
22. Reubi F. C.: Clearance tests in clinical medicine. C. C. Thomas, Springfield, Ill. 1963.
23. Reubi F.: Nierenkrankheiten. Verlag Huber, Bern/Stuttgart 1970.
24. Sapirstein L. A., Vidt D. C., Mandel M. J. und Hanusek G.: Volume of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. Amer. J. Physiol. *181*, 330 (1955).
25. Schlegel J. U., Smith B. G. und O'Dell R. M.: Estimation of effective renal plasma flow, using I^{131} labelled hippuran. J. appl. Physiol. *17*, 80 (1962).
26. Schreiner G. E.: Determination of inulin by means of resorcinol. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) *74*, 117 (1950).
27. Schwartz F. D. und Madeloff M. S.: The use of radiohippuran in the diagnosis of unilateral renal disease. J. Urol. (Baltimore) *87*, 249 (1962).
28. Sigman E. M., Elwood C. M. und Knox F.: Measurement of glomerular filtration rate in man with Na-iothalamate-I^{131}. J. nucl. Med. *7*, 60 (1966).
29. Smith H. W., Finkelstein N., Alminosa L., Crawford B. und Graber M.: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. clin. Invest. *24*, 388 (1945).
30. Tauxe W. N., Burbank M. K., Maher F. T. und Hunt J. G.: Evaluation of radioionated orthojodohippurate and diatrizoate. Proc. Mayo Clin. *39*, 761 (1964).
31. Truniger B., Donath A. und Kappeler M.: Simplified clearance techniques. Helv. med. Acta *34*, 116 (1968).
32. Vorburger C., Riedwyl H. und Reubi F.: Vergleichende Studien zwischen den renalen Clearances von Na_2-Cr(Cr^{51})-EDTA, Inulin und Natriumthiosulfat beim Menschen. Klin. Wschr. *47*, 415 (1969).
33. Vorburger C., Gurtner J. und Reubi F.: Vergleichende Untersuchungen der renalen Clearances und Extraktion von Natriumparaaminohippurat und Natriumorthojodo(I^{125})hippurat. In Vorbereitung.

Adresse des Autors: PD. Dr. C. Vorburger, Chefarzt der Medizinischen Abteilung, Stadtspital, CH-5400 Baden.